

In vitro simulation modelにおけるpazufloxacinの殺菌効果

山城芳子・中田光人・高畑正裕・福岡義和・保田 隆・渡辺泰雄・成田弘和
富山化学工業株式会社総合研究所*

Pazufloxacin (PZFX) 200mgをヒトに経口投与したときの血中濃度推移を再現したsimulation modelを用い、*Pseudomonas aeruginosa*に対する殺菌効果をofloxacin (OFLX, 200mg経口投与)およびsparfloxacin (SPFX, 300mg経口投与)と比較した。

短時間での殺菌効果はPZFXが最も強く認められ、薬剤添加後0.5時間で生菌数は2 log以上減少したが、OFLXでは薬剤添加後0.5時間では殺菌効果は認められず、1時間後から生菌数の減少が観察された。最大殺菌効果もPZFXが最も強く、4 log以上の菌数の減少が認められたが、OFLXでは2.1 log～3 logの減少に留まった。また、SPFXでは薬剤添加後10時間まで生菌数の減少がほとんど認められず、静菌的な効果しか見られなかった。

これらの実験で24時間培養液から得られたコロニーを無作為に抽出し、MICを測定したところ、PZFXの実験で得られたコロニーではMICの変化は見られなかったが、OFLXおよびSPFXの実験では6～8割のコロニーでキノロン系抗菌薬に対するMICが上昇しており、菌の耐性化が認められた。

また、PZFXの薬動学的特徴が殺菌効果や耐性化にどのように影響するかを調べるため、PZFXに比べ最高血中濃度が低く半減期の長いOFLX投与時のmodelを用いてPZFXを作用させたところ、菌の増殖抑制効果は持続したが、8割のコロニーで菌の耐性化が認められた。

以上のように、PZFXの初期の強い殺菌効果と耐性菌の出現抑制は、その薬動学的特徴を反映した結果と考えられた。

Key words : PZFX, simulation model, *Pseudomonas aeruginosa*, 菌の耐性化

一般に抗菌薬の*in vitro*での殺菌効果は、一定の濃度の薬剤を菌に作用させ、生菌数の変化を調べることで評価されている。しかし、生体内に投与された薬剤は、その薬剤固有の薬動学的パラメーターにしたがったgradientな濃度推移を示す。

Pazufloxacin (PZFX)はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を示すニューキノロン系合成抗菌薬である¹⁾。また、ヒトに経口投与した場合に短い半減期と高い最高血中濃度を示す²⁾ことが本剤の大きな特徴である。そこで我々は、PZFXのこのような体内動態が殺菌効果にどのように反映するかを調べるため、ヒト血中濃度推移を再現したsimulation modelを用い、*Pseudomonas aeruginosa*に対する殺菌効果を体内動態の異なるofloxacin (OFLX)およびsparfloxacin (SPFX)と比較した。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用薬剤

PZFXは富山化学工業(株)総合研究所において合成されたものを使用した。OFLX(第一製薬)は市販品より抽出して使用した。SPFX(大日本製薬)は富山化学工業(株)総合研究所で合成されたもの、および市販品より抽

出したものを使用した。

2. 使用菌株

臨床分離の*Pseudomonas aeruginosa* S-495株およびS-1294株を用いた。菌株は、20%グリセリン中で-130℃下に保存し、随時Heart infusion agar (HIA, 栄研)平板に分離して使用した。日本化学療法学会標準法³⁾に準じて測定したMICは、PZFXで2株とも0.39 μ g/ml, OFLXで2株とも1.56 μ g/ml, SPFXの場合S-495株が0.78 μ g/ml, S-1294株が1.56 μ g/mlであった。

3. Simulation modelにおける薬剤濃度の測定と殺菌効果の検討

PZFXおよびOFLXでは、200mg経口投与時のヒト血中濃度推移⁴⁾からMurakawaらの方法⁵⁾を応用して作成したtwo compartment modelを用いて殺菌効果を検討した。SPFXの殺菌効果は、300mg経口投与時のヒト血中濃度推移⁶⁾からGrassoらの方法⁷⁾にしたがったone compartment modelを作成して検討した。各modelにおける薬剤の濃度推移をFig. 1に示す。

培地としてNutrient broth (NB, 栄研)を用い、薬剤添加の1.5時間前に10⁵CFU/mlとなるように菌液を接種し、スターラーによる攪拌培養を行った。これらのmodelは

いずれも系外に培地が排泄される dilution model であり、排泄された培地を経時的に採取して薬剤濃度ならびに菌数を測定した。薬剤濃度はいずれも *Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする bioassay 法¹³⁾により測定し、検量線は NB を用いて作成した。なお、各測定法における日内および日間変動係数はいずれも 10% 以下であった。また、生菌数は、採取した培養液を滅菌した生理食塩液で適宜希釈し、HIA 平板に塗布して求め、系外に排泄される菌数を補正¹⁴⁾して算出した。生菌数の検出限界は、実測値で 10CFU/ml であった。

