

# Monte Carlo simulation による Pazufloxacin mesilate の AUC/MIC の達成率の比較 —患者と健常成人での比較—

阿部教行<sup>1)</sup>・福田砂織<sup>1)</sup>・中村彰宏<sup>1)</sup>・田口善夫<sup>2)</sup>・松尾収二<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>天理よろづ相談所病院臨床病理部

<sup>2)</sup>天理よろづ相談所病院呼吸器内科

(2010年3月31日受付)

メシル酸パズフロキサシン (Pazufloxacin mesilate, PZFX) について、当院で PZFX 投与後血中濃度解析を行った患者群 8 例と臨床第 I 相試験 (phase I 群) 6 例の各 AUC および当院で呼吸器材料より分離された各菌種に対する PZFX の MIC を用いて、Monte Carlo simulation (MCS) により AUC/MIC の指標の達成率を測定し、比較検討した。

PZFX の AUC は 500 mg 1 日 1 回投与時の血中濃度をもとに算出した。また PZFX 500 mg 1 日 2 回投与を想定し、各 AUC を 2 倍したものをを用いた。AUC/MIC の有効性の指標は *Streptococcus pneumoniae* は AUC/MIC  $\geq 30$ 、その他の菌種 (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*) は AUC/MIC  $\geq 125$  とし、指標を満たす確率を算出した。その結果、患者群と phase I 群で AUC を比較すると、患者群の方が約 3 倍 (67.9/21.9) 高値であった。また AUC/MIC の指標の達成率は、各菌種とも患者群の AUC 2 倍量において最も高い達成率を示し、高い順に、*H. influenzae* (98%)、*K. pneumoniae* (89%)、*S. pneumoniae* (66%)、*P. aeruginosa* (41%) であった。これに対し phase I 群の AUC 2 倍量では、高い順に *H. influenzae* (91%)、*K. pneumoniae* (81%)、*P. aeruginosa* (5%) および *S. pneumoniae* (0%) であり、特に *S. pneumoniae* と *P. aeruginosa* で患者群より達成率が低い結果となった。これは、患者群の方が高い AUC を示したことによるものであり、phase I 群のデータを用いて MCS 法で行うと、PZFX の有効性が低く見積もられることが示唆された。このため臨床的な PZFX の AUC/MIC を正しく評価するには患者群の PK データを用いる必要があり、PZFX の AUC が大きくなるため、MIC の高い菌種においても有効性が得られると考えられる。

メシル酸パズフロキサシン (Pazufloxacin mesilate, 以下 PZFX) は強い抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有する注射用ニューキノロン系薬であり、呼吸器感染症を始め各種感染症に幅広く用い

られている。

PZFX を含むフルオロキノロン系薬は抗菌薬の Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (以下 PK/PD) 解析において、Area under the curve/MIC

(以下 AUC/MIC) は臨床効果と相関するとされており、またフルオロキノロン系薬の AUC/MIC のカットオフ値は、グラム陽性菌では AUC/MIC  $\geq 30$ 、グラム陰性菌では AUC/MIC  $\geq 125$  と言われている<sup>1)</sup>。

著者らは当院で市中肺炎に対して PZFX が投与された患者群 8 例の血中濃度測定および AUC の解析を行い、PZFX の臨床第 I 相試験<sup>2)</sup> の健康人 (以下 phase I 群) の AUC と比較した結果、患者群の方が高い傾向にあることを報告した<sup>3)</sup>。すなわち、患者群は AUC が高いため、起炎菌の MIC が高値であっても有効となる可能性がある。

そこで今回、患者群および phase I 群の AUC と、当院で呼吸器材料より分離された各菌種に対する PZFX の MIC を用いて、Monte Carlo simulation<sup>4,5)</sup> (以下 MCS) を行い、患者群と phase I 群における AUC/MIC のカットオフ値の達成率を比較した。MCS は大量の乱数を発生させ、少ないデータからポピュレーションの解析を行う手法である。MCS により AUC/MIC の有効性指標の達成率が上昇すれば、PZFX の臨床的なブレイクポイントが設定されると考えられる。

