

# 国内臨床分離株に対する Tazobactam/Ceftolozane の *in vitro* 抗菌力

日高 裕介<sup>1)</sup>・岸 直子<sup>2)</sup>・松本 哲<sup>2)</sup>・吉成 智子<sup>3)</sup>・森 眞彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> MSD 株式会社グローバル研究開発本部薬事領域非臨床開発部\*

<sup>2)</sup> 株式会社 LSI メディエンスメディカルソリューション本部臨床検査センター感染症検査部微生物検査グループ

<sup>3)</sup> MSD 株式会社グローバル研究開発本部クリニカルリサーチ領域

受付日：2017 年 12 月 25 日 受理日：2018 年 4 月 2 日

2016 年に分離された日本国内の臨床分離株 (2,050 株) に対して、セファロスポリン系抗菌薬の ceftolozane (CTLZ) と  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の tazobactam (TAZ) を組み合わせた新規配合剤である TAZ/CTLZ の *in vitro* 抗菌活性を Clinical and Laboratory Standard Institute の薬剤感受性標準法に準じて評価した。

主要な起因菌である *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (各 100 株) に対する TAZ/CTLZ の MIC<sub>50/90</sub> は、それぞれ 0.25/0.5, 0.25/0.5, 0.25/0.5, 1/2  $\mu$ g/mL であった。さらに、AmpC 産生の *P. aeruginosa* (15 株) に対しても MIC<sub>50/90</sub> は 1/2  $\mu$ g/mL であった。その他、TAZ/CTLZ は一部のグラム陽性菌、大部分のグラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌活性を示すと同時に、基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生および AmpC 産生の耐性菌に対しても同様の抗菌活性を示した。対照薬の imipenem, meropenem, tazobactam/piperacillin, sulbactam/ampicillin, sulbactam/cefoperazone, ceftazidime, cefepime および levofloxacin と比べ、TAZ/CTLZ は AmpC 産生菌を含む *P. aeruginosa* に対して最も強い抗菌活性を示した。

以上の成績から、TAZ/CTLZ は耐性菌を含むグラム陰性菌の国内臨床分離株に対して幅広い抗菌スペクトルを示し、優れた臨床有効性が期待できる抗菌薬であると考えられた。

**Key words:** tazobactam/ceftolozane, cephalosporins, susceptibility, *Pseudomonas aeruginosa*

## はじめに

Tazobactam/ceftolozane (TAZ/CTLZ) は、セファロスポリン系の抗菌薬である ceftolozane (CTLZ) と  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) を組み合わせた新規配合剤である。新規抗菌薬である CTLZ は、ceftazidime (CAZ) と類似した構造をもつ oxyimino-aminothiazolyl セファロスポリン系薬である (Fig. 1)。CTLZ は、CAZ の側鎖 3 位のピリジニウム基をピラゾール環を有する大きな分子の側鎖に置換することによって、

AmpC  $\beta$ -ラクタマーゼによる加水分解を受けずに安定化して *Pseudomonas aeruginosa* に対する強力な抗菌活性を示すことが報告されている<sup>1)</sup>。

TAZ はプラスミド性・染色体性のクラス A および一部のクラス C の  $\beta$ -ラクタマーゼに対する強力な阻害剤であり (Fig. 2)、基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生の腸内細菌科細菌や一部の嫌気性菌に対する抗菌剤の活性スペクトルを拡張させる<sup>2)</sup>。TAZ とペニシリン系抗菌薬である piperacillin (PIPC) を配合させた TAZ/PIPC は、優れた細菌学的効果と臨床効果を示すことが報告されて

\*東京都千代田区九段北一丁目 13-12 北の丸スクエア

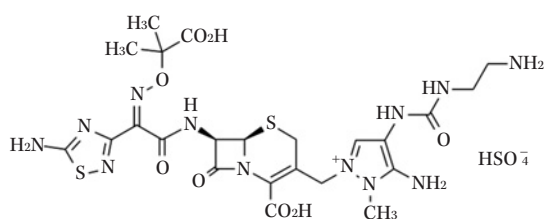


Fig. 1. Chemical structure of ceftolozane

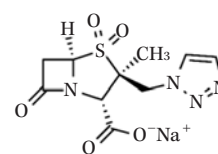


Fig. 2. Chemical structure of tazobactam

いる<sup>3)</sup>。

TAZ/CTLZは、多剤耐性菌を含む *P. aeruginosa* に対する CTLZ の強力な抗菌活性に加えて、TAZ の  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用によって CTLZ の加水分解が妨げられることにより、ESBL 産生グラム陰性菌の大部分および *Bacteroides fragilis* 等の重要な病原性の高い嫌気性菌に対しても優れた抗菌作用を示す<sup>4,5)</sup>。2014年、TAZ/CTLZは米国において複雑性尿路感染症および腹腔内感染症の治療薬として承認され、また、院内肺炎患者に対する治療薬としても開発中である。

本研究では、国内においても新規抗菌薬として開発中である TAZ/CTLZ について、日本国内で収集された臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力を検討した。対象菌種としては、すでに米国において TAZ/CTLZ の適応菌種として承認されているグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌の各菌種に加えて、それ以外のさまざまな重要な菌種に対しても抗菌力を評価した。さらに、それらの菌種の中から、ESBL、AmpC またはメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ (MBL) 産生の表現型を示す耐性菌種に対しても TAZ/CTLZ の抗菌活性を評価した。本論文では、TAZ/CTLZ と対照薬の抗菌力を比較し、日本の臨床分離株に対する TAZ/CTLZ の *in vitro* 抗菌プロファイルの全体的な特徴を明らかにしたので報告する。

