

In vivo pharmacokinetic model による methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* に対する vancomycin と cefoselis の併用治療効果

波多野和男・若井 芳美・東 康之・渡辺 裕二

藤沢薬品工業株式会社開発第一研究所化療*

(平成 7 年 9 月 21 日受付・平成 8 年 1 月 11 日受理)

ヒト血漿中薬剤濃度推移をマウスの血漿中濃度に再現する *in vivo* pharmacokinetic model を用いて、methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 呼吸器感染に対する vancomycin (VCM) と cefoselis (CFSL) の併用治療効果を検討し、本併用の臨床での有用性を予測した。CFSL の 1 g または VCM の 250 mg 単独での治療効果に対してこれらの同時併用では明らかに治療効果の増強が認められ、CFSL を 4 時間先行後 VCM で治療するとさらに高い治療効果が認められた。一方、CFSL の 1 g と VCM の 125 mg を同時併用した場合の治療効果は VCM の 500 mg 単独時の治療効果と同等で、併用時の VCM を 250 mg としたときの治療効果は VCM の 500 mg 単独時のそれより優れた。また、CFSL と VCM の併用効果を flomoxef (FMOX) と VCM の併用時のそれと比較すると、同時投与および β -lactam 先行後 VCM 併用投与のいずれの場合においても CFSL と VCM の併用による治療効果の方が優れた。以上の結果は MRSA の臨床治療における VCM と CFSL の併用の有用性が高いことを示唆した。

Key words: MRSA, 併用, vancomycin, cefoselis, *in vivo* pharmacokinetic model

Glycopeptide 系抗生物質である vancomycin (VCM) は、methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の第一選択薬としてすでに欧米にて高い実績¹⁻³⁾があり、本邦においても点滴静注製剤が認可されて以来、その有用性に関しては多くの報告がなされている⁴⁾。MRSA が β -lactam 系抗生物質を含む多くの薬剤に耐性化した現在においても *S. aureus* の VCM に対する耐性菌の出現が認められていないことは特筆すべき点である。しかし、MRSA に対する VCM の短時間殺菌力は弱く⁵⁻⁷⁾、臨床的にもその効果の発言が遅徐であることが報告⁸⁾されており、強力な殺菌効果が必要とされる immunocompromised host での MRSA 感染症に対しては VCM 単剤での治療効果は必ずしも十分とは言えない。さらに、血中薬剤濃度または投与速度に依存した数々の副作用の発現に注意する必要がある、投与量の制約および血中濃度のモニタリングの必要性等、使用上の問題⁹⁻¹²⁾が多い。そこでこれらの諸問題を解決すべく、VCM と他の抗菌薬を併用する研究や治療が行われてきた。古くは、rifampicin¹³⁻¹⁷⁾、amikacin^{18,19)}、fosfomycin^{20,21)}等との併用が行われていたが、近年になって β -lactam と VCM との併用の報告²²⁻²⁴⁾が多くみられるようになってきた。一方、cefoselis (CFSL) は MRSA に対して *in vitro* および *in vivo* において、市販のセフェム系抗生物質や imipenem (IPM) より強い活性を示すことが知られている²⁵⁻²⁸⁾。この MRSA に対する CFSL の強い活性は MRSA の耐性因子である PBP2' に対する高い親和性と速い結合にもとづくもの

と考えられている²⁸⁾。したがって、VCM との併用においても既存の β -lactam よりも CFSL の方がより強い併用効果を示す可能性が考えられる。そこで今回、MRSA に対する VCM と CFSL の併用による治療の有用性について、臨床での予測性を高めるために、ヒト血漿中濃度推移をマウス血漿中に再現する *in vivo* pharmacokinetic model を用いて、MRSA 呼吸器感染に対する治療効果を検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

CFSL は藤沢薬品で製造された原末を用いた。VCM は藤沢薬品で製造された原末または塩野義製薬より購入したものを用いた。flomoxef (FMOX) は塩野義製薬より、methicillin (DMPPC) は Sigma よりそれぞれ購入したものを用いた。

2. 使用菌株

国内の病院から提供を受けた 1992 年または 1993 年に分離された臨床分離株 *S. aureus* 12058 および *S. aureus* 13133 を用いた。DMPPC 耐性の脱落を防止するため、最初の培養時に 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の DMPPC 含有 Mueller Hinton agar (MHA, Difco) で発育させ、次に薬剤非含有の Trypticase soy broth (TSB, BBL) または Brain heart infusion agar (BHI, Difco) で培養した。なお、実験感染に用いた株はすべて試験動物に対する病原性を事前に調べたものを用いた。

