

学位論文題名

In vivo pharmacodynamics studies of carbapenem antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

(緑膿菌とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するカルバペネム系抗菌薬の *in vivo* 薬力学的検討)

学位論文内容の要旨

多様な耐性菌の増加に伴い、有効な抗菌薬が限られてきていることから、院内感染症に対して経験的投与が可能な広域スペクトラムの新規抗菌薬が求められている。Imipenem (IPM) や meropenem (MEM) などカルバペネム系抗菌薬はグラム陽性菌とグラム陰性菌両者に対して広域かつ強力な活性を有するため、重症感染患者に対して経験的投与が可能な最も優れた抗菌薬の一つである。一方、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と緑膿菌は院内感染症の起因菌としてグラム陽性菌と陰性菌それぞれを代表する最も問題となる菌種である。MRSA は多くの院内感染症の原因菌となり、治療に難渋する菌種である。その患者数はアメリカの ICU においては年々増加傾向にあり、死亡率は今日では HIV 感染症よりも高いことが報告されている。また、緑膿菌は様々な感染症において最も分離頻度の高いグラム陰性菌の一つであるだけでなく、免疫不全患者や重症感染患者におけるその死亡率は6割を超える報告もある。

抗菌薬の pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) 解析は臨床効果を予測する上で有用であることが知られている。そのパラメータとして、薬物血中濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超える時間 (time above MIC, T>MIC)、薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を MIC で除した値 AUC/MIC、最高血中濃度 (C_{max}) を MIC で除した値 C_{max}/MIC の3つが知られている。カルバペネム系抗菌薬の薬効は T>MIC に依存することが知られているため、その薬効には活性のみならず生体内の半減期が重要なファクターとなる。

Tomopenem は緑膿菌に加え、既存カルバペネムの適応外である MRSA に対しても強い抗菌活性を有する特長を有する。さらに、IPM や MEM より約2倍長い半減期を有するため、より強い臨床効果が期待される。筆者は tomopenem の臨床効果を予測することを目的に以下の検討を行った。始めに、臨床分離緑膿菌と MRSA に対する tomopenem の PK-PD 解析を実施した。次に、得られた PK-PD 解析結果を参考に tomopenem のヒト体内動態をマウスでシミュレートし、臨床分離緑膿菌と MRSA に対する薬効を確認した。対照として緑膿菌に対する MEM の治療効果も比較検討した。

Tomopenem の PK-PD 解析は既報に従って行った。すなわち、緑膿菌あるいは MRSA をマウス大腿部に接種し、接種2時間後から tomopenem を総投与量 400, 800, 1600 mg/kg/24 時間となるように 3, 6, 12, 24 時間おきに投与した (1, 2, 4, 8 分割投与)。投与開始24時間後に大腿部内生菌数を測定し、投与開始時と比較してその生菌数が同等以下である場合、治療効果ありと判定した。Tomopenem の薬効は総投与量が同じである場合、投与回数に依存したことから、T>MIC に依存することが示された。また、緑膿菌に対して MEM も同様に T>MIC に依存する薬効を示したことから系の妥当性が証明された。投与開始時と同等の生菌数を維持する効果を静的効果、その静的効果に必要な化合物の血漿中フリー体の24時間

における $T > MIC$ の割合 ($\%T > MIC$) をターゲット値と呼ぶが、緑膿菌に対する tomopenem と MEM のターゲット値はそれぞれ 29, 24 であり、ほぼ同等であった。また、tomopenem の MRSA に対するターゲット値は 27 であり、緑膿菌に対する値とほぼ同等であった。これらのことから、緑膿菌に対して tomopenem の薬効は MEM と同様の PK-PD プロファイルを示し、さらに、ターゲット値は MRSA と緑膿菌で差が認められないことが明らかとなった。