## 対象

被検菌株は、当院で 2007 年 2 月から 2008 年 6 月までに呼吸器材料から分離された *Pseudomonas aeruginosa* 67 株、*Haemophilus influenzae* 54 株、*Streptococcus pneumoniae* 50 株および *Klebsiella pneumoniae* 32 株とした。

## 方法

### 1. MIC 測定

PZFX の MIC 測定は Clinical and Laboratory Standards Institute<sup>6)</sup> に準拠し微量液体希釈法で測定した。薬剤感受性パネルはオーダーメイドパネ

ル (ドライパネル, 極東製薬) を用い、測定範囲は 0.015~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。標準菌株には *Staphylococcus aureus* ATCC29213, *Escherichia coli* ATCC25923, *P. aeruginosa* ATCC27853, *H. influenzae* ATCC49247 および *S. pneumoniae* ATCC-49619 を用いた。

### 2. AUC の算出

PZFX の AUC は著者ら<sup>3)</sup> が報告した患者群 8 例の AUC を用いた。すなわち、2005 年 5 月から 2005 年 10 月までに当院呼吸器内科に入院した 15 歳以上の患者で、胸部 X 線検査で浸潤影が認められる有熱の Community-acquired pneumonia 患者の内、解析が可能であった 8 例の AUC を用いた。PZFX の投与法は、1 回 500 mg を 12 時間おきに、30 分かけて経静脈投与した。採血は投与 3 日目に実施し、PZFX の血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィー<sup>7)</sup> で実施した。AUC の算出は、WinNonlin<sup>®</sup> (Version 5.1, Pharsight 社) を使用し、2-compartment model により行った。また比較対照は PZFX の phase I 群 (500 mg 1 回投与群, 健康人 6 例)<sup>2)</sup> の血中濃度をもとに患者群と同様 WinNonlin<sup>®</sup> により算出した AUC とした。

### 3. Monte Carlo simulation

MCS は Crystal Ball 2000 (構造計画研究所) を使用した。患者群および phase I 群の AUC の分布は対数正規分布とした。また、PZFX の通常投与量である 500 mg 1 日 2 回投与を想定し、各 AUC を 2 倍したデータ (患者群 \*2, phase I 群 \*2) についてもシミュレーションを実施した。

MCS の target attainment は AUC/MIC の達成率とした。すなわち、患者群および Phase I 群について PZFX の AUC 分布および各菌種の MIC 分布から AUC/MIC のシミュレーションを実施した。AUC/MIC の達成率の指標は、グラム陽性菌 (*S. pneumoniae*) では AUC/MIC  $\geq 30$ 、その他グラム

陰性菌ではAUC/MIC  $\geq 125$  とし<sup>1)</sup>、指標を満たす比率を%で算出した。またMCSの試行回数は5000回のシミュレーションを実施した。

## 結果

### 1. 呼吸器材料から分離された主要4菌種のMIC分布

4菌種 (*P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*) のMIC分布をTable 1に示した。各菌種のMIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>はそれぞれ*P. aeruginosa*が1  $\mu\text{g/mL}$ と32  $\mu\text{g/mL}$ , *H. influenzae*が0.03  $\mu\text{g/mL}$ と0.12  $\mu\text{g/mL}$ , *S. pneumoniae*が4  $\mu\text{g/mL}$ と4  $\mu\text{g/mL}$ および*K. pneumoniae*が0.03  $\mu\text{g/mL}$ と1  $\mu\text{g/mL}$ であった。

### 2. AUC比較

患者群8例のAUC<sup>3)</sup>と、phase I群6例<sup>2)</sup>のAUCの比較(平均値 $\pm$ SD)は、患者群は67.9 $\pm$ 27.87hr $\cdot\mu\text{g/mL}$ , phase I群は21.9 $\pm$ 2.91hr $\cdot\mu\text{g/mL}$ であった。

### 3. Monte Carlo simulationによるAUC/MICの達成率

各菌種におけるPZFXのAUC/MICの達成率をFig. 1に示した。図中にはAUC/MICの有効性の指標(*S. pneumoniae*はAUC/MIC  $\geq 30$  (点線), その他グラム陰性桿菌はAUC/MIC  $\geq 125$  (実