4. Simulation model における菌の耐性化

上述した各 model における 24 時間後の培養液より得られたコロニーを無作為に 80 個抽出し、PZFX、OFLX、SPFX の MIC を日本化学療法学会標準法¹⁵⁾により測定した。また、同じ日に実験した薬剤を作用させないコントロールの 24 時間培養液より得られたコロニーを無作為に 40 個抽出し、同様の MIC の測定を行い比較した。

II. 結 果

1. Simulation model における薬剤濃度推移

いずれの model においても薬剤は Fig. 1 で示す濃度とほぼ等しい値で推移していた。

2. Simulation model における殺菌効果

① *P. aeruginosa* S-495

P. aeruginosa S-495 株に対する simulation model での殺菌効果を Fig. 2 に示す。

PZFX 200mg 経口投与に対応した model では、薬剤投与後短時間で強い殺菌効果が認められ、0.5 時間後にすでに 3.2 log の菌数の減少が認められた。また、2~4 時間までは検出限界以下まで殺菌されたが、5 時間後から

菌が検出されるようになり、約 9 時間後には薬剤投与時と同等の菌量にまで増加していた。

OFLX 200mg 経口投与に対応した model では、薬剤投与 1 時間後から殺菌効果が認められ、2 時間後には 3 log の菌数の減少が見られた。その後は菌の再増殖が認められ、約 9 時間後には薬剤投与時と同量の菌が検出された。

SPFX 300mg 経口投与に対応した model では、殺菌効果はほとんど認められなかった。

② *P. aeruginosa* S-1294

P. aeruginosa S-1294 株に対する simulation model での殺菌効果を Fig. 3 に示す。

PZFX 200mg 経口投与に対応した model では、薬剤投与 0.5 時間ですでに 2.3 log の菌数の減少が認められ、2~4 時間までは検出限界近辺の菌数(実測値で 10~20CFU/ml)で推移した。薬剤投与 5 時間後から菌の再増殖が認められ、10 時間後には薬剤投与時と同等の菌が検出された。

OFLX 200mg 経口投与に対応した model では、殺菌効果は 1 時間後から認められ、2 時間後には 2.1 log の菌数の減少が見られた。しかし、3 時間後には菌の再増殖が認められ、約 7 時間後には薬剤投与時と同レベルにまで再増殖した。

SPFX 300mg 経口投与に対応した model では、生菌数の減少はほとんど認められず、静菌的な効果しか見られなかった。

3. Simulation model における菌の耐性化

① *P. aeruginosa* S-495

被検菌として *P. aeruginosa* S-495 株を用いた時の、simulation model ならびにコントロールの 24 時間培養液

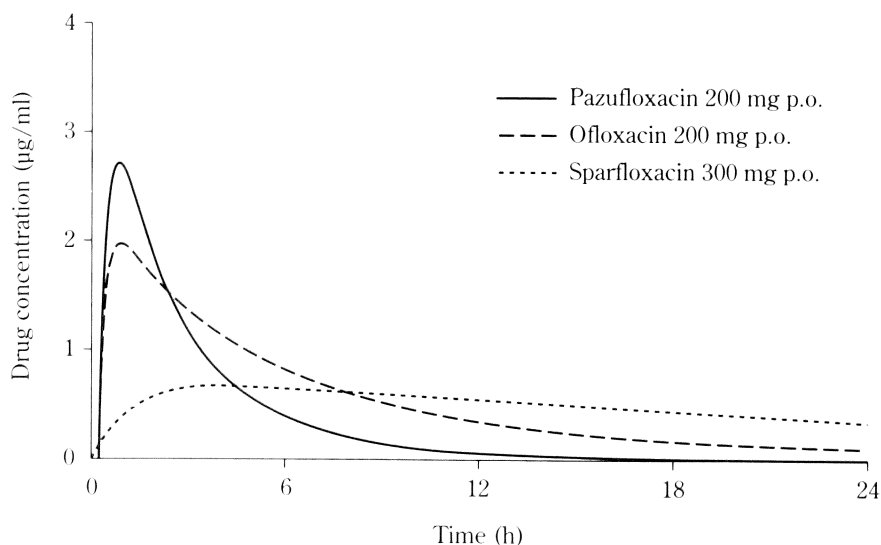


Fig. 1. Time-concentration curves simulating serum levels of pazufloxacin, ofloxacin and sparfloracin after the respective clinical dosings.

