

## 【短報】

## 皮膚科領域における DU-6859 a の基礎的検討

森下 佳子・上枝 万純・神崎 寛子・秋山 尚範・荒田 次郎

岡山大学医学部皮膚科学教室\* (主任: 荒田次郎教授)

(平成9年1月27日受付・平成9年2月17日受理)

新しい経口用ニューキノロン系抗菌薬である DU-6859 a について皮膚科領域において基礎的検討を行った。

1. 皮膚感染病巣から分離された *Staphylococcus aureus* 97 株に対する DU-6859 a の MIC を  $10^4$  cfu/ウェルで測定した。MIC は  $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$  から  $4 \mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC<sub>90</sub> は  $0.5 \mu\text{g/ml}$  であった。

2. 30 mg/kg の DU-6859 a を雄ラットの胃内に投与した。このとき 30 分, 1, 2, 4, 8 時間後の血清中・皮膚内濃度はそれぞれ 1.07, 1.19, 0.75, 0.57, 0.23  $\mu\text{g/ml}$ , 1.20, 1.92, 1.74, 1.44, 0.63  $\mu\text{g/g}$  (湿重量) (n=5) であった。

**Key words:** DU-6859 a, 皮膚感染症, MIC, 皮膚内濃度

DU-6859 a は第一製薬株式会社東京開発センターにおいて合成された新しい経口用ニューキノロン系抗菌薬である。本剤は広い抗菌スペクトルを持ち、キノロン耐性 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対して従来のニューキノロン剤を凌駕する強い抗菌活性を有するとされている<sup>1)</sup>。今回、DU-6859 a について皮膚科領域での検討を行う機会を得たので、以下に報告する。

DU-6859 a は抗菌活性を持つ DU-6859 の水和物であり、以下、MIC の薬剤濃度および体内濃度は DU-6859 に換算して表示した。

1. 1995 年 1 月から 12 月までの間に当科で皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 97 株に対する本剤の MIC を日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法) に準じて測定した ( $10^4$  cfu/ウェル接種)。対象として levofloxacin (LVFX), tosufloxacin (TFLX), vancomycin (VCM) についての MIC も同時に測定した。増菌用培地には Mueller-Hinton medium (Difco) を、測定用培地には Mueller-Hinton broth (Difco) を用いた。また、上記 97 株について、微量液体希釈法によるいわゆる MRSA の検出法<sup>2)</sup> により MRSA を判定した。

2. DU-6859 a を 0.5 % sodium carboxymethyl cellulose に懸濁し、200 g 前後の Wistar 系雄ラットの胃中に 30 mg/kg (DU-6859 として 28.1 mg/kg) を金属カテーテルにて投与後、経時的に血清中および皮膚内濃度を測定した。投与後 30 分, 1, 2, 4, 8 時間後に各時間 5 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に頸動脈から採血

し、屠殺後背部を剃毛し背皮を採取した。血液は遠沈した後血清を分離し、測定まで  $-20^\circ\text{C}$  で凍結保存した。皮膚は、皮下組織をはさみで切除した後できるだけ細切し、湿重量 1 g に対して 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を 2 ml 加えてポリトロンホモジナイザーでホモジナイズし、 $4^\circ\text{C}$ , 22,000 G で 15 分間遠沈し上清を皮膚の試料として測定まで  $-20^\circ\text{C}$  で凍結保存した。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6051 株を検定菌とする Bio-assay (ペーパーディスク法) で施行した。検量線用標準液は、DU-6859 a を 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、血清中濃度測定用には正常ラット血清で、皮膚内濃度測定用には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) でそれぞれ希釈し作製した。なお、皮膚内濃度は材料とした皮膚の単位湿重量あたりに換算した。

Table 1 に DU-6859, LVFX, TFLX, VCM の MIC を示す。DU-6859 の MIC は  $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$  から  $4 \mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC<sub>90</sub> は  $0.5 \mu\text{g/ml}$  であった。LVFX は  $0.25 \mu\text{g/ml}$  から  $128 \mu\text{g/ml}$  に分布し MIC<sub>90</sub> は  $16 \mu\text{g/ml}$ , TFLX は  $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$  から  $>16 \mu\text{g/ml}$  に分布し MIC<sub>90</sub> は  $1 \mu\text{g/ml}$ , VCM は  $0.12 \mu\text{g/ml}$  から  $4 \mu\text{g/ml}$  に分布し MIC<sub>90</sub> は  $2 \mu\text{g/ml}$  であった。これらの株のうち、MRSA 27 株について検討してみると、DU-6859 では MIC<sub>90</sub> は  $1 \mu\text{g/ml}$ , LVFX の MIC<sub>90</sub> は  $32 \mu\text{g/ml}$ , TFLX の MIC<sub>90</sub> は  $4 \mu\text{g/ml}$ , VCM の MIC<sub>90</sub> は  $4 \mu\text{g/ml}$  であった。

Fig. 1 にラットにおける本剤の血清中・皮膚内濃度を示す。30 分, 1, 2, 4, 8 時間後の血清中濃度はそれぞれ 1.07, 1.19, 0.75, 0.57,  $0.23 \mu\text{g/ml}$  で、1 時間後に最高血清中濃度を示した。一方、皮膚内濃度はそれ

