

## —動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (Ⅷ)—

## 抗 菌 剤 の 効 果 的 な 使 い 方

小澤真名緒<sup>†</sup> (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部主任研究官)

## 1 はじめに

昨年4月に策定されたわが国における薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランでは、動物用抗菌性物質の慎重な使用を徹底していくこととされている。法令及び用法・用量を遵守し、使用上の注意に従って使用することが「適正使用」であるが、「慎重使用」とは、「適正使用」に加え、抗菌剤を使用すべきかどうかを十分考慮したうえで、最大限の効果をあげ、薬剤耐性菌の選択を最小限に抑えるように使用することである。

近年、耐性菌の出現を防ぎ、かつ効果的な抗菌剤の投与方法を考えるうえで、PK (Pharmacokinetics: 薬物動態学)-PD (Pharmacodynamics: 薬力学)パラメータや MSW (Mutant Selection Window: 耐性変異株選択濃度域)、MPC (Mutant Prevention Concentration: 変異阻止濃度) という概念が提唱され、人医療分野では定着してきている。獣医療の分野では、これらの概念を取り入れた投与方法はまだ発展途上であるが、今後ますます重要になっていくと考えられる。

本稿では抗菌剤治療における PK-PD パラメータ、MSW 及び MPC の概念について紹介し、獣医療におけるこれらの応用の可能性について述べる。

## 2 PK-PD パラメータ

一般に薬物の効果は、標的組織中の薬物の濃度と生体の薬物に対する感受性によって決定される。標的組織中の薬物濃度は、投与量のほかに生体側の要因である吸収、分布、代謝、排泄という過程、すなわち PK が関与する。一方、PD は作用部位における生体の感受性であるが、抗菌剤は細菌に作用する薬剤であるため、菌の薬物感受性が PD となる。

PK パラメータとして用いられるものとして、最高血中濃度 ( $C_{max}$ )、血中濃度曲線下面積 (Area Under the Curve: AUC) がある。また、PD パラメータとしては、細菌の発育が認められない最も低い抗菌性物質の濃度で

ある最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) が用いられる。さらに、抗菌剤の効果を予測するための PK-PD パラメータとしては、PK パラメータと PD パラメータを組み合わせた  $C_{max}$  と MIC の比 ( $C_{max}/MIC$ )、AUC と MIC の比 (AUC/MIC)、24 時間のうち血中濃度が MIC を上回っている時間の割合 (time above MIC: %T>MIC) 等がある (図1) [1]。

抗菌性物質は、細菌への接触濃度が高いほど抗菌作用が強くなる濃度依存型抗菌性物質と、MIC 以上の濃度での細菌への接触時間が長いほど抗菌作用が強くなる時間依存型抗菌性物質に分類できる。細胞壁合成阻害剤は時間依存型であるが、これは菌の分裂のタイミングに合わせて MIC 以上の濃度を保つ必要があるためである。一方、核酸合成阻害剤は、細胞分裂に依存することなく、効果を発現することができる。その他、効果に影響を与える作用として、PAE (Post-antibiotic Effect) がある。これは、抗菌剤が MIC 以上の濃度で細菌に作用した後に、抗菌剤の血中濃度が MIC 以下になっても認められる細菌の増殖抑制作用である。

## (1) 濃度依存型抗菌性物質

濃度依存型の抗菌性物質は、DNA 合成阻害剤のキノロン系やリボソーム阻害剤のアミノグリコシド系が代表的である (表1)。これらの抗菌性物質では長い PAE が認められ、細胞分裂のタイミングに依存することなく投与量を増量することによって効果が増強する。 $C_{max}$  は1回投与量に相関することから、濃度依存型抗菌性物質の効果の指標となる PK-PD パラメータは  $C_{max}/MIC$  となる (図1)。また、AUC/MIC は1日の投与量と相関し、1日1回投与であれば AUC と  $C_{max}$  は相関するため、濃度依存型抗菌性物質においては AUC/MIC も効果の指標として用いられる。