より得られたコロニーに対する各薬剤のMICをFig. 4に示す。

PZFX作用時のsimulation modelから得られたコロニーとコントロールから得られたコロニーに対する各薬剤のMICに、差は認められなかった。

OFLX作用時のsimulation modelから得られたコロニーでは、OFLXのMICがコントロールに比べて1～4管上昇したものが約7割認められた。また、これらのコロニーではPZFXやSPFXのMICも1～4管上昇していた。

SPFX作用時のsimulation modelでは、24時間後に得られたコロニーの約8割で、SPFXのMICがコントロールか

ら得られたコロニーに比べ1～4管上昇していた。また、PZFXやOFLXのMICも1～4管上昇していた。

② *P. aeruginosa* S-1294

被検菌として *P. aeruginosa* S-1294株を用いた時の、simulation modelならびにコントロールより得られたコロニーに対する各薬剤のMICをFig. 5に示す。

PZFX作用時のsimulation modelから得られたコロニーでは、コントロールから得られたコロニーとの間にMICの差は見られなかった。

OFLX作用時のsimulation modelから得られたコロニーでは、約6割でOFLXのMICがコントロールから得られた

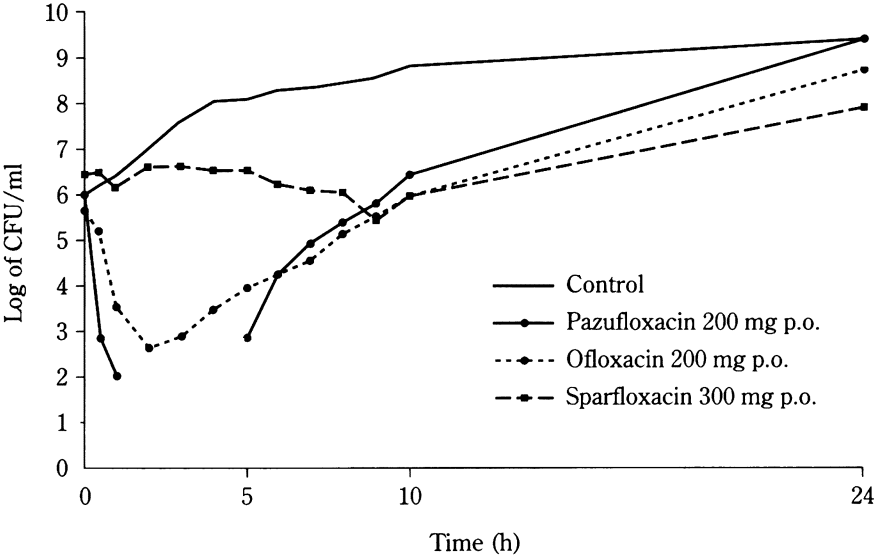


Fig. 2. Comparison of bactericidal activity of pazufloxacin, ofloxacin and sparfloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* S-495 in simulation model.

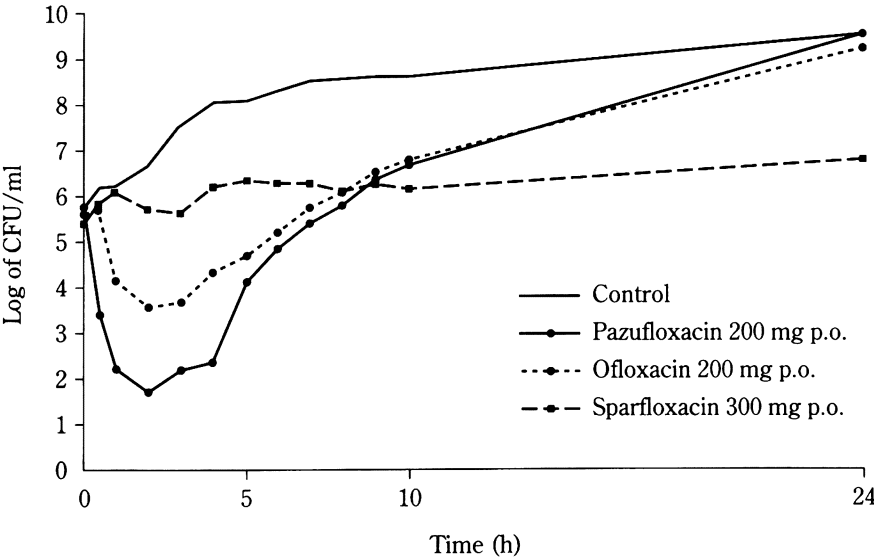


Fig. 3. Comparison of bactericidal activity of pazufloxacin, ofloxacin and sparfloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* S-1294 in simulation model.

コロニーに比べて1~4管上昇していた。また、これらのコロニーではPZFXやSPFXのMICも1~4管上昇した。

SPFX作用時のsimulation modelから得られたコロニーでは、約8割でSPFXのMICがコントロールから得られたコロニーに比べて1~4管上昇していた。また、これらのコロニーではPZFXやOFLXのMICも1~4管上昇して

いた。

4. Simulation modelでの殺菌効果ならびに菌の耐性化によらず薬動学的パラメーターの影響

PZFXのヒトにおける薬動学的特徴が、殺菌効果や菌の耐性化にどのような影響を与えるかを調べるため、OFLX 200mg経口投与時の濃度推移を再現したsimula-