## 1. 材料と方法

### 1. 使用菌株

2016年1月～2016年9月に全国の医療機関（主に関東地方）の患者の臨床検体より LSI メディエンスで分離、同定した好気性菌 (1,950株)、嫌気性菌 (100株) を対象とした。

これらの試験菌株の収集は、文部科学省および厚生労働省の“疫学研究に関する倫理指針”および日本臨床微生物学会の通知<sup>6)</sup>を遵守、患者のプライバシーには抵触しないことを厳守し、菌株のみを試験

に使用した。

### 2. 使用薬剤

薬剤感受性の評価は TAZ/CTLZ (TAZ は 4  $\mu$ g/mL に固定)、imipenem (IPM), meropenem (MEPM), TAZ/PIPC (TAZ は 4  $\mu$ g/mL に固定)、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC, ABPC : SBT=2 : 1), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ, CPZ : SBT=1 : 1), CAZ, cefepime (CFPM), levofloxacin (LVFX) を使用した。また、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* および coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の耐性菌検出のため、oxacillin (MIPIC), penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC) を使用した。さらに、 $\beta$ -ラクタマーゼ検出のため、dipicolinic acid/ceftazidime (DPA/CAZ, DPA の最終調整濃度は 175  $\mu$ g/mL), dipicolinic acid/imipenem (DPA/IPM, DPA の最終調整濃度は 175  $\mu$ g/mL), 3-aminophenylboronic acid/cefotaxime (BA/CTX, BA は 200  $\mu$ g/mL に固定), 3-aminophenylboronic acid/ceftazidime (BA/CAZ, BA は 200  $\mu$ g/mL に固定), clavulanic acid/ceftazidime (CVA/CAZ, CVA は 4  $\mu$ g/mL に固定), clavulanic acid/cefotaxime (CVA/CTX, CVA は 4  $\mu$ g/mL に固定) を使用した。

なお、TAZ/CTLZ, TAZ/PIPC, SBT/ABPC, SBT/CPZ の MIC はそれぞれ CTLZ, PIPC, ABPC, CPZ の濃度で記載した。

### 3. 薬剤感受性測定

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M7-A10<sup>7)</sup>, M45-A2<sup>8)</sup>, M11-A8<sup>9)</sup> および M100S 26th edition<sup>10)</sup> に準じて好気性菌は微量液体希釈法、偏性嫌気性菌は寒天平板希釈法にて実施した。

MIC 測定用培地として *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia*, *Morax-*

*ella catarrhalis* は cation-adjusted Mueller Hinton broth (CAMHB, MIPIC 測定時: 2%NaCl を添加) を使用した。Streptococcus spp., *H. influenzae* はそれぞれ 2.5% ウマ溶血液 (LHB) を添加した CAMHB および hematin (15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),  $\beta$ -nicotinamide adenine dinucleotide (15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), yeast extract (5 g/L) を添加した CAMHB (*Haemophilus test medium broth*; HTM broth) を使用した。いずれの測定培地も、栄研化学で調整された薬剤含有のフローズプレート (96 well plate) を使用した。接種菌 (好気性菌) は生理食塩水に懸濁し、約  $5 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$  CFU/well となるように各 well に 5  $\mu\text{L}$  接種した。

偏性嫌気性菌は、測定培地として 5% 羊溶血液, hemin (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), vitamin K<sub>1</sub> (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を添加した Brucella agar (Becton Dickinson and Company, USA) を使用した。接種菌 (偏性嫌気性菌) は GAM Broth (日水製薬) に懸濁し、約  $1 \times 10^5 \sim 2 \times 10^5$  CFU/spot となるように寒天培地に 5  $\mu\text{L}$  接種した。

#### 4. $\beta$ -ラクタマーゼの検出

CLSI M100S, 26th edition<sup>10)</sup>の基準に従い、*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* を対象に ESBL, また、*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. を対象に MBL および AmpC の各タイプの  $\beta$ -ラクタマーゼを検出した。

CAZ あるいは CTX 単独の MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で、CAZ 単独と比較し CVA 併用の MIC が 3 管 (8 倍) 以上低下した株、または CTX 単独と比較し CVA 併用の MIC が 3 管 (8 倍) 以上低下した株を ESBL 産生株とし、CAZ 単独と比較し DPA 併用の MIC が 3 管 (8 倍) 以上低下した株、または IPM 単独と比較し DPA 併用の MIC が 3 管 (8 倍) 以上低下した株を MBL 産生株とした。また、CAZ あるいは CTX 単独の MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で、CAZ 単独と比較し BA 併用の MIC 値が 3 管 (8 倍) 以上低下した株、または CTX 単独と比較し BA 併用の MIC 値が 3 管 (8 倍) 以上低下した株を AmpC 産生株とした。

#### 5. 薬剤感受性の判定

CLSI M100S, 26th edition<sup>10)</sup>の基準に従い、*S. aureus*, *S. epidermidis*, coagulase negative *Staphy-*

*lococcus* (*S. epidermidis* 以外の CNS), *S. pneumoniae* の耐性菌を判定した。

*S. aureus* は MIPIC の MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下を susceptible (MSSA), 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を resistant (MRSA) とした。*S. epidermidis* は MIPIC の MIC が 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下を susceptible (MSSE), 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を resistant (MRSE) とした。CNS は MIPIC の MIC が 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下を susceptible (MSCNS), 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を resistant (MRCNS) とした。*S. pneumoniae* は PCG の MIC が 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下を susceptible (PSSP), 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を resistant (PRSP) とした。

*H. influenzae* はニトロセフィンスポットプレート法により  $\beta$ -ラクタマーゼ産生の定性試験を実施し、陰性株のうち ABPC の MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上を ABPC-resistant (BLNAR) とした。

各薬剤の感受性の分類 (susceptible, intermediate, resistant) は CLSI M100S, 26th edition<sup>10)</sup>の基準に従った。

