



2023年3月16日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

## 難吸収性抗菌薬の有効性を評価する新手法を構築

### — *Clostridioides difficile* 感染症治療薬の適正使用及び

### 新規治療薬の開発促進に貢献—

慶應義塾大学大学院薬学研究科博士課程 4 年の田代渉、同大学薬学部の田口和明准教授、松元一明教授らの研究グループは、従来の pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 評価 (注 1) 法が適用できない難吸収性抗菌薬について、糞中動態に基づく新たな PK/PD 評価法を構築しました。

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) は、世界において高い脅威度レベルに認定されている薬剤耐性菌 (注 2) です。*C. difficile* は下痢を主症状として *C. difficile* 感染症 (CDI) を引き起こします。各国の CDI 診療ガイドラインでは、治療薬としてフィダキソマイシン (FDX)、バンコマイシン (VCM) が第一選択薬として位置付けられています。しかし、それらの用法用量は経験によるところが大きく科学的根拠に乏しいため、これらを選択しても治療に難渋したり、さらなる薬剤耐性菌の発現が懸念されたりしています。

通常、抗菌薬の開発は血液中薬物濃度に基づいて PK/PD 解析を実施し、治療薬ごとに最適な PK/PD パラメータとその目標値を決定して、感染症患者に対する用法用量が決定されますが、FDX 及び VCM は消化管から吸収されず、直接腸管内の *C. difficile* に効果を発揮するため、これまでの PK/PD 評価法では解析できませんでした。

本研究グループは糞中薬物濃度に基づき難吸収性抗菌薬の PK/PD 解析手法を新たに構築し、難吸収性 CDI 治療薬である FDX 及び VCM の CDI を治療するための最適な糞中 PK/PD パラメータとその目標値を決定しました。さらに、CDI 患者において FDX または VCM が標準量で投与された際の糞中薬物濃度と、得られた FDX 及び VCM の目標糞中 PK/PD パラメータ値を用いて、有効性が期待できる *C. difficile* の最小発育阻止濃度 (MIC)、つまり breakpoint MIC (注 3) を明らかにしました。breakpoint MIC は抗菌薬の働きを評価する指標の一つであり、CDI 患者に抗菌薬を選択する際の有用な基礎資料となります。

本研究成果は、CDI 患者における難吸収性抗菌薬の適正使用ならびに本手法を用いることによる科学的根拠に基づいた新規抗菌薬の開発促進に貢献することが期待されます。

本研究成果は 2022 年 12 月 24 日 (中部欧州標準時) に国際学術誌『Clinical Microbiology and Infection』に掲載されました。

## 1. 本研究のポイント

- ・糞中動態に基づく難吸収性抗菌薬の新規 *in vivo* PK/PD 評価法を構築
- ・難吸収性 CDI 治療薬である FDX 及び VCM の最適な糞中 PK/PD パラメータとその目標値を決定
- ・FDX 及び VCM の *C. difficile* に対する感性、耐性を判定するための breakpoint MIC を決定

## 2. 研究の背景

2019 年に米国疾病対策予防センターは薬剤耐性菌の現状、そして必要な対策を周知させるため、「Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019」を発刊しました。そこに脅威度レベルが最も高い“切迫したレベルの脅威”に位置づけられている薬剤耐性菌の 1 種として、*C. difficile* が挙げられています。*C. difficile* は偏性嫌気性、芽胞形成性のグラム陽性桿菌であり、トキシンを産生することで腸管バリアを破壊し、腸炎による下痢を主症状とする CDI を引き起こします。

