

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08590

研究課題名(和文) 感染治療における薬物 - 病原体 - 宿主免疫の3者相互関連性の解明に基づく治療法最適化

研究課題名(英文) Optimization of antimicrobial therapy based on relation and interaction among drug, causative organism and host immunity

研究代表者

猪川 和朗 (Ikawa, Kazuro)

広島大学・医歯薬保健学研究科(薬)・准教授

研究者番号：40363048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：感染症治療における薬物 - 病原体 - 宿主免疫の3者が、相互に関連し合う関係性を解明し、薬物治療法を最適化することを目的とした。その結果、 $\beta$ -ラクタム系薬、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬、抗耐性菌薬、抗真菌薬の血漿中および組織体液(腹水・腹膜・前立腺・精巣上体)中の薬物濃度を測定した。各種のMIC, time-killingおよび臨床のデータを加え、薬剤耐性機序に基づく母集団モデリングとシミュレーションにより、様々な関連性を説明し表現する関係式を構築できた。薬物、病原体、宿主の特性因子などから、個別最適療法を設計するツールを開発し、患者への臨床適用結果からフィードバックを得ることができた。

研究成果の概要(英文)：This research project aimed to elucidate relation and interaction among drug, causative organism and host immunity, in order to optimize antimicrobial therapy. The research monitored concentrations of drugs, such as beta-lactams, quinolones, aminoglycosides, anti-resistant bacteria, and antifungals, in plasma, peritoneal fluid, peritoneum, prostate and epididymis tissues. Being combed with various minimum inhibitory concentration, pharmacodynamic time-killing and clinical data, these pharmacokinetic data were used for population modeling and simulation. Based on the relation and interaction among drug, organism and host, computer tools were created, applied to patients for optimizing antimicrobial therapy, and assessed with their feedback information.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：臨床 感染症 薬物動態 薬力学

### 1. 研究開始当初の背景

感染症(国民の死亡原因第3位は肺炎)に対する治療最適化は、感染症を罹患しやすい高齢者が特に増加した現代高齢社会から切望されている。加えて近年、多剤耐性菌が社会を脅かす存在となっており、新規薬物の開発が期待される一方で、既存の抗感染症薬を用いた確実な治療法の確立が求められている。しかし、感染症治療最適化に向けた研究では、組織体液中薬物濃度の検討の不足、病原体薬物耐性の定量的解明の不足、宿主側因子の定量的解明の不足などがあった。「抗感染症薬」-「病原体の薬物耐性」-「宿主(患者)の免疫機能状態」を包括的に捉えていくアプローチはほとんど行われてこなかった。

### 2. 研究の目的

感染症治療における(1)薬物[抗菌薬・抗真菌薬・抗ウイルス薬]- (2)病原体[細菌・真菌・ウイルス]- (3)宿主[患者]免疫の3者が、相互に関連し合う関係性を解明し、薬物治療法を定量的に最適化することを目的とした。

### 3. 研究の方法

薬物動態・病原体耐性・宿主免疫データの収集として、抗感染症薬の組織体液中・血中薬物濃度を測定した。微生物学的試験や殺菌時間曲線試験により、病原体の薬物耐性を評価した。免疫機能低下動物や感染症治療患者から、宿主免疫に関するデータを収集した。モデリング&シミュレーションによる定量的解析では、薬物動態データおよび in vitro・in vivo・臨床治療データを定量的に解析し、モデリング&シミュレーションの手法により、3者の相互関連性を説明し表現する関係式を構築した。

感染患者へのプロスペクティブ適用とフィードバック修正では、定量化された関係式を、感染患者へプロスペクティブに臨床適用し、フィードバックによる修正を図った。

### 4. 研究成果

-ラクタム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、抗耐性菌薬、抗真菌薬 voriconazole の血漿中および組織体液(腹水・腹膜・前立腺・精巣上体)中の薬物濃度を測定した。各種の微生物学的MICデータ、薬力学的 time-killing データおよび臨床データを加え、薬剤耐性機序に基づく母集団モデリングとシミュレーションにより、様々な関連性を説明し表現することができた。薬物、病原体、宿主の特性因子などから、個別最適療法を設計するツールを開発し、患者への臨床適用結果からフィードバックを得ることができた。