線))を縦線で示した。また、各菌種におけるAUC/MICの指標の達成率をTable 2に示した。各菌種とも患者群のAUC 2倍量において最も高い達成率を示し、高い順に、*H. influenzae* (98%), *K. pneumoniae* (89%), *S. pneumoniae* (66%) および*P. aeruginosa* (41%)であった。

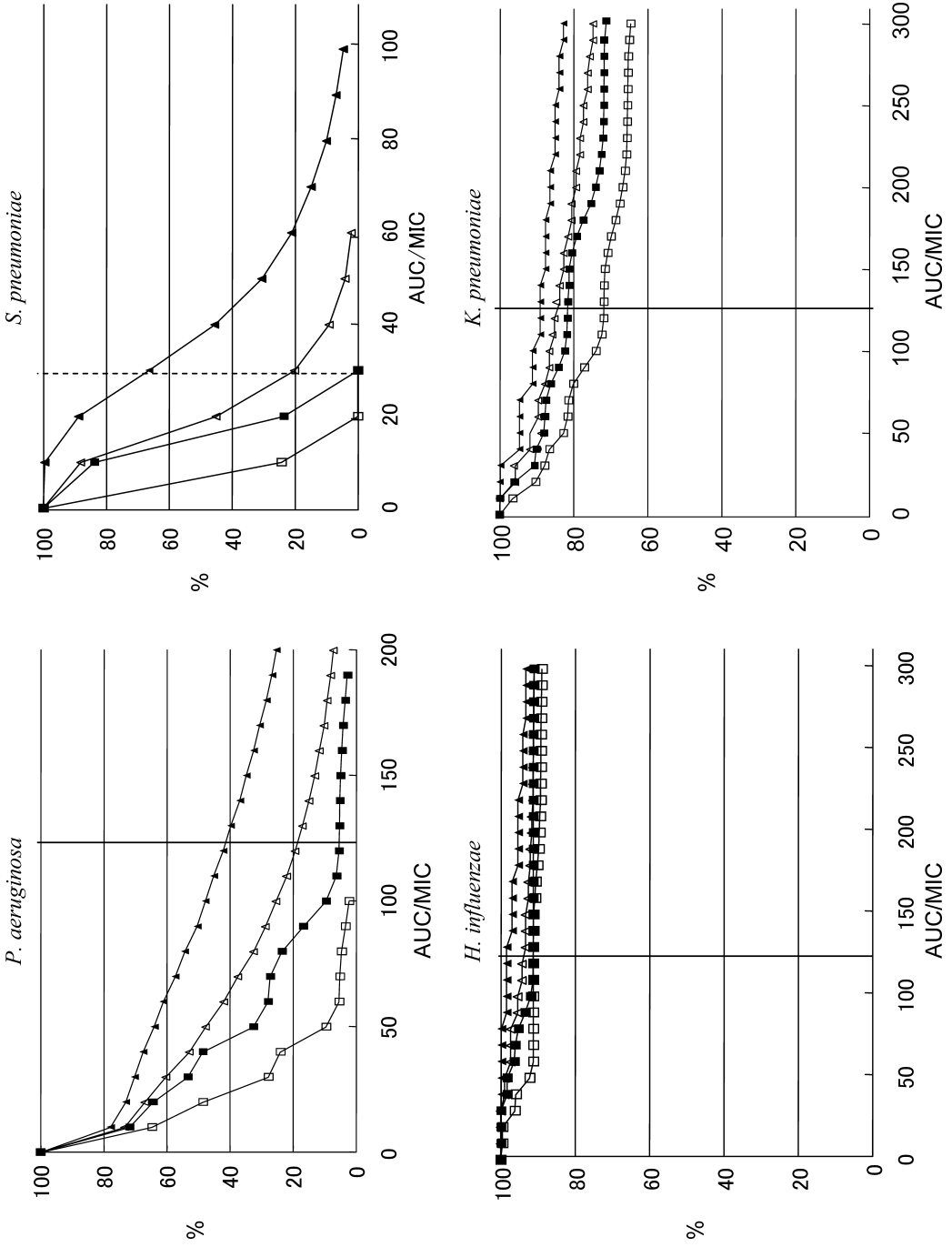
## 考察

MCS法により、PZFXを投与された患者群のAUCと、phase I群のAUCを用い、また呼吸器材料分離株のMICを用いてPZFXのAUC/MIC達成率の比較検討を行った。その結果、患者群とphase IとでAUCを比較すると、患者群の方が約3倍(67.9/21.9)高値を示した。AUCが上昇した原因については既報<sup>3)</sup>にて考察したが、患者群のPZFXの半減期が平均値の比較でphase I群に対して1.5倍(患者群/phase I群, 2.9hr/1.9hr)延長しており、さらに最高血中濃度(Cmax)も患者群の方が2.8倍(患者群/phase I群, 30.4  $\mu\text{g/mL}$ /11.0  $\mu\text{g/mL}$ )高値であったことが原因として考えられた。PZFXの高齢者におけるCmaxの上昇や腎機能低下患者における半減期の延長は既報でも論じられており<sup>8,9)</sup>、また患者群の病態等もAUCの上昇に影響を与えている可能性が考えられた。このことから、実際にPZFXを投与される患者ではPZFXの血中濃度が上昇するため、起炎菌のMICが高くても有効となる可能性が考えられた。

Table 1. MIC distribution of pazufloxacin against isolates.

| Organisms            | n  | MIC50 | MIC90 | MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) |      |      |      |      |     |    |   |    |    |    |    |     |
|----------------------|----|-------|-------|--------------------------|------|------|------|------|-----|----|---|----|----|----|----|-----|
|                      |    |       |       | $\leq 0.016$             | 0.03 | 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1  | 2 | 4  | 8  | 16 | 32 | >32 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 67 | 1     | 32    |                          |      |      | 1    | 3    | 15  | 17 | 9 | 4  | 2  | 4  | 8  | 4   |
| <i>H. influenzae</i> | 54 | 0.03  | 0.12  | 10                       | 36   | 2    | 1    |      | 3   | 2  |   |    |    |    |    |     |