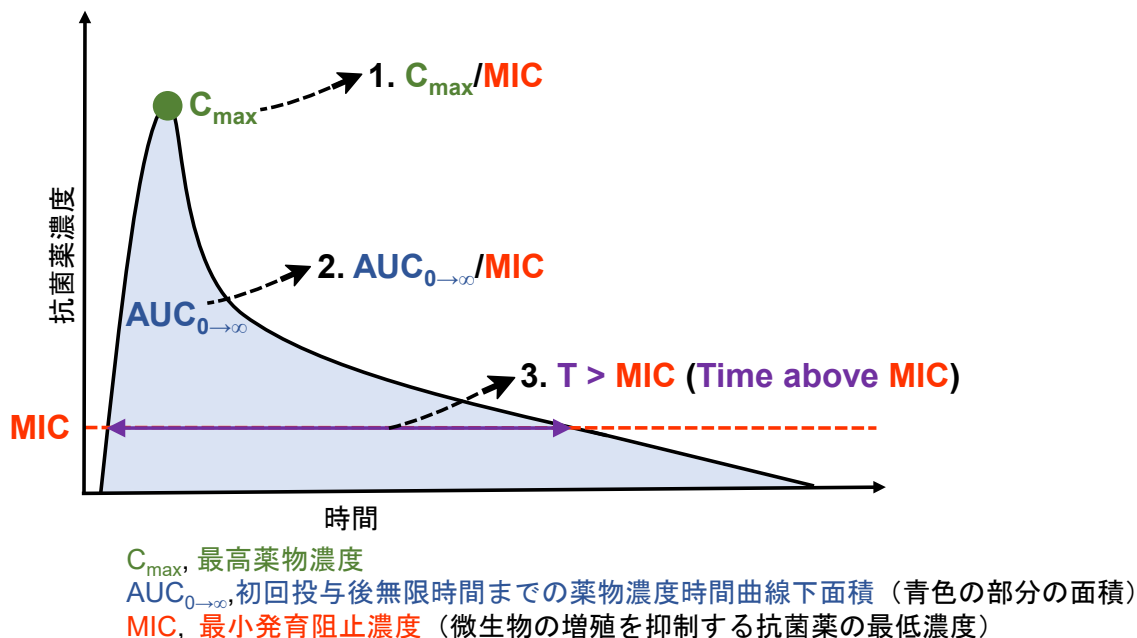


図 1 抗菌薬の PK/PD パラメータ

薬物は投与後、最高薬物濃度に達し、その後分解されたりそのまま体外に排泄されたりすることにより徐々に濃度が低下します。この濃度推移 (PK) と抗菌効果 (PD) を統合することにより PK/PD パラメータが得られます。これまでに抗菌薬は 3 種類の PK/PD パラメータに分けられることが知られています。

1.  $C_{max}/MIC$  (MIC に対する  $C_{max}$  の比率)、2.  $AUC_{0 \rightarrow \infty}/MIC$  (MIC に対する  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  の比率)、3.  $T > MIC$  (薬物濃度が MIC を超えている時間の割合) です。 $C_{max}/MIC$  group には MIC より  $C_{max}$  が高ければ高いほど抗菌効果が得られる薬物が分類されます。用法で考えると 1 日量が同じであれば 1 日 1 回投与が推奨されます。 $AUC_{0 \rightarrow \infty}/MIC$  group には曝露量が大きければ大きいほど効果が得られる薬物が分類されます。投与後 24 時間までの薬物濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{24}$ ) を PK パラメータとして用いて、 $AUC_{24}/MIC$  などに変換することがあります。 $T > MIC$  は 24 時間のうち、12 時間 MIC 以上の薬物濃度が得られた場合、 $T > MIC$  は 50%となります。用法で考えると 1 日量が同じであれば分割投与した方が  $T > MIC$  の値は大きくなるので、1 日 3 または 4 回投与が推奨されます。

現在、CDI治療には、経口FDX及び経口VCMがキードラッグとして使用されています。一般的に、抗菌薬の血液中濃度推移を評価する薬物動態学（PK）と、抗菌効果を評価する薬力学（PD）を統合したPK/PD評価により決定した最適なPK/PDパラメータ（図1）とその目標値を基に抗菌薬の至適な用法用量を設定します。しかしながら、経口投与後腸管からほとんど吸収されないFDX及びVCMは抗菌薬の血液中濃度を薬物動態の指標として用いる従来のPK/PD評価法が使用できず、FDX及びVCMのCDIを治療するための最適なPK/PDパラメータとその目標値は未だ明らかとなっておりません。

