

## 第 14 回日本化学療法学会東日本支部支部長賞受賞論文概要

タイトル: *Clostridioides difficile* に対する fidaxomicin の *in vitro* 抗菌活性評価及び *in vivo* 感染マウスモデルを用いた糞中 PK/PD 評価

著者名: 田代 渉, 榎木裕紀, 田口和明, 松元一明

著者所属: 慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

発表年月日: 2022 年 10 月 28 日 (金)

掲載雑誌名・巻号: Clin Microbiol Infect 2022 Dec 24; S1198-743X (22) 00639-5. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.12.015

【背景・目的】フィダキシマイシン (FDX) 及びバンコマイシン (VCM) は *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) 治療のキードラッグである。これらの抗菌薬は腸管からほとんど吸収されないため承認された用法用量での経口投与後、糞中濃度は 1,000  $\mu\text{g/g}$  を超え、最小発育阻止濃度 (MIC) の 100 倍以上となることが報告されている。このような高い糞中濃度が CDI に対する治療成功に繋がっているのかもしれないが、CDI に対する非臨床 pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD; PK/PD) 試験法は確立されておらず、FDX 及び VCM の CDI に対する最適な PK/PD パラメータ値は未だ明らかとなっていない。したがって、本研究では糞中動態に基づいた新規 *in vivo* PK/PD 評価モデルを構築し、CDI に対する FDX 及び VCM の最適な糞中 PK/PD パラメータ値を決定した。

【方法】*C. difficile* に対する FDX と VCM の MIC, time-kill curves, 及び post-antibiotic effect (PAE) を *in vitro* 実験で決定した。C57BL/6J (5 週齢, 雌性) マウスにセフォペラゾンナトリウムによる前治療実施後、*C. difficile* ATCC<sup>®</sup> 43255 の芽胞 (約  $3 \times 10^3$  colony-forming unit/mouse) を経口感染させた。PK 試験として、芽胞感染 24 時間後に FDX (40–160 mg/kg) または VCM (20–160 mg/kg) を CDI マウスモデルに経口投与し、規定時間後に回収した糞中の抗菌薬濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。PD 試験として、芽胞感染 24 時間後から 48 時間後までの 24 時間で抗菌薬を様々な用法用量で経口投与し、24 時間治療終了後の colonized *C. difficile* [*C. difficile* load (糞中生菌数と糞中芽胞数の合計), 糞中生菌数, 糞中芽胞数], 72 時間生存率, clinical sickness score (CSS) grading ( $\geq 6.0$  で CDI 臨床所見の持続を示す) を評価した。PK 試験と PD 試験の結果から PK/PD 解析を実施し、最適な糞中 PK/PD パラメータ値を決定した。さらに決定した目標値と臨床試験で報告されている CDI 患者での糞中抗菌薬濃度を基に *C. difficile* に対する MIC breakpoint を予測した。

【結果】*C. difficile* ATCC<sup>®</sup> 43255 に対する MIC の幾何平均値はそれぞれ FDX で 0.5  $\mu\text{g/mL}$ , VCM で 0.79  $\mu\text{g/mL}$  であった。両抗菌薬は *C. difficile* に対して時間依存的な抗菌活性を発揮し、さらに PAE を示した。CDI マウスモデル実験では、FDX 及び VCM 投与後の colonized *C. difficile* に対して 3 つの糞中 PK/PD パラメータ [糞中初回投与後無限時間までの薬物濃度-時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ )/MIC, 糞中 time above MIC, 及び糞中最高薬物濃度/MIC] の中で最も相関したのは糞中  $\text{AUC}_{0-\infty}$ /MIC であった。加えて、FDX 及び VCM の糞中  $\text{AUC}_{0-\infty}$ /MIC は、72 時間生存率及び CSS grading とも相関した。Inhibitory Effect Sigmoid  $I_{\text{max}}$  model 式から算出した FDX 及び VCM における *C. difficile* load の 3  $\log_{10}$  reduction (殺菌の基準) を達成する目標値は、FDX で 13,173, VCM で 8,308 となった。3  $\log_{10}$  reduction の目標値を達成したとき、CDI マウスモデルにおいて 72 時間生存率は FDX で 83.5%, VCM で 85.6% であった。さらに CSS grading は FDX で 4.9, VCM で 5.6 であった。FDX (400 mg/day) 及び VCM (500 mg/day) 投与時の CDI 患者における糞中 0 時間から 24 時間までの薬物濃度-時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{24}$ ) は既報より 24,000  $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$  になると仮定し、この糞中  $\text{AUC}_{24}$  と 3  $\log_{10}$  reduction を達成する目標値の両方に基づき予測した *C. difficile* に対する MIC breakpoint は FDX で 1.0  $\mu\text{g/mL}$ , VCM で 2.0  $\mu\text{g/mL}$  であった。

【結論】CDI マウスモデルを用いて糞中動態に基づく CDI 標準治療薬の新規 *in vivo* PK/PD 評価モデルを構築し、FDX 及び VCM の CDI を治療する最適な糞中 PK/PD パラメータ値を決定した。本研究で明らかとなった CDI に対する非臨床 PK/PD 試験の結果は、CDI 標準治療薬の PK/PD 理論に基づく適正使用の実践、さらには新規 CDI 治療薬の開発促進に貢献できると考える。