| <i>S. pneumoniae</i> | 50 | 4     | 4     |                          |      |      |      |      |     |    |   | 14 | 34 | 2  |    |     |
| <i>K. pneumoniae</i> | 32 | 0.03  | 1     | 2                        | 16   | 3    | 2    | 3    | 2   | 1  | 2 | 1  |    |    |    |     |

Fig. 1. Target attainment curves of pazufloxacin with the AUC/MIC ratio in each species of bacteria.



Solid line: Target value of AUC/MIC  $\geq 125$ ; Dotted line: Target value of AUC/MIC  $\geq 30$ ; White triangles: PZFX 500 mg  $\times$  1/day by patients (n=8); Black triangles: PZFX 500 mg  $\times$  2/day by patients (n=8); White squares: PZFX 500 mg  $\times$  1/day by phase I (n=6); Black squares: PZFX 500 mg  $\times$  2/day by phase I (n=6).

次に各菌種についてMIC分布とAUC/MICの達成率を評価した。*S. pneumoniae*はMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>ともに4 µg/mLと、1峰性のMIC分布で、既報<sup>10)</sup>とほぼ同様の分布であった。AUC/MIC  $\geq 30$ の達成率はphase I群では0%、患者群においても20%以下と低い値となりPZFX 500 mg 1回投与では*S. pneumoniae*感染症に対しては臨床的な効果が期待できない可能性が示唆された。しかし、PZFXの500 mg 1日2回投与を想定しAUCを2倍したときの達成率は、phase I群\*2では0%であったものが患者群\*2では66%と上昇し、約半数以上の*S. pneumoniae*に対してPZFX 500 mg 1日2回投与法は有効であると考えられた。

次に*P. aeruginosa*では、MIC分布はMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>でそれぞれ1 µg/mL, 32 µg/mLと2峰性の分布を示した。AUC/MIC  $\geq 125$ の達成率の比較では、phase I群および患者群でいずれも20%未満と低値であった。PZFXの500 mg 1日2回投与を想定しAUCを2倍した時のAUC/MIC  $\geq 125$ の達成率の比較は、phase I群\*2では5%と低値で、患者群\*2においても41%に上昇したが、*P. aeruginosa*に対してPZFXは初期治療薬として選択できないと考えられた。