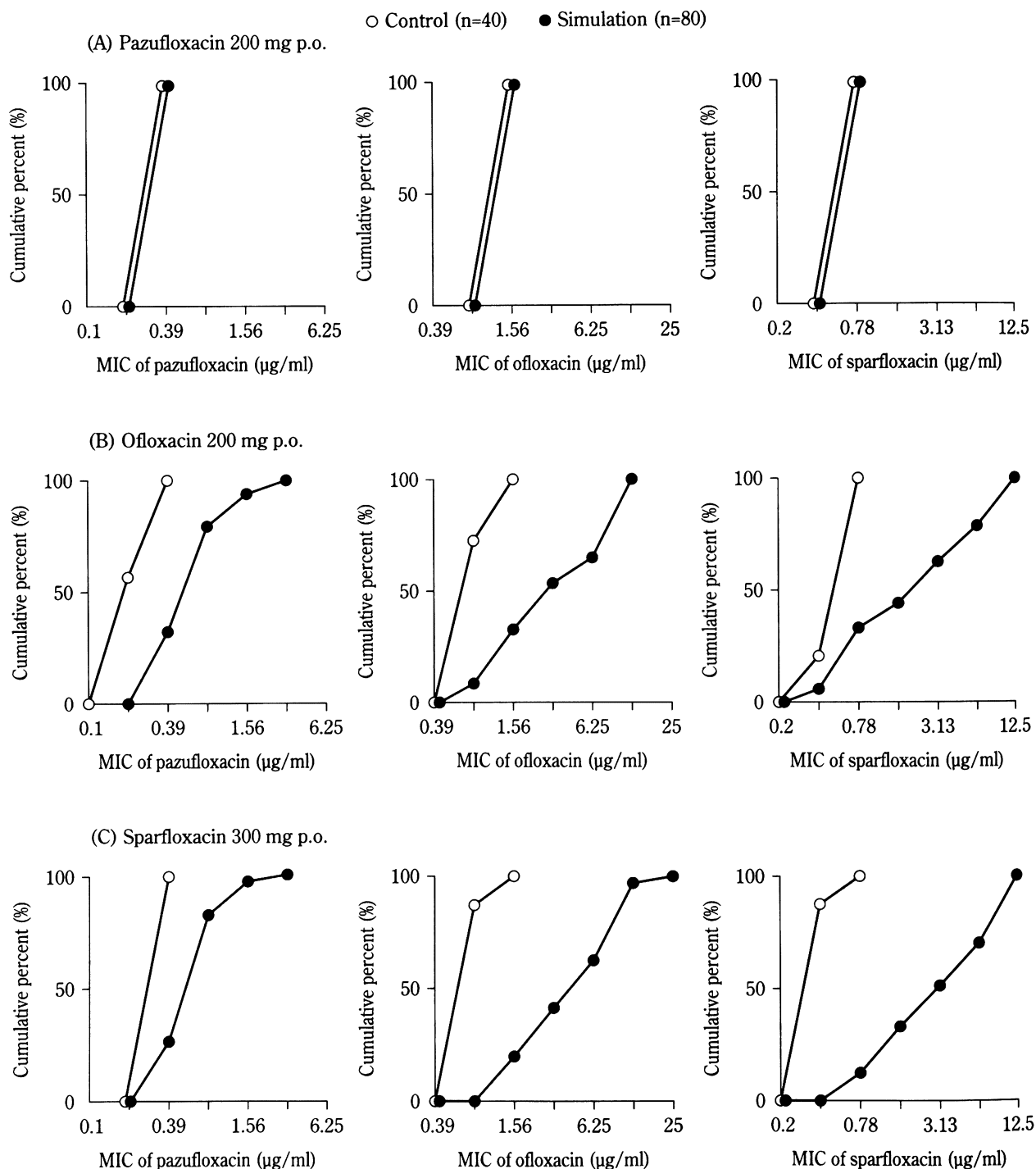


Fig. 4. Susceptibility distribution of colonies of *Pseudomonas aeruginosa* S-495 recovered after 24h incubation in simulation model.

tion modelを用いてPZFXを作用させた。被検菌としては *P. aeruginosa* S-495株を用いた。殺菌効果をFig. 6に、24時間培養液から得られたコロニーに対する各薬剤のMICをFig. 7に示す。

OFLX経口投与時の濃度推移におけるPZFXの短時間での殺菌効果は、PZFX本来の濃度推移における殺菌効

果に比べるとやや弱く、0.5時間後の菌数の減少は2.3 logであった。しかし、増殖抑制効果は逆に強くなっており、2時間後から7時間後までは菌が検出できず、10時間後でも薬剤投与時よりも2 log以上低い菌数を示した。

