

# 耐性腸内細菌目細菌に対する tazobactam/ceftolozane の pharmacokinetics/pharmacodynamics 解析

浦上 宗治<sup>1)</sup>・濱田 洋平<sup>1)</sup>・岡 祐介<sup>1)</sup>・於保 恵<sup>2)</sup>・角 真太郎<sup>3)</sup>・青木 洋介<sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup> 佐賀大学医学部附属病院感染制御部\*

<sup>2)</sup> 同 検査部

<sup>3)</sup> 同 薬剤部

<sup>4)</sup> 佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

受付日：2023年7月21日 受理日：2023年8月18日

セファロスポリン系抗菌薬の ceftolozane と  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬である tazobactam の配合剤である tazobactam/ceftolozane (TAZ/CTLZ) は、多くの  $\beta$ -ラクタマーゼ産生腸内細菌および多剤耐性緑膿菌に抗菌活性を有しているが、本邦の成人において耐性腸内細菌に対する pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) の検討はされていない。本研究は基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase : ESBL) 産生腸内細菌目細菌, AmpC  $\beta$ -lactamase 産生腸内細菌目細菌, ESBL と AmpC  $\beta$ -lactamase 両方を産生する腸内細菌目細菌およびカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem resistant Enterobacterales : CRE) に対して、モンテカルロシミュレーションによる 5,000 例の PK/PD シミュレーションを行った。PK パラメータは国内第 III 相試験から引用し、PD パラメータは佐賀大学医学部附属病院の臨床分離株から得た CTLZ の感受性分布を使用した。CTLZ の遊離型血中濃度が原因菌の最小発育阻止濃度を超える時間の割合が 32.2% 以上を PK/PD の目標値と定義し、目標達成確率 (probability of target attainment : PTA) と累積応答率 (cumulative fraction of response : CFR) を算出して 90% 以上を有効とした。TAZ/CTLZ の投与計画は 1.5 g (0.5/1.0 g) を 1 時間点滴で 8 時間ごととし、PK モデルは 1-コンパートメントとした。結果は、MIC 2  $\mu$ g/mL (CLSI M100-Ed33 における感性のブレイクポイント) における PTA は 98.9%、MIC 16  $\mu$ g/mL では 84.9% であった。さらに ESBL 産生腸内細菌目細菌, AmpC  $\beta$ -lactamase 産生腸内細菌目細菌, ESBL と AmpC  $\beta$ -lactamase 両方を産生する腸内細菌目細菌, および CRE に対する CFR はすべて 90% 以上であった。PK/PD の観点からは、本邦の成人における耐性腸内細菌目細菌に対する TAZ/CTLZ は感受性が判明していない経験的治療の段階から有用であると考えられる。

**Key words:** tazobactam/ceftolozane, pharmacokinetics/pharmacodynamics, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, AmpC  $\beta$ -lactamase, carbapenem-resistant Enterobacterales

## はじめに

Tazobactam/ceftolozane (TAZ/CTLZ) はセファロスポリン系抗菌薬の ceftolozane (CTLZ) に  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) を

配合した注射用抗菌薬で、本邦では 2018 年に承認され、今日では膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍、敗血症、肺炎の適応症が取得されている。CTLZ は緑膿菌を含むグラム陰性菌に抗菌活性を有し、AmpC 型  $\beta$ -ラクタマーゼ

\*佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1

(AmpC  $\beta$ -lactamase : AmpC) にも安定である。CTLZ に TAZ を配合することでクラス A およびクラス C の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対して安定となり、AmpC 産生腸内細菌目細菌や基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase : ESBL) 産生腸内細菌目細菌、多剤耐性緑膿菌など今日の医療関連感染症で問題となる耐性グラム陰性菌に対しても抗菌活性がある<sup>1)</sup>。近年、ESBL 産生腸内細菌目細菌の増加に伴いカルバペネム系抗菌薬の使用量増加が懸念されているが<sup>2)</sup>、TAZ/CTLZ は複雑性腹腔内感染症を対象とした ASPECT-cIAI 試験 (metronidazole 併用) や院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎を対象とした ASPECT-NP 試験において meropenem (MEPM) に対して臨床効果が非劣勢であることが報告されており<sup>3,4)</sup>、カルバペネム系抗菌薬温存の選択肢として期待されている。