3. MIC 測定

日本化学療法学会標準法²⁰⁾に準じ、MHAを用いる寒天平板希釈法でMICを測定した。試験菌はTBSで前培養し、前培養菌液の100倍希釈菌液を2倍希釈系列の薬剤含有培地上にスタンプで接種し、37℃にて18時間培養した。MICは菌の明らかな発育を阻止する最小濃度とし、5コ以下の微小コロニーの発育は陰性とした。

4. ヒト血漿中濃度推移をマウスの血漿中濃度に模倣した *in vivo* pharmacokinetic model における VCM と CFSL の併用による MRSA 呼吸器感染に対する治療効果の検討

(1) 実験的肺炎

ICR系マウス(雄4~5週齢)は日本SLCより購入し、餌および水を自由に与え、ケージ飼いにした。一群6匹のマウスに、cyclophosphamide (Nakarai Tesque) の200 mg/kgを腹腔内投与し、その4日後にBHIAで前培養した菌の生理食塩水懸濁液50 µlをペントバルビタール麻酔下(50 mg/kg, i.v.)で経鼻接種した。

(2) 薬剤投与量と投与方法

Hatanoの方法³⁰⁾に準じ、CFSL, FMOXの1gまたはVCMの500mgをヒトに1時間静脈内点滴投与したときに得られる血漿中の薬剤濃度推移にマウスの血漿中濃度が近似するようにマウスへの各薬剤の投与量および投与スケジュールを決定した。なお、CFSL, FMOXおよびVCMのヒト血漿中濃度は文献値³¹⁻³³⁾より引用した。上記で求められた設定投与量を菌の接種16時間後から1時間間隔で8回感染マウスに皮下投与した。各薬剤の投与量をTable 1に示す。VCMの250mgまたは125mgをヒトに1時間静脈内点滴投与した時の血漿中濃度の再現は、Table 1に示す500mgを投与した時のそれを再現するための投与量の1/2または1/4を同様に投与して行った。また、2剤の併用時には、CFSLまたはFMOXおよびVCMの体内動態が相互に影響しないと仮定し、それぞれの設定投与量を同時または時差を持って投与した。

(3) 生菌数の測定

Table 1. The dosing regimen for simulating human plasma concentrations of cefoselis (1 g, 1 h-i.v.d.), flomoxef (1 g, 1 h-i.v.d) or vancomycin (500 mg, 1 h-i.v.d.)

Time (h)	Dose (mg/kg)		
	cefoselis	flomoxef	vancomycin
0	54.7	31.6	21.9
1	45.8	19.2	17.7
2	21.7	5.22	5.86
3	17.0	2.88	5.76
4	12.7	1.42	4.89
5	9.57	0.70	4.24
6	7.18	0.34	3.68
7	5.36	0.16	3.13

治療開始の直前および8時間または10時間治療後に各群6匹の感染マウスを安楽死させ、無菌的に肺を摘出した。各々の個体について肺を滅菌生理食塩水とともにホモジナイズし、それを原液として適宜希釈して寒天培地と混釈することにより肺内生菌数を測定した。なお検出限界は肺当たり10 CFUであった。

(4) 統計解析

治療効果は、治療開始時の肺内菌数の対数から一定時間治療後の肺内菌数の対数を減じた値 ($\Delta \text{Log CFU/lung}$) として表示し、その値について、各群間の有意差の検定を一元配置分散分析したのち Turkey-Kramer の多重比較で実施した。

II. 結 果

1. 使用菌株のMIC

使用した *S. aureus* 12058 および *S. aureus* 13133 の薬剤感受性を Table 2 に示す。この両株は DMPPC に対して MIC > 400 µg/ml を示し、DMPPC 高度耐性株であったが、VCM に対する感受性はともに 0.78 µg/ml であった。この2株における CFSL の MIC はともに 25 µg/ml で、また FMOX の MIC は 50 および 100 µg/ml であり、Mine らの報告^{27,28)}による臨床分離株の MIC 分布における MIC₉₀ を示す典型的な株であった。

2. マウスにおけるヒト血漿中濃度推移の再現

Table 1 に従って投与したときのマウスの血漿中濃度およびヒトに CFSL (1 g), FMOX (1 g) または VCM (500 mg) を1時間点滴静注したときの血漿中濃度推移を Figs. 1~3 に示す。いずれの薬剤についても、マウスにおける血漿中濃度は模倣したヒトの血漿中濃度推移をほぼ再現する推移をとった。