### 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16件)査読有り

- [1] 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: 70-73, 2015.
- [2] 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: 284-289, 2015.
- [3] 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: 235-238, 2015.
- [4] 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: 79-82, 2015.
- [5] 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: 422-429, 2015.
- [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: 476-478, 2015.
- [7] Kobayashi I, Ikawa K, Nakamura K, Nishikawa G, Kajikawa K, Yoshizawa T, Watanabe M, Kato Y, Zennami K, Kanou 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: 575-580, 2015.
- [8] 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 cardiopulmonary bypass. *Biol. Pharm. Bull.* 38: 1817-1821, 2015.
- [9] 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: 15-18, 2016.
- [10] 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: 771-775, 2016.
- [11] 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: 198-202, 2016.
- [12] 茂見茜里, 松元一明, 渡辺英里香, 猪川和朗, 金澤直子, 横山雄太, 梅崎靖弘, 池田龍二, 森川則文, 武田泰生. CYP2C19 遺伝子多型と代謝物濃度をふまえた TDM によるポリコナゾール投与量適正化が有用であった 2 例. *日外感染症会誌* 13: 661-667, 2016.
- [13] Kohama H, Ide T, Ikawa K, Morikawa N, Nishi S. Pharmacokinetics and outcome of tazobactam/piperacillin in Japanese patients undergoing low-flow continuous renal replacement therapy: dosage considerations. *Clin. Pharmacol.* 9: 39-44, 2017.
- [14] Sadahira T, Wada K, Ikawa K, Morikawa N, Kurahashi H, Yoshioka T, Ariyoshi Y, Kobayashi Y, Araki M, Ishii A, Watanabe M, Uehara S, Watanabe T, Nasu Y. Clinical pharmacokinetics of oral levofloxacin and sitafloxacin in epididymal tissue. *J. Infect. Chemother.* 23: 214-217, 2017.
- [15] Murao N, Ohge H, Ikawa K, Watadani Y, Uegami S, Shigemoto N, Shimada N, Yano R, Kajihara T, Uemura K, Murakami Y, Morikawa N, Sueda T. Piperacillin-tazobactam pharmacokinetics in plasma, peritoneal fluid and peritoneum of surgery patients, and dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment. *Int. J. Antimicrob. Agents* 50: 393-398, 2017.
- [16] Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, Kobayashi I, Narushima M, Muramatsu H, Morinaga S, Kajikawa K, Kato Y, Watanabe M, Kanao K, Morikawa N, Sumitomo M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of pazufloxacin in prostate tissue: dosing considerations for prostatitis. *J. Infect. Chemother.* 23: 809-813, 2017.
- 〔学会発表〕(計 33 件)
- [1] 山本佳代子, 松元一明, 横山雄太, 渡辺英里香, 茂見茜里, 猪川和朗, 森川則文, 大重太真男, 武田泰生. 高齢者の肺炎に対するアンピシリン/スルバクタムの至適投与量設計. 日本薬学会第 135 年会 (神戸), 2015.
- [2] 中村小源太, 猪川和朗, 西川源也, 小林郁生, 梶川圭史, 吉澤孝彦, 渡邊將人, 加藤義晴, 全並賢二, 金尾健人, 森川則文, 住友誠. Pazufloxacin の前立腺組織内移行に関する臨床研究. 第 103 回日本泌尿器科学会総会 (金沢), 2015.
- [3] 繁本憲文, 木場由美子, 大島久美, 富田隆志, 猪川和朗, 長岡里枝, 原稔典, 古霜麻紀, 小野寺一, 横崎典哉, 太毛宏喜. グラム陽性球菌菌血症における薬剤選択の妥当性と問題点. 第 63 回日本化学療法学会総会 (東京), 2015.
- [4] 定平卓也, 和田耕一郎, 山本満寿美, 光畑律子, 石井亜矢乃, 狩山玲子, 渡辺豊彦, 猪川和朗, 森川則文, 公文裕巳. 精巣・精巣上体組織への薬物移行性の検討～各種抗菌薬の比較～. 第 63 回日本化学療法学会総会 (東京), 2015.
- [5] 石原慎之, 大仁田哲修, 西村信弘, 岡崎美香, 玉木宏樹, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司. PK-PD 解析に基づくリネゾリド最適投与法の検討. 第 32 回日本 TDM 学会学術大会 (長野), 2015.
- [6] 松元一明, 北岡督司, 黒田裕子, 猪川和朗, 森川則文, 佐々木淳一, 池谷修, 岩田敏, 堀野哲也, 堀誠治, 木津純子. ラットを用いたダプトマイシンの体内動態および皮膚組織移行性の検討. 第 32 回日本 TDM 学会学術大会 (長野), 2015.
- [7] 右川博明, 猪川和朗, 横山雄太, 石原慎之, 西村信弘, 直良浩司, 森川則文. ガイドライン情報に基づいた MRSA 感染症治療を包括的に支援するツールの構築. 第 18 回日本医薬品情報学会総会学術大会 (岡山), 2015.