TAZ/CTLZ は他の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬と同様に時間依存的な殺菌作用を有することから、有効性と相関する pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) パラメータは遊離型血中濃度が原因菌の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) を超える時間の割合 ( $fT > MIC$ ) である<sup>5)</sup>。さらに、マウス大腿モデルにおいて、CTLZ がグラム陰性桿菌に対して静菌的作用を示す  $fT > MIC$  は 24.8%、殺菌作用を示すとされる原因菌を 1-log 死滅させるのに必要な  $fT > MIC$  は 32.2% という具体的な目標値が示されている<sup>5)</sup>。さらに臨床的な評価として本来であれば自施設や地域の体内動態と細菌のアンチバイオグラムに基づいた PK/PD 解析で評価することが望ましいが、今日までに本邦において耐性腸内細菌目細菌に対する TAZ/CTLZ の PK/PD ターゲットの目標達成率を検討した報告はない。そこで、本研究は耐性腸内細菌目細菌治療薬としての TAZ/CTLZ の有用性を評価するために、モンテカルロシミュレーションを活用した PK/PD 解析を行った。

## 1. 材料と方法

### 1. PK/PD シミュレーション

CTLZ の pharmacokinetics (PK) パラメータは Kakara らが報告しているクレアチニン・クリアランス  $> 50$  mL/min の日本人における 2-コンパートメントモデルの母集団解析から、クリアランス  $5.04$

$\pm 2.19$  L/h ならびに中心コンパートメント分布容積と末梢コンパートメント分布容積を合計した分布容積  $15.3 \pm 5.77$  L を引用し、1-コンパートメントモデルとみなした<sup>6)</sup>。また、CTLZ のタンパク結合率は Xiao らが報告している 21.0% を採用した<sup>7)</sup>。クレアチニン・クリアランス  $> 50$  mL/min を想定して TAZ/CTLZ 1.5 g (0.5/1.0 g)  $\cdot$  1 時間かけて投与を 8 時間ごと (1 日 3 回) の投与計画とした。Pharmacodynamics (PD) シミュレーションとしては、2021 年 1 月から 2022 年 10 月に佐賀大学医学部附属病院 (以下、当院) で検出された腸内細菌目細菌のうち、ESBL 産生、AmpC 産生、ESBL と AmpC の両方産生 (ESBL + AmpC 産生)、本邦の 5 類感染症基準のカルバペネム耐性 (carbapenem-resistant Enterobacterales : CRE) の MIC 分布を用いた。なお、MIC はドライプレート '栄研' (栄研化学、東京) を用いた微量液体希釈法で測定された。

$fT > MIC$  分布の予測は、Oracle Crystal Ball<sup>®</sup> (構造計画研究所、東京) を用いて PK パラメータのクリアランスと分布容積それぞれの正規分布に従って 5,000 例ずつをモンテカルロシミュレーションによるランダムサンプリングで発生させると同時に、TAZ/CTLZ 1.5 g (0.5/1.0 g) を 1 時間かけて投与した際の CTLZ 遊離型血中濃度推移を 1-コンパートメントモデル・定速静脈内注入 (Equation 1, Equation 2) で算出した。今回引用した CTLZ の半減期は 2.46 時間であり、投与間隔と定常状態到達時間が近接している。そのため、定常状態に蓄積率を考慮する意義に乏しいため、繰り返し投与ではなく単回投与で検討した。

Equation 1. (during the infusion)

$$C(t) = \frac{[(Dose \times f) / infT]}{(kel \times Vd)} \times (1 - e^{-kel \times t})$$

Equation 2. (after the end of the infusion)

$$C(t) = \frac{[(Dose \times f) / infT]}{(kel \times Vd)} \times (1 - e^{-kel \times infT}) \times e^{-kel(t - infT)}$$

f, fraction of unbound drug; infT, the infusion time; kel, the elimination rate constant; t, the time from the start of the infusion.