3. *In vivo* pharmacokinetic model における CFSL と VCM の併用効果

(1) CFSL の併用における VCM の減量の可能性

S. aureus 12058 呼吸器感染に対して、VCM の500 mg, 250 mg または 125 mg の単独治療と VCM の250 mg または 125 mg と CFSL の1g を同時併用したときの治療開始8時間後の治療効果を比較した成績を Fig. 4 に示す。CFSL の1g および VCM の500 mg, 250 mg または 125 mg 単独投与時の治療効果は各々、 -0.7 ± 0.24 および -1.66 ± 0.23 , $+0.08 \pm 0.29$ または $+0.78 \pm 0.27 \text{ Log CFU/lung}$ であり、250 mg 以下の VCM 単独では治療開始時の菌量を減少させることはできなかった。一方、VCM の250 mg と CFSL の1g を

Table 2. MICs against 2 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains

Strains	MIC (µg/ml)			
	cefoselis	flomoxef	vancomycin	methicillin
<i>S. aureus</i> 12058	25	50	0.78	>400
<i>S. aureus</i> 13133	25	100	0.78	>400

Agar dilution method, 10⁸ CFU/spot, 37°C, 18 hours

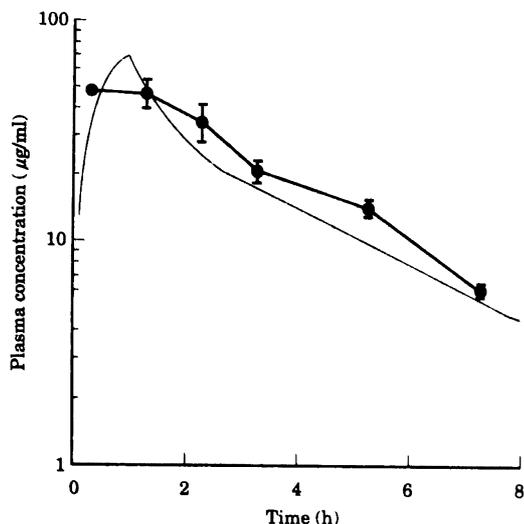


Fig. 1. Pharmacokinetics of cefoselis in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations. The closed circles indicate mouse plasma levels in the model. The thin line indicates the pharmacokinetics of cefoselis in humans after a single 1 hour-intravenous drip infusion at 1.0 g. Symbols represent mean \pm S. E. for 3 to 5 mice.

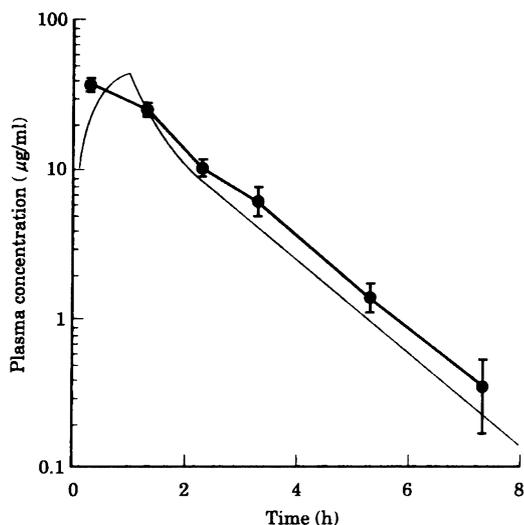


Fig. 2. Pharmacokinetics of flomoxef in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations. The closed circles indicate mouse plasma levels in the model. The thin line indicates the pharmacokinetics of flomoxef in humans after a single 1 hour-intravenous drip infusion at 1.0 g. Symbols represent mean \pm S. E. for 3 to 5 mice.

同時併用した場合の治療効果は -2.34 ± 0.12 Log CFU/lung であり、各薬剤単独の場合より治療効果の増強がみられ、VCM の 500 mg 単独治療時に比べ、より強い傾向を示した。また、併用時の VCM を 125 mg に減量した場合においても、その治療効果は -1.73 ± 0.31 Log CFU/lung で VCM の 500 mg 単独投与時のそれと同等の効果を示した。