このような、 $C_{max}/MIC$  が効果の指標となる抗菌剤の場合、1日量を分割投与するのではなく、1回の投与にすることが望ましい。

<sup>†</sup> 連絡責任者: 小澤真名緒 (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1

☎042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail: manao\_ozawa500@maff.go.jp

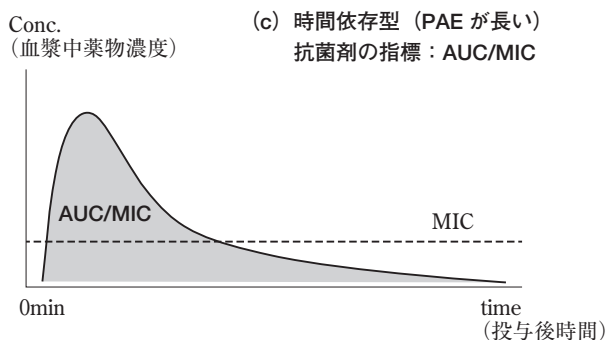
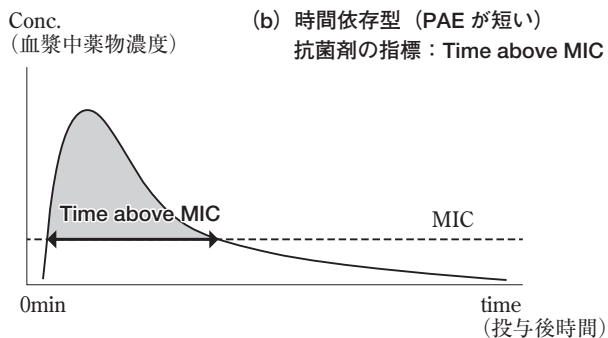
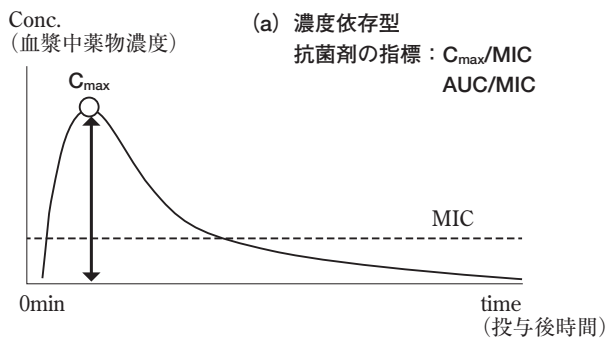


図1 抗菌剤のPK-PDパラメータを用いた臨床効果予測

## (2) 時間依存型抗菌性物質

時間依存型抗菌性物質にはPAEの短いものと長いものがある(表1)。PAEが短いものは、細胞壁合成阻害剤の $\beta$ -ラクタム系が代表的である。細胞壁合成阻害剤の場合、菌の分裂のタイミングでMIC以上の濃度を保つ必要があるため、作用が時間依存型になるとされている。時間依存型の抗菌剤では、投与と投与の間の血中濃度がMICを超える時間の割合(%T>MIC)が多いと薬効が上がる(図1)。このように、%T>MICが効果の指標となる抗菌剤の場合、MICを上回る血中濃度を長時間維持するために、1日量を変えずに、1回ではなく分割して投与することが望ましい。

時間依存型であるがPAEが長い抗菌性物質では、 $AUC/MIC$ が効果の指標となる(図1)。これに該当する抗菌性物質としては、テトラサイクリン系とマクロライド系があげられる(表1)。この場合、投与回数は少なくてもよいが、1日投与量を増やすほうが高い効果を

表1 抗菌剤の作用のタイプと指標となるPK-PDパラメータ

作用のタイプ	PAE	指標となるPK-PDパラメータ	代表的な抗菌剤	推奨される投与方法
濃度依存型	長い	$C_{max}/MIC$ $AUC/MIC$	キノロン系 アミノグリコシド系	1回の投与量を増やし、血中濃度を高くする。
時間依存型	短い	%T>MIC	ペニシリン系 セファロスポリン系	投与回数を増やし、MIC以上の血中濃度を保つ。
時間依存型	長い	$AUC/MIC$	マクロライド系 テトラサイクリン系	1日の投与量を増やす。

