

氏名	劉 小茜
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博士甲 第 号
学位授与の日付	令和5年3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	テジゾリドの最適使用を目指した pharmacokinetics/pharmacodynamics 評価
論文審査委員	(主査) 教授 松元 一明 (博士(薬学)) (副査) 教授 登美 斉俊 (博士(薬学)) 教授 堀 里子 (博士(薬学))

慶應義塾大学学位規程第11条に基づく審査委員会実施日： 2023年 2月 2日

論文内容の要旨

1. 研究背景

全世界で氾濫する薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance, AMR) 菌は人々の健康を脅かす大きな脅威となっており、2050年までに AMR による世界の死亡者数は年間 1,000 万人に上ると予想されている。AMR 対策に有効な手段の一つに抗菌薬の最適使用がある。Pharmacokinetics (PK) /pharmacodynamics (PD) に基づいた抗菌薬の用法用量決定は、抗菌効果を最大化すると共に、副作用や耐性化を最小化する方法であり、抗菌薬の最適使用にとって必要不可欠なものである。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) は 1961 年に英国で発見されて以来、米国で年間 100,000 人の感染と 19,000 人以上の死亡に関与する代表的な AMR である。これまで MRSA 感染症治療薬としてバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリドおよびダプトマイシンが用いられ、PK/PD 理論に基づき効果と相関する PK/PD パラメータおよびその目標値も明らかになっており最適治療が実施されてきた。非臨床試験における PK/PD 理論とは、薬物動態学 (血中濃度時間曲線下面積 (AUC)、最高血中濃度 (C_{max}) など) と薬力学 (最小発育阻止濃度 (MIC)、生菌数-投与量曲線など) を組み合わせ、「 C_{max}/MIC 」、「AUC /MIC」および「time above MIC (T > MIC)」の PK/PD パラメータから、抗菌活性と最も相関するものを明らかにし、静菌・殺菌効果が得られる目標 PK/PD パラメータ値を算出することによって抗菌薬の最適使用を実践するための考え方である。テジゾリドは 2018 年に日本で MRSA 感染症治療薬として承認された新規オキサゾリジノン系抗菌薬であり、その特徴としてグラム陽性菌に強力かつ安定的な抗菌活性を示し、さらに注射薬に加え経口薬もある。しかし、最適治療を実施するためのテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値は未だ不明である。限りある新薬をより効果的かつ AMR の出現を最小化するためにもテジゾリドの MRSA に対する PK/PD 評価は重要な課題となっている。またテジゾリドはユニークな特性を有している。大腿部 MRSA 感染症を有する好中球減少マウスにヒト等価投与量の 10 倍量である 2000 mg/日のテジゾリドを 3 日間連続投与した結果、静菌効果を達成できなかったと報告されて

いる。しかしながら、ヒト等価投与量の約半分である<100 mg/日で免疫正常マウスに3日間連続投与したところ、MRSA に対する静菌効果が得られた報告もある。以上の結果は、好中球減少の有無がテジゾリドの有効性に影響を及ぼしていることを示唆する。以上より、好中球減少および免疫正常の状況下におけるテジゾリドの PK/PD 特性つまり目標 PK/PD パラメータ値を明らかにすることは、テジゾリドの最適使用を達成する上で非常に重要であると考えられる。

同じオキサゾリジノン系抗菌薬であるリネゾリドは、代表的な抗 MRSA 薬であり、さらにバンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-Resistant enterococci, VRE) に対する適応も有している。テジゾリドは MRSA 皮膚軟部組織感染症に対してリネゾリドと同等の有効性を示しながら副作用の発現率が低いことが報告されている。また、テジゾリドは *in vitro* における VRE に対する抗菌活性としてリネゾリドの4倍の効力を有することが示されている。しかしながら、その有効性は *in vivo* 試験では明らかにされておらず、適応は有していない。テジゾリドは VRE に対する有望な治療候補薬と考えられるが、VRE に対する適応拡大において重要な情報となる PK/PD 特性は不明である。したがって、*in vivo* において VRE に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにすることは、VRE に対する適応拡大のための重要なエビデンスを提供できると考えられる。