*H. influenzae*では、MIC分布が0.03 µg/mLを頂点とした1峰性の低いMIC分布を示した。またAUC/MIC  $\geq 125$ の達成率は、phase I群および患者群いずれにおいても90%以上の高い達成率を示した。このことから、*H. influenzae*が起炎菌の場合は初期投与で高い達成率が期待できると考えられた。実際、著者らのPZFXの臨床的有効性を評価した報告<sup>3)</sup>でも、市中肺炎に対しPZFX 500 mg 1日2回投与にて治療を実施した8例中2例において*H. influenzae*が起炎菌となっており、臨床的にも軽快したため、その報告を指示する結果となった。

*K. pneumoniae*では、MIC分布はなだらかであったが、*H. influenzae*と同様0.03 µg/mLを頂点

とする1峰性の分布を示した。AUC/MIC  $\geq 125$ の達成率は、phase Iでは72%であったが、患者群では80%以上の達成率を示し、さらに患者群\*2における達成率は約90%と高い達成率を示した。すなわち*K. pneumoniae*に対してPZFX 500 mg 1日2回投与法は高い有効性が期待できる結果となった。NAKAMURAら<sup>11)</sup>が実施したMCS法の報告では基質拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌に対するPZFXのAUC/MIC  $\geq 125$ の達成率は42.9%と本検討よりも達成率が低い結果であった。AUCの対象が健常成人と、本試験とは異なるが、ESBL産生菌等の耐性菌ではPZFXの有効性が低下する可能性が示唆された。

今回、患者群におけるPZFX 500 mg投与時のAUCおよび500 mg 2回投与を想定しAUCを2倍した値を用いて、MCS法でPZFXのAUC/MICの達成率をシミュレーションしたところ、*H. influenzae*および*K. pneumoniae*では高い達成率が得られ、PZFXの有効性が期待できる結果であったが、*S. pneumoniae*では66%、さらに*P. aeruginosa*では41%の達成率と、菌種によりAUC/MICの達成率、すなわちPZFXの有効性が異なった。

本来PK/PDパラメータは抗菌薬を投与される患者個々について、患者の血中濃度から算出したPKデータおよび起炎菌のMICを用いて算出し、評価される必要があるが、多点採血等の問題等からルーチン業務での実施は困難である。そこでMCS法により少ない症例から乱数を発生させることでPK/PDパラメータのポピュレーション解析をシミュレーションし、解析することが有効である。しかし今回phase I群のような健常人のPKデータを用いると、PZFXを含む抗菌薬の有効性が低く見積もられると予想されるため、PZFXの臨床的なAUC/MICの達成率を算出することは不可能であると考えられる。今回の検討のように、PZFXのMCSを実施する場合はPKデータとして患者群のAUCを使用することが必要である。

Table 2. Target attainment of AUC/MIC for clinical isolates.

| Organisms            | Target value<br>( AUC/MIC ) | Target attainment of AUC/MIC ( % ) |              |                          |              |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------|--------------------------|--------------|
|                      |                             | Patients <sup>a</sup> n=8          |              | Phase I <sup>b</sup> n=6 |              |
|                      |                             | 500 mg×1/day                       | 500 mg×2/day | 500 mg×1/day             | 500 mg×2/day |
| <i>P. aeruginosa</i> | 125                         | 18                                 | 41           | 0                        | 5            |
| <i>H. influenzae</i> | 125                         | 94                                 | 98           | 91                       | 91           |
| <i>S. pneumoniae</i> | 30                          | 20                                 | 66           | 0                        | 0            |
| <i>K. pneumoniae</i> | 125                         | 84                                 | 89           | 72                       | 82           |

a: patient group who underwent blood concentration analysis after the pazufloxacin dosage at this hospital

b: phase I clinical study of pazufloxacin

## 結語

PZFXのAUCは患者群の方がphase I群よりも約3倍高く、またAUC/MICの達成率も高かった。すなわちMIC値が高い起炎菌に対しても有効性が得られる可能性があるが、PZFXのAUC/MICの達成率は菌種により異なる。

