

## 〈原 著〉

各種経口キノロン薬の *Streptococcus pneumoniae* に対する PK-PD 理論を用いた有効性及び耐性菌出現に関する検討

大西由美<sup>1)</sup>・久田晴美<sup>1)</sup>・門田卓美<sup>1)</sup>・福田淑子<sup>2)</sup>・  
田中知曉<sup>2)</sup>・神山朋子<sup>2)</sup>・野村伸彦<sup>2)</sup>・水永真吾<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 富士フィルム株式会社

<sup>2)</sup> 富士フィルム富山化学株式会社

(2019年12月11日受付)

2016年～2017年に呼吸器感染症患者より分離された *Streptococcus pneumoniae* に対する garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX) 及び lascufloxacin (LSFX) の抗菌活性を測定し、モンテカルロシミュレーションを用いて、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) による有効性及び耐性菌出現に関する評価を行った。また、耐性菌の出現を阻止する濃度である mutant prevention concentration (MPC) を測定した。

*S. pneumoniae* 28株に対する各種経口キノロン薬の90%最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC<sub>90</sub>) は、GRNXが0.0625μg/mLで最も低く、次いで、LSFXの0.125μg/mL、LVFXの1μg/mLであった。

モンテカルロシミュレーションにより、MIC値に対する常用投与量における free-drug area under the curve (fAUC, *f*: 非蛋白結合率) の比が、有効性のターゲット値である30が得られる確率を算出した。達成確率は、GRNXで100%、LSFXで79.6%、LVFXで62.8%であり、GRNXが最も高かった。耐性菌出現抑制の指標の一つと考えられている  $fC_{\max}/MIC=5$  を達成する確率を算出したところ、GRNX、LVFX及びLSFXで、それぞれ100%、60.4%及び0.31%であった。

*S. pneumoniae* に対する MPC<sub>90</sub> は、GRNXで0.25μg/mL、LSFXで2μg/mL、LVFXで4μg/mLであり、GRNXが最も低い値を示した。MIC<sub>90</sub>とMPC<sub>90</sub>の間の濃度域である mutant selection window (MSW) は、GRNXで0.19μg/mL、LSFXで1.9μg/mL、LVFXで3.0μg/mLであり、GRNXが最も狭かった。

今回のPK-PD理論を用いた解析結果より、*S. pneumoniae* に対する有効性及び耐性菌出現の可能性が経口キノロン薬間で異なり、GRNXが最も有用であることが示唆された。

## 序文

*Streptococcus pneumoniae* は、市中肺炎や中耳炎等の呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌である。1980年代後半よりペニシリン耐性株やマクロライド耐性株等の薬剤耐性菌が増加し、臨床上の問題となっていたが、2010年の肺炎球菌ワクチンの導入後、ペニシリン耐性株は減少傾向にある<sup>1,2)</sup>。一方で、*S. pneumoniae*のマクロライド系薬に対する耐性率は依然として高い値を維持している<sup>3)</sup>。

Garenoxacin (GRNX) や levofloxacin (LVFX) 等のレスピラトリーキノロンは、*S. pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* に強い抗菌活性を示し、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症に広く使用されている。しかし、頻度は低いもののLVFXに耐性を示す *S. pneumoniae* が分離されており<sup>4)</sup>、キノロン薬の感受性動向に注視する必要がある。

近年、Pharmacokinetics–Pharmacodynamics (PK–PD) 理論等の科学的根拠に基づいた抗菌薬の適正使用が望まれている。PK–PD理論については種々の抗菌薬について検討がなされており、PK–PDパラメータとしては、area under the curve/minimum inhibitory concentration (AUC/MIC)、 $C_{max}/MIC$  及び time above MIC 等が挙げられる。一般的に、抗菌活性を示すのは血漿蛋白質と結合していない遊離体のみと考えられているため、検討の際には薬剤の血漿蛋白質結合率を考慮する必要がある<sup>5)</sup>。キノロン薬の臨床効果は free-drug AUC/MIC ( $fAUC/MIC$ ) が相関するとされており<sup>6,7)</sup>、そのターゲット値は *S. pneumoniae* では30、*Staphylococcus aureus* 及びグラム陰性菌では100–125とされている<sup>7,8)</sup>。