MRSA 治療薬の中でオキサゾリジノン系薬のみ経口薬があり、テジゾリドの経口バイオアベイラビリティは 90%を越えている。経口抗菌薬による治療のメリットとして、外来治療が可能であることが挙げられる。例えば骨髄炎など数ヵ月間の長期投与が必要な感染症の場合、外来治療が可能になると、患者のクオリティ・オブ・ライフ (QOL) 改善ならびに医療費削減に繋がる。特に近年では、MRSA による骨髄炎の増加も懸念されており、既存の MRSA 治療薬の選択では、静脈内投与が必要なため入院治療を余儀なくされている。したがってテジゾリドを新たな骨髄炎治療薬とすることができれば、患者 QOL の向上ならびに医療費・医療資源削減の観点においてもメリットが大きい。特に昨今のコロナ禍においては、貴重な医療設備・入院設備の確保においても外来治療への切替は必要な医療を必要な人に充填するためにも重要な課題である。このような課題を解決するために、テジゾリドによる骨髄炎治療のための目標 PK/PD パラメータ値を明らかにする必要がある。しかし、骨髄炎に対する PK/PD パラメータ値を明らかにする上で、重要な課題が浮き彫りとなった。1970 年代にマウス大腿部感染モデルを用いた PK/PD 評価モデルが構築され、大腿部感染モデルから得られた目標 PK/PD パラメータ値はヒトと高い相関性があることが示された。しかしながら、骨髄炎ではこのようなモデルが存在しない。したがって、ヒトに外挿可能な目標 PK/PD パラメータ値を決定できる骨髄炎モデルの構築が必要であった。

以上より、本研究ではテジゾリドの最適使用を目的として、マウス大腿部 MRSA 感染モデルを用いたテジゾリドの PK/PD 評価を実施し、MRSA 感染症に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。また、VRE 感染モデルを用いてテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。さらに、骨髄炎モデルを作製し、標準治療薬であるバンコマイシンを指標にその PK/PD 評価モデルとしての妥当性を評価した。さらに、MRSA による骨髄炎に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。

2. 結果と考察

2.1 マウス大腿部 MRSA 感染モデルを用いたテジゾリドの PK/PD 評価

MRSA に対するテジゾリドの薬剤感受性試験および Time-kill 試験は Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) ガイドラインに従い、微量希釈法を用いて測定した。ATCC 43300 および ATCC 33591 に対するテジゾリドの最小発育阻止濃度 (MIC) はいずれも $0.5 \mu\text{g/mL}$ であった。Time-kill 試験において、MRSA に対してテジゾリドは時間依存的な抗菌活性を示すことが明らかとなった。

PK 試験は、好中球減少マウスおよび免疫正常マウスにテジゾリドを単回腹腔内投与し、経時的に採血を行い、高速液体クロマトグラフ (HPLC) を用いてテジゾリド血漿中濃度を測定した。PK パラメータの算出には PhoenixTM WinNonlinTM を用いた。好中球減少マウスにおける分布容積 (V_d)、吸収速度定数 (K_a)、クリアランス (CL) および排泄速度定数 (K_e) はそれぞれ $10.48 \pm 2.70 \text{ L/kg}$ 、 $4.11 \pm 0.80 \text{ h}^{-1}$ 、 $1.45 \pm 0.21 \text{ L/h/kg}$ および $0.15 \pm 0.05 \text{ h}^{-1}$ であった。免疫正常マウスの PK パラメータはそれぞれ $10.94 \pm 3.48 \text{ L/kg}$ 、 $4.66 \pm 1.51 \text{ h}^{-1}$ 、 $1.64 \pm 0.34 \text{ L/h/kg}$ 、 $0.16 \pm 0.03 \text{ h}^{-1}$ であった。これら両モデルの PK パラメータに有意な差はなかった。テジゾリドの蛋白結合率は限外濾過法を用いて測定し、 $77.13 \pm 3.47\%$ であった。