### 2. 有効性評価

PK/PD 解析による有効性指標について、CTLZ の最大殺菌効果が得られると報告されている  $fT > MIC$  32.2% 以上を目標値として定義した<sup>5)</sup>。標的治

療における評価について、MIC ごとの  $fT > MIC$  の目標達成確率を probability of target attainment (PTA) として算出した。さらに感受性判明前の経験的治療における評価として累積応答率 (cumulative fraction of response : CFR) を算出した (Equation 3)。PTA と CFR は 90% 以上を有用性の判定基準とした。

Equation 3.

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA (MIC_i) \times p (MIC_i)$$

PTA : (MIC<sub>i</sub>) は当該の MIC における PTA。

p (MIC<sub>i</sub>) : 当該の MIC を有する細菌の検出頻度。

## II. 結果

TAZ/CTLZ のうち、CTLZ の ESBL 産生腸内細菌目細菌に対する MIC<sub>50</sub> は 1 μg/mL、MIC<sub>90</sub> は 1 μg/mL であった。AmpC 産生腸内細菌目細菌に対する MIC<sub>50</sub> は 1 μg/mL、MIC<sub>90</sub> は 4 μg/mL であった。ESBL + AmpC 産生腸内細菌目細菌に対する MIC<sub>50</sub> は 1 μg/mL、MIC<sub>90</sub> は 16 μg/mL であった。CRE に対する MIC<sub>50</sub> は 1 μg/mL、MIC<sub>90</sub> は 16 μg/mL であった。

モンテカルロシミュレーションによる PTA と CFR、ならびに耐性菌ごとの MIC 分布を Figs. 1~4 に示す。CTLZ の PTA は MIC 8 μg/mL 以下においては 90% を超えているが、MIC 16 μg/mL では 84.9% に低下した。ESBL 産生腸内細菌目細菌、AmpC 産生腸内細菌目細菌、ESBL + AmpC 産生腸内細菌目細菌ならびに CRE に対する CTLZ の CFR はいずれも 90% を超えた。

## III. 考察

本論文では当院で検出された耐性腸内細菌目細菌の MIC 分布と、国内第 III 相臨床試験の PK パラメータを組み合わせて PK/PD 解析を行った。PK は国や人種などの患者背景によって異なることがあるため、自国や同一人種の PK パラメータでシミュレーションを行うことが望ましい。また、PD について、耐性グラム陰性菌の場合は地域・施設ごとに細菌の耐性度がさまざまであることから、自分たちの地域や施設における病原菌の検出率や MIC 分布などのローカルファクターを考慮することが重要である。今回は PK と PD 共に、本邦の臨床データに基づいて評価し、さらには耐性腸内細菌目細菌として ESBL 産生腸内細菌目細菌、AmpC 産生腸内細菌目細菌、ESBL + AmpC 産生腸内細菌目細菌およ

