



薬効解析学講座 助教

五十嵐 裕貴

イガラシ ユウキ

博士 (薬学)

Assistant Professor

Division of Pharmacodynamics

IGARASHI Yuki

Ph.D. in Pharmacy

感染症/PK/PD/薬剤耐性/
β-ラクタマーゼ阻害薬

Infectious disease/PK/PD/Antibiotic
resistance/β-lactamase inhibitor

研究概要

抗菌薬の効果と安全性を最大限に引き出すためには、薬物の体内動態とそれに対応する薬理効果の関係性をPK/PD評価により定量的に解析する事が不可欠です。

これ迄に私は、β-ラクタム薬/β-ラクタマーゼ阻害薬併用時のPK/PD解析手法を構築してきました。薬剤耐性菌に対して、β-ラクタム薬の感受性はβ-ラクタマーゼ阻害薬の濃度に依存して変化するため、従来の固定MIC値ではこの動的な感受性変化を反映できませんでした。そこで、両剤を様々な濃度比率で組み合わせてMIC試験を実施し、阻害薬濃度に対するβ-ラクタム薬の用量反応曲線を算出しました (Fig. 1)。続いて、β-ラクタマーゼ阻害薬のPKシミュレーションにおける各時間点の濃度を用量反応曲線に代入することで、各時間点のβ-ラクタム薬MICを算出しました。この時のMICをinstantaneous MIC (MIC_i) と定義しました。さらに、β-ラクタム薬のMIC_iをβ-ラクタム薬濃度が超えている時間の割合 (fT>MIC_i) を指標としてPK/PD解析した結果、複数のβ-ラクタマーゼ産生菌に対して、β-ラクタム薬/β-ラクタマーゼ阻害薬の抗菌活性がfT>MIC_iと良好な相関を示すことを明らかにしました。

その他にも、より臨床に近い条件で薬効を評価することを目的に、新たな動物感染モデルやin vitro PK/PD評価系の構築にも取り組んでいます。

Maximizing the efficacy and safety of antimicrobials requires quantitative PK/PD analysis of the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamic effects.

To address this, I have established a PK/PD analytical approach for β-lactam/β-lactamase inhibitor combination therapies. Because the susceptibility of β-lactams against resistant bacteria dynamically changes depending on β-lactamase inhibitor concentrations, conventional fixed MIC values cannot adequately reflect this time-dependent behavior. Therefore, MIC assays were performed using various concentration ratios to dose-response curves of β-lactams as a function of β-lactamase inhibitor concentrations (Fig. 1). By integrating inhibitor concentrations at each time point obtained from PK simulations into these curves, instantaneous MICs (MIC_i) were calculated. PK/PD analysis using fT>MIC_i as the index demonstrated a strong correlation with antibacterial activity against multiple β-lactamase-producing bacteria.

In addition, I am engaged in the development of novel animal infection models and in vitro PK/PD systems to evaluate antimicrobial efficacy under clinically relevant conditions.

主な論文

Igarashi Y, et al., *JAC*, 2025;80:547-53.

Igarashi Y, et al., *JAC*, 2023;78:991-99.

Igarashi Y, et al., *Pharm Res*, 2023;40:2423-31.

Igarashi Y, et al., *Pharm Res*, 2023;40:1789-97.

Igarashi Y, et al., *JIC*, 2018;24:907-14.

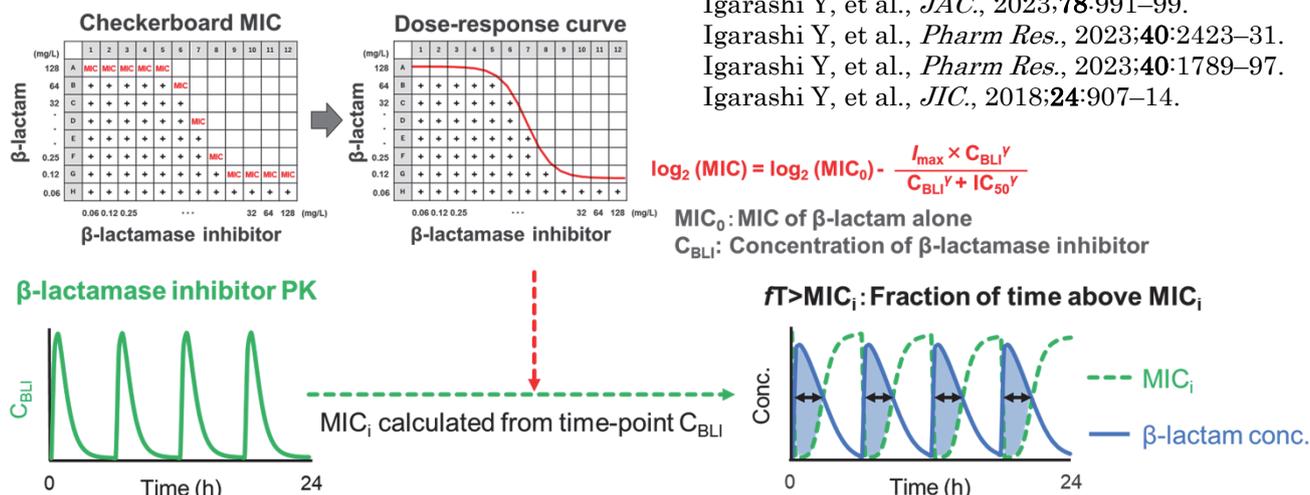


Fig. 1 Method for calculating fT>MIC_i