PD 試験では、好中球減少マウスおよび免疫正常マウスに MRSA 懸濁液を接種することで、マウス大腿部感染モデルを作成した。菌接種 2 時間後、様々な投与パターンでテジゾリドを腹腔内投与した。そして、初回投与 0 時間および 24 時間における大腿部の生菌数を定量することでテジゾリドの抗菌活性を評価した。PK パラメータおよび MIC から様々な投与パターンの PK/PD パラメータを算出し、テジゾリドの抗菌活性と組み合わせ、目標 PK/PD パラメータ値を算出した。PK/PD 解析の結果、好中球減少マウスでは、 $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ においてテジゾリドの抗菌活性と最も高い相関性が見られ ($R^2 = 0.95$)、静菌効果および $1 \log_{10} \text{ kill}$ を得るための $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ はそれぞれ 93.1 および 138.5 であった。免疫正常マウスも $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ においてテジゾリドの抗菌活性と最も高い相関性が見られ ($R^2 = 0.90$)、静菌効果および $1 \log_{10} \text{ kill}$ を得るための $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 値はそれぞれ 1.0、5.7 であった。テジゾリドのヒト臨床用量である 200 mg/日 を投与した場合の AUC は約 $30 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であることから、免疫正常マウスでは、ヒト臨床用量で目標 PK/PD パラメータ値を達成可能であると考えられた。

以上より、テジゾリドは重症好中球減少患者では目標 $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 値を臨床用量で達成できないため、そのような患者の治療には適さないことが示された。一方で、好中球減少を伴わない患者においては、臨床用量で目標 $f\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 値を達成できるため十分な治療効果が期待できる。本章では、MRSA 感染症治療のための最適な PK/PD 指標を新たに提供することができた。

2.2 マウス大腿部 VRE 感染モデルを用いたテジゾリドの PK/PD 評価

「2.1」と同様に CLSI ガイドラインに準拠し、VRE に対する MIC 測定および Time-kill 試験を行った。VRE に対するテジゾリドの MIC は $0.5 \mu\text{g/mL}$ であった。Time-kill 試

験において、VRE に対してテジゾリドは時間依存的な抗菌活性を示した。持続的な抗菌活性の指標である post antibiotic effect (PAE) について評価したところ、MRSA に対するテジゾリドおよびバンコマイシンの PAE は、それぞれ 0.99、0.44 h であり、MRSA に対するテジゾリドの PAE はバンコマイシンと比較して有意に長かった ($P < 0.05$)。VRE に対するテジゾリドの PAE は MRSA およびメチシリン感受性黄色ブドウ球菌と比較して最も長く、2.39 h であった ($P < 0.05$)。

「2.1」と同様の方法で VRE に対するテジゾリドの抗菌活性を評価した。 $fAUC_{24}/MIC$ ($R^2=0.95$) がテジゾリドの抗菌活性と最も強い相関を示し、好中球減少マウスにおいて VRE に対する静菌効果および $1 \log_{10}$ kill の達成に必要なテジゾリドの $fAUC_{24}/MIC$ はそれぞれ 11.5 および 14.2 であった。

以上より、好中球減少マウス VRE 感染モデルを用いてテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を算出した。テジゾリドは、MRSA 感染モデルと異なり VRE 感染モデルでは、好中球減少マウスにおいて、ヒト臨床用量で達成可能であることが明らかになり、その要因の一つとして PAE の違いによる可能性が示唆された。本章の結果より、テジゾリドは VRE 感染症に対する有望な治療薬になることが示唆された。

2.3 インプラント型マウス骨髄炎モデルの構築およびそれを用いたテジゾリドの PK/PD 評価

PK/PD 評価に適したマウス骨髄炎モデルとして、滅菌縫合糸に菌懸濁液を浸して作製したインプラントを、脛骨髄腔内に挿入することで作製する、インプラント型骨髄炎モデルを選択した。