び CRE を対象としている点が本論文の新規性である。

Kakara らはモンテカルロシミュレーションを用いた TAZ/CTLZ の PK/PD 解析を報告しているが<sup>5)</sup>、対象となる菌種は 5 種類で、耐性菌は ESBL 産生菌のみに限られていた。私たちは耐性腸内細菌目細菌として ESBL 産生腸内細菌目細菌、AmpC 産生腸内細菌目細菌、ESBL + AmpC 産生腸内細菌目細菌、および CRE を対象とし、当院の臨床分離株の感受性データを用いて、今日臨床で問題となっているグラム陰性菌を幅広く検討対象にした。TAZ/CTLZ は本邦ではセファロスポリン系抗菌薬の中では最も新しい 2018 年に承認された薬剤である。そのため、本邦では TAZ/CTLZ の薬剤感受性試験が実施できていない施設は多く、本研究の耐性腸内細菌目細菌の感受性データは参考になると考えられる。CLSI M100-Ed33 においては TAZ/CTLZ は  $\leq 4/2$  μg/mL で感性、 $4/4$  μg/mL で中等度耐性、 $4/8$  μg/mL  $\leq$  で耐性と定義されている<sup>8)</sup>。ESBL 産生腸内細菌目細菌における CTLZ の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> は共に 1 μg/mL で、CLSI M100-Ed33 では感性と判定される濃度域にあり良好な感受性が示された。一方、AmpC 産生腸内細菌目細菌、ESBL + AmpC 産生腸内細菌目細菌、および CRE の MIC<sub>50</sub> は感性の濃度域であったが、AmpC 産生腸内細菌目細菌の MIC<sub>90</sub> は中等度耐性で、ESBL + AmpC 産生腸内細菌目細菌と CRE の MIC<sub>90</sub> は耐性の濃度域であった。本邦では、2014 年 9 月 19 日より感染症法に基づく 5 類全数把握疾患として、imipenem の MIC  $\geq 2$  μg/mL かつ cefmetazole の MIC  $\geq 16$  μg/mL、または MEPM の MIC  $\geq 2$  μg/mL を満たす腸内細菌目細菌は CRE と定義された<sup>9)</sup>。この CRE の定義ではカルバペネマーゼ産生の病原体だけでなく、β-ラクタマーゼの産生にボーリンの減少・欠損などの耐性機序が加わることで耐性化した病原体も検出されることがわかっている<sup>10)</sup>。さらに、この CRE の基準を満たす菌種として *Klebsiella aerogenes* と *Enterobacter cloacae* で 60% 以上を占めることが報告されており<sup>11)</sup>、これらは AmpC 産生能が高い菌種である。以上より、CRE と判定された細菌には AmpC 産生腸内細菌目細菌が多く含まれていることが予想される。本研究で AmpC 産生腸内細菌目細菌、ESBL + AmpC 産生腸内細菌目細菌、およ

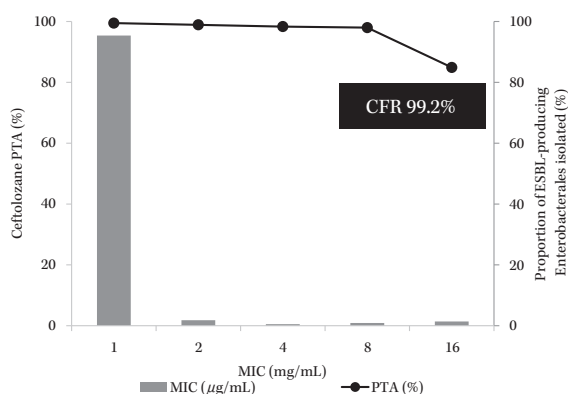


Fig. 1. Simulated ceftolozane PK/PD target attainment across MIC values for ESBL-producing Enterobacteriales. Histograms show the MIC distributions. Abbreviations: CFR, cumulative fraction of response; ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; MIC, minimum inhibitory concentration; PTA, probability of target attainment. The same abbreviations apply for the subsequent figures (Fig. 2-4).

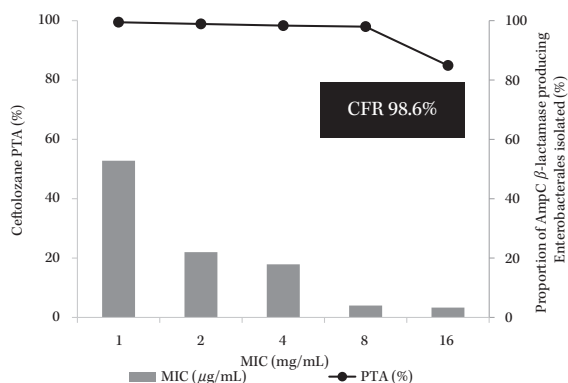


Fig. 2. Simulated ceftolozane PK/PD target attainment across MIC values for AmpC  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriales. Histograms show the MIC distributions.

