

Title	CDI治療薬の新規in vivo評価モデルの構築とその応用
Sub Title	Development of novel in vivo PK/PD evaluation models against CDI and its application
Author	松元, 一明(Matsumoto, Kazuaki)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>Clostridioides difficile ATCC® 43255の芽胞を3000 colony-forming unit (CFU)/mouseで経口投与し、重症CDIマウスモデル（芽胞経口投与後2-3日後に全て死亡）を作製した。作製1日後、24hかけてメトロニダゾール（MNZ）及びバンコマイシン（VCM）を様々な用法用量（MNZ: 5-40 mg/kg × 1-4回 皮下投与、VCM: 40-160 mg/kg × 1-2回 経口投与）で投与した。その糞中pharmacokinetics/pharmacodynamics（PK/PD）パラメータと治療終了時または終了1日後の治療効果（糞中生菌数、芽胞数、生存率及びClinical Sickness Score [CSS]）との関係性を評価した。その結果、VCMにおいて糞中生菌数及び芽胞数の減少は糞中薬物濃度-時間曲線下面積/最小発育阻止濃度（AUC/MIC）と最も相関した（R2 = 0.77、0.75）。生存率及びCSSともAUC/MICは相関し（R2 = 0.59、0.56）、糞中生菌数を ≥ 5 log10 CFU/g減少させる目標値はAUC/MIC ≥ 17678となった。この目標値では100%の生存を達成した。本研究よりCDIを治療するための最適なVCM糞中PK/PDパラメータ値はAUC/MIC ≥ 17678であることが示唆された。同様にMNZの糞中PK/PDパラメータ値はAUC/MIC ≥ 274であった。以上、CDIに対する新規 in vivo PK/PD評価モデルの開発に成功し、MNZ及びVCMの最適な糞中PK/PDパラメータ値を世界で初めて明らかにすることができた。</p> <p>C57BL/6J female mice were infected by gavage with 3000 colony-forming unit (CFU) of <i>C. difficile</i> ATCC® 43255 spore to establish severe <i>Clostridioides difficile</i> infection (CDI) mouse models. The CDI mouse models completely die by day 3 (72 h after the gavage). Metronidazole (MNZ) and vancomycin (VCM) were respectively administered into CDI mouse models in various dosage regimens (MNZ: 5-40 mg/kg × 1-4 times, S.C., VCM: 40-160 mg/kg × 1-2 times, P.O.) for 24 h from day 1 (24 h after the gavage) to day 2 (48 h after the gavage). After the 24 h treatment, mice were monitored for stool scale, weight loss, behavior, and survival. In addition, fecal samples were collected from dead mice at day 2 or day 3 and survived mice at day 3 to quantify vegetative cells and spore in feces. Then, we evaluated the relationships between fecal pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) indexes and those efficacies after the treatment. As a result, decreases of vegetative cells and spores were corelated with ratio of the area under the fecal drug concentration–time curve to the minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) (R2 = 0.77、0.75), respectively. The AUC/MIC was also corelated with survival rate and clinical sickness score (R2 = 0.59、0.56), respectively. The target value to decrease vegetative cells in feces (≥ 5 log10 CFU/g) was estimated to be ≥ 17678. At the target value, 100 % of CDI mouse models were estimated to survive after treatment. These results suggested that an optimal fecal PK/PD index of VCM to treat CDI was AUC/MIC ≥ 17678. Similarly, the optimal fecal PK/PD index of MNZ was AUC/MIC ≥ 274.</p> <p>We successfully developed novel in vivo PK/PD evaluation models against CDI and elucidate optimal fecal PK/PD indexes of MNZ and VCM to treat CDI for the first time.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0026

