

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590184

研究課題名(和文) PK/PD理論と標的臓器の治療目標達成確率を指標とした抗菌剤の最適投与法の確立

研究課題名(英文) Establish the optimal method of administration of the antimicrobial agent was used as an index of treatment goal probability of achieving the target organ and PK/PD theory

研究代表者

森川 則文 (Morikawa, Norifumi)

広島大学・医歯薬保健学研究院(薬)・教授

研究者番号：30346481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、ヒト前立腺組織およびサイト固有の薬物動態学 - 薬力学的評価に基づく前立腺炎のための投与レジメンの評価にドリペネムとメロペネムの浸透性を報告した。我々は、血漿および尿中濃度データの薬物動態 - 薬力学の目標達成解析による腎機能障害を有する患者において、イミペネムの最適な投与法を報告した。私たちは、人間の肺とターゲット器官特異的薬力学シミュレーションにおけるセフェビム濃度データの薬物動態学的モデル解析を報告した。私たちは、気管支の上皮被覆液の臨床薬物動態およびクラリスロマイシンとテリスロマイシンの薬力学を報告した。

研究成果の概要(英文)：We reported the determination of doripenem and meropenem penetration into human prostate tissue and assessment of dosing regimens for prostatitis based on site-specific pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation. We reported the optimisation of imipenem regimens in patients with impaired renal function by pharmacokinetic pharmacodynamic target attainment analysis of plasma and urinary concentration data. We reported the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clarithromycin and telithromycin in epithelial lining fluid of the bronchi.

研究分野：医療系薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬物動態 抗菌剤 PK/PD理論

1. 研究開始当初の背景

高齢者の感染症は、重篤化することが多く、抗菌剤療法の失敗は生命の危機を招く。また、腎不全患者だけでなく新生児や小児においても患者個々に応じた適正量が不明であり、ガイドラインや経験と勘に基づいた治療に頼らざるえない現状にある。さらに、不適切な抗菌剤の投与法は耐性菌の発現を助長する。そこで、PK/PD 理論に基づいた効率的な患者個々の抗菌剤のオダメド治療 (EBM の実践) が渴望されている。

リスク分析や意思決定などの問題解決に導入されたモンテカルロ・シミュレーション法は、コンピュータの普及と処理速度の高速化に伴い、抗菌剤の PK/PD 研究に導入できることが分かってきた。そこで我々は、TDM 解析用のコンピュータソフトにモンテカルロ・シミュレーション法を導入し、抗菌剤の治療前の患者に対し臨床効果の予測や最適投与方法を定量的に評価が可能となる新規コンピュータソフト「ピアペナム用オメガモン博士 Ver.1(H19年)、Ver.2(H20年)」「メロペナム用オメガモン博士 Ver.3(H22年)」「ドリペナム用フィバモン博士(H22年)」を開発し、医療現場への公開することで治療効果に貢献することに成功し、敗血症患者や好中球減少症患者の感染症治療に貢献した。しかし、全ての抗菌剤に対応するには至っておらず、臨床現場ではより多くの抗菌剤への拡充が望まれている。

2. 研究の目的

従来 of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) 法 (必要最低限の採血点と母集団薬物動態 (Population PK : PPK) パラメータを用いた Bayesian 解析法) では、抗菌剤では対象薬剤種類が少ない。また、採血時間等の理由で、医薬品の投与後に、限られた患者にしか応用できない。さらに、感染症治療では標的臓器内での PK を予測して PD を評価し、治療を開始する事が理想であるが、現状では個々の患者の標的臓器内濃度測定が不可能なため大半の患者には経験的治療が行われている。そこで、治療前に、標的臓器における有効な治療法が推定でき、治療結果までも高い確率で推定できる手法が望まれている。臨床使用される他の抗菌剤や抗真菌剤を対象に、我々が開発したコンピュータソフトに標的臓器別に投与方法と治療効果を予測できるソフトを追加することで、さらに治療効率が飛躍的に向上すると考えた。また、起炎菌の菌数を予測し、菌の増殖予測と薬剤の効果を組み込んだコンピュータソフトが作成できれば、完治時期をも予測できるコンピュータソフトが作成できると考えた。本命題を解決するためには、より多くの日本人臨床患者の各種生体試料の薬物濃度データを効率的かつ迅速に集計し、母集団薬物濃度解析を