び CRE の TAZ/CTLZ に対する感受性が低下した要因として、TAZ/CTLZ 耐性の AmpC 産生腸内細菌科細菌の影響が考えられる。

PTA は MIC ごとの PK/PD ターゲットの達成確率であり、MIC 判明後の標的治療における評価指標である。今回、MIC 1~8  $\mu\text{g/mL}$  において PTA が 90% を超え、TAZ/CTLZ は MIC が 8  $\mu\text{g/mL}$  以下の原因菌に対する標的治療に適することが示された。Kahara らも CTLZ の PTA を報告しているが算出過程の詳細は明らかでなく<sup>6)</sup>、今回私たちが

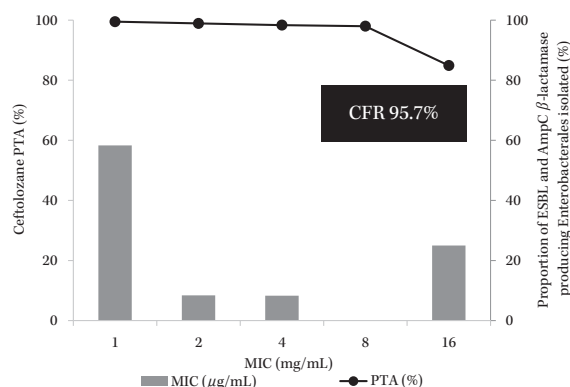


Fig. 3. Simulated ceftolozane PK/PD target attainment across MIC values for ESBL and AmpC  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriales. Histograms show the MIC distributions.

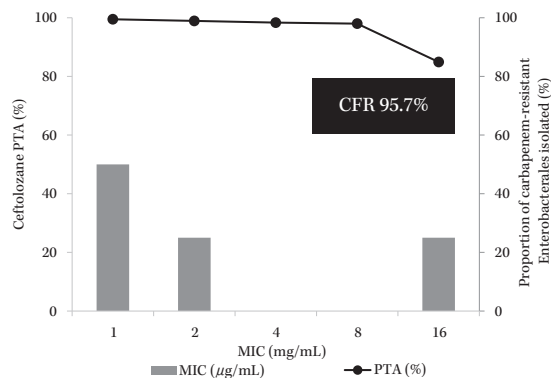


Fig. 4. Simulated ceftolozane PK/PD target attainment across MIC values for carbapenem-resistant Enterobacteriales defined in Japan. Histograms show the MIC distributions.

記述しているモンテカルロシミュレーションや PK モデルから近似した結果が得られた。

CTLZ が最大殺菌効果を得るための目標値である  $fT > MIC$  32.2% はカルバペネム系抗菌薬の MEPM の目標値である 40% よりも低値である<sup>12)</sup>。さらに、その他の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬と比べても CTLZ の  $fT > MIC$  の目標値は最も低値である。これらのことは CTLZ が  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の中でも優れた殺菌効果を有しているため、 $fT > MIC$  の目標値を達成しやすいという PK/PD の特徴を示している。TAZ/CTLZ 1.5 g (0.5/1.0 g) を 1 時間かけて 8 時間ごとの投与において、 $fT > MIC$  32.2% 以上を目標値とした PK/PD ブレイクポイントでは  $MIC \leq 8$

μg/mL は感性であるが、CLSI M100-Ed33 のブレイクポイントでは MIC 8 μg/mL は耐性と判定される。CLSI のブレイクポイントは科学的もしくは臨床的根拠によって総合的に判断されており、この2つのブレイクポイントが乖離した原因は明らかではないが、今後はブレイクポイントについてさらなる検証が必要である。

CFR は MIC ごとの PTA に検出頻度を掛け合わせた総和であり、経験的治療における評価指標である。今回、ESBL 産生腸内細菌目細菌、AmpC 産生腸内細菌目細菌、ESBL + AmpC 産生腸内細菌目細菌、および CRE のすべてにおいて CFR が 90% を超えていた。MIC 16 μg/mL においても PTA は 80% を超えて維持されたことで、CFR は 90% を下回ることなく良好に維持された。この結果は TAZ/CTLZ はこれらの耐性腸内細菌目細菌を想定した経験的治療に適することを示している。