このような背景の下、本研究では、糞中動態に基づいたCDI治療薬の新規 *in vivo* PK/PD 評価モデルを構築しました。加えて、本評価モデルを用いてCDIを治療するためのFDX及びVCMの最適な糞中PK/PDパラメータとその目標値を決定しました。さらに、ヒトにおける糞中抗菌薬濃度と本研究で決定した目標糞中PK/PDパラメータ値に基づき、両抗菌薬の *C. difficile* に対する breakpoint MIC を予測しました。

### 3. 研究の内容・成果

CDIに対する新たな *in vivo* PK/PD 評価法を構築しました（図2）。構築した評価法では、具体的に1-4を実施し、FDX及びVCMのCDIを治療するための最適な糞中PK/PDパラメータとその目標値を決定しました。

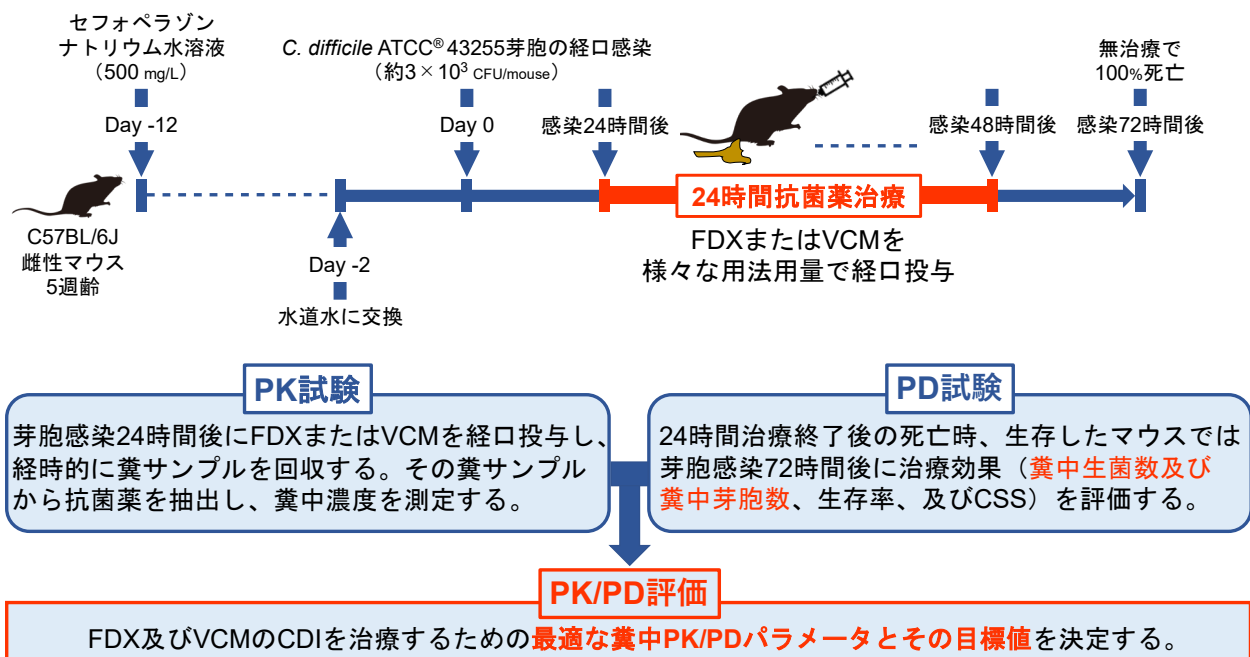


図2 構築した *in vivo* PK/PD 評価法

抗菌薬の糞中動態と治療によるアウトカムの変化の関係をPK/PD理論に基づき評価します。

#### 1. PK/PD 評価に適した CDI マウスモデルの作製

セフォペラゾンナトリウムで前治療したマウスに、*C. difficile* ATCC® 43255 の芽胞 [約  $3.0 \times 10^3$  colony-forming units (CFU) /mouse] を経口感染させました。このCDIマウスモデルは、*C. difficile* ATCC® 43255 が芽胞感染24時間後から72時間後まで高いレベル（約  $10^8$  CFU/g feces）で定着しており、芽胞感染72時間後までに死亡しました。