- [8] 近藤成, 猪川和朗, 村上義昭, 上村健一郎, 橋本泰司, 中川直哉, 佐々木勇人, 大毛宏喜, 森川則文, 末田泰二郎. メロペネムの臍液への移行に関する薬物動態とグラム陰性桿菌に対する至適投与法の検討. 第 46 回日本臍臓学会大会 (名古屋), 2015.
- [9] 井手岳, 西信一, 竹末芳生, 猪川和朗, 森川則文. 持続血液濾過透析施行患者におけるダプトマイシンの薬物動態に基づいた適正投与法. 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 (奈良), 2015.
- [10] 横山雄太, 猪川和朗, 長岡里枝, 小野寺一, 木場由美子, 原稔典, 横崎典哉, 大毛宏喜, 森川則文. 薬剤耐性緑膿菌に対するコリスチン単剤・併用投与法の PK-PD 検討. 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 (奈良), 2015.
- [11] 江良円佳, 猪川和朗, 井手岳, 大津真央, 横山雄太, 小濱華子, 西信一, 森川則文. 持続的血液浄化療法施行患者におけるピペラシリン/タゾバクタムの薬物動態. 第 54 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (高知), 2015.
- [12] Ishihara N, Nishimura N, Karino F, Miura K, Tamaki H, Isobe T, Ikawa K, Morikawa N, Naora K. Development of population pharmacokinetic model of piperacillin in elderly patients over 75 years old. 第 30 回日本薬物動態学会年会 (東京), 2015.
- [13] 茂見茜里, 渡辺英里香, 松元一明, 横山雄太, 猪川和朗, 金澤直子, 梅崎靖弘, 竹下鮎美, 池田龍二, 森川則文, 武田泰生. 小児における静注・経口ポリコナゾール至適用量の検討. 第 25 回日本医療薬学会年会 (横浜), 2015.
- [14] 右川博明, 猪川和朗, 小池純平, 田中敬樹, 横山雄太, 中村小源太, 西川源也, 小林郁生, 住友誠, 森川則文. Flomoxef のヒト前立腺組織への移行性の検討および部位特異的 PK-PD 解析による投与法の評価. 第 36 回日本臨床薬理学会年会 (東京), 2015.
- [15] 村尾直樹, 大毛宏喜, 猪川和朗, 渡谷祐介, 繁本憲文, 嶋田徳光, 矢野雷太, 中川直哉, 近藤成, 橋本泰司, 上村健一郎, 村上義昭, 横山雄太, 森川則文, 末田泰二郎. タゾバクタム/ピペラシリンの炎症性腸疾患患者における腹水・腹膜への移行性と PK-PD 解析に基づく投与法の評価. 第 116 回日本外科学会定期学術集会 (大阪), 2016.
- [16] 中村小源太, 猪川和朗, 西川源也, 小林郁生, 飛梅基, 成島雅博, 三井健司, 吉澤孝彦, 加藤義晴, 渡邊将人, 金尾健人, 横山雄太, 森川則文, 住友誠. Flomoxef の前立腺組織移行性に関する臨床研究. 第 104 回日本泌尿器科学会総会 (仙台), 2016.
- [17] 石原慎之, 西村信弘, 猪川和朗, 玉木宏樹, 狩野芙美, 三浦聖高, 磯部威, 森川則文, 直良浩司. PIPC/TAZ の母集団 PK-PD モデリングに基づく 75 歳以上肺炎患者への個別最適化投与. 第 33 回日本 TDM 学会学術大会 (栃木), 2016.
- [18] 右川博明, 猪川和朗, 田中敬樹, 黒田明, 中村小源太, 西川源也, 小林郁生, 住友誠, 森川則文. 前立腺組織中 PK-PD 解析に基づく flomoxef 至適投与法の検討. 第 1 回日本臨床薬理学会中国・四国地方会 (岡山), 2016.
- [19] 茂見茜里, 松元一明, 猪川和朗, 森川則文, 武田泰生. ガンシクロビル誘発性の血小板減少および白血球減少のリスク因子解析. 第 64 回日本化学療法学会総会 (神戸), 2016.
- [20] 大毛宏喜, 猪川和朗, 繁本憲文, 嶋田徳光, 梶原俊毅, 森川則文. TAZ/PIPC の術中腹腔内組織移行からみた腹膜炎における適正投与法の検討. 第 64 回日本化学療法学会総会 (神戸), 2016.
- [21] 西村信弘, 狩野芙美, 石原慎之, 磯部威, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司. 高齢肺炎患者における PIPC/TAZ の腎毒性発現と薬物動態の関連性. 第 64 回日本化学療法学会総会 (神戸), 2016.
- [22] 石原慎之, 西村信弘, 猪川和朗, 玉木宏樹, 狩野芙美, 三浦聖高, 磯部威, 森川則文, 直良浩司. ラクタマーゼ阻害剤配合抗菌剤の投与設計～高齢患者での ESBL 産生菌感染症に対する PIPC/TAZ 至適投与法の検討～. 第 26 回日本医療薬学会年会 (京都), 2016.
- [23] Ishihara N, Nishimura N, Ikawa K, Tamaki H, Karino F, Miura K, Isobe T, Morikawa N, Naora K. Optimization of PIPC/TAZ regimens for urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in elderly patients. 第 31 回日本薬物動態学会年会 (長野), 2016.
- [24] 原口卓也, 津崎光司, 平野博久, 柴田洋子, 谷口浩一郎, 井上学, 濱野利明, 西山和宏, 猪川和朗, 森川則文. 血液透析患者に発症したセフェピム脳症の 1 例. 第 214 回日本内科学会近畿地方会 (大阪), 2016.
- [25] 田中敬樹, 猪川和朗, 右川博明, 黒田明, 中村小源太, 西川源也, 小林郁生, 住友誠, 森川則文. Ampicillin-sulbactam のヒト前立腺組織移行性の検討. 第 37 回日本臨床薬