PK–PD理論は、有効性の向上のみならず、耐性菌出現抑制の観点からも抗菌薬の適正な用法・用量の検討に用いられている。耐性菌出現抑制の指

標となるパラメータ及びターゲット値は明らかになっていないが、*S. pneumoniae* では  $C_{max}/MIC$  が5以上、*S. aureus* では AUC/MIC が200以上の場合、耐性菌の出現や選択が認められなかったとの報告がある<sup>9,10)</sup>。

また、耐性菌の出現を抑制する指標として mutant prevention concentration (MPC) という概念が提唱されており、MPC以上の濃度では耐性菌が出現しないとされている<sup>11)</sup>。MICとMPCの間の濃度域は mutant selection window (MSW) と呼ばれ、この濃度域では薬剤耐性菌が高率に選択されることが報告されている<sup>12)</sup>。

今回、各種経口キノロン薬の *S. pneumoniae* に対する抗菌活性を測定し、モンテカルロシミュレーションを用いて臨床での有効性及び耐性菌出現の可能性を検討した。また、耐性菌出現に関する検討の一つとしてMPCを測定したので併せて報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 使用菌株

2016年～2017年に全国の医療機関で呼吸器感染症患者より分離、同定された *Streptococcus pneumoniae* 28株を用いた。

### 2. 使用薬剤

本邦で処方数量の多い経口キノロン薬である garenoxacin (GRNX)、levofloxacin (LVFX) 及び2020年1月に発売された新薬である lascufloxacin (LSFX) を用いた。

### 3. 抗菌活性測定

MICの測定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法に準じて行った<sup>13,14)</sup>。

薬剤感受性の比較として、 $MIC_{50}$ 、 $MIC_{90}$ を算出し

た。測定濃度は、すべての薬剤で0.0039~8 $\mu$ g/mLの12段階とした。

#### 4. モンテカルロシミュレーション解析

経口キノロン薬の臨床での有効性を予測するため、PK-PD理論によるモンテカルロシミュレーションを用いた解析を行った。各薬剤の健常人における薬物動態パラメータ (Table 1)<sup>15-20)</sup> からCLt及びC<sub>max</sub>の確率分布に対数正規分布を仮定し、10,000例のCLt分布及びC<sub>max</sub>分布を予測した。また、今回測定した臨床分離株28株に対するMIC分布データ (Table 2) より10,000例分のMICを発生させた。後述の計算式よりfAUC/MIC (f: 非蛋白結合率) の分布を予測し、fAUC/MIC値ごとの達成確率を算出した。同様に、fC<sub>max</sub>/MICの分布を予測し、fC<sub>max</sub>/MIC値ごとの達成確率を算出し

た。モンテカルロシミュレーションには、Oracle Crystal Ball<sup>®</sup> (株式会社構造計画研究所: 東京) を用いた。各薬剤の投与方法は、添付文書に準じ、GRNXは400mg $\times$ 1回/日、LVFXは500mg $\times$ 1回/日、LSFXは75mg $\times$ 1回/日とした。

$$fAUC/MIC = f \times \text{投与量} \\ \times \text{投与回数} / CLt / MIC$$

$$fC_{max}/MIC = f \times C_{max} / MIC$$

#### 5. Mutant prevention concentration (MPC) の測定

MPCの測定は、Blondeauら<sup>21)</sup>の方法を参考に実施した。すなわち、35 $^{\circ}$ Cで一夜培養した5%綿羊脱繊維血液加Mueller Hinton agar (MHA) 上の菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し、10<sup>9</sup>~10<sup>11</sup>CFU/mL