「2.1」と同様に CLSI ガイドラインに準拠し、MRSA (ATCC 33591 株) に対するバンコマイシンの MIC 測定を行った。ATCC 33591 株に対するバンコマイシンの MIC は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。HPLC を用いてバンコマイシン血漿中濃度を測定し、PhoenixTM WinNonlinTM を用いて PK パラメータを算出した。バンコマイシンの PK パラメータはそれぞれ $4.29 \pm 1.77\text{L}/\text{kg}$ 、 $7.63 \pm 3.68\text{h}^{-1}$ 、 $2.14 \pm 0.22\text{L}/\text{h}/\text{kg}$ 、 $0.64 \pm 0.54\text{h}^{-1}$ であった。バンコマイシンの蛋白結合率は $23.95 \pm 0.95\%$ であった。

PD 試験では、滅菌した縫合糸を MRSA 懸濁液に浸潤した後、バイオシェーカーで 45 分間培養することによってインプラントを作製した。好中球減少および免疫正常マウスを仰臥位にした状態で皮膚を切開し、脛骨を露出させ、インプラントを挿入した。好中球減少マウスにおける手術 1 日後、免疫正常マウスにおける 6 日後に様々な用法・用量でバンコマイシンまたはテジゾリドを投与した後、脛骨の生菌数を定量し、初回投与 0 時間および初回投与 24 時間後のバンコマイシンまたはテジゾリドの抗菌活性を評価した。PK/PD 解析は「2.1」と同様に実施した。その結果、バンコマイシンの抗菌活性は $fAUC/MIC$ と最も高い相関性が見られた ($R^2=0.89$)。好中球減少マウスにおいて MRSA 骨髄炎に対する静菌効果および $1 \log_{10}$ kill を達成できるバンコマイシンの $fAUC/MIC$ 値はそれぞれ 91.3 および 430.0 であった。この値は、バンコマイシンの臨床研究で報告されている目標 PK/PD パラメータ値と近い値を示した。同様に本モデルを用いてテジゾリドの PK 評価を行った結果、テジゾリドの抗菌活性は大腿部感染モデルの PK/PD 解析と同様に $fAUC/MIC$ と最も相関した ($R^2=0.95$)。免疫正常マウスにおいて静菌効果お

および $1 \log_{10}$ kill を達成するテジゾリドの $fAUC/MIC$ 値はそれぞれ 2.4 および 49.2 であった。テジゾリドの組織移行性評価は感染した正常脛骨、感染脛骨、大腿部および血液を同時に採取し、テジゾリドを抽出した後、定量した。正常脛骨、感染脛骨および大腿部の組織-血漿分配係数はそれぞれ 0.28、0.32 および 0.28 であり、組織間で有意な差は見られなかった。

以上より、MRSA 骨髄炎の標準治療薬であるバンコマイシンを用いて本研究で構築したマウス骨髄炎モデルの妥当性を評価し、それを用いて MRSA 骨髄炎に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。本章では、MRSA 骨髄炎の治療において、患者の免疫状態に応じたバンコマイシンとテジゾリドによる最適治療法に関する新たなエビデンスを示すことができた。

3. 総括・展望

2018 年に MRSA 感染症治療薬として日本で承認された新規オキサゾリジノン系薬のテジゾリドは多くのグラム陽性菌に強力な抗菌活性を示し、副作用発現率が低く経口治療ができるという特徴を有していることから、多くの AMR 感染症の新たな治療選択肢になると期待されている。しかしながら、AMR 対策において求められている抗菌薬の適正使用において、テジゾリドは PK/PD 情報が不足しており、テジゾリドの最適使用の妨げとなっている。本研究では、マウス大腿部 MRSA 感染モデルを用いて免疫状態によって変動するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。また、マウス大腿部 VRE 感染モデルを用いて VRE 感染症に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。さらに、PK/PD 評価に適したインプラント型マウス骨髄炎モデルをバンコマイシンを指標に確立し、それを用いて MRSA 骨髄炎に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。今回得られた知見を要約し、以下に列記する。