次に、tomopenem の臨床効果をより詳細に予測することを目的とし、ヒトの体内動態をマウスでシミュレートし、臨床分離緑膿菌 9 株 ($MIC, 4-32 \mu g/mL$) と臨床分離 MRSA 9 株 ($MIC, 4-16 \mu g/mL$) に対する治療効果を評価した。マウスにおける投与方法は tomopenem 750 あるいは 1500 mg をヒトに 1 日 3 回 (TID)、30 分の点滴で投与した場合の $\%T > MIC$ 値を参考に設計した。Tomopenem 750 mg TID は両菌種の $MIC \leq 8 \mu g/mL$ ($\%T > MIC > 41$) である 11 株中 10 株に、tomopenem 1500 mg TID は両菌種の $MIC \leq 16 \mu g/mL$ ($\%T > MIC > 43$) である 17 株中 16 株に対して薬効を示した。本モデルにおいて MEM は臨床の最高用量である 1000 mg TID で緑膿菌の $MIC \leq 4 \mu g/mL$ ($\%T > MIC > 33$) の 4 株中 3 株に対して治療効果を示した。この結果は $MIC 4 \mu g/mL$ までが感受性と判断される臨床と相関するため、本モデルは臨床効果予測に有用であると考えられた。これらの結果より、緑膿菌と MRSA に対して tomopenem は 750 および 1500 mg TID においてそれぞれ $\%T > MIC$ が 40% 以上得られる $MIC 8$ および $16 \mu g/mL$ の株まで有効性を示すと考えられた。

抗菌薬の PK-PD 解析は臨床効果を予測する上で有用であると認識され、標準的方法が確立されつつあるが、カルバペネムのようにマウスにおける半減期がヒトに比べて著しく短い抗菌薬の場合 (マウスとヒトにおける tomopenem の半減期はそれぞれ約 15 分と約 1.8 時間)、薬効に関与する PK-PD パラメータそのものが正しく判断できないことがある。そのため、筆者はカルバペネムの分解酵素であるマウスデヒドロペプチダーゼ I の阻害剤である cilastatin を使用し、さらに総投与量だけではなく一回投与量当たりの $T > MIC$ が十分得られる投与量を設定した。これらの方法により、tomopenem の薬効は $T > MIC$ に依存し、静的効果が得られるターゲット値は MEM と同等であることが示された。また、2 つの検討における tomopenem の 1 回投与量は大きく異なるが ($4-90 \text{ mg/kg}$ と $50-800 \text{ mg/kg}$)、緑膿菌に対して tomopenem の薬効は $T > MIC$ に依存し、そのターゲット値は $30-40 \%$ $T > MIC$ であることが両検討から示された。投与方法により C_{max}/MIC および AUC/MIC は変動するが、これらの関与は認められなく、 $T > MIC$ が薬効に関与する主 PK-PD パラメータであることが示された。すなわち、抗菌薬は一般的に宿主への関与はないと考えられるため、マウスとヒトでは化合物の投与量や薬物動態が異なるが、マウス大腿部感染モデルを用いて適切な投与方法から得られる PK-PD 解析結果は臨床で得られる結果を反映すると考えられた。以上のことから、ヒトの臨床効果は *in vivo* 薬力学的検討から予測可能であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	稲 波	修
副 査	教 授	鈴 木	定 彦
副 査	教 授	滝 口	満 喜
副 査	准教授	山 盛	徹

学 位 論 文 題 名

In vivo pharmacodynamics studies of carbapenem antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

(緑膿菌とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対するカルバペネム系抗菌薬の *in vivo* 薬力学的検討)

近年、新規抗菌薬の研究開発は新多剤耐性菌の出現の一般報道などによって医療分野のみならず広く社会の関心を集めており、非常に重要な研究開発分野である。杉原 潔氏は、本学位論文において院内感染症で死亡率が高いことで特に問題となっている MRSA や緑膿菌に対する新規抗菌薬であるカルバペネム系抗菌薬 tomopenem について独自に改良した PK-PD 解析を行い、tomopenem が優れた薬効を持つことを明らかにするとともに、本解析法がヒトでの治療効果予測や抗菌薬の用量・用法を科学的に設定するための有用な方法となることを報告した。