## II. 結果

日本国内において収集された臨床分離株の各種細菌の中で、米国で TAZ/CTLZ の適応菌種として承認されている菌種に対する TAZ/CTLZ および対照薬 (IPM, MEPM, TAZ/PIPC, SBT/ABPC, SBT/CPZ, CAZ, CFPM, LVFX) の *in vitro* 抗菌活性 (MIC の範囲, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>, 感性率) を Table 1 に示した。

グラム陽性菌である *Streptococcus* 属の *S. anginosus* (20 株), *S. constellatus* (20 株) および *S. salivarius* (10 株) に対して、TAZ/CTLZ は良好な抗菌活性を示し、MIC<sub>50/90</sub> はそれぞれ 2/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 4/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 0.25/1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。いずれの菌種も、TAZ/CTLZ に対する感性率は 100.0% であった。

グラム陰性菌である腸内細菌科細菌の各菌種に対しては、TAZ/CTLZ は強力な抗菌活性を示した。

*E. coli* (100 株) に対する TAZ/CTLZ の MIC<sub>50/90</sub> は 0.25/0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、感性率は 100.0% であった。ペニシリン系薬剤と  $\beta$ -ラクタマーゼとの併用対照薬 (TAZ/PIPC, SBT/ABPC), セファロsporin 系対照薬 (SBT/CPZ, CAZ, CFPM) および LVFX と比べて、TAZ/CTLZ の MIC<sub>50/90</sub> は同程度またはより低く、*E. coli* の感性率はより高かった。

Table 1. Antibacterial activity of Tazobactam/ceftolozane and other agents against clinical isolates in Japan (microorganisms indicated in US package insert)

Species (Number of Strains)	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$			Susceptible strains (%) <sup>a)</sup>
		Range	50%	90%	
<i>Streptococcus anginosus</i> (20)	TAZ/CTLZ	1-4	2	4	100.0
	IPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	— <sup>b)</sup>
	MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	$\leq 0.06-0.25$	0.12	0.12	—
	SBT/ABPC	$\leq 0.06-0.12$	0.12	0.12	—
	SBT/CPZ	0.25-0.5	0.5	0.5	—
	CAZ	1-2	2	2	—
	CFPM	0.12-0.25	0.25	0.25	100.0
<i>Streptococcus constellatus</i> (20)	TAZ/CTLZ	1-8	4	4	100.0
	IPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—
	MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	$\leq 0.06-0.5$	0.12	0.25	—
	SBT/ABPC	$\leq 0.06-0.25$	0.12	0.25	—
	SBT/CPZ	0.12-1	0.5	1	—
	CAZ	2-8	4	4	—
	CFPM	0.25-1	0.5	1	100.0
<i>Streptococcus salivarius</i> (10)	TAZ/CTLZ	0.12-2	0.25	1	100.0
	IPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—
	MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	0.12-2	0.25	0.5	—
	SBT/ABPC	$\leq 0.06-0.5$	$\leq 0.06$	0.25	—
	SBT/CPZ	0.5-4	0.5	1	—
	CAZ	0.25-2	0.25	1	—
	CFPM	$\leq 0.06-0.25$	$\leq 0.06$	0.12	100.0
<i>Escherichia coli</i> <sup>c)</sup> (100)	TAZ/CTLZ	0.06-1	0.25	0.5	100.0
	IPM	$\leq 0.06-1$	0.12	0.25	100.0
	MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	1->128	2	4	99.0
	SBT/ABPC	1-128	2	32	65.0
	SBT/CPZ	$\leq 0.06-32$	0.25	8	—
	CAZ	$\leq 0.06-128$	0.25	8	87.0
	CFPM	$\leq 0.06->128$	$\leq 0.06$	8	85.0
ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> (15)	TAZ/CTLZ	0.25-1	0.5	0.5	100.0
	IPM	$\leq 0.06-0.5$	0.12	0.5	100.0
	MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	2-16	4	8	100.0
	SBT/ABPC	8-128	32	64	20.0
	SBT/CPZ	2-32	8	32	—
	CAZ	4-128	8	64	13.3
	CFPM	4->128	64	>128	0.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>c)</sup> (100)	TAZ/CTLZ	0.06-32	0.25	0.5	99.0
	IPM	$\leq 0.06-1$	0.12	0.5	100.0
	MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	0.5->128	2	4	98.0
	SBT/ABPC	2->128	8	32	81.0
	SBT/CPZ	$\leq 0.06-64$	0.25	4	—
	CAZ	$\leq 0.06->128$	0.25	2	93.0
	CFPM	$\leq 0.06->128$	$\leq 0.06$	2	90.0
	LVFX	$\leq 0.06-8$	$\leq 0.06$	1	99.0

(Continued)

Table 1. (Continued)