今回は TAZ/CTLZ を 1.5 g (0.5/1.0 g) 投与した際の PK/PD を検討したが、一部に適応すべきではない状況がある。TAZ/CTLZ は気道上皮被覆液と血漿中の血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve : AUC) 比がおよそ 60% であったため、肺炎において肺胞上皮被覆液中に十分な遊離型 CTLZ 濃度を得るためには TAZ/CTLZ を 3.0 g (1.0/2.0 g) に増量すべきであることが報告されている<sup>13)</sup>。またクレアチニン・クリアランスが 130 mL/min 以上の augmented renal clearance (ARC) における PK/PD 解析の報告では、TAZ/CTLZ の投与量は 3.0 g (1.0/2.0 g) が必要であることが報告されている<sup>14)</sup>。肺のように組織移行性に乏しい臓器や ARC のように腎クリアランスが変動しやすく、腎排泄型薬剤が過少量になりやすい症例では TAZ/CTLZ の投与量は 3.0 g (1.0/2.0 g) に増量が必要である<sup>15)</sup>。

本研究の限界としては以下が考えられる。まず、腎機能障害者に対する限界である。本研究で採用した CTLZ の PK パラメータはクレアチニン・クリアランス >50 mL/min の患者から引用しているため、クレアチニン・クリアランス ≤50 mL/min の患者には対応していない。次に、特殊病態を有する患者に対する限界である。他の β-ラクタム系抗菌薬で救急・集中治療の重症者や熱傷、血液悪性腫瘍などでは PK が大きく異なることが報告されている

と同様に、TAZ/CTLZ でもこれらの特殊病態では本研究の結果を応用することは困難である<sup>16-18)</sup>。

結語として、モンテカルロシミュレーションによる PK/PD 解析の結果より、本邦の成人における耐性腸内細菌目細菌に対する TAZ/CTLZ の投与は感受性が判明していない経験的治療の段階から有用であると考えられる。

本論文は日本化学療法学会雑誌編集委員会から第 71 回日本化学療法学会学術集会の一般演題について投稿の推薦をいただき、執筆したものである。

利益相反自己申告：著者の青木洋介は MSD 株式会社より講演料を受けている。その他の著者は申告すべきものなし。

## 文献

- 1) Zhanel G G, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al: Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2014; 74: 31-51
- 2) 泉川公一, 富田隆志, 西村信弘, 丹羽 隆, 高山和郎, 大花 昇, 他: 日本の国公立大学附属病院における注射用抗菌薬使用の現状と課題。 *日化療会誌* 2018; 66: 738-48
- 3) Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al: Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1462-71
- 4) Kollef M H, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al: Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 1299-311
- 5) Craig W A, Andes D R: *In vivo* activities of ceftolozane, a new cephalosporin, with and without tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*, including strains with extended-spectrum β-lactamases, in the thighs of neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1577-82
- 6) Kakara M, Larson K, Feng H P, Shiomi M, Yoshitsugu H, Rizk M L: Population pharmacokinetics of tazobactam/ceftolozane in Japanese patients with complicated urinary tract infection and complicated intra-abdominal infection. *J Infect Chemother* 2019; 25: 182-91
- 7) Xiao A J, Caro L, Popejoy M W, Huntington J A, Kullar R: PK/PD Target Attainment With