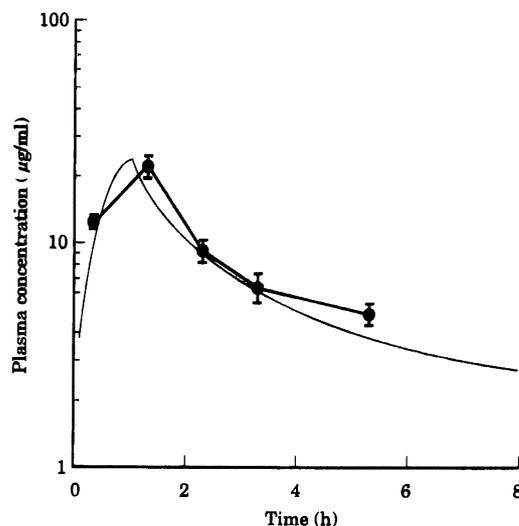


Fig. 3. Pharmacokinetics of vancomycin in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations. The closed circles indicate mouse plasma levels in the model. The thin line indicates the pharmacokinetics of vancomycin in humans after a single 1 hour-intravenous drip infusion at 500 mg. Symbols represent mean \pm S. E. for 3 to 5 mice.

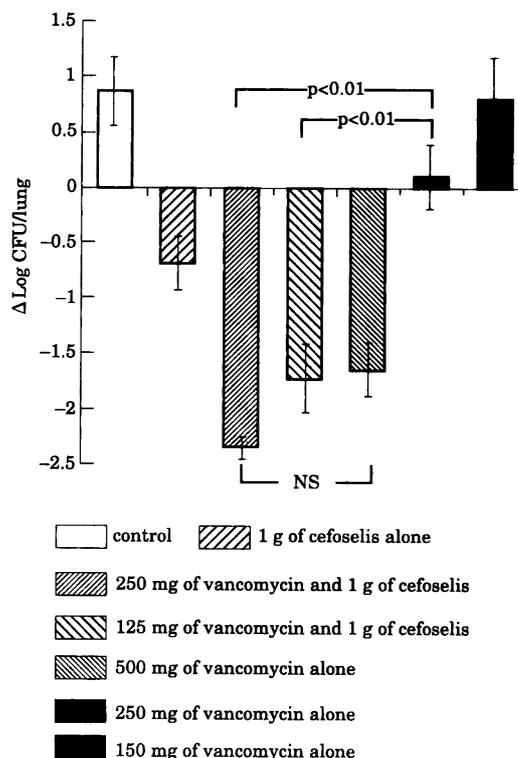


Fig. 4. Effects of decreasing doses of vancomycin in combination with cefoselis against murine pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* 12058 in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations after 1 hour-intravenous drip infusion. Bacterial suspension (0.05 ml) of *S. aureus* 12058 (3.0×10^7 CFU) in saline were intranasally inoculated into the anesthetized mice. Initial viable counts in the lung after 16 hours of infection were 7.14 ± 0.05 CFU/lung. Each value indicates the mean \pm S. E. for 6 mice.

(2) 併用タイミングによる治療効果の比較

S. aureus 12058 呼吸器感染に対して、CFSL の 1 g、および VCM の 250 mg の同時併用または CFSL を 4 時間先行投与後 VCM を併用投与したときの治療開始 10 時間後の治療効果を Fig. 5 に示す。CFSL の 1 g および VCM の 250 mg 単独投与時の治療効果は各々、 -0.53 ± 0.26 および -0.62 ± 0.32 Log CFU/lung で、CFSL と VCM を同時に併用することにより治療効果の増強がみられた (-1.59 ± 0.10 Log CFU/lung)。一方、CFSL を 4 時間先行投与した後に VCM を投与した場合、その治療効果は -2.11 ± 0.27 Log CFU/lung で、同時併用よりさらに増強された。

(3) CFSL または FMOX と VCM の併用効果の比較

S. aureus 13133 呼吸器感染に対して、CFSL または FMOX の 1 g と VCM の 500 mg または 250 mg の同時併用時の治療効果の比較を Fig. 6 に、また、CFSL または FMOX の 1 g を 2 時間先行投与した後に VCM の 500 mg または 250 mg を時差併用したときの治療効果を Fig. 7 に示す。VCM の 500 mg と CFSL

または FMOX を同時投与した場合の治療効果を VCM の 500 mg 単独特のそれと比較すると、各々 -1.70 ± 0.30 または -1.04 ± 0.28 Log CFU/lung で、VCM の 500 mg 単独時の -0.52 ± 0.28 Log CFU/lung に比べ併用効果がみられたが、治療効果は CFSL との併用が FMOX との併用より強かった。同様に VCM の 250 mg との同時併用においても CFSL との併用の方が高い治療効果を示した。また、DMPPC の耐性度が低い株のなかには 2 時間併用の方が併用効果が高かったとする長谷川ら報告²⁰⁾に従い、CFSL または FMOX を 2 時間先行投与した後 VCM の 500 mg を時差併用した場合の治療効果を検討した結果、それらは各々 -1.75 ± 0.07 および -1.56 ± 0.10 Log CFU/lung であった。したがって、この条件においても CFSL との併用が FMOX との併用よりやや高い効果を示した。同様に VCM の 250 mg との時差併用においても CFSL との併用の方が FMOX より高い治療効果を示した。