Species (Number of Strains)	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$			Susceptible strains (%) <sup>a)</sup>
		Range	50%	90%	
ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> (13)	TAZ/CTLZ	0.12-32	0.5	1	92.3
	IPM	$\leq 0.06$ -0.5	0.12	0.5	100.0
	MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	1->128	4	32	84.6
	SBT/ABPC	8->128	32	128	7.7
	SBT/CPZ	2-64	16	32	—
	CAZ	0.25->128	4	128	53.8
	CFPM	1->128	8	>128	23.1
	LVFX	$\leq 0.06$ -8	0.5	2	92.3
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>c)</sup> (100)	TAZ/CTLZ	0.06-4	0.12	0.5	96.0
	IPM	0.12-0.25	0.12	0.25	100.0
	MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	0.12->128	1	8	92.0
	SBT/ABPC	2->128	8	32	60.0
	SBT/CPZ	0.25->128	1	4	—
	CAZ	$\leq 0.06$ -4	0.12	0.5	100.0
	CFPM	$\leq 0.06$ -16	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	92.0
	LVFX	$\leq 0.06$ -32	$\leq 0.06$	0.5	93.0
ESBL-producing <i>Klebsiella oxytoca</i> (6)	TAZ/CTLZ	0.5-4			66.7
	IPM	0.12-0.25			100.0
	MEPM	$\leq 0.06$			100.0
	TAZ/PIPC	>128			0.0
	SBT/ABPC	>128			0.0
	SBT/CPZ	128->128			—
	CAZ	0.5-4			100.0
	CFPM	4-8			0.0
	LVFX	$\leq 0.06$ -16			16.7
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>c)</sup> (100)	TAZ/CTLZ	0.06-1	0.25	0.5	100.0
	IPM	$\leq 0.06$ -4	0.5	2	85.0
	MEPM	$\leq 0.06$ -0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$ -1	0.25	1	100.0
	SBT/ABPC	0.25-32	2	16	79.0
	SBT/CPZ	0.12-16	1	8	—
	CAZ	$\leq 0.06$ -2	$\leq 0.06$	0.5	100.0
	CFPM	$\leq 0.06$ ->128	$\leq 0.06$	16	71.0
	LVFX	$\leq 0.06$ ->128	0.12	16	68.0
ESBL-producing <i>Proteus mirabilis</i> (35)	TAZ/CTLZ	0.25-1	0.25	0.5	100.0
	IPM	$\leq 0.06$ -4	1	1	91.4
	MEPM	$\leq 0.06$ -0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	0.25-1	0.5	1	100.0
	SBT/ABPC	8-32	16	32	40.0
	SBT/CPZ	4-16	4	16	—
	CAZ	0.12-2	0.25	1	100.0
	CFPM	2->128	8	32	17.1
	LVFX	$\leq 0.06$ ->128	4	64	31.4
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>d)</sup> (100)	TAZ/CTLZ	0.06-8	0.25	1	94.0
	IPM	0.12-2	0.5	1	98.0
	MEPM	$\leq 0.06$ -0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100.0
	TAZ/PIPC	0.5-128	2	16	90.0
	SBT/ABPC	2-128	32	128	6.0
	SBT/CPZ	$\leq 0.06$ -64	0.5	8	—
	CAZ	0.12->128	0.25	32	85.0
	CFPM	$\leq 0.06$ -8	$\leq 0.06$	0.5	98.0
	LVFX	$\leq 0.06$ -4	$\leq 0.06$	0.25	99.0

(Continued)

Table 1. (Continued)

Species (Number of Strains)	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$			Susceptible strains (%) <sup>a)</sup>
		Range	50%	90%	
AmpC-producing <i>Enterobacter cloacae</i> (15)	TAZ/CTLZ	0.25-8	1	8	66.7
	IPM	0.12-0.5	0.25	0.25	100.0
	MEPM	$\leq 0.06$ -0.12	$\leq 0.06$	0.12	100.0
	TAZ/PIPC	8-128	32	128	40.0
	SBT/ABPC	32-128	128	128	0.0
	SBT/CPZ	1-64	16	32	—
	CAZ	4->128	64	>128	6.7
	CFPM	$\leq 0.06$ -4	0.5	2	93.3
	LVFX	$\leq 0.06$ -4	$\leq 0.06$	1	93.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>d),e)</sup> (100)	TAZ/CTLZ	0.25->64	1	2	93.0
	IPM	0.5->128	2	32	76.0
	MEPM	$\leq 0.06$ ->128	0.25	32	77.0
	TAZ/PIPC	0.25->128	8	64	78.0
	SBT/ABPC	32->128	>128	>128	—
	SBT/CPZ	0.25->128	8	64	—
	CAZ	0.5->128	4	32	84.0
	CFPM	0.25->128	2	16	83.0
	LVFX	$\leq 0.06$ ->128	0.5	32	73.0
MBL-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (6)	TAZ/CTLZ	64->64	—	—	0.0
	IPM	16->128	—	—	0.0
	MEPM	64->128	—	—	0.0
	TAZ/PIPC	16-128	—	—	33.3
	SBT/ABPC	>128	—	—	—
	SBT/CPZ	>128	—	—	—
	CAZ	128->128	—	—	0.0
	CFPM	128->128	—	—	0.0
	LVFX	32->128	—	—	0.0
AmpC-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (15)	TAZ/CTLZ	0.5-4	1	2	100.0
	IPM	0.5-32	2	16	66.7
	MEPM	$\leq 0.06$ -32	1	32	66.7
	TAZ/PIPC	0.5->128	64	>128	40.0
	SBT/ABPC	64->128	>128	>128	—
	SBT/CPZ	0.5-128	16	64	—
	CAZ	1-128	16	64	46.7
	CFPM	0.5-64	8	32	60.0
	LVFX	0.12-32	1	16	66.7
<i>Bacteroides fragilis</i> (14)	TAZ/CTLZ	$\leq 0.03$ -64	0.06	0.25	—
	IPM	0.06-2	0.12	2	100.0
	MEPM	0.12-4	0.12	2	100.0
	TAZ/PIPC	0.06-8	0.25	1	100.0
	SBT/ABPC	1-16	1	8	92.9
	SBT/CPZ	2-8	4	4	—
	CAZ	4->128	32	>128	—
	CFPM	16->128	32	>128	—
	LVFX	2-128	4	128	—

a) Criteria by CLSI M100S, 26th edition, b) no CLSI breakpoints, c) Includes ESBL-producing strains, d) Includes AmpC- producing strains, e) Includes MBL-producing strains.