Table 1. 経口キノロン薬の薬物動態パラメータ

	GRNX <sup>15, 16)</sup>	LVFX <sup>17-19)</sup>	LSFX <sup>20)</sup>
CLt <sup>a)</sup> (L/h)	4.00 $\pm$ 0.103	10.68 $\pm$ 4.7	7.63 $\pm$ 1.40
C <sub>max</sub> <sup>b)</sup> ( $\mu$ g/mL)	8.86 $\pm$ 2.36	8.04 $\pm$ 1.98	0.592 $\pm$ 0.162
非蛋白結合率 <sup>c)</sup> f(%)	20.5	69	26
投与量 (mg)	400	500	75

a) 推定値 $\pm$ 標準誤差, LSFXは平均値 $\pm$ 標準偏差

b) インタビューフォームに記載の単回投与時のデータ

c) インタビューフォームに記載の蛋白結合率 (範囲のある場合は最大と最小の平均値を採用した) より算出した。LSFXは1 $\mu$ g/mLのデータを採用した。

$$f(\%) = 100 - \text{蛋白結合率}$$

Table 2. *S. pneumoniae* に対する経口キノロン薬のMIC分布, MIC<sub>50</sub> 及びMIC<sub>90</sub>

Antimicrobial agents	MIC ( $\mu$ g/mL)												MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
	$\leq$ 0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8			
GRNX				6	20	2								0.0625	0.0625
LVFX									27	1				1	1
LSFX					23	4	1							0.0625	0.125

相当の菌液を作製した。作製した菌液を各薬剤を含む5%綿羊脱繊維血液加MHAに塗布し ( $10^{10}$  CFU/plate相当),  $37^{\circ}\text{C}$ で5日間培養した。測定濃度範囲は,  $1/2\sim 64$  MICとした。培養後, 目視にてコロニーが認められない最小濃度をMPCとした。

## II. 結果

### 1. 薬剤感受性

各種経口キノロン薬の2016年～2017年に分離された *S. pneumoniae* 28株に対するMICをTable 2に示す。

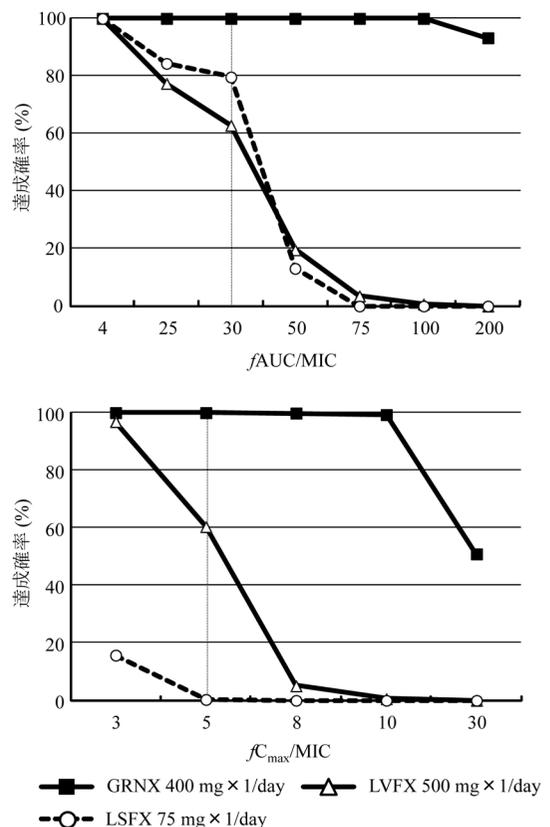
*S. pneumoniae* 28株に対する経口キノロン薬のMIC<sub>90</sub>は, GRNXが $0.0625\mu\text{g}/\text{mL}$ で最も低く, 次いで, LSFXの $0.125\mu\text{g}/\text{mL}$ , LVFXの $1\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CLSIの薬剤感受性基準<sup>14)</sup>を用いると, LVFXに中等度以上の耐性を示す株は認められなかった。

### 2. モンテカルロシミュレーション解析による有効性及び耐性菌出現に関する検討

*S. pneumoniae*に対するGRNX, LVFX及びLSFXの $f\text{AUC}/\text{MIC}$ 及び $fC_{\text{max}}/\text{MIC}$ の達成確率をFigure 1に示す。*S. pneumoniae*に対する有効性のターゲット値である $f\text{AUC}/\text{MIC}=30$ <sup>8)</sup>が得られる確率は, GRNX  $400\text{mg}\times 1$ 回/日で100%と最も高く, 次いでLSFX  $75\text{mg}\times 1$ 回/日で79.6%, LVFX  $500\text{mg}\times 1$ 回/日で62.8%であった。