MCSにてPZFXの臨床的なAUC/MICの達成率を算出するには、患者群のAUCを用いて評価する必要がある。

## 参考文献

- FORREST, A.; D. E. NIX, C. H. BALLOW, *et al.*: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1073~1081, 1993
- 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 他: Pazufloxacin注射薬の臨床第I相試験。日本化学療法学会雑誌 47(S-1): 141~175, 1999
- 田口善夫, 馬庭 厚, 小松 方, 他: 肺炎患者における pazufloxacin mesilateの血中濃度解析と臨床効果の検討。日本化学療法学会雑誌 56: 467~471, 2008
- AMBROSE, P. G. & D. M. GRASELA: The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 38: 151~157, 2000
- MONTGOMERY, M. J.; P. M. BERINGER, A. AMINIMANIZANI, *et al.*: Population pharmacokinetics and use of Monte Carlo simulation to evaluate currently recommended dosing regimens of ciprofloxacin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 3468~3473, 2001
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth information supplement (M100-S18). Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA. 2008
- 阿部教行, 畑中徳子, 中村彰宏, 他: カラムスイッチング法を用いた高速液体クロマトグラフィーによる Pazufloxacinの血液中濃度測定法の確立。医学検査 56: 1101~1104, 2007
- 高木健三, 矢島洋一, 吉澤久雄: 高齢者における pazufloxacin注射薬の体内動態。日本化学療法学会雑誌 48: 633~644, 2000
- 青木信樹, 薄田芳丸, 石塚康夫, 他: Pazufloxacin注射薬の高齢者における体内動態。日本化学療法学会雑誌 47(S-1): 204~220, 1999
- 満山順一, 高畑正裕, 山城芳子, 他: Pazufloxacin注射薬の細菌学的検討。日本化学療法学会雑誌 47 (S-1): 37~64, 1999
- NAKAMURA, T.; C. SHIMIZU, M. KASAHARA, *et*



*al.*: Monte Carlo simulation for evaluation of the efficacy of carbapenems and new quinolones against ESBL-producing *Es-*

*cherichia coli*. *J. Infect. Chemother.* 15: 13~17, 2009

---

## Evaluation of target attainment rate of pazufloxacin mesilate using Monte Carlo simulation method

NORIYUKI ABE<sup>1)</sup>, SAORI FUKUDA<sup>1)</sup>, AKIHIRO NAKAMURA<sup>1)</sup>,  
YOSIO TAGUCHI<sup>2)</sup> and SHUJI MATSUO<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital

<sup>2)</sup> Department of Pulmonary Medicine, Tenri Hospital

We calculated achievement rates of target attainment of AUC/MIC using Monte Carlo simulation (MCS). Two doses of pazufloxacin mesilate (PZFX) between q.d. and b.i.d. were compared for each species of bacterium. Concentrations for AUC of PZFX of 8 patients were measured at this hospital, and those from a phase I clinical study (phase I, 6 healthy volunteers) were used. MICs of PZFX were determined for each species of bacterium of respiratory organ origin (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Klebsiella pneumoniae*). AUC per day of 500 mg b.i.d. used twice AUC (PZFX 500 mg×2/day by patient, PZFX 500 mg×2/day by phase I). Target attainment of AUC/MIC was AUC/MIC  $\geq 30$  in *S. pneumoniae* and AUC/MIC  $\geq 125$  in the other species of bacteria (*P. aeruginosa*, *H. influenzae*, and *K. pneumoniae*). As a result, patients showed an about 3 times higher AUC than the phase I subjects (67.9/21.9  $\mu\text{g/mL}$ ). In addition, the target attainment of AUC/MIC showed the highest rate in PZFX 500 mg×2/day in patients with each type of bacteria: *H. influenzae* (98%), *K. pneumoniae* (89%), *S. pneumoniae* (66%), and *P. aeruginosa* (41%). Target attainment of AUC/MIC was *H. influenzae* (91%), *K. pneumoniae* (81%), *P. aeruginosa* (5%), and *S. pneumoniae* (0%) in phase I. Therefore, the effectiveness of PZFX was estimated to be low using the MCS method with the phase I data.