Abbreviations: TAZ/CTLZ: tazobactam/ceftolozane, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin. SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, LVFX: levofloxacin, ESBL: extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, MBL: metallo- $\beta$ -lactamase, CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.

ESBL 産生の *E. coli* (15 株) に対しても TAZ/CTLZ は同様の抗菌活性を示した (MIC<sub>50/90</sub> は 0.5/0.5  $\mu\text{g/mL}$ , 感性率は 100.0%)。一方, SBT/ABPC, SBT/

CPZ, CAZ, CFPM および LVFX の MIC<sub>50/90</sub> はいずれも大きく上昇した。ESBL 産生 *E. coli* のこれらの薬剤に対する感性率は, いずれも 20% 以下に

低下した。

*Klebsiella pneumoniae* (100株)に対して、TAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は0.25/0.5 µg/mL、感性率は99.0%で強い抗菌活性を示した。ESBL産生の*K. pneumoniae* (13株)に対してもTAZ/CTLZの抗菌活性は大きく低下せず、依然強い抗菌活性を示した(MIC<sub>50/90</sub>は0.5/1 µg/mL、感性率は92.3%)。一方、セファロsporin系の対照薬の抗菌活性は、ESBL産生菌に対して大きく低下した(CAZのMIC<sub>50/90</sub>は0.25/2 µg/mLから4/128 µg/mL、感性率は93.0%から53.8%に低下し、CFPMのMIC<sub>50/90</sub>は≤0.06/2 µg/mLから8/>128 µg/mL、感性率は90.0%から23.1%に低下)。またSBTとの併用薬であるSBT/ABPCおよびSBT/CPZのMIC<sub>50/90</sub>も、それぞれ8/32 µg/mLから32/128 µg/mL、0.25/4 µg/mLから16/32 µg/mLと大きく上昇した。

*Klebsiella oxytoca* (100株)に対して、TAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は0.12/0.5 µg/mL、感性率は96.0%で強い抗菌活性を示した。ESBL産生*K. oxytoca* (6株)に対しては、収集された株数が少ないためMIC<sub>50/90</sub>は算出しなかったが、TAZ/CTLZの抗菌活性はやや低下する傾向が認められた(MIC範囲は0.5~4 µg/mL、感性率は66.7%)。ただし、TAZ/PIPC、SBT/ABPC、CFPMおよびLVFXに対するESBL産生*K. oxytoca*の感性率はいずれも20%未満に大きく低下した。

*P. mirabilis* (100株)に対して、TAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は0.25/0.5 µg/mL、感性率は100.0%、ESBL産生の*P. mirabilis* (35株)に対しても同様の抗菌活性を示した(MIC<sub>50/90</sub>は0.25/0.5 µg/mL、感性率は100.0%)。一方、SBT/ABPC、CFPMおよびLVFXの抗菌活性はやや弱く、ESBL産生*P. mirabilis*に対する抗菌活性はさらに低下した。MIC<sub>50/90</sub>はそれぞれ2/16 µg/mLから16/32 µg/mL、≤0.06/16 µg/mLから8/32 µg/mLおよび0.12/16 µg/mLから4/64 µg/mLへ上昇した。

*Enterobacter cloacae* (100株)に対して、TAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は0.25/1 µg/mL、感性率は94.0%で良好な抗菌活性を示した。AmpC産生*E. cloacae* (15株)に対するTAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は1/8 µg/mL、感性率は66.7%で、抗菌活性はやや低下した。しかしながら、TAZ/PIPC、SBT/ABPC、CAZに比べ(AmpC産生*E. cloacae*に対するMIC<sub>50/90</sub>は、

それぞれ32/128 µg/mL, 128/128 µg/mL, 64/>128 µg/mL、感性率はそれぞれ40.0%, 0.0%, 6.7%)、より優れた抗菌活性を示した。一方、CFPMおよびLVFXの抗菌活性は、AmpC産生*E. cloacae*に対しても強い抗菌活性を維持していた(MIC<sub>50/90</sub>はそれぞれ0.5/2 µg/mL, ≤0.06/1 µg/mL、感性率はいずれも93.3%)。

*P. aeruginosa* (100株)に対して、TAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は1/2 µg/mL、感性率は93.0%であり、カルバペネム系薬剤(IPM, MEPM)を含むすべての対照薬と比べて、TAZ/CTLZに対する*P. aeruginosa*の感性率は最も高かった。収集された株数は少ないが、MBL産生の*P. aeruginosa* (6株)に対してはいずれの薬剤も抗菌活性を示さなかった。AmpC産生の*P. aeruginosa* (15株)に対して、TAZ/CTLZは他の対照薬と比べ、最も強い抗菌活性を示した。TAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は1/2 µg/mL、感性率は100.0%であり、他の対照薬の感性率はいずれも70%未満であった。

嫌気性菌である*B. fragilis* (14株)に対して、TAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は0.06/0.25 µg/mLであり、対照薬と比べて最も低い値を示した。なおTAZ/CTLZの*B. fragilis*に対するブレイクポイントは設定されていないため感性率は求められなかった。

さらに、TAZ/CTLZの国内臨床分離株に対する抗菌スペクトルの特徴を明らかにするため、米国の適応菌種以外のさまざまな臨床分離株の菌種に対するTAZ/CTLZの*in vitro*抗菌活性(MICの範囲、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>, 感性率)をTable 2に示した。

グラム陽性菌の*Staphylococcus*属であるMSSA (50株)、MRSA (50株)、MSSE (20株)、MRSE (50株)、ならびに*S. epidermidis*以外のMSCNS (20株)およびMRCNS (50株)に対して、TAZ/CTLZの抗菌活性は限定的であった(MIC<sub>50/90</sub>は、それぞれ16/32 µg/mL, 64/>64 µg/mL, 8/8 µg/mL, 32/64 µg/mL, 8/16 µg/mL, 32/>64 µg/mL)。