*S. pneumoniae*では $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が5より大きい場合, 耐性菌の出現や選択が認められなかったとの報告があり<sup>9)</sup>, GRNX  $400\text{mg}\times 1$ 回/日, LVFX  $500\text{mg}\times 1$ 回/日及びLSFX  $75\text{mg}\times 1$ 回/日の $fC_{\text{max}}/\text{MIC}=5$ を達成する確率は, それぞれ100%, 60.4%及び0.31%であった。

Figure 1. *S. pneumoniae*に対する経口キノロン薬の $f\text{AUC}/\text{MIC}$ 及び $fC_{\text{max}}/\text{MIC}$ の達成確率



### 3. *S. pneumoniae*に対するMPC及びmutant selection window (MSW)

*S. pneumoniae* 28株に対するMPC<sub>90</sub>は, GRNXで $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ , LSFXで $2\mu\text{g}/\text{mL}$ , LVFXで $4\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, GRNXが最も低い値を示した (Table 3)。MIC<sub>90</sub>とMPC<sub>90</sub>の間の濃度域であるMSWは, GRNXで $0.19\mu\text{g}/\text{mL}$ , LSFXで $1.9\mu\text{g}/\text{mL}$ , LVFXで $3.0\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, GRNXが最も狭かった (Table 3)。

今回測定したMIC及びMPCと各薬剤の常用量単回投与時のPKパラメータ<sup>20,22,23)</sup>から算出したPK-PDパラメータをTable 4に示す。 $f\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}_{90}$ ,  $fC_{\text{max}}/\text{MIC}_{90}$ ,  $f\text{AUC}_{0-24}/\text{MPC}_{90}$ , 及び $fC_{\text{max}}/\text{MPC}_{90}$ のいずれも, GRNXが最も大きな値を示した。

**Table 3.** *S. pneumoniae* に対する経口キノロン薬の MPC 分布, MPC<sub>50</sub>, MPC<sub>90</sub> 及び MSW

Antimicrobial agents	MPC <sup>a)</sup> (μg/mL)									MSW <sup>b)</sup> (μg/mL)		
	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	MPC <sub>50</sub>		MPC <sub>90</sub>	
GRNX	3	14	9	1	1					0.125	0.25	0.1875
LVFX					2	23	2	1		2	4	3
LSFX			2	6	13	6		1 <sup>c)</sup>		1	2	1.875

a) Mutant prevention concentration

b) Mutant selection window: the concentration area of antimicrobial agent between MIC<sub>90</sub> and MPC<sub>90</sub>.

c) &gt;4 μg/mL

**Table 4.** 経口キノロン薬の常用量単回投与時の PK-PD パラメータ

Antimicrobial agents	Dose (mg)	Dosing/day	fAUC <sub>0-24</sub> (μg·h/mL)	fC <sub>max</sub> (μg/mL)	fAUC <sub>0-24</sub> /MIC <sub>90</sub>	fC <sub>max</sub> /MIC <sub>90</sub>	fAUC <sub>0-24</sub> /MPC <sub>90</sub>	fC <sub>max</sub> /MPC <sub>90</sub>
GRNX	400	1	15.4	1.71	247	27.4	61.7	6.86
LVFX	500	1	29.9	4.15	29.9	4.15	7.48	1.04
LSFX	75	1	1.72	0.16	13.8	1.27	0.86	0.0792

各薬剤の AUC<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> は, 引用文献 20, 22, 23 より引用した。

### III. 考察

近年, 薬剤耐性菌の増加が世界的に問題となっており, 薬剤耐性菌に対する取り組みが求められている。我が国では, 2016年4月に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が策定され, PK-PD 理論等の科学的根拠に基づいた抗微生物薬の適正使用が目標の一つとして挙げられている。今回, PK-PD 理論を用いて *S. pneumoniae* に対する各種経口キノロン薬の有効性及び耐性菌出現の可能性について検討した。