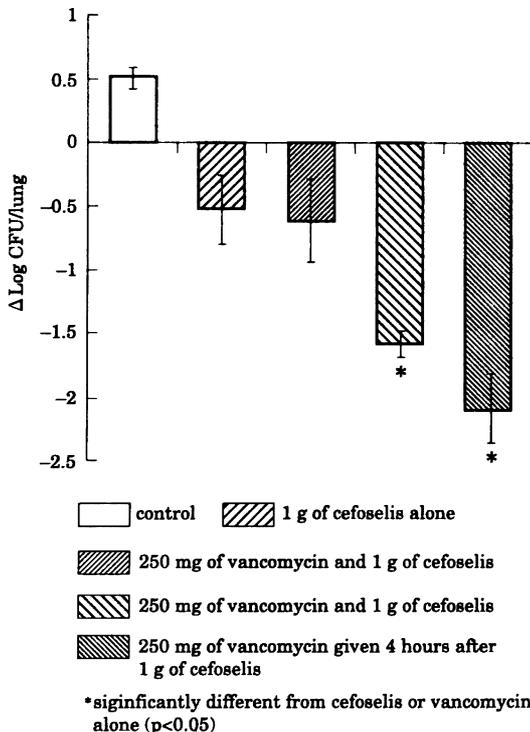


Fig. 5. Therapeutic effects of vancomycin-cefoselis combinations against murine pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* 12058 in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations after 1 hour-intravenous drip infusion, when vancomycin followed cefoselis. Bacterial suspension (0.05 ml) of *S. aureus* 12058 (3.1×10^7 CFU) in saline were intranasally inoculated into the anesthetized mice. Initial viable counts in the lung after 16 hours of infection were 6.33 ± 0.31 CFU/lung. Each value indicates mean \pm S. E. for 6 mice.

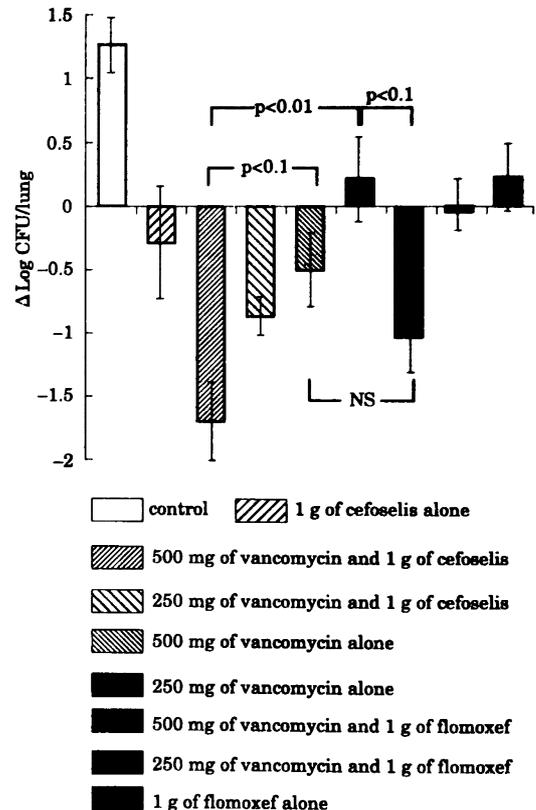


Fig. 6. Therapeutic effects of vancomycin-cefoselis or vancomycin-flomoxef combinations against murine pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* 13133 in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations after 1 hour-intravenous drip infusion. Bacterial suspension (0.05 ml) of *S. aureus* 13133 (2.7×10^7 CFU) in saline were intranasally inoculated into the anesthetized mice. Initial viable counts in the lung after 16 hours of infection were 6.66 ± 0.18 CFU/lung. Each value indicates mean \pm S. E. for 6 mice.