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	1,500 千円
	氏名	松元 一明	氏名 (英語)	Kazuaki Matsumoto		
研究課題 (日本語)						
CDI 治療薬の新規 in vivo 評価モデルの構築とその応用						
研究課題 (英訳)						
Development of novel in vivo PK/PD evaluation models against CDI and its application						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
松元 一明 (Kazuaki Matsumoto)		薬学部・薬効解析学講座・教授				
田口 和明 (Kazuaki Taguchi)		薬学部・薬効解析学講座・専任講師				
榎木 裕紀 (Yuki Enoki)		薬学部・薬効解析学講座・助教				
1. 研究成果実績の概要						
<p>Clostridioides difficile ATCC® 43255 の芽胞を 3000 colony-forming unit (CFU)/mouse で経口投与し、重症 CDI マウスモデル (芽胞経口投与後 2-3 日後に全て死亡) を作製した。作製 1 日後、24 h かけてメトロニダゾール (MNZ) 及びバンコマイシン (VCM) を様々な用法用量 (MNZ: 5-40 mg/kg × 1-4 回 皮下投与、VCM: 40-160 mg/kg × 1-2 回 経口投与) で投与した。その糞中 pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) パラメータと治療終了時または終了 1 日後の治療効果 (糞中生菌数、芽胞数、生存率及び Clinical Sickness Score [CSS]) との関係性を評価した。</p> <p>その結果、VCM において糞中生菌数及び芽胞数の減少は糞中薬物濃度-時間曲線下面積/最小発育阻止濃度 (AUC/MIC) と最も相関した ($R^2 = 0.77, 0.75$)。生存率及び CSS とも AUC/MIC は相関し ($R^2 = 0.59, 0.56$)。糞中生菌数を $\geq 5 \log_{10}$ CFU/g 減少させる目標値は AUC/MIC ≥ 17678 となった。この目標値では 100% の生存を達成した。本研究より CDI を治療するための最適な VCM 糞中 PK/PD パラメータ値は AUC/MIC ≥ 17678 であることが示唆された。同様に MNZ の糞中 PK/PD パラメータ値は AUC/MIC ≥ 274 であった。</p> <p>以上、CDI に対する新規 in vivo PK/PD 評価モデルの開発に成功し、MNZ 及び VCM の最適な糞中 PK/PD パラメータ値を世界で初めて明らかにすることができた。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>C57BL/6J female mice were infected by gavage with 3000 colony-forming unit (CFU) of <i>C. difficile</i> ATCC® 43255 spore to establish severe <i>Clostridioides difficile</i> infection (CDI) mouse models. The CDI mouse models completely die by day 3 (72 h after the gavage). Metronidazole (MNZ) and vancomycin (VCM) were respectively administered into CDI mouse models in various dosage regimens (MNZ: 5-40 mg/kg × 1-4 times, S.C., VCM: 40-160 mg/kg × 1-2 times, P.O.) for 24 h from day 1 (24 h after the gavage) to day 2 (48 h after the gavage). After the 24 h treatment, mice were monitored for stool scale, weight loss, behavior, and survival. In addition, fecal samples were collected from dead mice at day 2 or day 3 and survived mice at day 3 to quantify vegetative cells and spore in feces. Then, we evaluated the relationships between fecal pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) indexes and those efficacies after the treatment.</p> <p>As a result, decreases of vegetative cells and spores were correlated with ratio of the area under the fecal drug concentration-time curve to the minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) ($R^2 = 0.77, 0.75$), respectively. The AUC/MIC was also correlated with survival rate and clinical sickness score ($R^2 = 0.59, 0.56$), respectively. The target value to decrease vegetative cells in feces ($\geq 5 \log_{10}$ CFU/g) was estimated to be ≥ 17678. At the target value, 100 % of CDI mouse models were estimated to survive after treatment. These results suggested that an optimal fecal PK/PD index of VCM to treat CDI was AUC/MIC ≥ 17678. Similarly, the optimal fecal PK/PD index of MNZ was AUC/MIC ≥ 274.</p> <p>We successfully developed novel in vivo PK/PD evaluation models against CDI and elucidate optimal fecal PK/PD indexes of MNZ and VCM to treat CDI for the first time.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
田代 渉、水上雄貴、榎木裕紀、田口和明、松元一明.	Clostridioides difficile 感染症治療薬の in vitro 抗菌活性及びマウス糞中濃度評価.	第 95 回日本感染症学会学術講演会 / 第 69 回日本化学療法学会総会	2021 年 5 月			
田代 渉、榎木裕紀、田口和明、松元一明.	Clostridioides difficile 感染症治療薬の in vitro 抗菌活性評価及び新規 in vivo PK/PD 評価モデルの開発.	第 51 回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術集会	2022 年 3 月			
Sho Tashiro, Yuki Mizukami, Yuki Enoki, Kazuaki Taguchi, Kazuaki Matsumoto.	Evaluation of in vitro antibacterial activities of therapeutic drugs against <i>Clostridioides difficile</i> , and measurement of fecal concentrations in <i>Clostridioides difficile</i> infection mouse models.	第 95 回日本薬理学会年会	2022 年 3 月			

水上雄貴、田代渉、榎木裕紀、田口和明、松元一明.	Clostridioides difficile 感染症に対するメロニダゾールとバンコマイシンの併用療法の検討.	日本薬学会第 142 年会	2022 年 3 月
--------------------------	--	---------------	------------