行う必要がある。そして、臨床応用可能な簡便なコンピュータソフトを開発し、医療現場に提供する。

3. 研究の方法

我々は、これまでに抗菌剤の開腹手術患者における腹水内濃度推移、腹部ドレナージ設置患者の腓液内濃度推移、胆汁内濃度推移、髄膜炎患者における脳脊髄液内濃度推移、前立腺肥大患者の前立腺組織内濃度推移、肺炎患者の肺胞内抗菌剤濃度および成人、高齢者、小児、新生児および腎機能不全患者の PPK 研究を行うことで、臨床患者における標的臓器内濃度測定を行ってきた。ただし、臓器内濃度測定には、組織液を採取するという高度な医療技術を要する。そこで、組織および組織内液を採取する技術を持つ国内の医療機関と連携し、抗菌剤の臓器内および組織液濃度を測定し、臓器内濃度推移を解析・予測することで、患者個別、疾患別に抗菌剤の最適薬物療法が統計学的に求める事が可能となり、現在までに明らかとしてきた結果と比較することで治療法が飛躍的な進歩につながると考えた。

本研究では、対象を臨床患者、対象薬剤を抗菌剤に絞り、以下の項目を実践する。

1. 多施設間での迅速 TDM 体制の構築：血液、体液 (例：腹水、胆汁液、腓液、脳脊髄液、人工透析液、等)) 生体試料の採取ができる全国レベルでの多施設連携システムの構築する。
2. 患者個々の PK と PD データの収集：体液中薬物濃度測定 (PK) システムの確立 (HPLC, GC-MS, LC-MS)、臨床評価 (PD) システムの確立 (臨床分離菌分布、治療効果、等) する。
3. PK/PD 解析：解析モデルの確立。PK データから PPK を算出し、PPK と PD データの評価する。
4. ソフト開発：得られた PPK と PD データから PK/PD 解析を行う際に、モンテカルロ・シミュレーション法に改良を加えた、独自の簡便なコンピュータソフトの開発する。
5. 臨床治療の有効性の評価：構築したソフトを臨床使用し、改良、改善を行う。

4. 研究成果

- 1) ヒト前立腺組織およびサイト固有の薬物動態学 - 薬力学的評価に基づく前立腺炎のための投与レジメンの評価にドリペナムとメロペナムの浸透性を確認した。
- 2) イミペナムの最適化は、血漿および尿中濃度データの薬物動態・薬力学の目標達成解析による腎機能障害を有する患者において、投与計画を建てた。
- 3) アンピシリンスルバクタムと心血管手術

を受けた患者では予防のための投与レジメンの腎機能に基づく最適化の薬物動態を検討した。

4) ヒト肺およびターゲット・器官特異的薬力学シミュレーションにおけるセフェピム濃度データの薬物動態学的モデル化した。

5) 臨床薬物動態および気管支の上皮被覆液中のクラリスロマイシンとテリスロマイシンの薬力学を検討した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

1. Kondo N, Ikawa K, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Ohge H, Morikawa N, Sueda T. Clinical pharmacokinetics of meropenem in pancreatic juice and site-specific pharmacodynamic target attainment against Gram-negative bacteria: dosing considerations. *Pancreatology* (査読有) 14: 2014, 95–99
2. Karino F, Deguchi N, Kanda H, Ohe M, Kondo K, Tada M, Kuraki T, Nishimura N, Moriyama H, Ikawa K, Morikawa N, Isobe T. Evaluation of the efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics. *J. Infect. Chemother.* (査読有) 19: 2013, 98–102
3. Nishikawa G, Ikawa K, Nakamura K, Yamada Y, Zennami K, Mitsui K, Narushima M, Ikeda K, Morikawa N, Sumitomo M. Prostatic penetration of meropenem in humans, and dosage considerations for prostatitis based on a site-specific pharmacokinetic/ pharmacodynamic evaluation. *Int. J. Antimicrob. Agents* (査読有) 41:2013, 267–271
4. Ikawa K, Kondo N, Nakashima A, Yoshizawa K, Morikawa N, Ikeda K, Murakami Y, Ohge H, Sueda T. Penetration of meropenem into human pancreatic juice. *Scand. J. Infect. Dis.* (査読有) 45: 2013, 404–406
5. Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, Fukamizu T, Shimodozono Y, Maeda C, Yasuda T, Kakihana Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections. *Biol. Pharm. Bull.*