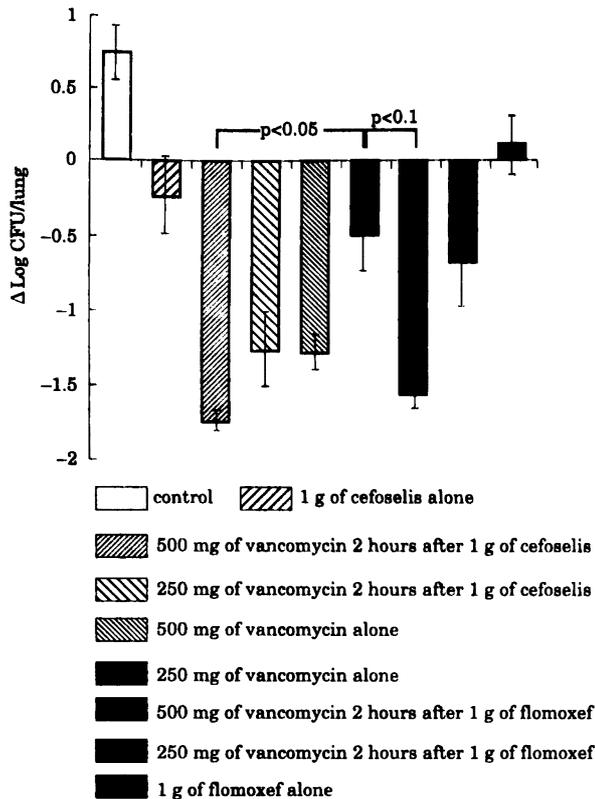


Fig. 7. Therapeutic effects of vancomycin-cefoselis or vancomycin-flomoxef combinations against murine pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* 13133 in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations after 1 hour-intravenous drip infusion, when vancomycin followed cefoselis or flomoxef. Bacterial suspension (0.05 ml) of *S. aureus* 13133 ($2.0 \times 10^7 \text{ CFU}$) in saline were intranasally inoculated into the anesthetized mice. Initial viable counts in the lung after 16 hours of infection were $6.29 \pm 0.20 \text{ CFU/lung}$. Each value indicates mean \pm S. E. for 6 mice.

III. 考 察

抗菌剤の *in vitro* 併用に関する報告の多くはチェッカーボード法による FICindex を併用効果の指標としているが、FICindex は併用薬剤が共に一定濃度で 18 時間以上作用した結果を観察したものであって、血中濃度が経時的に変化する臨床での併用効果を予測するうえでは問題があると考えられる。その問題を改善し、より臨床での効果の予測性を高めるために、長谷川²³⁾ は *in vitro* auto-simulation system による併用の検討を報告している。一方、*in vivo* 併用効果は主にマウスにおける実験感染系で検討されているが、動物実験から臨床での効果を予測するには、体内動態におけるヒトと動物の格差が大きな障害となる。このパラドックスを回避するために、我々はヒト血漿中濃度推移をマウスの血漿中濃度に再現する *in vivo* pharmacokinetic model³⁰⁾ を作製し、MRSA²⁸⁾、*Klebsiella pneumoniae*²⁷⁾、*Streptococcus pneumoniae*³⁴⁾ による呼吸器感染に対す

る抗生物質単剤での治療効果について報告してきた。我々は、市販の薬剤について、このモデルにおける治療効果が臨床での細菌学的な効果とよく相関することを経験している。今回、この手法を用いて、MRSA 感染に対する VCM と CFSL の併用について、臨床での有用性を予測した。

S. aureus 12058 による呼吸器感染に対して CFSL の 1 g 単独または VCM の 250 mg 単独では治療効果がわずかしら認められなかったのに対し、両剤を同時投与した場合、各々の単独投与に比べ治療効果の有意な増強が認められた (Fig. 5)。またこの結果は *S. aureus* 13133 呼吸器感染においても認められ (Figs. 6, 7)、VCM と CFSL の併用効果が MRSA に対して一般的に認められる現象であると考えられた。VCM と CFSL を併用することのもう一つの目的である VCM の投与量の軽減の可能性についてみると、CFSL の 1 g と VCM の 125 mg を同時併用した場合の治療効果は、VCM の 500 mg を単独投与した場合と同等であり、併用時の VCM を 250 mg に増量すると VCM の 500 mg の単独治療よりも優れた治療効果を示した (Fig. 4)。このことから、VCM の投与量を下げること、その副作用を回避できかつさらなる治療効果の増強を期待できる可能性が示唆された。VCM に β -lactam を併用することで VCM の臨床用量を下げるができることを謳った報告は少なく、いままですでに十分な安全性を確保されている β -lactam を VCM の併用剤として用いる意味は大きいと考えられる。