一方、simulation modelから得られたコロニーの約8割

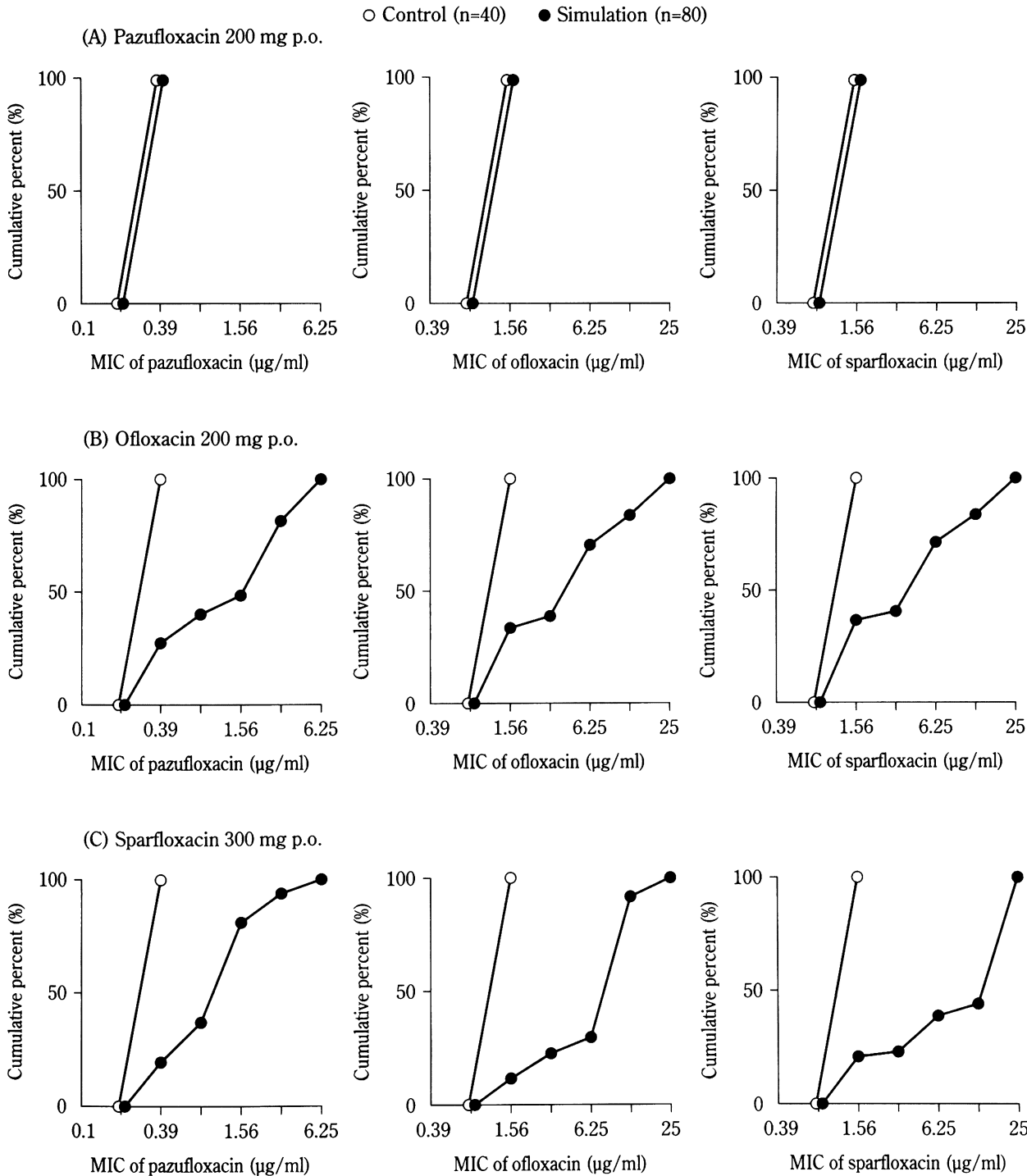


Fig. 5. Susceptibility distribution of colonies of *Pseudomonas aeruginosa* S-1294 recovered after 24h incubation in simulation model.

でMICが1~4管上昇しており、PZFXにおいてもOFLXと同様な動態をとった場合には、耐性化が起こることが認められた。

Ⅲ. 考 察

一般に、抗菌薬の殺菌効果は一定濃度の薬剤を菌に作用させ、生菌数の変化を調べる方法により評価されている。しかし、生体内に投与された薬剤は一定の濃度で存在し続けるわけではなく、その薬剤固有の薬動学的パラメーターにしたがったgradientな濃度推移を示しており、Grassoら²⁾がヒト血中濃度にsimulateした*in vitro* modelを報告して以来、このようなmodelを用いて殺菌効果が検討されるようになってきた。PZFXは、既存のニューキノロン系抗菌薬に比べ高い最高血中濃度(Cmax)と短い半減期($T_{1/2}$)を有する薬剤であり²⁾、このような薬動学的特徴が、この薬剤の殺菌効果にどう影響する

か興味深い。そこで我々はPZFXをヒトに200mg経口投与した時の血中濃度を再現したsimulation modelを作成し、その殺菌効果をOFLX 200mg経口投与時、ならびにSPFX 300mg経口投与時と比較した。

P. aeruginosa 2株を用いた今回の検討では、PZFXは最も優れた短時間殺菌効果を示した。今回用いた菌株に対する各薬剤のMICとCmaxの関係を見ると、PZFXでは7 MIC以上のCmaxであったのに対し、OFLXはMICの1.4倍、SPFXではMICに達することはなかった。MICに対するCmaxの比を同一にして3薬剤の殺菌効果を比較しなかったため、薬剤の殺菌効果そのものに違いがある可能性もあるが、MICに対するCmaxが高いほど初期の殺菌効果が強くなるものと思われた。菌の再増殖はPZFXでは薬剤添加の5時間後、OFLXでは3時間後にみられたが、この時間はMIC以上の薬剤濃度が存在する時間(time above

