

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 11 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460198

研究課題名(和文) 標的臓器の治療目標達成確率を指標とした抗菌剤治療の最適化法の確立

研究課題名(英文) Establishment of optimization method of antimicrobial agent therapy based on the therapeutic goal achievement probability of target organs

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、日本人患者におけるポリコナゾールの治療薬モニタリングを、臨床実践データに基づく分析を用いて報告した。我々は、MRSA感染患者におけるテイコプラニンの薬物動態学的/薬力学的分析を報告した。我々は、心臓血管手術中の予防のための投薬の最適化を用いた、外傷患者のアンプシリン - スルバクタムの薬物動態を報告した。

研究成果の概要(英文)：We reported the therapeutic drug monitoring of voriconazole in Japanese patients used analysis based on clinical practice data. We reported the pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. We reported the pharmacokinetics of ampicillin-sulbactam in anuric patients used dosing optimization for prophylaxis during cardiovascular surgery.

研究分野：臨床薬学

キーワード：臨床 感染症 抗菌剤 PK/PD

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ーダーメイド治療 (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)」「ドリペナム用フィニバモン博士 (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

従来の 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法が行われている。そこで、治療前に、標的臓器における有効な治療法方が推定でき、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膀胱内濃度推移、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、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、膀胱液、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。
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)
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。
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。

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) 日本人患者におけるポリコナゾールの治療薬モニタリングを、臨床実践データに基づく分析を用いて報告した。
- 2) MRSA 感染患者におけるテイコプラニンの薬物動態学的/薬力学的分析を報告した。
- 3) 心臓血管手術中の予防のための投薬の最適化を用いた、外傷患者のアンピシリン-スルバクタムの薬物動態を報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

- ① Matsumoto K, Abematsu K, Shigemi A, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in Japanese patients: analysis based on clinical practice data. *J. Chemother.*, 28, 査読有, 2016, 198–202
DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000057
- ② Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Yamamoto H, Imoto Y, Morikawa N, Takeda Y. The pharmacokinetics of ampicillin-sulbactam in anuric patients: dosing optimization for prophylaxis during cardiovascular surgery. *Int. J. Clin. Pharm.*, 38, 査読有, 2016, 771–775
DOI: 10.1007/s11096-016-0286-5
- ③ Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, Shigemi A, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. *Clin. Pharmacol.*, 8, 査読有, 2016, 15–18
DOI: 10.2147/CPAA.S96143
- ④ Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Yamamoto H, Imoto Y, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetics of prophylactic ampicillin-sulbactam and dosing

optimization in patients undergoing cardiovascular surgery with cardio-pulmonary bypass. *Biol. Pharm. Bull.*, 38, 査読有, 2015, 1817–1821

DOI: 10.1007/s10156-012-0431-6

- ⑤ Kobayashi I, Ikawa K, Nakamura K, Nishikawa G, Kajikawa K, Yoshizawa T, Watanabe M, Kato Y, Zennami K, Kanao K, Tobiume M, Yamada Y, Mitsui K, Narushima M, Morikawa N, Sumitomo M. Penetration of piperacillin-tazobactam into human prostate tissue and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J. Infect. Chemother.*, 21, 査読有, 2015, 575–580
DOI: 10.1016/j.jiac.2015.04.015
- ⑥ Kawano S, Matsumoto K, Hara R, Kuroda Y, Ikawa K, Morikawa N, Horino T, Hori S, Kizu J. Pharmacokinetics and dosing estimation of meropenem in Japanese patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *J. Infect. Chemother.*, 21, 査読有, 2015, 476–478
DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.011
- ⑦ Ishihara N, Nishimura N, Tamaki H, Karino F, Miura K, Isobe T, Ikawa K, Morikawa N, Naora K. Evaluation of a pharmacokinetic-pharmacodynamic approach using software to optimize the carbapenem antibiotic regimen. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 53, 査読有, 2015, 422–429
DOI: 10.5414/CP202191
- ⑧ Matsumoto K, Kitaoka M, Kuroda Y, Ikawa K, Morikawa N, Sasaki J, Iketani O, Iwata S, Horino T, Hori S, Kizu J. Pharmacokinetics and skin tissue penetration of daptomycin in rats. *Clin. Pharmacol.*, 7, 査読有, 2015, 79–82
DOI: 10.2147/CPAA.S83447
- ⑨ Matsumoto K, Shigemi A, Ikawa K, Kanazawa N, Fujisaki Y, Morikawa N, Takeda Y. Risk factors for ganciclovir-induced thrombocytopenia and leukopenia. *Biol. Pharm. Bull.*, 38, 査読有, 2015, 235–238
DOI: 10.1248/bpb.b14-00588