「2.1」では、好中球減少マウスおよび免疫正常マウスにおいて殺菌効果を得るためのテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値はそれぞれ、 $fAUC_{24}/MIC \geq 138.5$ 、 $fAUC_{24}/MIC \geq 5.7$ であった。両者の間には約 20 倍の差があった。テジゾリドの抗菌活性は免疫状態によって影響され、免疫が抑制された患者の治療には適さないことが示唆された。また一方で、好中球減少を伴わない患者に対しては臨床用量で十分な治療効果を達成できることが示された。

「2.2」では、好中球減少マウスにおいて、VRE に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値は $fAUC_{24}/MIC \geq 14.2$ であったことから、臨床用量で殺菌効果が得られることが明らかとなった。MRSA と異なり、好中球減少マウスで殺菌効果を達成できた理由として、PAE が長いことが考えられた。

「2.3」では、抗菌薬の PK/PD 解析可能なモデルとして、インプラント型骨髄炎マウスモデルを作製し、バンコマイシンの目標 PK/PD パラメータ値を算出した ($fAUC_{24}/MIC \geq 430.0$)。既報の臨床試験で得られた目標値と比較し、本モデルはヒトに外挿可能と考えられた。さらに、本モデルを用いて免疫正常マウスの MRSA 骨髄炎に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。静菌効果を達成できる目標値は

$fAUC_{24}/MIC \geq 2.4$ であった。好中球減少を伴わない場合は臨床用量で静菌効果と若干の殺菌効果 ($0.7 \log_{10}$ kill) が達成可能であり、MRSA 骨髄炎の治療薬となる可能性を明らかにした。

以上より、本研究では、MRSA 感染症におけるテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにし、患者の免疫状態によるテジゾリドの使い方を示すことができた。また、テジゾリドの VRE 感染症治療への適応拡大におけるエビデンスを構築できた。さらに、MRSA 骨髄炎マウスモデルを作製し、バンコマイシンとテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした。今後は、本研究で明らかにしたテジゾリドの最適な PK/PD パラメータ値をさらに臨床研究により検証することでテジゾリドの最適使用に繋がると考えている。

論文審査結果の要旨

1. 審査概要および判定結果

本審査会では、最初に申請者が約 25 分間のプレゼンを行い、その後約 1 時間 30 分の質疑応答を行なった。最後に、申請者が退出して、審査委員による協議を行なった。

審査委員よりの「第一章におけるマウス大腿部 MRSA 感染モデルを用いたテジゾリドの PK/PD 評価の新規性はどこにあるのか」という質問に対し、申請者は「好中球減少マウスおよび正常マウス大腿部 MRSA 感染モデルを用いてテジゾリドに対する PK/PD 評価を同時に行った報告はなく、好中球数減少の有無により目標 PK/PD パラメータ値を比較したことに新規性がある。また免疫正常マウスにおけるテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を初めて明らかにした」と回答した。

審査委員よりの「第一章で得られた好中球減少マウスと正常マウスの目標 PK/PD パラメータ値の間には 20 倍以上の差があるが、その要因は好中球減少だけなのか」という質問に対して、申請者は「テジゾリドは好中球を介して抗菌効果を発揮することがいくつかの論文で考察・議論されているが、具体的な機序はまだ解明されておらず、他の要因があることも否定できない」と回答した。

