

氏名（本籍）	程島直子	（神奈川県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	乙第170号	
学位授与年月日	平成20年9月24日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者	
学位論文の題名	塩酸バンコマイシンの新規配合製剤におけるバンコマイシン誘発腎毒性に対する添加物の影響	
論文審査委員	主査	教授 町田良治
	副査	教授 高山幸三
	副査	教授 上田晴久

論文内容の要旨

塩酸バンコマイシン（Vancomycin Hydrochloride；以下 VCM）は *Streptomyces orientalis* から分離されたグリコペプチド系抗生物質であり、特に -Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）に対して優れた抗菌力を有し、他の抗菌薬との交叉耐性を示さないことが特徴である。また、VCM は優れた治療効果を有する反面、腎障害、red neck 症候群などの副作用が報告されており、その使用は薬物血中濃度モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring；TDM）の対象とされている。

VCM は Eli Lilly 社により開発され、1958 年米国において「グラム陽性菌による感染症」に対して静脈内投与、1960 年「黄色ブドウ球菌性大腸炎」及び 1980 年「*Clostridium difficile* による偽膜性大腸炎」に対して経口投与がそれぞれ承認された。その後多くの国で承認され、日本では 1981 年に経口剤、1991 年に MRSA 感染症に対し注射剤が開発され承認された。

これら VCM 製剤が汎用されるに伴い、特に注射剤において、その溶解操作が煩雑であることから製剤の改良が医療現場から望まれた。すなわち、VCM は溶解過程においてゲルを形成しやすいという物理化学的特性を有し、その調製に時間を要するという欠点があった。そこで著者らは明治製菓(株)薬剤研究所において溶解性の改善及び製剤の安定化を目的として製剤検討を開始した。その結果、500 mg 力価の VCM に対し D-マンニトール及びマクロゴール 400 をそれぞれ 100 mg ずつ配合した凍結乾燥製剤、点滴静注用バンコマイシン 0.5「MEEK」

(以下 MEEK)を開発し、2002年に明治製菓(株)及び小林化工(株)よりジェネリック医薬品として上市した。医療現場において、その調製に要する時間の削減となり、使用性に優れた製剤を提供できた。

著者は、この VCM の新規配合製剤の開発過程においてその安全性について検討したところ、MEEK に配合された添加物 D-マンニトール及びマクロゴール 400 が、VCM の腎毒性を軽減する効果を有することを見出した。さらにその現象を検証し、得られた知見の臨床的意義を追及することを目標として研究を行った。

MEEK は、添加物として D-マンニトール及びマクロゴール 400 を配合したことにより、溶解性及び安定性が改善された凍結乾燥製剤である。その安全性及び薬物動態について正常ラットを用い先発医薬品(以下 S-VCM)と比較したところ、VCM として 1 日臨床用量(40 mg/kg)を投与した場合には、両製剤間に差は認められなかったが、腎毒性発現用量(400 mg/kg)を投与した場合において、VCM の腎機能と腎組織への影響及び薬物動態に差が認められ、MEEK に配合された添加物は、VCM の腎毒性を軽減することが確認された。

次に、これら添加物の腎毒性軽減効果に関する検証と、その臨床的意義について検討した。すなわち、著者は、この腎毒性軽減効果の主な要因が VCM の腎への蓄積抑制であると仮定するならば、腎機能低下時にはより顕著な効果を確認できるのではないかと考え、腎機能障害モデルの評価系を確立し、本製剤の VCM 誘発腎毒性の軽減効果について病態生理学的及び薬物動態学的な解析を行った。

腎機能障害モデルの評価系としては、 HgCl_2 による薬剤性腎障害モデルと慢性腎不全モデル(5/6 腎摘出ラット:以下 5/6Nx)について検討を行った。薬剤性腎障害ラットでは、その発現メカニズムにおいて、投与した薬剤と組織中酵素との相互作用及び血液循環への影響や糸球体の異常が伴った。それに対し、5/6Nx では残存腎がもともと正常腎であり、評価薬物以外の薬物の影響がなく、ヒトの慢性腎不全の病変進展をよく反映しているモデルであること、また、本研究の目的が 2 種の薬剤投与後の病態生理学的及び薬物動態学的な比較検討であり、詳細な情報を得る必要があることから、本研究の評価系には 5/6Nx を選択した。

選択した 5/6Nx を用いて MEEK と S-VCM の病態生理学的及び薬物動態学的な比較検討を行ったところ、5/6Nx を用いることにより、VCM の 1 日臨床用量の上限である 2 倍量においてその軽減効果を検出できた。すなわち、薬剤によ

る病理組織学的変化が殆ど進行しない投与量の範囲内で、両製剤における薬物動態の差を確認することができ、仮説の検証に繋がるものと考えられた。これらの結果から、MEEKはVCM誘発腎毒性の軽減効果を有し、薬剤性腎毒性の増悪を防止すると推察され、これは腎機能低下患者におけるVCMの安全性改善につながるものと考えられた。