- Ceftolozane/Tazobactam Using Monte Carlo Simulation in Patients With Various Degrees of Renal Function, Including Augmented Renal Clearance and End-Stage Renal Disease. *Infect Dis Ther* 2017; 6: 137-48
- 8) Clinical Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-Ed33 <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx>
  - 9) 厚生労働省：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症 2014 [cited 2016 Mar 25] <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html>
  - 10) 原田壮平：薬剤耐性腸内細菌目細菌の基礎と疫学 Update。日臨微生物誌 2021; 31: 229-38
  - 11) 矢原耕史, 川上小夜子, 平林亜希, 筒井敦子, 安齋栄子, 藤村詠美, 他：厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) データからみたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌。IASR 2019; 40: 21-2
  - 12) Kuti J L, Horowitz S, Nightingale C H, Nicolau D P: Comparison of pharmacodynamic target attainment between healthy subjects and patients for ceftazidime and meropenem. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 935-41
  - 13) Caro L, Nicolau D P, De Waele J J, Kuti J L, Larson K B, Gadzicki E, et al: Lung penetration, bronchopulmonary pharmacokinetic/pharmacodynamic profile and safety of 3 g of ceftolozane/tazobactam administered to ventilated, critically ill patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1546-53
  - 14) Nicolau D P, De Waele J, Kuti J L, Caro L, Larson K B, Yu B, et al: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ceftolozane/Tazobactam in Critically Ill Patients With Augmented Renal Clearance. *Int J Antimicrob Agents* 2021; 57: 106299
  - 15) Lizza B D, Betthausen K D, Ritchie D J, Micek S T, Kollef M H: New Perspectives on Antimicrobial Agents: Ceftolozane-Tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e0231820
  - 16) Masich A M, Heavner M S, Gonzales J P, Claeys K C: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations of Beta-Lactam Antibiotics in Adult Critically Ill Patients. *Curr Infect Dis Rep* 2018; 20: 9
  - 17) Aoki Y, Urakami T, Magarifuchi H, Nagasawa Z, Nagata M, Fukuoka M: The importance of pharmacokinetic consultation of cefepime treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a case report of severe thermal burn injury. *J Infect Chemother* 2011; 17: 407-11
  - 18) Contejean A, Jaffrelot L, Benaboud S, Tréluyer J M, Grignano E, Willems L, et al: A meropenem pharmacokinetics model in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 2960-8

## Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations of tazobactam/ceftolozane for antimicrobial resistance in Enterobacterales

Toshiharu Urakami<sup>1)</sup>, Yohei Hamada<sup>1)</sup>, Yusuke Oka<sup>1)</sup>,  
Megumi Oho<sup>2)</sup>, Shintaro Sumi<sup>3)</sup> and Yosuke Aoki<sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Infectious Disease and Hospital Epidemiology, Saga University Hospital, 5-1-1 Nabeshima, Saga City, Saga, Japan

<sup>2)</sup> Department of Clinical Laboratory, Saga University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Pharmacy, Saga University Hospital

<sup>4)</sup> Department of International Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

Tazobactam/ceftolozane (TAZ/CTLZ), a combination of ceftolozane, a cephalosporin antibiotic, and tazobactam, a  $\beta$ -lactamase inhibitor, is active against various  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; However, there are no reports yet on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of the antibiotic combination against antimicrobial-resistant Enterobacterales in Japanese adult patients. We conducted PK/PD simulations of TAZ/CTLZ against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and/or AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales, and carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) on the basis of Monte Carlo simulations performed for 5,000 subjects. Based on the PK parameters in Japanese adult patients and the antimicrobial susceptibility distribution at Saga University Hospital, the simulations predicted the probabilities of attaining the PK/PD target (duration for which free CTLZ concentrations are above the minimum inhibitory concentration for the pathogens greater than 32.2%). The dosing regimen was TAZ/CTLZ 1.5 g (0.5/1.0 g) administered q8h by 1-hour infusion, and the PK model was a 1-compartment model. The probabilities of target attainment of TAZ/CTLZ at MIC 2  $\mu$ g/mL (the susceptibility break point in CLSI M100-Ed33) and 16  $\mu$ g/mL were 98.9% and 84.9%, respectively. TAZ/CTLZ provided sufficient cumulative fraction of response ( $\geq 90\%$ ) for ESBL and/or AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales, and CRE.

These results indicate that TAZ/CTLZ is an appropriate empiric treatment for infections caused by presumed antimicrobial-resistant Enterobacterales in Japanese patients.