*Enterococcus*属(*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*)に対しては、TAZ/CTLZの抗菌活性は認められなかった。

*S. pneumoniae*に対するTAZ/CTLZの抗菌活性は、ペニシリン感受性により変化した。PSSPに対するMIC<sub>50/90</sub>は1/2 µg/mL、PRSPに対しては4/64 µg/mLであった。

Table 2. Antibacterial activity of tazobactam/ceftolozane against clinical isolates in Japan

Species (Number of strains)	MIC: $\mu\text{g/mL}$			Susceptible strains (%) <sup>a)</sup>
	Range	50%	90%	
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (50)	16-32	16	32	— <sup>b)</sup>
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (50)	8->64	64	>64	—
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE) (20)	4-16	8	8	—
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE) (50)	8-64	32	64	—
Methicillin-susceptible coagulase negative <i>Staphylococcus</i> (MSCNS) (other than <i>S. epidermidis</i> ) (20)	4-16	8	16	—
Methicillin-resistant coagulase negative <i>Staphylococcus</i> (MRCNS) (other than <i>S. epidermidis</i> ) (50)	8->64	32	>64	—
<i>Enterococcus faecalis</i> (50)	16->64	32	64	—
<i>Enterococcus faecium</i> (50)	>64	>64	>64	—
<i>Enterococcus avium</i> (25)	32->64	>64	>64	—
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP) (25)	$\leq 0.03$ -2	1	2	—
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP) (25)	2->64	4	64	—
<i>Streptococcus pyogenes</i> (50)	0.06-0.25	0.12	0.12	—
<i>Streptococcus agalactiae</i> (50)	0.25-2	0.5	0.5	—
<i>Streptococcus mitis</i> group ( <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. oralis</i> ) (20)	0.25-1	0.5	1	100.0
<i>Streptococcus intermedius</i> (10)	2-4	4	4	100.0
<i>Proteus vulgaris</i> (100)	0.12-1	0.5	0.5	100.0
<i>Citrobacter</i> spp. (100) <sup>c)</sup>	0.12-1	0.12	0.25	100.0
AmpC-producing <i>Citrobacter</i> spp. (1)	1			100.0
<i>Enterobacter aerogenes</i> (100) <sup>c)</sup>	0.12-4	0.25	2	97.0
AmpC-producing <i>Enterobacter aerogenes</i> (20)	0.5-4	2	4	85.0
<i>Serratia marcescens</i> (100) <sup>c)</sup>	0.12->64	0.5	1	96.0
AmpC-producing <i>Serratia marcescens</i> (22)	0.25-4	0.5	1	95.5
<i>Morganella morganii</i> (100) <sup>c)</sup>	0.12-1	0.25	0.25	100.0
AmpC-producing <i>Morganella morganii</i> (6)	0.12-0.5			100.0
<i>Providencia</i> spp. (100) <sup>c)</sup>	0.06->64	0.25	4	87.0
AmpC-producing <i>Providencia</i> spp. (23)	0.12->64	4	16	47.8
<i>Pantoea agglomerans</i> (5)	0.06-0.25			100.0
<i>Acinetobacter</i> spp. (50)	$\leq 0.03$ -8	$\leq 0.03$	0.5	—
<i>Burkholderia cepacia</i> (25)	0.5-64	1	2	—
<i>Moraxella catarrhalis</i> (25)	$\leq 0.03$ -0.25	0.12	0.25	—
$\beta$ -lactamase-negative, ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR) (25)	0.5-4	2	4	—
<i>Haemophilus influenzae</i> (other than BLNAR) (25)	0.06-16	0.25	4	—
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ( <i>Finegoldia magna</i> , <i>Parvimonas micra</i> , et al.) (25)	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	—
<i>Prevotella</i> spp. (including <i>Prevotella bivia</i> ) (25)	$\leq 0.03$ -0.06	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	—
<i>Fusobacterium</i> spp. (25)	$\leq 0.03$ -8	2	8	—

a) Criteria by CLSI M100S, 26th edition, b) no CLSI breakpoints, c) Includes AmpC- producing strains.

Streptococcus 属に対しては、米国での TAZ/CTLZ の適応菌である *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius* に対して認められた抗菌活性 (Table 1) と同様に, *S. pyogenes* (50 株), *S. agalactiae* (50 株), *S. mitis* 群 (20 株) および *S. intermedius* (10 株) に対して良好な抗菌活性を示した (MIC<sub>50/90</sub> は, それぞれ 0.12/0.12  $\mu\text{g/mL}$ , 0.5/0.5  $\mu\text{g/mL}$ , 0.5/1  $\mu\text{g/mL}$ , 4/4  $\mu\text{g/mL}$ )。

Table 1 に示した細菌以外のさまざまな腸内細菌科細菌に対しても, TAZ/CTLZ は優れた抗菌活性

を示した。*Proteus vulgaris* (100 株), *Citrobacter* 属 (100 株), *Enterobacter aerogenes* (100 株), *Serratia marcescens* (100 株) および *Morganella morganii* (100 株) に対する TAZ/CTLZ の MIC<sub>50</sub> は 0.5  $\mu\text{g/mL}$  以下, MIC<sub>90</sub> は 2  $\mu\text{g/mL}$  以下であり, いずれの菌の感性率も 96.0% 以上を示した。また, AmpC 産生の *Citrobacter* 属 (1 株), *E. aerogenes* (20 株), *S. marcescens* (22 株) および *M. morganii* (6 株) に対しても良好な抗菌活性を示した。*Providencia* 属 (100 株) に対する TAZ/CTLZ の MIC<sub>50/90</sub>