PK-PD 解析とは一般的に薬の薬物動態 pharmacokinetics と薬力学 pharmacodynamics (いわゆる薬の活性) を組み合わせて薬効を解析する方法である。抗菌薬の投与量はこれまで経験的に定められてきたが、近年、薬効の増強や副作用の軽減を目的として用法・用量を科学的に設定するためにこの PK-PD 解析が試みられるようになってきている。既に PK-PD 解析は抗菌薬の分野でも有用であると認識され、標準的方法が確立されつつあるが、問題点も存在する。その一つにマウスにおける半減期がヒトに比べて著しく短い場合、薬効に関与する PK-PD パラメータそのものが正しく判断できないことがある点が挙げられる。カルバペネム系抗菌剤もその一例であり、tomopenem のマウスにおける半減期は約 15 分とヒトにおける約 1.8 時間に比べ、非常に短い。そのため、マウスに腎障害を引き起こすことにより半減期を延長する試みが多く報告されているが、腎障害が本解析に与える影響は十分に検討されていない。さらに、半減期を延長する方法を取らずに評価し、薬効がいずれのパラメータに相

関するの判断できない結果を報告している例も少なくない。

第一に、杉原 潔氏は薬効が $T > MIC$ （薬物血中濃度が最小発育阻止濃度 [minimum inhibitory concentration, MIC] を超える時間）に依存するカルバペネムの場合、1 回投与量当たりの $T > MIC$ を十分確保し、マウスにおける薬剤の短い半減期という問題を克服するために、カルバペネムを分解することが知られているマウスデヒドロペプチダーゼ I の阻害剤 cilastatin を併用すると同時に、投与量を 50 mg/kg 以上と高く設定した。これらの改善策により、1 回投与量当たりの $T > MIC$ の確保が可能となり、tomopenem と既存類薬 meropenem の薬効が $T > MIC$ に依存することを明らかにした。マウスに腎障害を与えずにカルバペネムで明確な PK-PD 解析結果を示した研究は本学位論文が初めてである。

第二に杉原 潔氏は tomopenem の薬効は $T > MIC$ に依存し、投与量の変化に伴う他のパラメータである C_{max}/MIC （最高血中濃度 [maximum concentration, C_{max}] を MIC で除した値）や AUC/MIC （薬物血中濃度－時間曲線下面積 [area under curve, AUC] を MIC で除した値）には依存しないことを本論文において初めて明らかにした。

最後に、杉原 潔氏は本研究においてマウスの PK-PD 解析をもとにしたヒトの体内動態に対するシミュレーションモデルを作成した。一般的にマウスとヒトでは投与量・投与スケジュールが異なる場合でも PK-PD プロファイルは同等であり、抗菌薬は一般的に宿主への関与はない。従って、PK-PD 解析を的確に行うことさえできれば、ヒトへの臨床効果は予測できると考えられている。本研究で得られたシミュレーションの精度は非常に高いことから、ヒトでの tomopenem の治療効果はこの *in vivo* 薬力学的検討から十分に高い精度で予測可能であることを明らかにした。

以上の様に杉原 潔氏の本論文は、抗菌薬評価において PK-PD 解析に新たな改良を加えることにより、新規抗菌薬 tomopenem の高い薬効と優れた特徴を初めて明らかにしたものであり、広い意味で本論文は多剤耐性菌に対する他の抗菌薬開発においても重要な意義を持つ研究である。また、本論文の PK-PD 解析による *in vivo* 薬力学的検討法はヒトでの薬効予測や抗菌薬の用法・用量を科学的に設定するための重要な方法論の一つになることも示しており、臨床への応用という点で重要な研究である。よって、審査員一同は、上記学位論文提出者杉原 潔氏が博士（獣医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有するものと認めた。