表2 指標となるPK-PDパラメータの目標値

抗菌剤	指標となるPK-PDパラメータ	目標値	文献
ペニシリン系	%T>MIC	30~50%	[3]
セファロスポリン系	%T>MIC	40~70%	[3]
アミノグリコシド系	$C_{max}/MIC$	8~10	[2]
	$AUC/MIC$	100	[2]
キノロン系	$C_{max}/MIC$	8~10	[2]
	$AUC/MIC$	100~105	[2]
マクロライド系	$AUC/MIC$	25	[4]

得られる。

## (3) PK-PDパラメータの目標値

それぞれのPK-PDパラメータについて、効果の指標となる目標値が、実験動物や*in vitro*での試験、人臨床試験の結果から提唱されている(表2)[2-4]。また、McKellarらは、獣医領域でのPK-PDパラメータの目標値の目安として、 $C_{max}/MIC$ の場合は10以上、 $AUC/MIC$ は125以上、%T>MICは40~100%という値を提唱している[5]。しかし、実際にはこれらの値は抗菌剤と菌の組み合わせで異なると考えられる。家畜では、近年の報告で、豚における*Pasteurella multocida*及び*Actionbacillus pleuroneumoniae*に対するオキシテトラサイクリンの $AUC/MIC$ の目標値がそれぞれ39.9及び40.1であるという報告がある[6]。また、豚における*Haemophilus parasuis*に対するマルボフロキサシンの $C_{max}/MIC$ 及び $AUC/MIC$ の目標値がそれぞれ6.5及び88、セフキノムの%T>MICの目標値が71であるという報告がある[7, 8]。しかし、獣医領域でこのような目標値を検討した知見は少なく、今後データの蓄積が必要である。

表3 鶏大腸菌症由来大腸菌におけるPK-PD解析

	Dose (mg/kg)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	AUC/ MIC <sub>50</sub>	AUC/ MIC <sub>90</sub>	$C_{\text{max}}/$ MIC <sub>50</sub>	$C_{\text{max}}/$ MIC <sub>90</sub>
エンロフロキサシン	10	14.42	1.88	0.25	16	57.7	0.90	7.52	0.12
ダノフロキサシン*	5	3.53	0.47	0.25	16	14.1	0.22	1.88	0.03
ノルフロキサシン	10	10.41	1.46	0.5	16	20.8	0.65	2.92	0.09
オフロキサシン	10	40.75	3.65	0.5	16	81.5	2.55	7.3	0.23

PKパラメータ

PDパラメータ

PK-PDパラメータ

\*現在承認はない

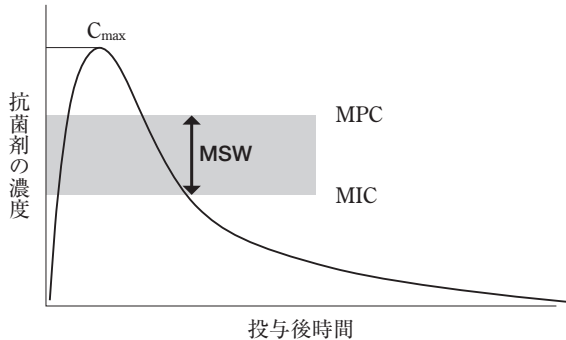


図2 MIC及びMPCとMSWの関係

### 3 MSWとMPC

抗菌活性の指標として、MICのほかに、MPCという概念が提唱されている。MICでは、細菌は発育が抑えられるが生存しており、何らかの耐性を獲得した株は発育が可能となる。しかし、そこから濃度を上げていくと、耐性を獲得した株も死滅する。この、耐性化した株も発育できなくなる濃度がMPCである。このMICとMPCの間の濃度域では、感受性菌は発育できないが、耐性菌は発育できるため、耐性菌が選択されやすいとされており、これをMSWという(図2) [9]。

MSWが広い、つまりMICとMPCの差が大きい場合に、より耐性菌が選択されやすいと考えられている。耐性菌の選択を防ぐためには、抗菌剤の作用部位においてMPC以上の濃度を保つ必要がある。