- ⑩ Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Morikawa N, Takeda Y. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *J. Infect. Chemother.*, 21, 査読有, 2015, 284–289 DOI:10.1016/j.jiac.2014.12.005
- ⑪ Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Linezolid dosage in pediatric patients based on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J. Infect. Chemother.*, 21, 査読有, 2015, 70–73 DOI:10.1016/j.jiac.2014.08.017
- ⑫ Ikawa K, Kikuchi E, Kikuchi J, Nishimura M, Derendorf H, Morikawa N. Pharmacokinetic modeling of serum and bronchial concentrations for clarithromycin and telithromycin, and site-specific pharmacodynamic simulation for their dosages. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 39, 査読有, 2014, 411–417 DOI: 10.1111/jcpt.12157
- ⑬ Karino F, Nishimura N, Ishihara N, Moriyama H, Miura K, Hamaguchi S, Sutani A, Kuraki T, Ikawa K, Morikawa N, Naora K, Isobe T. Nephrotoxicity induced by piperacillin-tazobactam in late elderly Japanese patients with nursing and healthcare associated pneumonia. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 査読有, 2014, 1971–1976 DOI: 10.1248/bpb.b14-00362
- ⑭ Uegami S, Ikawa K, Ohge H, Nakashima A, Shigemoto N, Morikawa N, Murakami Y, Sueda T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenous pazufloxacin in the bile of patients undergoing biliary pancreatic surgery. *J. Chemother.*, 26, 査読有, 2014, 287–292 DOI:10.1179/1973947814Y.0000000167
- ⑮ Matsumoto K, Kanazawa N, Shigemi A, Ikawa K, Morikawa N, Koriyama T, Orita M, Kawamura H, Tokuda K, Nishi J, Takeda Y. Factors affecting treatment and recurrence of *Clostridium difficile* infections. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 査読有, 2014, 1811–1815 DOI:10.1248/bpb.b14-00492
- ⑯ Ikeda K, Ikawa K, Yokoshige S, Yoshikawa S, Morikawa N. Gas chromatography-electron ionization-mass spectrometry quantitation of valproic acid and gabapentin, using dried plasma spots, for therapeutic drug monitoring in in-home medical care. *Biomed. Chromatogr.*, 28, 査読有, 2014, 1756–1762 DOI:10.1002/bmc.3217
- ⑰ Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 44, 査読有, 2014, 242–247 DOI:10.1016/j.ijantimicag.2014.05.010
- ⑱ Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Shigemi A, Umezaki Y, Nakamura K, Ueno K, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* in in vitro and murine thigh and lung infection models. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 43, 査読有, 2014, 547–552 DOI:10.1016/j.ijantimicag.2014.02.012
- ⑲ 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*, 14, 査読有, 2014, 95–99 DOI:10.1016/j.pan.2014.02.002

[学会発表] (計 13 件)

- ① Ide T, Nishi S, Takesue Y, Ikawa K, Morikawa N. Pharmacokinetics of daptomycin (DAP) in patients undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF). 56th Interscience Conference on