2016年~2017年に呼吸器感染症患者より分離された *S. pneumoniae* に対する経口キノロン薬の抗菌活性を用いてモンテカルロシミュレーションを行った結果, fAUC/MIC が 30 を達成する確率は, GRNX で 100%, LSFX で 79.6%, LVFX で 62.8% であった。2012年に分離された *S. pneumoniae* に対する GRNX 及び LVFX の fAUC/MIC=30 達成確率はそれぞれ, 100% 及び 86.9% と報告されている<sup>24)</sup>。今回の結果では, GRNX の達成確率は

100% を維持していたが, LVFX については達成確率が低下しており, 今後の耐性化動向に注意が必要である。また, 易感染性宿主において治療効果を得るためには fAUC/MIC が 100 以上必要との報告<sup>25)</sup> があり, GRNX のみが fAUC/MIC=100 の達成確率が 100% であった。

Furuie らの報告<sup>26)</sup> では, 新規経口キノロン薬である LSFX は, 臨床試験において fAUC/MIC が 4 を超えた場合, 呼吸器感染症に対して 90% 以上の臨床効果及び微生物学的効果を示したとされている。一般的に, PK-PD パラメータのターゲット値は同系統の薬剤であれば大きく変わらないとされているが<sup>7)</sup>, 薬剤によってターゲット値が異なる可能性もあり, 引き続き検討が必要である。

耐性菌出現抑制に関しては, その指標となるパラメータやターゲット値は明らかではないものの, 種々の検討がなされており, *S. pneumoniae* では C<sub>max</sub>/MIC が 5 より大きい場合, 耐性菌の出現や選択が認められなかったとの報告がある<sup>9)</sup>。モンテカルロシミュレーションの結果 fC<sub>max</sub>/MIC=5 を達成する確率が 90% 以上を示したのは, 今回検討

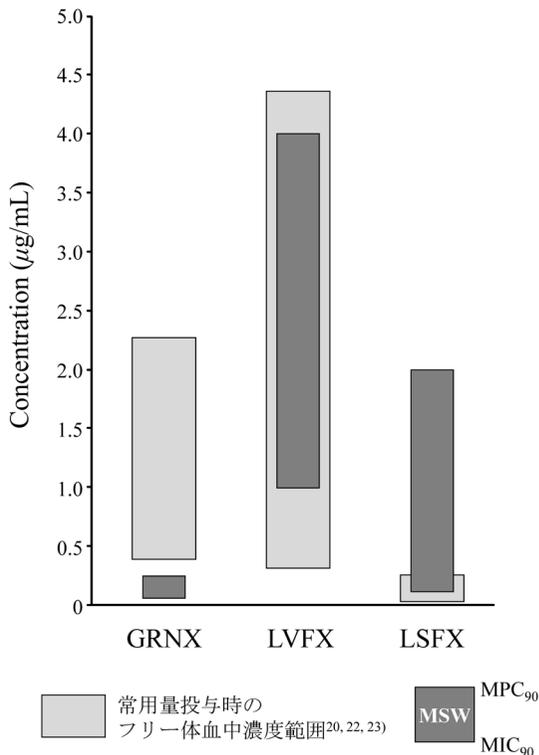
した3剤のうちGRNXのみであった。

Hommaら<sup>27)</sup>は、LVFX及びMFLXは $fAUC_{0-24}/MPC$  13.41以上及び $fC_{max}/MPC$  1.20以上の場合、*S. pneumoniae*を完全に殺菌し、耐性化を起こさなかったと報告している。今回測定したMPC分布データを用いてモンテカルロシミュレーションにより $fAUC/MPC=13.41$ の達成確率を算出したところ、GRNX、LVFX及びLSFXでそれぞれ100%、68.66%及び0.69%であった。 $fC_{max}/MPC=1.20$ の達成確率は、GRNX、LVFX及びLSFXでそれぞれ99.69%、94.05%及び0.03%であり、GRNXの投与による*S. pneumoniae*の耐性化は起こり難く、LVFX及びLSFXでは耐性菌出現の可能性があることが示唆された。