## 4 獣医療におけるPK-PD解析及びMSWの応用の可能性

### (1) 鶏大腸菌症

われわれが、鶏大腸菌症を効能として承認されているフルオロキノロン剤(エンロフロキサシン:ERFX, オフロキサシン:OFLX, ノルフロキサシン:NFLX, ダノフロキサシン:DNFX)について、鶏大腸菌症由来大腸菌に対する抗菌力を調べたところ、MIC<sub>50</sub>はERFXとDNFXでNFLXとOFLXよりも若干低かったが、MIC<sub>90</sub>は同じであった。これらの結果から、*in vitro*における抗菌力にはそれほど差がないと考えられた。しか

し、PK値として鶏における $C_{\text{max}}$ 及びAUCの文献値を、PD値として今回用いた株のMIC<sub>50</sub>を用いてPK/PD解析を行った結果、ERFX及びOFLXでAUC/MIC<sub>50</sub>がそれぞれ57.7及び81.5、 $C_{\text{max}}/MIC$ が7.52及び7.3となり、ほかと比べて治療効果が高い可能性が示された(表3) [10]。しかし、いずれのフルオロキノロン剤についても、PD値としてMIC<sub>90</sub>を用いた場合はPK-PD値が小さな値となり、抗菌剤の有効性が低下している可能性が示唆された。

また、鶏大腸菌症由来大腸菌を用いて、フルオロキノロンに対するMSWの大きさと耐性に関する遺伝子の変異頻度を比較したところ、MSWの大きい株では、MSWの小さい株より変異頻度が高い、つまり耐性になりやすいという結果が得られている [11]。

### (2) 豚細菌性下痢症

コリスチンは豚細菌性下痢症の治療に経口投与で用いられるが、腸管からはほとんど吸収されないため、血中濃度は検出限界以下かきわめて低い。また、コリスチンは濃度依存性の抗菌性物質であり、効果の指標となるPK-PDパラメータはAUC/MICであることが示唆されている [12]。そこで、Guyonnetらはコリスチンを投与した豚の腸管内容物中のコリスチン濃度を測定し、それをPK値、ヨーロッパ5カ国の豚から分離された大腸菌に対するコリスチンのMIC値をPD値としてPK-PD解析を行った [13]。その結果、効果が期待できるAUC/MICの目標値は223.4とされ、この結果から推奨される投与量は4.8mg/kg(体重)/日とされた。これはわが国で承認されているコリスチンの飲水添加剤の用量(4~10mg/kg(体重)/日)の範囲内である。

なお、コリスチンは食品安全委員会におけるリスク評価でフルオロキノロンと同様にリスクが「中等度」と評価され、現在農林水産省でリスク管理を検討しているところである。今後、よりいっそうの慎重使用が望まれる。

### (3) 獣医臨床におけるPK-PD解析及びMSW導入の問題点

前述したとおり、獣医療分野においてはPK-PDパラ

メータの目標値に関する知見が少ないため、あくまでもヒトや実験動物で示されている目標値を参考とすることとなる。また、PD データ (MIC) は JVARM (動物由来薬剤耐性菌モニタリング) の調査結果等が参照できるが、PK データや MPC は手に入らないことが多い。

したがって、臨床現場においては、当面のところ、厳密な PK-PD 解析や MSW の考慮を行うことは現実的ではないと考えられる。しかし、これまで説明した知見を参考としていただき、たとえば時間依存性の抗菌剤 (PK-PD パラメータが %T>MIC) では添付文書に示されている 1 日量の最高量を分割して複数回投与する、濃度依存性の抗菌剤 (PK-PD パラメータが  $C_{max}/MIC$ , AUC/MIC) では添付文書に示されている最高用量を 1 日 1 回投与する、というようなことは可能であると考えられる。

ただし、注意していただきたいのは、あくまで添付文書に示されている用法・用量の範囲内で行うということで、それ以外の使用法は、毒性の発現や残留の長期化 (休薬期間の延長) の可能性を考慮する必要があること、特に、農林水産省の「動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令」に定められた使用基準の範囲を超えた使用については、獣医師は出荷制限期間指示書により使用者に指示することが義務付けられていることに留意いただきたい。