は0.25/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好であったが、AmpC産生の*Providencia*属(23株)に対する抗菌活性はやや低下した(MIC<sub>50/90</sub>: 4/16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。*Pantoea agglomerans*(5株)に対しては、TAZ/CTLZのMICは0.06~0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲(感性率は100.0%)であった。

その他のグラム陰性菌に対してもTAZ/CTLZは優れた抗菌活性を示し、*Acinetobacter*属(50株)、*B. cepacia*(25株)、*M. catarrhalis*(25株)に対するMIC<sub>50/90</sub>は、それぞれ $\leq 0.03/0.5$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1/2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.12/0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、BLNAR(25株)およびBLNAR以外の*H. influenzae*(25株)に対しても、TAZ/CTLZは良好な抗菌活性を示した(MIC<sub>50/90</sub>は、それぞれ2/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.25/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

嫌気性菌である*Peptostreptococcus*属(25株)および*Prevotella*属(25株)に対し、TAZ/CTLZは強い抗菌活性を示した(MIC<sub>50/90</sub>はいずれも $\leq 0.03/\leq 0.03$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。*Fusobacterium*属(25株)に対するMIC<sub>50/90</sub>は2/8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

### III. 考察

現在、薬剤耐性菌の増加とその拡散は世界的な脅威となっており、新しい抗菌薬の開発促進は世界各国にとって重要な課題となっている<sup>11)</sup>。

TAZ/CTLZは、本邦の医療機関より分離された一部のグラム陽性菌、大部分のグラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌活性を示すと同時に、ESBLやAmpCを産生する耐性菌に対しても同様の抗菌活性を示した。さらに対照薬と比べ、AmpC産生株を含む*P. aeruginosa*に対して最も強い抗菌活性を示した。CTLZは*P. aeruginosa*のAmpC酵素による加水分解に比較的安定であり<sup>12)</sup>、排出ポンプの過剰発現や外膜蛋白質(OprD)の欠損といった*P. aeruginosa*の他の耐性機構による影響もほとんど受けないことが報告されている<sup>13,14)</sup>。TAZ/CTLZは、現在市販されているセファロsporin系およびカルバペネム系を含むすべての $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の中で、*P. aeruginosa*に対する最も強力な活性を示す抗菌薬の一つであるといえる。

TAZ/CTLZの腸内細菌科細菌に対する優れた抗菌活性は、ESBL産生菌に対しても同様に維持されていた。一方、SBTとの併用薬を含むセファロsporin系薬剤やペニシリン系薬剤、あるいはキノロン系薬剤では、ESBL産生菌に対する抗菌活性は大

きく低下した。このTAZ/CTLZのESBL産生菌に対する強い抗菌活性は、TAZによる $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用の寄与が大きいと考えられる。TAZはクラスAの $\beta$ -ラクタマーゼの大部分およびクラスCの $\beta$ -ラクタマーゼの一部に対して、強力な阻害活性を示すことが報告されているが<sup>15)</sup>、同じ $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であるSBTのプロファイルとは差異があり、またTAZはTEM型およびSHV型の $\beta$ -ラクタマーゼに対して、SBTよりも全般的に強い阻害活性を示すことが報告されている<sup>16)</sup>。同じTAZとの配合剤であるTAZ/PIPCのESBL産生菌に対する抗菌活性は、TAZ/CTLZと同様、比較的維持されていた。しかしながら、TAZ/PIPCの*K. pneumoniae*に対するMIC<sub>50/90</sub>は2/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ESBL産生*K. pneumoniae*に対するMIC<sub>50/90</sub>は4/32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、TAZ/CTLZと比べると、抗菌活性がやや低下する傾向を示した。この理由は不明であるが、原因としてペニシリン系薬とセファロsporin系薬に対するペニシリン結合タンパク質の親和性が異なること、あるいは菌種によってはESBLとは別の耐性機構を複数もっていることによる影響ではないかと推測された。

なお、本報告では、 $\beta$ -ラクタマーゼの検出においてCVAやDPAとの併用による薬剤の感受性変化により分類し、耐性遺伝子の解析は実施していない。したがって、耐性遺伝子による耐性機構に対する各薬剤の詳細な検討はできなかった。

CTLZに対する耐性菌については、*in vitro*の試験において選別される可能性は低いことが報告されている<sup>17)</sup>。また、他の抗緑膿菌薬剤と比べて、緑膿菌PAO 1株がTAZ/CTLZに対して耐性化される速度は著しく遅く、さらに、TAZ/CTLZは、CAZ耐性、ciprofloxacin耐性およびMEPM耐性の緑膿菌変異株に対しても、その活性を維持していることが報告されている<sup>18)</sup>。

今回、報告した国内臨床分離株に対するTAZ/CTLZの抗菌活性は、海外で報告された抗菌活性と比べ大きな違いは認められず、概ね同様であった<sup>19,20)</sup>。このことは、TAZ/CTLZに感受性を示す菌と耐性を示す菌の分布が日本と海外で差異がないことを示しているが、一部の菌種では差が認められた。ESBL産生*K. pneumoniae*に対するTAZ/CTLZのMIC<sub>50/90</sub>は、国内臨床分離株に対しては0.5/1  $\mu\text{g}/\text{mL}$

であるが (Table 1), 欧米の臨床分離株に対しては  $4/>32 \mu\text{g/mL}$  と報告されている<sup>19,20)</sup>。この相違は, 欧米の報告では MEPM の MIC<sub>90</sub> が  $>8 \mu\text{g/mL}$  であることから (日本では  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ ), 欧米の臨床分離株にはカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* が含まれていることが示唆される<sup>19)</sup>。