また、MICとMPCの間の濃度域であるMSWでは耐性菌が選択され易いと考えられており<sup>11)</sup>、血中濃度がMSWの範囲を推移する時間の割合が耐性菌出現の指標の一つであるとの報告もある<sup>28,29)</sup>。血中濃度がMSWの範囲を推移する時間は、薬剤の血中濃度推移とMSWの広さにより決まることから、MSWがより狭い薬剤の方が耐性菌を出現させる可能性が低いと考えられる。今回測定した*S. pneumoniae* 28株に対するMSWはGRNXが最も狭く、耐性菌を出現させる可能性が低いと推察された。各薬剤の血中濃度推移を加味して考えるため、常用量投与時の定常状態におけるフリー体血中濃度範囲<sup>20,22,23)</sup>とMSWを重ね合わせたところ、LVFX及びLSFXではフリー体血中濃度範囲とMSWが重なり、血中濃度がMSWを通過する時間帯があると考えられた (Figure 2)。一方、GRNXのフリー体血中濃度範囲はMPCよりも高く、血中濃度が常にMPCを上回っており、血中濃度がMSWの範囲内を通過する時間帯はないと考えられた。GRNXは*S. pneumoniae*に対して、キノロン耐性を出現させ難い薬剤であることが推察された。

各組織における耐性菌出現の可能性を検討する

Figure 2. *S. pneumoniae*に対する経口キノロン薬のMIC<sub>90</sub>、MPC<sub>90</sub>及びMSW



ため、呼吸器、耳鼻咽喉組織の薬剤濃度とMPC<sub>90</sub>を比較した。GRNXの400mg単回経口投与2.65～3.33時間後の副鼻腔粘膜、中耳粘膜及び口蓋扁桃組織の平均組織濃度は、それぞれ6.01µg/g、5.89µg/g及び9.44µg/g<sup>30)</sup>、投与3時間後の喀痰の平均濃度は3.50µg/g<sup>31)</sup>と報告されている。これらの組織濃度は今回測定したGRNXのMPC<sub>90</sub> 0.25µg/mLを上回っていた。LVFXの500mg単回経口投与2.25～5.83時間後の口蓋扁桃組織及び上顎洞粘膜の平均組織濃度は、それぞれ7.791µg/g及び6.010µg/g<sup>32,33)</sup>であり、LVFXのMPC<sub>90</sub> 4µg/mLを上回っていた。LSFXの75mg単回経口投与1～24時間後の肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージ内の濃度は、それぞれ2.65～12.3µg/mL及び6.03～21.8µg/mL<sup>20)</sup>であり、LSFXのMPC<sub>90</sub> 2µg/mLを上回っていた。一方で、副鼻腔粘膜、中耳粘膜及び口蓋

扁桃組織の平均組織濃度は、投与後1.00~1.73時間で、それぞれ0.265 $\mu\text{g/g}$ 、0.530 $\mu\text{g/g}$ 及び0.609 $\mu\text{g/g}$ と報告されている<sup>20)</sup>。これらの濃度は、MPC<sub>90</sub>より低く、MSW (0.125~2 $\mu\text{g/mL}$ )の範囲内であり、耳鼻咽喉組織ではLSFXは耐性菌出現抑制に十分な濃度に達していないことが示唆された。

今回、PK-PD理論を用い、既報のターゲット値を指標に各種経口キノロン薬の有効性及び耐性菌出現について検討を行ったが、同系統の薬剤であってもターゲット値が異なる可能性があり、耐性菌出現と相関するパラメータやターゲット値は議論の残るところである。また、今回の研究では、薬物動態に影響を及ぼす背景を有する患者（肝障害患者や腎障害患者、高齢者等）の血中濃度推移、及び作用部位における薬剤濃度推移を加味した検討はなされていない。今後、より詳細な解析を検討するために、これらの薬剤を用いた臨床研究に期待したい。