VCM と CFSL の併用順序は検討した 2 株ともに同時投与よりも CFSL 先行併用時により高い治療効果を得ることができた。したがって、CFSL を VCM に併用することによる最大の作用を期待するには、CFSL 先行後 VCM 投与が望ましいが、同時投与でも十分な治療効果の増強が認められたことから、時差投与の必要性は絶対厳守ではないと考えられる。

一方、VCM の併用剤として CFSL を FMOX と比較すると、長谷川らの報告²³⁾ による FMOX と VCM の併用効果が発揮される条件である同時または FMOX を 2 時間先行併用時においても、我々の *in vivo* pharmacokinetic model における検討では、FMOX と VCM の併用の組み合わせより CFSL と VCM との併用の組み合わせの方がより優れた治療効果を示した。

VCM と CFSL は共に細胞壁合成阻害剤であるにもかかわらずこのような併用効果を示す機作として、それらの作用点の違いが関与するものと考えられる。すなわち、VCM は細胞壁前駆体の重合反応である lipid cycle を阻害することにより細胞壁新生を停止させるのに対して^{35,36)}、 β -lactam 剤である CFSL は細胞壁合成の最終段階である transpeptidation を阻害することにより細胞壁の脆弱化および自己溶菌の惹起をもたらす

ことが知られている³⁷⁾。このような異なる作用が同時に働くことにより細胞壁合成のより大きな異常が起こり、殺菌されやすくなると考えられる。また、 β -lactam を先行した場合に併用効果がより強く発揮される原因は、 β -lactam による細胞壁の脆弱化の後に細胞壁新生停止が加わった時にそれらが同時に起こる場合より細胞壁に与えるダメージがより大きく、したがって溶菌しやすくなったものと考えられる。

MRSA に対する治療において、VCM と CFSL を併用することで治療効果の増強が図れるとともに、VCM の治療効果を損なうことなく VCM の用量が減量できること、さらにすでに報告されている FMOX と VCM の併用以上に CFSL と VCM の併用が優れた治療効果を発揮したことから、MRSA の臨床治療において、VCM と CFSL の併用の有用性が高いことが示唆された。

文 献

- Sorrell T C, Packham D R, Shenker S, Foldes M, Munro R: Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 97: 344~350, 1982
- Klastersky J, Coppen L, Auwera P, Carpentier F M: Vancomycin therapy of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Antimicrob Chemother* 11: 361~367, 1983
- Bayer A S: Staphylococcal bacteremia and endocarditis. State of the art. *Arch Intern Med* 142: 1167~1177, 1982
- 島田 馨, 花谷勇治, 目黒英典, 菅野治重: MRSA による重症感染症に対する注射用バンコマイシンの臨床研究. *Chemotherapy* 40: 86~101, 1992
- 長谷川裕美, 清水喜八郎: MRSA 感染症に対する vancomycin の使い方—*In vitro* 実験における投与法の検討—. *臨床医* 18: 286~292, 1992
- Small P M, Chambers H F: Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1227~1231, 1990
- Gopal V, Bisno A L, Silverblatt F J: Failure of vancomycin treatment in *Staphylococcus aureus* endocarditis. *In vivo* and *in vitro* observation. *JAMA* 236: 1604~1606, 1976
- Levine D P, Fromm B S, Reddy B R: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 115: 674~680, 1991
- Traber P G, Levine D P: Vancomycin ototoxicity in a patient with normal renal function. *Ann Intern Med* 95: 458~460, 1981
- Rybak M J, Arbecht L M, Boike S C, Chandraseker P H: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 25: 679~687, 1990
- Healy D P, Sahai J V, Fuller S H, Polk R E: Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome", comparison of 1- and 2-hour infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 550~554, 1990
- Moellering R C Jr: Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 14 (suppl. D): 43~52, 1984
- Takahashi K, Kanno H, Chen R M: Effect of combinations of vancomycin with other antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy* 34: 847~852, 1986
- Rahal J J: Therapy of patients with resistant bacterial infections. *Bull N. Y. Acad Med* 63: 318~329, 1987
- Henry N K, Rouse M S, Whitesell A L, McConnell M E, Wilson W R: Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis with ciprofloxacin or vancomycin alone or in combination with rifampin. *Am J Med* 82: 73~75, 1987
- Dworkin R, Modin G, Kunz S, Rich R, Zak O, Sande M: Comparative efficacies of ciprofloxacin, pefloxacin, and vancomycin in combination with rifampin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1014~1016, 1990
- May T, Janbon F, Beuscart C, Meyran M, Roue R: Severe infections due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Presse Med* 22: 909~913, 1993
- Arakawa M, Wada K, Segi H, Yoshikawa H, Honma T, Miyao H: Clinical analysis of MRSA pneumonia. *Jpn J Antibiot* 47: 736~740, 1994
- Hashira S, Tazima T, Abe T: Clinical evaluation of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in NICU inpatients. *Chemotherapy* 42: 958~967, 1994
- Rodriguez A, Vicente M V, Olay T: Single- and combination-antibiotic therapy for experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1444~1445, 1987
- Gatermann S, Schulz E, Marre R: The microbiological efficacy of the combination of fosfomicin and vancomycin against clinically relevant *Staphylococci*. *Infection* 17: 35~37, 1989
- Sugiura A, Jono K, Kono T, Higashide E: The effect of combinations of cefotiam and other antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *in vitro*. *J Antimicrob Chemother* 28: 707~717, 1991
- 長谷川裕美, 江成唯子, 柴田雄介, 菊池 賢, 戸塚恭一, 清水喜八郎: MRSA に対する vancomycin と β -lactam 剤の *in vitro* 併用効果. *Chemotherapy* 41: 465~476, 1993
- 高岡 徹, 他: 術後重症 MRSA 感染症に対する vancomycin と β -lactam 剤の併用投与による治療経験. *化学療法の領域* 11: 101~105, 1995
- 東 康之, 宮崎修一, 金子康子, 山口恵三, 五島瑛智子: 新しい注射用セフェム剤 FK 037 の細菌学的評価. *Chemotherapy* 41: 841~858, 1993
- Mine Y et al.: *In vitro* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71~87, 1993