薬剤性臓器障害の三大障害（肝障害、腎障害、骨髄障害）の一つである腎障害は、医薬品の適正使用において非常に重要な課題である。本研究により、抗MRSA薬の代表的薬剤であるVCMの製剤検討においてVCMの腎毒性を軽減する効果が確認されたことは、臨床において非常に大きな意義のあることと考える。

本研究において動物実験によりいくつかの知見を得ることができた。しかし、実際の多様な臨床症状を類推するには限界がある。現在、医療機関においてMEEKの臨床における評価の情報が蓄積されつつあるが、今後さらにプロスペクティブな治験の実施等が望まれる。また、これら添加物の腎毒性軽減効果のメカニズムについては、VCM自身の腎毒性機序に関する明確な報告がないことから未だ解明に至っていない。臨床データの蓄積とともに、さらなる病態生理学的及び薬物動態学的な研究により、分子・細胞レベルにおける薬物動態制御機構の関与等についての情報が得られることが期待される。

論文審査の結果の要旨

塩酸バンコマイシン (VCM) はMRSAに対しても優れた抗菌力を有するグリコペプチド系抗生物質であり、現在、経口剤および注射剤として使用されている。しかし、VCMには凍結乾燥品を溶解する過程で12%以上の濃度ではゲル化する性質があるため、VCM注射剤の調製時における溶解操作が煩雑となり、医療現場から改良を望む声が寄せられていた。申請者はこの問題を解決すべくVCM注射剤の製剤学的改良を目的とした研究を行った結果、VCM500mgに対して各100mgのD-マンニトールとマクロゴール400を配合することにより、溶解性と安定性が改善できることを見出し、新規製剤 (MEEK) をジェネリック医薬品として上市するに至った。さらに申請者は、MEEKの開発過程においてその安全性を検討した際に、D-マンニトールとマクロゴール400の添加がVCMの腎毒性発現を軽減している可能性に気づき、本研究に着手した。

まず正常ラットに臨床用量である40mg/kgのVCMを投与した際には、両製剤間に相違は認められなかった。しかし、腎毒性発現用量である400mg/kgを投与した場合に、VCMの腎機能および腎組織に対する影響と体内動態において、先発医薬品とMEEKの間に相違が認められ、MEEKに配合された添加物が腎毒性軽減効果を示すことが強く示唆された。

ついで申請者は、添加物による腎毒性軽減効果が主としてVCMの腎への蓄積を抑制することに起因すると仮定するならば、腎機能が低下した状態ではより明確に効果を確認できるはずであるとの仮説を立て、これを立証するため腎機能低下状態における検討を行った。腎機能障害モデルラットとしては、HgCl₂の皮下投与による薬剤性腎障害モデルと、右腎摘出と左腎血管の一部結紮により作成した慢性腎不全モデル (5/6Nx) とを作成して評価系の確立を目的として比較検討を行った。その結果、薬剤性腎障害モデルではHgCl₂と組織中酵素との間に相互作用があり、糸球体から近位尿細管におよぶ広範囲の障害を伴うのに対し、慢性腎不全モデルでは残存腎の機能が保たれている上に評価薬物以外の影響を受けておらず、またヒトの慢性腎不全に類似していることから、5/6Nxを検討に使用することとした。

慢性腎不全モデルである5/6Nxを用いてMEEKと先発医薬品とを病態生理学的並びに薬物動態学的に比較した結果、VCMの1日臨床用量の上限である80mg/kgを投与すると、先発医薬品ではMEEKと比較して明らかな腎障害を示唆する薬物動態学的変化が観測された。さらに投与24時間後の先発医薬品における腎

臓内濃度はMEEKの約1.5倍であり、MEEKは腎障害軽減効果を有することが確認された。病理組織学的検討において、この投与量では腎組織への影響は両製剤ともにほとんど観察されなかったことから、MEEKに配合された添加物による腎毒性軽減効果が、主にVCMの腎への蓄積を抑制することによるものとの仮説を立証することに成功した。すなわち、MEEKにおいてVCMによる腎毒性誘発が軽減されたのは、同製剤に添加されたD-マンニトールとマクロゴール400によるものであることを明らかにすることができた。

医薬品の投与による腎毒性の発現は特に腎機能の低下した患者において大きな問題となるが、本研究で得られた知見はその様な患者にVCMを投与する際の安全性保証につながる重要なものといえる。また、ジェネリック医薬品の信頼性については種々の論議がなされているが、先発医薬品と同等の治療効果を確保しつつ、さらなる製剤学的改良を実現することは、患者の安全性確保や医薬品の使用性改善につながるものであり、臨床的に意義あるものである。

本研究の実験計画は論理的に構築されており、考察もまた緻密にして妥当なものである。よって、本論文は博士（薬学）の学位を授与するに十分値するものと判断した。