## 2. PK 試験

芽胞感染 24 時間後に FDX または VCM を CDI マウスモデルに経口投与し、その後、経時的に糞サンプルを回収しました。糞サンプル中抗菌薬濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定し、ノンコンパートメント解析により糞中 PK パラメータを算出しました。

## 3. PD 試験

芽胞感染 24 時間後から 48 時間後までの 24 時間で、CDI マウスモデルに FDX または VCM を様々な用法用量で経口投与し治療しました。24 時間治療終了後のアウトカム [糞中生菌数と糞中芽胞数の合計 (糞中 *C. difficile* load)、糞中生菌数、糞中芽胞数、生存率、及び clinical sickness score (CSS) grading ( $\geq 6.0$  以上で CDI 臨床所見の持続を示す)] の変化を評価しました。

## 4. PK/PD 評価

FDX または VCM の 24 時間治療における糞中 PK/PD パラメータと 24 時間治療終了後のアウトカムの関係性を評価し、アウトカムの変化に相関する最適な糞中 PK/PD パラメータを決定しました。

その結果、FDX 及び VCM とともに 3 つの糞中 PK/PD パラメータ (糞中  $C_{max}/MIC$ 、糞中  $AUC_{0 \rightarrow \infty}/MIC$ 、及び糞中  $T > MIC$ ) の中で、糞中  $AUC_{0 \rightarrow \infty}/MIC$  が 24 時間治療によるアウトカム (糞中 *C. difficile* load、糞中生菌数、糞中芽胞数、生存率、及び CSS grading) の変化と最も高い相関性を示しました。さらに、FDX 及び VCM が糞中 *C. difficile* load の 3 log<sub>10</sub> reduction を達成する糞中  $AUC_{0 \rightarrow \infty}/MIC$  の目標値を算出すると、FDX で 13,173、VCM で 8,308 となりました (図 3)。この目標値を達成したとき、CDI マウスモデルにおいて生存率は FDX で 83.5%、VCM で 85.6%、CSS grading は FDX で 4.9、VCM で 5.6 となり、高い治療効果を示しました。

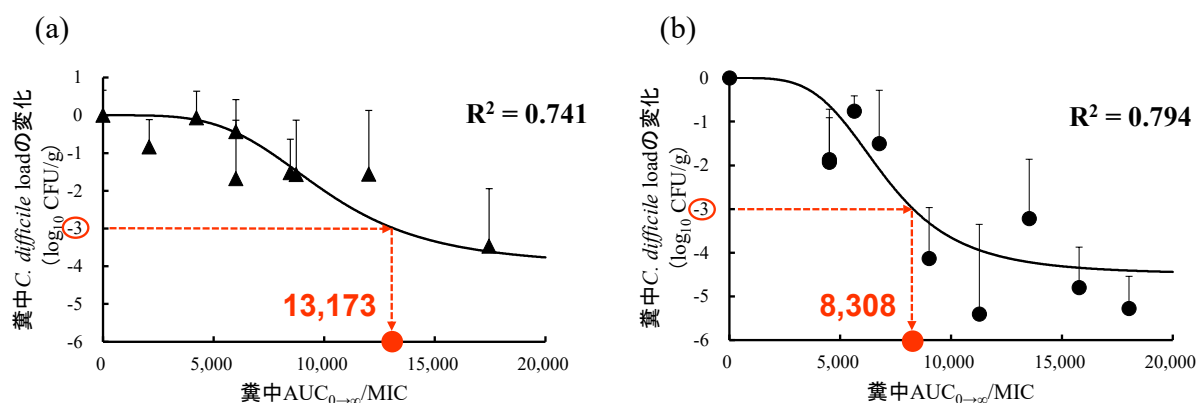


図 3 (a) FDX 及び (b) VCM の糞中  $AUC_{0 \rightarrow \infty}/MIC$  と糞中 *C. difficile* load の関係  
CDI マウスモデルにおける糞中 *C. difficile* load が、両抗菌薬の糞中  $AUC_{0 \rightarrow \infty}/MIC$  に最も相関して減少しました。個々のドットは、平均値 ± 標準偏差を示します。