- 27) Mine Y et al.: *In vivo* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
- 28) Mine Y, et al.: Excellent activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant *Staphylococci*. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993
- 29) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 30) Hatano K, Wakai Y, Watanabe Y, Mine Y: Simulation of human plasma levels of β -lactams in mice by multiple dosing and the relationship between the therapeutic efficacy and pharmacodynamic parameters. *Chemotherapy (Basel)* 40: 1~7, 1994
- 31) 中島光好, 他: FK 037 の第一相臨床試験。 *Chemotherapy* 42 (S-3): 72~113, 1994
- 32) 中島光好, 他: 注射用塩酸 vancomycin の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 40: 210~224, 1992
- 33) 安永幸二郎, 他: 6315-S (Flomoxef) の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 35 (S-1): 494~517, 1987
- 34) 波多野和男, 若井芳美, 渡辺裕二: ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* によるマウス呼吸器感染に対する FK 037 の治療効果。 *Chemotherapy* 43: 314, 1995
- 35) Van Heijenoort Y, Derrien M, Van Heijenoort J: polymerization by transglucosylation in the biosynthesis of the peptidoglycan of *Escherichia coli* K 12 and its inhibition by antibiotics. *FEBS Lett* 89: 141~144, 1978
- 36) Arthur M, Courvalin P: Genetics and mechanism of glycopeptide resistance in Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1563~1571, 1993
- 37) 東 康之, 若林亜紀子, 渡辺裕二: MRSA の細胞壁合成に及ぼす FK 037 の効果—ゲル濾過 HPLC を用いた架橋度の測定—。 *Chemotherapy* 42: 781, 1994

The therapeutic effect of combined vancomycin and cefoselis against murine pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an *in vivo* pharmacokinetic model

Kazuo Hatano, Yoshimi Wakai, Yasuyuki Higashi and Yuji Watanabe

Department of Chemotherapy, Pharmacological Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
2-1-6 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, Japan

To predict the clinical efficacy of combination therapy with vancomycin (VCM) and cefoselis (CFSL) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, the human plasma concentrations of CFSL and VCM after intravenous drip infusion were simulated for eight hours in neutropenic mice by hourly subcutaneous injections of the drugs in an *in vivo* pharmacokinetic model. The combination of 1g of CFSL and 250 mg of VCM augmented the therapeutic effect of each drug when compared with monotherapy with the same doses, and higher efficacy was obtained when VCM was given 4 hours after CFSL. The therapeutic effect of simultaneous administration of 1 g of CFSL and 125 mg of VCM was almost equal to that of monotherapy with 500 mg of VCM, and that of a combination of 250 mg of VCM and 1 g of CFSL was significantly higher than the effect of 500 mg of VCM alone. CFSL-VCM was more effective than flomoxef-VCM both when given at the same time and when VCM followed either CFSL or flomoxef. These results suggest that the combination of CFSL and VCM is more effective than monotherapy with VCM against MRSA infections.