以上, CTLZ と TAZ の配合剤である TAZ/CTLZ は, 国内臨床分離株に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。TAZ/CTLZ は, カルバペネム系薬剤を含む対照薬と比べ, *P. aeruginosa* に対して最も強い抗菌活性を示し, また, ESBL 産生の腸内細菌科細菌を含む大部分のグラム陰性菌および *B. fragilis* 等の嫌気性菌, ならびに *Streptococcus* 属に対しても優れた抗菌活性を示した。以上の成績から, TAZ/CTLZ は優れた臨床有効性が期待できる抗菌薬であると考えられた。このような特徴をもつ TAZ/CTLZ の医療現場での使用が待たれるとともに, 本報告により示された国内臨床分離株に対する全体的な抗菌活性プロファイルをふまえ, 今後, 臨床での治療における本剤の適正使用が強く望まれる。

利益相反自己申告: 日高裕介, 吉成智子および森眞彦は MSD 株式会社の社員である。岸直子, 松本哲は株式会社 LSI メディエンスの社員である。

## 文献

- 1) Toda A, Ohki H, Yamanaka T, Murano K, Okuda S, Kawabata K, et al: Synthesis and SAR of novel parenteral anti-pseudomonal cephalosporins: discovery of FR264205. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; 18: 4849-52
- 2) Sader H S, Rhomberg P R, Farrell D J, Jones R N: Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2390-4
- 3) 宇治達哉, 橋本好和:  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合抗生物質製剤「注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム」(ゾシン®静注用 2.25, ゾシン®静注用 4.5) の薬理学的特性および臨床効果。日薬理誌 2009; 133: 351-8
- 4) Pfaller M A, Bassetti M, Duncan L R, Castanheira M: Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* causing urinary tract and intraabdominal infections in Europe: Report from an antimicrobial surveillance programme (2012-15). *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1386-95
- 5) Snyderman D R, McDermott L A, Jacobus N V: Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1218-23
- 6) 日本臨床微生物学会: 「疫学研究に関する倫理指針」の施行等について。日臨微生物誌 2002; 12: 141
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-tenth edition. CLSI document M07-A10, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2015
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria; Approved guideline-second edition. CLSI document M45-A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2010
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-eighth edition. CLSI document M11-A8, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2012
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 26th edition, CLSI document M100S, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2016
- 11) Willyard C: The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature* 2017; 543: 15
- 12) Takeda S, Ishii Y, Hatano K, Tateda K, Yamaguchi K: Stability of FR264205 against AmpC  $\beta$ -lactamase of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 443-5
- 13) Moya B, Zamorano L, Juan C, Pérez J L, Ge Y, Oliver A: Activity of a new cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against  $\beta$ -lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants selected *in vitro* and after antipseudomonal treatment of intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1213-7
- 14) Zhanel G G, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, et al: Ceftolozane/Tazobactam: A novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative Bacilli. *Drugs* 2014; 74: 31-51
- 15) Bush K, Macalintal C, Rasmussen B A, Lee V J, Yang Y: Kinetic interactions of tazobactam with  $\beta$ -lactamases from all major structural classes. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 851-8
- 16) Payne D J, Cramp R, Winstanley D J, Knowles D J: Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 767-72
- 17) Takeda S, Nakai T, Wakai Y, Ikeda F, Hatano

- K: *in vitro* and *in vivo* activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 826-30
- 18) Cabot G, Bruchmann S, Mulet X, Zamorano L, Moyà B, Juan C: *Pseudomonas aeruginosa* ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 3091-9
- 19) Farrell D J, Sader H S, Flamm R K, Jones R N: Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). Int J Antimicrob Agents 2014; 43: 533-9
- 20) Sader H S, Farrell D J, Castanheira M, Flamm R K, Jones R N: Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12). J Antimicrob Chemother 2014; 69: 2713-22

## *In vitro* antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates from Japan

Yusuke Hidaka<sup>1)</sup>, Naoko Kishi<sup>2)</sup>, Satoru Matsumoto<sup>2)</sup>,  
Tomoko Yoshinari<sup>3)</sup> and Masahiko Mori<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Non-clinical Development, Regulatory Affairs Area, Japan Development, MSD K.K., Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudan-kita, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Microbiological Testing Group, Infectious Diseases Testing Department, Clinical Laboratory Center, Medical Solution Segment, LSI Medience Corporation.

<sup>3)</sup> Infectious Disease, Clinical Research Area, Japan Development, MSD K.K.

Ceftolozane/tazobactam is a new antibacterial drug consisting of ceftolozane (CTLZ), a novel cephalosporin combined with tazobactam (TAZ), a  $\beta$ -lactamase inhibitor. *In vitro* antibacterial activity of CTLZ/TAZ was evaluated against clinical isolates from Japan (2050 isolates collected in 2016) according to the susceptibility standard method of the Clinical and Laboratory Standard Institutes.

The MIC<sub>50/90</sub> of CTLZ/TAZ against major pathogens including *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* (each 100 isolates) were 0.25/0.5, 0.25/0.5, 0.25/0.5 and 1/2  $\mu$ g/mL, respectively. In addition, the MIC<sub>50/90</sub> against AmpC-producing *P. aeruginosa* (15 isolates) was 1/2  $\mu$ g/mL. CTLZ/TAZ showed a broad spectrum of antibacterial activity against some Gram-positive pathogens, anaerobic pathogens and most Gram-negative pathogens including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and AmpC-producing pathogens. CTLZ/TAZ demonstrated the most potent activity against *P. aeruginosa* including AmpC-producing strains among imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam, ampicillin/sulbactam, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, cefepime and levofloxacin.

In conclusion, CTLZ/TAZ demonstrated broad antibacterial activity against Gram-negative isolates in Japan including the resistant pathogens. It is therefore anticipated that TAZ/CTLZ could be an excellent antibacterial drug, showing clinical efficacy.