さらに、本研究で決定した目標糞中 PK/PD パラメータ値と臨床試験で報告されている CDI 患者における糞中抗菌薬濃度を基に *C. difficile* に対する breakpoint MIC を予測しました。その結果、*C. difficile* に対する breakpoint MIC は、FDX で 1.0 µg/mL、VCM で 2.0 µg/mL でした。VCM について、ヨーロッパ抗菌薬感受性試験法検討委員会及び米国臨床検査標準委員会が設定している *C. difficile* に対する breakpoint MIC (2.0 µg/mL) と同じ値を予測できました。これは、本研究で構築した糞中動態に基づいた *in vivo* PK/PD 評価法が高い精度で難吸収性 CDI 標準治療薬の PK/PD パラメータとその目標値を決定できることを裏付けています。一方、FDX の breakpoint MIC は世界において未だ設定されていませんが、本評価モデルにおいて *C. difficile* に対する breakpoint MIC を提示できたことは臨床的に意義があると考えます。

#### 4. 今後の展開

本研究結果により、FDX 及び VCM の CDI を治療するための最適な糞中 PK/PD パラメータとその目標値を決定しました。今後、CDI 患者を対象とした臨床試験データを基に本評価法の妥当性を評価する予定です。

CDI 治療薬の PK/PD 理論に基づく至適投与法の構築は、臨床現場における抗菌薬選択や用法用量の決定などに貢献すると考えています。加えて、構築した CDI に対する *in vivo* PK/PD 評価モデルは、新規 CDI 治療薬の非臨床 PK/PD 試験法として使用できるため、新薬の開発促進に繋がると期待されます。

#### 5. 論文情報

タイトル:

Fecal pharmacokinetics/pharmacodynamics characteristics of fidaxomicin and vancomycin against *Clostridioides difficile* infection elucidated by *in vivo* feces-based infectious evaluation models.

著者名:

Sho Tashiro, Kazuaki Taguchi, Yuki Enoki, Kazuaki Matsumoto

雑誌:

Clinical Microbiology and Infection

DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.015>

本研究は、下記の助成を受けて行われました。

- ・日本薬学会長井記念薬学研究奨励金
- ・潮田記念基金による慶應義塾博士課程学生研究支援プログラム
- ・JST 博士後期課程学生支援プロジェクト (Grant Number JPMJSP2123)

## 用語説明

### (注 1) PK/PD 評価:

抗菌薬の有効性を最大化させる最適な用法用量を設定し、適正な臨床使用を実践することに繋がる。抗菌薬の PK/PD 評価には、非臨床試験が有用である。非臨床試験では、*in vitro* 試験と *in vivo* 試験を実施する。*In vitro* 試験では抗菌活性の詳細な検討、*in vivo* 試験では適切な感染モデルを用いた PK/PD の検討を実施する。非臨床 PK/PD 試験では、ヒトにおいて治療効果と相関する PK/PD パラメータ、さらに治療効果を得るための目標値を決定することができる。

### (注 2) 薬剤耐性菌:

従来の抗菌薬が効きにくい、または効かない細菌のこと。薬剤耐性菌感染症による世界的な死者数は 2013 年の約 70 万人から、今後、十分な対策が講じられなければ 2050 年には年間 1000 万人まで増加すると予測されている。したがって、薬剤耐性菌感染症は世界において大きな脅威であり、直ちに対策を講じなければならない喫緊の課題である。

### (注 3) breakpoint MIC:

*In vitro* 薬剤感受性試験結果から、抗菌薬治療の有効性を予測するために使用される基準値であり、抗菌薬選択の 1 つの指標となる。患者から検出された細菌においてある抗菌薬の MIC を測定し、その値が breakpoint MIC 以下の場合、感性与判定され通常の投与量で効果が期待できる。一方、breakpoint MIC を超えていた場合、通常の投与量で効果が期待できないため、その抗菌薬は耐性と判定され他剤の使用が推奨される。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

<研究内容についてのお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 薬効解析学講座  
教授 松元 一明 (まつもと かずあき)  
TEL : 03-5400-2661 FAX : 03-5400-2656  
E-mail : matsumoto-kz@pha.keio.ac.jp

本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾広報室 (澤野)  
TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640  
Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>