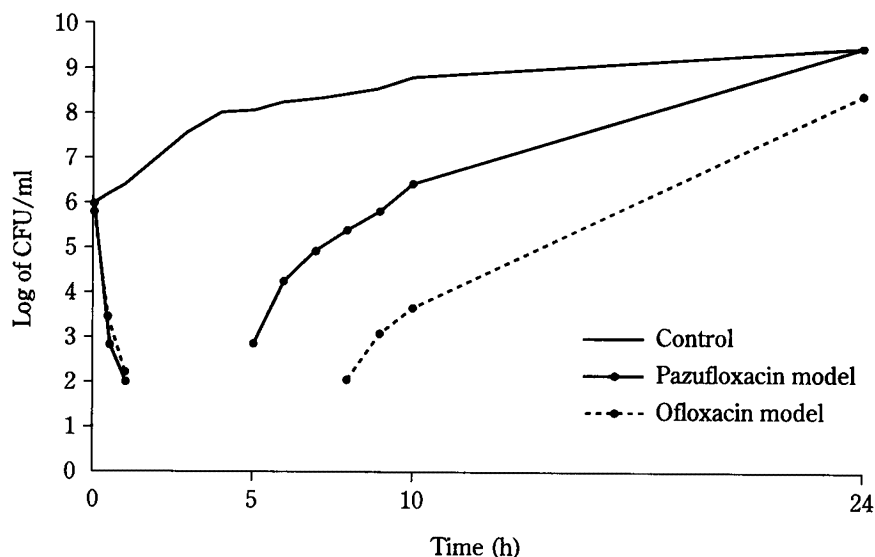


Fig. 6. Bactericidal activity of pazufloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* S-495 in simulation model.

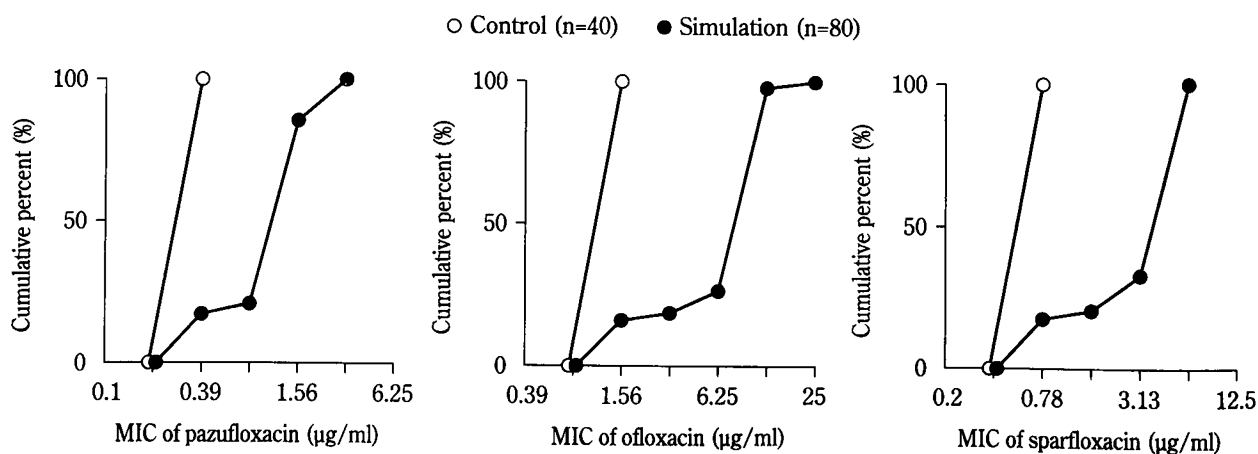


Fig. 7. Susceptibility distribution of colonies of *Pseudomonas aeruginosa* S-495 by using pazufloxacin in the model simulating serum level of ofloxacin.

MIC)とはほぼ一致していた。PZFXをOFLXと同じ濃度推移で作用させた場合の殺菌効果からも、初期の殺菌効果はCmaxに、その後の増殖抑制効果はtime above MICに依存するという結果が得られた。同様の結果は、若林ら¹¹⁾が報告したfleroxacin (FLRX)の殺菌効果においても認められている。

最大殺菌効果を比較した場合にも、PZFXは最も優れており、検出限界以下まで殺菌された。西村ら¹²⁾は尿中の薬剤濃度推移をsimulateした装置を用い、最高尿中濃度が高いほどより低いレベルまで菌数が低下する事を報告しており、今回の実験においても、PZFXの高いCmaxが強い最大殺菌効果につながったものと思われる。