以上、2016年~2017年に呼吸器感染症より分離された*S. pneumoniae*の薬剤感受性について検討したところ、GRNXをはじめとする各種経口キノロン薬は良好な抗菌活性を示した。また、PK-PD理論を用いた解析結果より、*S. pneumoniae*に対する有効性及び耐性菌出現の可能性が経口キノロン薬間で異なり、GRNXが最も有用であることが示唆された。

### 利益相反

著者 大西由美、久田晴美、門田卓美、水永真吾は富士フィルム株式会社の社員である。著者 福田淑子、田中知暁、神山朋子、野村伸彦は富士フィルム富山化学株式会社の社員である。

### 引用文献

1) 常 彬, 大西 真, 庵原俊昭: 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果。IASR.

- 2013; 34: 64-6.
- 2) Sakata H, Watanabe A, Iwata S, *et al.*: Surveillance on susceptibility of strains isolated from pediatric infections. *J Infect Chemother.* 2019; 25: 163-9.
  - 3) Yanagihara K, Matsumoto T, Aoki N, *et al.*: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for clinical microbiology in 2014: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2019; 25: 657-68.
  - 4) Tateda K, Ohno A, Ishii Y, Murakami H, Yamaguchi K, Levofloxacin surveillance group: Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: A longitudinal analysis from 1994 to 2016. *J Infect Chemother.* 2019; 25: 594-604.
  - 5) Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW: Protein binding: Do we ever learn? *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 3067-74.
  - 6) Craig WA: Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001; 33 (Suppl 3): S233-7.
  - 7) Craig WA: The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens. *Advanced Studies in Medicine.* 2002; 2: 126-34.
  - 8) Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy.* 2000; 46 (Suppl 1): 6-14.
  - 9) Madaras-Kelly KJ, Demasters TA: *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000; 37: 253-60.
  - 10) Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, *et al.*: *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 1604-13.
  - 11) Drlica K: The mutant selection window and

- antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 11–7.
- 12) Li X, Mariano N, Rahal JJ, Urban CM, Drlica K: Quinolone-resistant *Haemophilus influenzae*: determination of mutant selection window for ciprofloxacin, garenoxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4460–2.
  - 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 11th edition. M07-A11 2018; 38.
  - 14) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 29th edition. M100-S29 2019; 39.
  - 15) Tanigawara Y, Kasai H, Nozawa K. Population pharmacokinetic analysis and montecarlo pharmacodynamics simulations of a new quinolone, T-3811ME (Garenoxacin). 43rd Intersci Confer *Antimicrob Agents & Chemother.* 2003.
  - 16) アステラス製薬株式会社：ジェニナック錠® 200mg インタビューフォーム，2019年9月改定（第24版）
  - 17) 三嶋廣繁，田中香お里，渡邊邦友：肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対する経口キノロン薬の Monte Carlo Simulation を用いた有効性評価。 *Jpn J Antibiot.* 2006; 59: 468–73.
  - 18) Tanigawara Y, Nomura H, Kagimoto N, *et al.*: Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. *Biol Pharma Bull.* 1995; 18: 315–20.
  - 19) 第一三共株式会社：クラビット錠®250mg インタビューフォーム，2019年7月改定（第15版）
  - 20) 杏林製薬株式会社：ラスビック錠®75mg インタビューフォーム，2019年9月作成（第1版）
  - 21) Blondeau J, Zhao X, Hansen G, Drlica K: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones with clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 433–8.
  - 22) 内田英二：Garenoxacin の臨床第I相：臨床薬理試験。 *日化療会誌*2007; 55 (S-1): 95–115.
  - 23) 柴 孝也，深瀬広幸，杉山 篤：健康成人男性および高齢男性を対象とした levofloxacin 250～1,000mg の第I相臨床試験。 *日化療会誌* 2009; 57 (S-2): 1–11.
  - 24) 小阪直史，山田孝司，木村武史，他：臨床分離株におけるレスピラトリーキノロンの薬剤感受性調査とモンテカルロシミュレーションによる有効性の評価。 *Jpn J Antibiot.* 2016; 69: 27–40.
  - 25) Jacobs MR: Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microb Infect.* 2001; 7: 589–96.
  - 26) Furuie H, Tanioka S, Shimizu K, Manita S, Nishimura M, Yoshida H: Intrapulmonary pharmacokinetics of lascufloxacin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e02169–17.
  - 27) Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y: Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutants of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 3810–5.
  - 28) Zinner SH, Lubenko IY, Gilbert D, *et al.*: Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52: 616–22.
  - 29) Croisier D, Etienne M, Piroth L, *et al.*: *In vivo* pharmacodynamic efficacy of gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an experimental model of pneumonia: impact of the low levels of fluoroquinolone resistance on the enrichment of resistant mutants. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 640–7.
  - 30) 馬場駿吉，鈴木賢二，山中 昇，夜陣紘治：耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacin の臨床効果と組織移行性試験。 *日化療会誌*2007; 55 (S-1): 194–205.
  - 31) 渡辺 彰，新妻一直，武田博明，青木信樹：慢性呼吸器疾患の二次感染患者における garenoxacin の喀痰移行性試験。 *日化療会誌* 2007; 55 (S-1): 162–8.
  - 32) 山中 昇，杉田麟也，鈴木賢二，他：成人急性咽頭・扁桃炎に対する Levofloxacin 500mg 1日1回投与の有用性に関する検討。 *耳鼻臨床* 2011; 104: 657–66.