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy & 116th General Meeting of the American Society for Microbiology June 16-20, 2016 (Boston, USA)
- ② Ohge H, Murao N, Ikawa K, Watadani Y, Uegami S, Shigemoto N, Shimada N, Kajihara T, Yano R, Morikawa N, Sueda T. Intraperitoneal penetration of piperacillin-tazobactam in patients undergoing abdominal surgery. 56th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy & 116th General Meeting of the American Society for Microbiology June 16-20, 2016 (Boston, USA)
- ③ Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ide T, Nishi S, Kohama H, Ikawa K, Morikawa N. Dosage modification of linezolid in patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. 56th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy & 116th General Meeting of the American Society for Microbiology June 16-20, 2016 (Boston, USA)
- ④ Nishimura N, Ishihara N, Karino F, Moriyama H, Miura K, Okimoto T, Tsubata Y, Hamaguchi S, Kuraki T, Ikawa K, Morikawa N, Isobe T, Naora K. Clinical efficacy, safety and population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in late-elderly patients with nursing and healthcare-associated pneumonia. Annual Meeting and Exposition of American Association of Pharmaceutical Scientists October 25–29, 2015 (Orlando, USA)
- ⑤ Kobayashi I, Ikawa K, Nakamura K, Nishikawa G, Muramatsu H, Morinaga S, Kajikawa K, Yoshizawa T, Watanabe M, Kato Y, Zennami K, Kanao K, Yamada Y, Mitsui K, Narushima M, Morikawa N, Sumitomo M. Penetration of piperacillin-tazobactam into human prostate tissue and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacokinetics and pharmacodynamics. 30th Annual Congress of the European Association of Urology March 20-24, 2015 (Madrid, Spain)
- ⑥ Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, Kobayashi I, Zennami K, Kajikawa K, Yoshizawa T, Kato Y, Watanabe M, Narushima M, Kento K, Morikawa N, Sumitomo M. Prostatic penetration of pazufloxacin in humans, and dosage considerations for prostatitis based on a site-specific pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation. 30th Annual Congress of the European Association of Urology March 20-24, 2015 (Madrid, Spain)
- ⑦ Kobayashi I, Ikawa K, Nakamura K, Nishikawa G, Kajikawa K, Yoshizawa T, Watanabe M, Kato Y, Zennami K, Kanao K, Yamada Y, Mitsui K, Narushima M, Morikawa N, Sumitomo M. Penetration of piperacillin-tazobactam into human prostate: dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacokinetics and pharmacodynamics. 34th Congress of the Société Internationale d'Urologie October 12-15, 2014 (Glasgow, UK)
- ⑧ Uegami S, Ikawa K, Ohge H, Shigemoto N, Kondo N, Hashimoto Y, Sudo T, Uemura K, Murakami Y, Ikeda K, Morikawa N, Sueda T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenously delivered pazufloxacin in bile. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy September 5-9, 2014 (Washington, DC, USA)
- ⑨ Ikawa K, Matsumoto K, Kanazawa N, Yokoyama Y, Takeda Y, Derendorf H, Morikawa N. Population pharmacokinetics of methotrexate in pediatric patients: a simultaneous analysis of the serum and urine concentration data. 43rd Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology September 14-16, 2014 (Atlanta, USA)
- ⑩ Kondo N, Ikawa K, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Ohge H, Morikawa N, Sueda T. Pancreatic penetration of meropenem and dosage considerations based on site-specific pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Digestive Disease Week 2014 May 3-6, 2014 (Chicago, USA)

- ⑪ Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, Kobayashi I, Zennami K, Kajikawa K, Yoshizawa T, Kato Y, Watanabe M, Yamada Y, Mitsui K, Narushima M, Kento K, Morikawa N, Sumitomo M. Clinical pharmacokinetics of carbapenem antibiotics in prostate tissue, and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacodynamics. 109th Annual Meeting of the American Urological Association May 16 - 21, 2014 (Orlando, USA)
- ⑫ Nishikawa G, Ikawa K, Nakamura K, Yamada Y, Kobayashi I, Zennami K, Kanao K, Morikawa N, Sumitomo M. Comparison of doripenem and meropenem pharmacokinetics in prostate tissue, and their appropriate regimens for prostatitis based on site-specific pharmacodynamic target attainment. 29th Annual Congress of the European Association of Urology April 11-15, 2014 (Stockholm, Sweden)
- ⑬ Kondo N, Ikawa K, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Ohge H, Morikawa N, Sueda T. Pancreatic penetration of meropenem and dosage considerations based on site-specific pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. 48th Annual Pancreas Club Meeting May 2-3, 2014 (Chicago, USA)

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