審査委員よりの「好中球数を段階的に減少されたモデルを用いてテジゾリドの有効性を評価できるのか」という質問に対して、申請者は「通常、抗菌薬の *in vivo* PK/PD 試験では極度に好中球数が減少したモデルを用いて目標 PK/PD パラメータ値を明らかにしている。その理由として、免疫力のない状態における抗菌薬自身の抗菌活性を評価すること、重症な患者に使用することを目的としているからである」と回答した。さらに審査委員より「好中球減少の程度が異なるモデルを使用することで、好中球減少の有無による目標 PK/PD パラメータ値の違いにおけるメカニズムを一部明らかにできる可能性がある」とご助言を頂いた。

審査委員よりの「好中球減少の患者にテジゾリドを使用する際は投与量を増やすと良いのか」という質問に対して、申請者は「目標 PK/PD パラメータ値を達成できるほど高用量で投与すればその可能性はあるが、承認用量以上に投与量を増やすと副作用が発

現することが報告されているため、これ以上投与量を増やせない」と回答した。

審査委員よりの「マウスで得られた目標 PK/PD パラメータ値はそのままヒトに応用できるのか」という質問に対して、申請者は「数多くの抗菌薬で *in vivo* PK/PD 試験結果と臨床試験の結果が比較され、マウス大腿部感染モデル用いて算出した目標 PK/PD パラメータ値は臨床研究で得られた目標値と近い値を示すことが明らかとなっている。したがって、マウス大腿部感染モデルの結果はヒトへ外挿できる」と回答した。

審査委員よりの「どうしてマウス大腿部感染モデルを使用するのか」という質問に対して、申請者は「一つ目の理由としてマウス大腿部感染モデルは多くの研究によって抗菌薬の目標 PK/PD パラメータ値を決定するためのモデルとしての妥当性が検証されたモデルであること。二つ目の理由として大腿部における組織間液の薬物濃度は薬物血漿中フリー体濃度と同程度であり、細菌感染症でよく見られる菌血症などを適切に評価できることが挙げられる」と回答した。

審査委員よりの「好中球が無い状態でテジゾリドが効かない理由は何か」という質問に対して、申請者は「推測になるが、一つの要因としてテジゾリドはマクロファージ、好中球などの免疫細胞への移行性がよく、細胞内に貪食されたブドウ球菌を効率良く殺菌できる特性を有していること。もう一つは、テジゾリドは静菌作用を発揮する抗菌薬であることから、免疫細胞の殺菌作用が重要となるだろう」と回答した。

審査委員よりの「第二章におけるマウス大腿部 VRE 感染モデルを用いたテジゾリドの PK/PD 評価の新規性はどこにあるのか」という質問に対して、申請者は「VRE 感染症モデルマウスを用いたテジゾリドの PK/PD 評価は本研究が初めてであり、VRE 感染症に対するテジゾリドの目標 PK/PD パラメータ値を明らかにしたことである」と回答した。

審査委員よりの「MRSA と VRE に対する目標 PK/PD パラメータ値の差は PAE がどの程度寄与しているのか」という質問に対して、申請者は「両者の PAE は 2 倍以上の差があり、両者の目標 PK/PD パラメータ値の差に PAE が関与していると考えるが、どの程度寄与している不明である」と回答した。

審査委員よりの「第三章におけるインプラント型マウス骨髄炎モデルの構築およびそれを用いたテジゾリドの PK/PD 評価の新規性はどこにあるのか」という質問に対して、申請者は「PK/PD 解析に適したマウス骨髄炎モデルの構築自体が初めてであり、さらにそれを用いて骨髄炎に対するテジゾリドの PK/PD 評価を行ったことに新規性がある」と回答した。

審査委員よりの「インプラント型マウス骨髄炎モデルで得られた目標値は他のタイプの骨髄炎 (発症原因の異なる) に応用できるのか」という質問に対して、申請者は「本研究で得られたバンコマイシンの目標 PK/PD パラメータ値と臨床研究で示された目標値は近い値を示したが、臨床研究では様々なタイプの骨髄炎患者が含まれて実施されていたため、色々なタイプの骨髄炎に応用できる可能性は高い。しかし、異なる発症要因の骨髄炎モデルを作製し目標 PK/PD パラメータ値を明らかにし、臨床研究によりタイプの異なる骨髄炎それぞれにおける目標値を明らかにして比較しない限り断言できない」と回答した。