SPFXは今回の検討では殺菌効果がほとんどみられなかったが、後藤ら¹³⁾は、300mg経口投与modelにおいて*P. aeruginosa*の生菌数が検出限界以下に減少し、8時間後から再増殖したと報告している。彼らが用いた菌株に対するSPFXのMICが0.2 μ g/mlであったのに対し、今回我々が用いた菌株に対するMICは0.78 μ g/ml、もしくは1.56 μ g/mlであり、用いた菌株に対するMICの違いが反映したものと思われる。しかし、SPFXの*P. aeruginosa*に対するMIC₅₀は0.78 μ g/mlである¹⁴⁾ことから、今回用いた菌株の選定には特に問題はないものと思われる。

次に我々は、gradientな濃度推移が菌の耐性化にどう影響するかを調べるため、各modelの24時間培養液から得られたコロニーのMICを薬剤非存在化のコントロールと比較した。その結果、OFLXやSPFXでは、その自然耐性菌発現頻度^{15,16)}から見て明らかに高頻度に耐性化したコロニーが検出されたが、PZFXでは耐性化したコロニーは検出できなかった。*In vitro* modelでの菌の耐性化について、Blaserら¹⁷⁾やDudleyら¹⁸⁾も、ポピュレーション解析の結果から耐性のポピュレーションが出現することを報告している。特に、Blaserら¹⁷⁾は、菌の耐性化にはピーク濃度が関係しており、ピーク濃度が8 MICより低い場合に耐性のポピュレーションが出現することを報告している。我々の検討では、コロニーの耐性化が見られなかったPZFXのピーク濃度は3薬剤の中では最も高かったが、8 MICには達しておらず、彼らの結果とは一致しない部分も認められた。また、PZFXをOFLXと同じ動態で作用させた場合には、耐性化したコロニーが高頻度に検出されたが、この場合にはピーク濃度の低下と半減期の延長が同時に起こっている。したがって、菌の耐性化にピーク濃度と半減期がどのように関わっているかについては、今後さらに検討する必要があるだろう。

ところで、キノロン系抗菌薬のようにDNA複製を阻害する物質は、SOS反応を誘導することが知られているが¹⁹⁾、Phillipsら²⁰⁾はSOS反応が惹起された結果細菌の突然変異率が高まることを報告している。彼らは、最も強いSOS反応の惹起が見られた10 MIC以上の濃度で突然

変異率を測定しており²⁰⁾、今回の実験で見られた耐性菌の出現がSOS反応の惹起と関係しているかどうかは定かではないが、その可能性もあるものと思われる。また、SOS反応の惹起が細菌に及ぼす影響は、薬剤によって異なることも報告されており²¹⁾、薬剤による耐性菌出現率の違いや耐性機作の違いの有無などについても、今後詳細に検討していきたい。

Blaserらの報告¹⁷⁾と同様、今回の実験でもCmaxとMICの比(Cmax/MIC)がキノロン系抗菌薬の殺菌活性における重要な因子となっていた。また、西村ら¹²⁾や徳山²²⁾は、*in vitro* modelを用いた実験結果から、初期の高い濃度と共にある程度の持続時間が重要であることを報告している。しかし、動物を用いた実験では、Cmax/MICが10以上と比較的大きい場合には、Cmax/MICが大きいほど生存率が高くなるが、Cmax/MICが10よりも小さい場合には、むしろarea under the curve (AUC)が大きいほど高い生存率が得られるとの報告²³⁾もある。一方、Leggettら²⁴⁾は、マウスを用いた実験で、たとえCmax/MICが10以上であっても、キノロン系抗菌薬のpharmacodynamicsではAUC/MICの方が重要であることを報告している。動物実験では生体の感染防御機構が加味される一方、ヒトと動物では体内動態が異なるという問題も生じる。したがって、キノロン系抗菌薬の生体内での殺菌効果において最も重要な因子が何であるかについては、今回のような*in vitro* modelでの検討だけでなく、血清中に存在する感染防禦因子を考慮した実験や、動物を用いた実験など幅広い検討が必要であろう。

近年、FLRXやSPFXのような比較的血中半減期の長いニューキノロン薬が開発され、これらの薬剤によるonce a day療法の有用性が報告されている^{11,19)}が、このような薬剤では今回の実験で認められたように菌が耐性化する可能性も高い。PZFXはこれらとは対照的に半減期が短いことをその大きな特徴とする薬剤であるが、その高いピーク濃度から臨床においてもその有用性が期待されるものと思われる。

文 献

- 1) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y, Narita H: In vitro and in vivo antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384 ~ 392, 1993
- 2) 中島光好, 小菅和仁, 植松俊彦: Pazufloxacinの臨床第I相試験。日化療会誌43(S-2): 143 ~ 163, 1995
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76 ~ 79, 1981
- 4) 齋藤 玲: Pazufloxacinの体内動態における食事