(査読有) 36: 2013, 1024–1026

6. Yoshizawa K, Ikawa K, Ikeda K, Ohge H, Morikawa N. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of imipenem plasma and urine data in neonates and children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* (査読有) 32: 2013, 1208–1216
 7. Nakamura K, Ikawa K, Yamada Y, Arakawa M, Zennami K, Nishikawa G, Ikeda K, Morikawa N, Honda N. Determination of doripenem penetration into human prostate tissue and assessment of dosing regimens for prostatitis based on site-specific pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation. *J. Chemother.* (査読有) 24: 2012, 32–37
 8. Matsumoto K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Takeda Y, Ikawa K, Morikawa N, Miyanozono H, Kawamura H, Orita M, Tokuda K, Nishi J, Yamada K. Reduction in the incidence of MRSA with use of alcohol-based hand rub solutions and gloves. *J. Infect. Chemother.* (査読有) 18: 2012, 269–271
 9. Yoshizawa K, Ikawa K, Ikeda K, Kumon H, Ohge H, Morikawa N. Optimisation of imipenem regimens in patients with impaired renal function by pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of plasma and urinary concentration data. *Int. J. Antimicrob. Agents.* (査読有) 40: 2012, 427–433
 10. Yokoyama Y, Matsumoto K, Yamamoto H, Iguro Y, Imoto Y, Ikawa K, Morikawa N, Ishida S, Okano Y, Watanabe E, Shimodozono Y, Yamada K, Takeda Y. Pharmacokinetics of ampicillin-sulbactam and the renal function-based optimization of dosing regimens for prophylaxis in patients undergoing cardiovascular surgery. *J. Infect. Chemother.* (査読有) 18: 2012, 878–882
- [学会発表](計 11 件)
1. Ishihara N, Nishimura N, Karino F, Miura K, Isobe T, Ikawa K, Morikawa N, Naora K. Evaluation of predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic software coupled with Bayesian method for carbapenem therapy in patients with

- pneumonia. 73rd International Pharmaceutical Federation World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 31 August to 5 September 2013 (Dublin, Ireland)
2. Ikawa K, Nakamura K, Nishikawa G, Yamada Y, Zennami K, Mitsui K, Narushima M, Ikeda K, Morikawa N, Sumitomo M. Clinical pharmacokinetics of doripenem and meropenem in prostate tissue, and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacodynamic target attainment. 13th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. September 22-26, 2013 (Salt Lake City, USA)
 3. Wada K, Yamamoto M, Mitsuhata R, Sako S, Ishii A, Kariyama R, Watanabe T, Ikawa K, Morikawa N, Kumon H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in patients with bacterial pyelonephritis. 28th International Congress of Chemotherapy & 14th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection, June 5-8, 2013 (Yokohama, Japan)
 4. Nishimura N, Karino F, Ishihara N, Moriyama H, Miura K, Sutani A, Kuraki T, Ikawa K, Morikawa N, Naora K, Isobe T. Pharmacodynamics, pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in Japanese elderly patients with nursing and healthcare-associated pneumonia. 28th International Congress of Chemotherapy & 14th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. June 5-8, 2013 (Yokohama, Japan)
 5. Uegami S, Ohge H, Ikawa K, Shigemoto N, Nakashima A, Ikeda K, Morikawa N, Sueda T. Biliary pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenous pazufloxacin in surgery patients. 28th International Congress of Chemotherapy & 14th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. June 5-8, 2013 (Yokohama, Japan)
 6. Yokoyama Y, Matsumoto K, Watanabe E, Shigemi A, Umezaki Y, Takeshita A, Nakamura K, Okuno M, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* in a murine thigh infection model. 28th International Congress of Chemotherapy & 14th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. June 5-8, 2013 (Yokohama, Japan)
 7. Nishikawa G, Ikawa K, Nakamura K, Yamada Y, Zennami K, Ikeda K, Morikawa N, Sumitomo M. Prostatic penetration of meropenem in humans, and dosage considerations for prostatitis based on site-specific pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation. 28th Annual Congress of the European Association of Urology. March 3-7, 2013 (Milan, Italy)
 8. Nishikawa G, Ikawa K, Nakamura K, Yamada Y, Zennami K, Morikawa N, Sumitomo M. Prostatic penetration of meropenem in humans, and dosage considerations for prostatitis based on site-specific pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation. 32nd Congress of the Société Internationale d'Urologie September 30-October 4, 2012 (Fukuoka, Japan)
 9. Ikawa K, Kikuchi E, Kikuchi J, Nishimura M, Derendorf H, Morikawa N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clarithromycin and telithromycin in epithelial lining fluid of the bronchi. 41st Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology. 23-27 September, 2012. (San Diego, USA)
 10. Ikawa K, Iida S, Morikawa N. Pharmacokinetic modeling of cefepime concentration data in human lung and target-organ-specific pharmacodynamic simulation. 1st World Conference on Pharmacometrics. 5-7 September, 2012. (Seoul, Korea)
 11. Nakamura K, Ikawa K, Yamada Y, Nishikawa G, Zennami K, Morikawa N, Sumitomo M. Determination of doripenem penetration into human prostate tissue and assessment of dosing regimens for prostatitis based on site-specific pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation. 27th Annual Congress of the European Association of Urology. February 24 - 28, 2012 (Paris, France)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森川 則文 (MORIKAWA Norifumi)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
(薬)・教授
研究者番号：30346481

(2) 研究分担者

猪川 和朗 (IKAWA Kazuro)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
(薬)・准教授
研究者番号：40363048

池田 佳代 (IKEDA Kayo)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院
(薬)・助教
研究者番号：30379911