審査委員よりの「マウス骨髄炎モデル自体は元々あるのか」という質問に対して、

申請者は「マウス骨髄炎モデルはいくつかあり、例えば血流感染による骨髄炎モデルやワイヤーを脛骨内に入れるモデルなどが存在する。申請者は細菌の定着ならびに増殖、他の臓器が感染していないかなど予備検討を実施して本モデルを選んだ。また MRSA 骨髄炎の標準治療薬であるバンコマイシンを用いて臨床における目標 PK/PD パラメータ値が得られることを確認したことで、PK/PD 評価に適したマウス骨髄炎モデルを確立できたと考えている」と回答した。

また、審査委員より、プレゼンテーションに対して、以下のようなアドバイスがあった。イントロダクションとして、一般的によく知られている薬剤耐性菌の問題に関する事項より、PK/PD 理論や研究対象となるテジゾリドについて示した方が良い。現時点でテジゾリドについてどこまで明らかにされていて、どこが不明であるか説明することでテジゾリドの問題点、解決すべき課題をもっと具体的に理解できると思われる。

第三章において、インプラント型骨髄炎モデルの作製方法やバンコマイシンを用いたバリデーションについて詳細に話してもいいと思われる。第三章の内容は、モデルの作製に新規性があり、かつ目標 PK/PD パラメータ値を明らかにする上で重要な研究であると考えられる。目標 PK/PD パラメータ値を明らかにした点だけを述べられると、既にモデルがあり、薬物を変えて実施しただけの印象になる。

加えて、博士論文公聴会において、「PAE を加味した PK/PD 評価を考えてみてはどうか」とアドバイスを頂いた。

申請者は、審査会および博士公聴会における質問やコメントに対して、丁寧かつ的確に答えており、本研究及びその関連領域に対する知識と理解は、ほぼ満足できるものであった。

テジゾリドは現在、MRSA による皮膚軟部組織感染症にのみ適応があるが、本研究で、MRSA による骨髄炎、VRE 感染症への適応拡大に繋がるテジゾリドの新たな PK/PD 情報が得られた。さらに、MRSA 感染症の場合、免疫不全患者には治療効果が期待できないことも明らかとなった。以上、テジゾリドの適正使用の基盤となる有益なエビデンスが得られ、加えて、*in vivo* PK/PD 骨髄炎モデルの構築は、骨髄炎の最適治療に貢献するものであり、学術研究として非常に価値の高い研究である。

以上より、申請者は博士（薬学）の学位に十分値するものと評価された。

論文目録

1. 主論文に関する原著論文

Liu X, Tashiro S, Igarashi Y, Takemura W, Kojima N, Morita T, Hayashi M, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K. Differences in Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters of Tedizolid Against VRE and MRSA. *Pharm Res* (2022).

2. 参考論文（申請者が著者である、主論文に関する原著論文以外の論文）

Liu X, Aoki M, Osa S, Chihiro I, Saiki R, Nagai T, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K. The

Safety of linezolid in patients with decreased renal function and trough monitoring: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacolo and Toxicol* 23, 89 (2022).

Moriyama M, **Liu X**, Enoki Y, Matsumoto K, Tanabe Y. Asymmetric total syntheses of both enantiomers of plymuthipyranone B and its potential unnatural analogues: evaluation of anti-MRSA activity and its chiral discrimination. *Pharmaceuticals* 14, 938 (2021).

Matsumoto K, Samura M, Tashiro S, Shishido S, Saiki R, Takemura W, Misawa K, **Liu X**, Enoki Y, Taguchi K. Target Therapeutic Ranges of Anti-MRSA Drugs, Linezolid, Tedizolid and Daptomycin, and the Necessity of TDM. *Biol. Pharm. Bull* 45(7), 824–833 (2022).