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

| Organism<br>(no. of strains) | Agent   | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |     |    |    |    |   |    |     |    |     |      |
|------------------------------|---------|--------------------------|------|------|-----|----|----|----|---|----|-----|----|-----|------|
|                              |         | $\leq 0.06$              | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1  | 2  | 4  | 8 | 16 | 32* | 64 | 128 | >128 |
| <i>S. aureus</i><br>(97)     | DU-6859 | 35                       | 30   | 2    | 15  | 9  | 3  | 3  | 0 | 0  | 0   | 0  | 0   | 0    |
|                              | LVFX    | 0                        | 0    | 1    | 28  | 29 | 9  | 5  | 5 | 9  | 9   | 0  | 2   | 0    |
|                              | TFLX    | 40                       | 9    | 5    | 23  | 4  | 4  | 5  | 3 | 1  | 3   |    |     |      |
|                              | VCM     | 0                        | 3    | 1    | 10  | 40 | 26 | 17 | 0 | 0  | 0   | 0  | 0   | 0    |
| MRSA<br>(27)                 | DU-6859 | 4                        | 5    | 2    | 8   | 5  | 2  | 1  | 0 | 0  | 0   | 0  | 0   | 0    |
|                              | LVFX    | 0                        | 0    | 0    | 2   | 9  | 3  | 1  | 0 | 6  | 5   | 0  | 1   | 0    |
|                              | TFLX    | 4                        | 2    | 0    | 7   | 1  | 4  | 5  | 2 | 0  | 2   |    |     |      |
|                              | VCM     | 0                        | 0    | 0    | 2   | 10 | 8  | 7  | 0 | 0  | 0   | 0  | 0   | 0    |

\*TFLX: &gt;16

LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, VCM: vancomycin

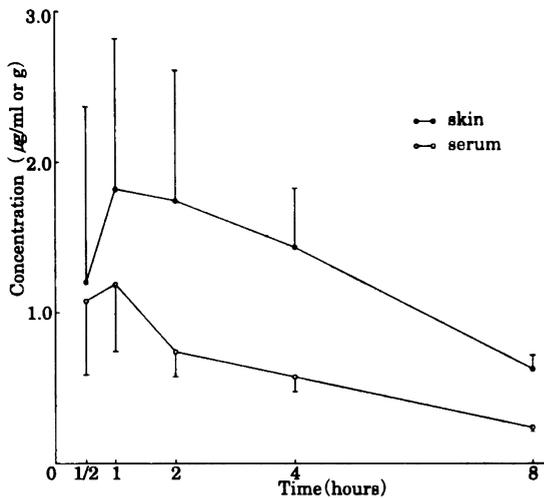


Fig. 1. Serum and skin levels of DU-6859 after oral administration of 28.1 mg/kg to rats (n=5).

それぞれ 1.20, 1.92, 1.74, 1.44, 0.63  $\mu\text{g/ml}$  で、1 時間後に最高皮膚内濃度を示した。各時間における皮膚内濃度対血清中濃度比は 1.14, 1.68, 2.28, 2.43, 2.76 であり、経時的にやや上昇する傾向を示した。

臨床分離 *S. aureus* 菌株に対する DU-6859 の抗菌力は TFLX にほぼ匹敵し、MRSA を含む *S. aureus* に対してきわめて優れた抗菌力を示した。一方、ラットにおける組織移行は、皮膚内濃度対血清中濃度比で 1.14 ~ 2.76 の間を推移し、良好な皮膚移行を示した。この濃度比は LVFX<sup>3)</sup>, SPFX<sup>4)</sup> にほぼ匹敵し、TFLX<sup>5)</sup> をかなり上回っていた。

今回の検討では、ラットの血清濃度ピーク時の皮膚血清濃度比は 1.68 であった。ヒトにおいては DU-6859 a の 100 mg 単回投与後の血清中濃度はピーク時で  $1.00 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$  であるので<sup>6)</sup>、この時の皮膚組織内濃度は 1.7  $\mu\text{g/ml}$  程度であることが予測される。DU-6859 の *S. aureus* に対する  $\text{MIC}_{50}$ 、および MRSA に対する  $\text{MIC}_{50}$  はそれぞれ 1.0  $\mu\text{g/ml}$  であり、DU-6859 a の 100 mg 投与後、臨床効果発現に十分量の薬剤が皮膚に移行すると考えられる。

#### 文 献

- 1) Sato K, Hoshino K, Tanaka M, et al.: Antimicrobial Activity of DU-6859, a New Potent Fluoroquinolone, against Clinical Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 1491~1498, 1992
- 2) 日本化学療法学会: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。*Chemotherapy* 38: 103~105, 1990
- 3) 神崎寛子, 鳥越利加子, 山田 琢, 他: 皮膚科領域における Levofloxacin の基礎的・臨床的検討。 *Jap. J. Antibiotics* 45: 576~584, 1992
- 4) 秋山尚範, 鳥越利加子, 山田 琢, 他: 皮膚科領域における Sparfloxacin の基礎的検討。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 145~148, 1991
- 5) 小原淳伸, 赤木 理, 神崎寛子, 他: 皮膚科領域における T-3262 の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 36 (S-9): 1328~1334, 1988
- 6) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Pharmacokinetics and Tolerance of DU-6859 a, a New Fluoroquinolone, after Single and Multiple Oral Doses in Healthy Volunteers: *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 170~174, 1995

## DU-6859 a in the field of dermatology

Yoshiko Morishita, Masumi Ueda, Hiroko Kanzaki,  
Hisanori Akiyama and Jirô Arata

Department of Dermatology, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho,  
Okayama 700, Japan

The minimum inhibitory concentration (MIC) (inoculum  $10^4$  cells/well) of DU-6859 a was determined for 97 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infection lesions. The MIC<sub>90</sub> value of DU-6859 a was 0.5  $\mu\text{g/ml}$ . Serum and skin levels of DU-6859 a after oral administration (30 mg/kg) were determined in rats. Mean serum levels ( $n=5$ ) 0.5, 1, 2, 4, and 8 hours after administration were 1.07, 1.19, 0.75, 0.57, and 0.23  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, and the corresponding skin levels were 1.20, 1.92, 1.74, 1.44, and 0.63  $\mu\text{g/g}$  (wet skin weight).