## 5 おわりに

「慎重使用」を実践するうえで、PK-PD や MSW を考慮することが非常に有益であることが示唆されるデータが次々として出てきており、獣医師臨床の現場でも今後避けて通れなくなるであろう。しかし、これらを考慮した治療を実践するに当たって、現状ではその科学的な根拠となるデータが不足している。今後、各分野が連携してデータを蓄積していくことが重要である。

抗菌剤を処方する臨床獣医師においては、PK-PD や MSW をはじめとした薬理学を考慮して適切な抗菌剤を選択し、使用に当たっては薬剤の特性に応じて十分な量を投与することが必要となる。さらに、抗菌剤を無駄に使用しないために、定期的な薬剤感受性試験を実施して起因菌の感受性を把握しておくことが、薬剤選択の際に役立つと考えられる。

抗菌性物質は細菌性感染症を治療するうえで最も重要な手段である。今後も耐性菌の出現を抑え、抗菌性物質の有効性を最大限に発揮するために、PK-PD や MSW の根拠となる知見を集積し、それらに基づいた治療を積極的に進めていくことが強く望まれる。

## 参考文献

[1] Craig WA : Pharmacokinetic/pharmacodynamic

- parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men, *Clin Infect Dis*, 26, 1-10, quiz 11-12 (1998)
- [2] Craig WA : The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens, *Adv Stud Med*, 2, 126-134 (2002)
- [3] Drusano GL : Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents, *Clin Infect Dis*, 36, S42-50 (2003)
- [4] Zhanel GG, Johanson C, Laing N, Hisanaga T, Wierzbowski A, Hoban DJ : Pharmacodynamic activity of telithromycin at simulated clinically achievable free-drug concentrations in serum and epithelial lining fluid against efflux (mefE)-producing macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for which telithromycin MICs vary, *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 1943-1948 (2005)
- [5] McKellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG : Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine, *J Vet Pharmacol Ther*, 27, 503-514 (2004)
- [6] Dorey L, Pelligand L, Cheng Z, Lees P : Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of oxytetracycline for the porcine pneumonia pathogens *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*, *J Vet Pharmacol Ther*, doi: 10.1111/jvp.12385 (2017)
- [7] Sun J, Xiao X, Huang RJ, Yang T, Chen Y, Fang X, Huang T, Zhou YF, Liu YH : *In vitro* Dynamic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) study and CO<sub>PD</sub> of Marbofloxacin against *Haemophilus parasuis*, *BMC Vet Res*, 11, 293 (2015)
- [8] Xiao X, Sun J, Chen Y, Huang RJ, Huang T, Qiao GG, Zhou YF, Liu YH : *In vitro* dynamic pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling and PK/PD cutoff of cefquinome against *Haemophilus parasuis*, *BMC Vet Res*, 11, 33 (2015)
- [9] Drlica K : The mutant selection window and antimicrobial resistance, *J Antimicrob Chemother*, 52, 11-17 (2003)
- [10] Ozawa M, Baba K, Shimizu Y, Asai T : Comparison of *in vitro* activities and pharmacokinetics/pharmacodynamics estimations of veterinary fluoroquinolones against avian pathogenic *Escherichia coli* isolates, *Microb Drug Resist*, 16, 327-332 (2010)
- [11] Ozawa M, Asai T : Relationships between mutant prevention concentrations and mutation frequencies against enrofloxacin for avian pathogenic *Escherichia coli* isolates, *J Vet Med Sci*, 75, 709-713 (2013)
- [12] Hengzhuang W, Wu H, Ciofu O, Song Z, Hoiby N : *In vivo* pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection, *Antimicrob Agents Chemother*, 56, 2683-2690 (2012)
- [13] Guyonnet J, Manco B, Baduel L, Kaltsatos V, Aliabadi MH, Lees P : Determination of a dosage regimen of colistin by pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modeling for treatment of G.I.T. disease in pigs, *Res Vet Sci*, 88, 307-314 (2010)