- の影響と ofloxacin との比較。日化療会誌43 (S-2): 180~189, 1995
- 5) Murakawa T, Sakamoto H, Hirose T, Nishida M: New in vitro kinetic model for evaluating bactericidal efficacy of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 18: 377~381, 1980
- 6) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 7) Grasso S, Meinardi G, Carneri I, Tamassia V: New in vitro model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 13: 570~576, 1978
- 8) 前花淳子, 北山理恵子, 松本由紀, 熊野克彦, 南 新三郎, 保田 隆, 渡辺泰雄, 成田弘和: T-3761 の Bioassay 法による体液内濃度測定法。 *Jap J Antibiotics* 48: 610~620, 1995
- 9) 津村光義, 佐藤敬喜, 采 孟, 立澤晴男: DL-8280 の体内動態 第1報 Bioassay 法と HPLC 法によるイヌとサルにおける吸収, 排泄の比較。 *Chemotherapy* 32 (S-1): 1179~1184, 1984
- 10) 黒部暢之, 大植富夫, 山口俊和, 中村信一: Sparfloxacin の体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 116~122, 1991
- 11) 若林栄二, 保坂雅喜, 平井敬二: *In vitro* pharmacokinetic model を用いた fleroxacin の殺菌作用の検討。 *Chemotherapy* 42: 599~604, 1994
- 12) 西村昌宏, 熊本悦明, 広瀬崇興, 大屋 哲: *In vitro* 高度複雑性膀胱感染実験モデルを用いた最高尿中濃度値および time above MIC が抗菌効果におよぼす意義についての実験的研究—尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いた検討—。 *感染症誌* 68: 353~365, 1994
- 13) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 浦山京子, 木村 哲, 島田 馨: *In vitro* pharmacokinetic system を用いた sparfloxacin の抗菌活性の検討。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 54~58, 1991
- 14) 小栗豊子, 林 康之: 臨床材料より分離した各種病原細菌に対する sparfloxacin の抗菌力について。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 37~47, 1991
- 15) 佐藤謙一, 井上松久, 三橋 進: DL-8280 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性。 *Chemotherapy* 32 (S-1): 1~12, 1984
- 16) 児島 毅, 三橋 進: Sparfloxacin の細菌学的評価。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 1~11, 1991
- 17) Blaser J, Stone B B, Groner M C, Zinner S H: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1054~1060, 1987
- 18) Dudley M N, Mandler H D, Gilbert D, Ericson J, Mayer K H, Zinner S H: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin—Studies in vivo and in an in vitro dynamic model—. *American J Medicine* 82 (S-4A): 363~368, 1987
- 19) 関口睦夫: 変異と修復。シリーズ 分子生物学の進歩1 DNAの構造と動態(日本分子生物学会編), p. 31~53, 丸善, 東京, 1989
- 20) Phillips I, Culebras E, Moreno F, Baquero F: Induction of the SOS response by new 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother* 20: 631~638, 1987
- 21) Walters R N, Piddock L J V, Wise R: The effect of mutations in the SOS response on the kinetics of quinolone killing. *J Antimicrob Chemother* 24: 863~873, 1989
- 22) 徳山宏基: New quinolone 薬の至適作用法に関する研究—試験管内膀胱モデルを用いた検討—。 *Chemotherapy* 42: 711~722, 1994
- 23) Drusano G L, Johnson D E, Rosen M, Standiford H C: Pharmacodynamics of fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 483~490, 1993
- 24) Leggett J E, Ebert S, Fantin B, Craig W A: Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh-infection and pneumonitis model. *Scand J Infect Dis* 74: 179~184, 1991

Bactericidal effect of pazufloxacin in *in vitro* simulation model

Yoshiko Yamashiro, Mitsunori Nakata, Masahiro Takahata, Yoshikazu Fukuoka,
Takashi Yasuda, Yasuo Watanabe and Hirokazu Narita

Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.,
2-4-1, Shimookui, Toyama 930, Japan

The bactericidal activity of pazufloxacin (PZFX) against *Pseudomonas aeruginosa* using the simulation model at 200mg oral dose was compared with those of ofloxacin (OFLX, 200mg p.o.) and sparfloxacin (SPFX, 300mg p.o.).

PZFX showed the most rapid bactericidal effect, with a more than 2 log reduction of the bacterial counts within 0.5h. The bactericidal effect of OFLX occurred at 1h after dosing. The maximum reduction of bacterial counts was more than 4 log in PZFX and 2.1 log~3 log in OFLX. SPFX only showed the bacteriostatic effect within 10h after dosing.

The susceptibilities of colonies recovered at 24h following exposure to drugs in simulation model and drug-free control were determined. The susceptibilities of colonies exposed to PZFX were same as that of control. In contrast, OFLX and SPFX selected the drug-resistant colonies.

We examined the significance of the pharmacokinetic character of PZFX on bactericidal effect and emergence of resistance using PZFX in the model simulating serum level of OFLX, because the peak concentration of OFLX was lower than that of PZFX and the half-life of OFLX was longer than that of PZFX. The effect of inhibition on regrowth of PZFX in the model simulating serum level of OFLX was superior to that of PZFX in the model simulating serum level of PZFX. However, the emergence of resistance was occurred using the model simulating serum level of OFLX.

These data suggest that the pharmacokinetic character of PZFX have influence on its rapid bactericidal effect and prevent the emergence of resistance.