- 33) 山中 昇, 杉田麟也, 鈴木賢二, 他 : 成人急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する Levofloxacin 500mg 1日1回投与の有用性に関する検討。耳鼻臨床2011; 104: 591–605.

*In vitro* evaluation of efficacy and resistant selectivity of oral quinolones against *Streptococcus pneumoniae* using PK–PD parameters

Yoshimi Oonishi<sup>1)</sup>, Harumi Hisada<sup>1)</sup>, Takumi Kadota<sup>1)</sup>,  
Yoshiko Fukuda<sup>2)</sup>, Tomoaki Tanaka<sup>2)</sup>, Tomoko Kamiyama<sup>2)</sup>,  
Nobuhiko Nomura<sup>2)</sup> and Shingo Mizunaga<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> FUJIFILM Corporation

<sup>2)</sup> FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

Antibacterial activities of garenoxacin (GRNX), levofloxacin (LVFX) and lascefloxacin (LSFX) against *Streptococcus pneumoniae* isolated from respiratory tract infection between 2016 and 2017 were measured. Based on pharmacokinetics–pharmacodynamics theory, we investigated the predicted efficacy and resistant selectivity of oral quinolones using the Monte Carlo simulation method. Mutant prevention concentration (MPC), which is the minimum concentration restricting the selection of resistance was measured.

MIC<sub>90</sub> of GRNX against 28 strains of *S. pneumoniae* was 0.0625 µg/mL, being the lowest among quinolones tested, followed by 0.125 µg/mL of LSFX, and 1 µg/mL of LVFX.

The probability of target attainment at free-drug area under the curve ( $fAUC$ ,  $f$ : ratio of protein-unbound)/MIC ratio ( $fAUC/MIC$ ) = 30 was calculated, and was assessed as the efficacy. The probabilities of GRNX, LSFX and LVFX were 100, 76.9, and 62.8%, respectively. At  $fC_{max}/MIC=5$ , considered target value of resistance prevention, GRNX, LVFX and LSFX showed a probability of 100, 60.4, and 0.31%, respectively.

MPC<sub>90</sub> of GRNX, LSFX and LVFX were 0.25 µg/mL, 2 µg/mL and 4 µg/mL, respectively, and GRNX showed the lowest MPC<sub>90</sub> among quinolones tested. Mutant selection window (MSW) of GRNX, LSFX and LVFX were 0.19 µg/mL, 1.9 µg/mL and 3.0 µg/mL, respectively. GRNX had a narrower MSW than LSFX and LVFX.

The findings of this study suggest that the efficacy and resistant selectivity differ among oral quinolones, and GRNX is useful in terms of efficacy and resistant prevention.