- 理学会年会 (鳥取), 2016.
- [26] Ikawa K, Morikawa N. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation of imipenem for dosing optimization in pediatric patients. 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (Kyoto, Japan), 2017.
- [27] 眞継賢一, 猪川和朗, 森川則文, 濱口良彦. セフェピム投与後に代謝性脳症を発現し薬物血中濃度を測定した 1 例. 第 65 回日本化学療法学会学術集会・第 91 回日本感染症学会学術講演会 (東京), 2017.
- [28] 茂見茜里, 渡辺英里香, 松元一明, 横山雄太, 猪川和朗, 梅崎靖弘, 森川則文, 武田泰生. ポリコナゾール代謝物濃度と CYP2C19 遺伝子多型を考慮した TDM の有用性. 第 65 回日本化学療法学会学術集会・第 91 回日本感染症学会学術講演会 (東京), 2017.
- [29] 大仁田哲修, 石原慎之, 西村信弘, 玉木宏樹, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司. PK/PD シミュレーションによるリネゾリド誘発性血小板減少症の発現予測. 第 56 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (徳島), 2017.
- [30] Yokoyama Y, Ikawa K, Matsumoto K, Nakamura T, Morikawa N. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation for time-kill curve profile of sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. 第 11 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム (京都), 2017.
- [31] 西村信弘, 石原慎之, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司. 小児患者における PIPC/TAZ の母集団薬物動態～血漿・尿データを用いた薬物クリアランス評価～. 第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 60 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 (長崎), 2017.
- [32] 山口佳津騎, 阿部武由, 竹内敏己, 渡邊政博, 土屋浩一郎, 猪川和朗, 福岡憲泰, 加地雅人, 田中裕章, 朝倉正登, 小坂信二, 芳地一. アルベカシンの Cpeak 到達時間の予測～モンテカルロシミュレーションによる検討～. 第 27 回日本医療薬学会年会 (千葉), 2017.
- [33] 西村信弘, 石原慎之, 玉木宏樹, 磯部威, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司. 高齢患者の ESBL 産生菌感染症に対する piperacillin-tazobactam の PK/PD に基づく至適投与法の検討. 第 38 回日本臨床薬理学会年会 (横浜), 2017.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

猪川 和朗 (IKAWA Kazuro)

広島大学・医歯薬保健学研究院 (薬)・准教授

研究者番号 : 40363048

### (2) 研究分担者

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

大毛 宏喜 (OHGE Hiroki)

広島大学・病院 (医)・教授

研究者番号 : 70379874