

機関番号：15401
 研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590146
 研究課題名 (和文) 標的臓器における医薬品の PK/PD 理論に基づいた治療最適化ソフトの構築と臨床応用
 研究課題名 (英文) Making and clinical application of supporting software for the optimal administration method of drug based on the PK/PD theory on the target-organ
 研究代表者
 森川 則文 (MORIKAWA NORIFUMI)
 広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
 研究者番号：30346481

研究成果の概要 (和文)：

我々は、研究協力病院において患者の血液および生体試料を収集する体制を構築した。送られた患者の生体試料中の薬物濃度を測定する方法を確立し、測定結果は、E-mail にて送付した。患者個々の薬物の薬物動態 (PK) データと薬力学 (PD) データを収集した。集めた PK データから、母集団薬物動態パラメータ (PPK) を推定した。推定した PPK を用い、標的臓器における医薬品の PK/PD 理論に基づいた治療最適化ソフトの構築と臨床応用を行った。

研究成果の概要 (英文)：

We made a new system which collected blood and biological samples in patient at our research collaboration hospitals. It established the drug concentration measurement methods of those delivered samples of patients. Those measured drug concentration results were sent to the research collaboration hospitals by e-mail. It collected the pharmacokinetic (PK) and the pharmacodynamics (PD) data of drug in each patient. It estimated the population pharmacokinetic parameter (PPK) from the gathered individual PK data. We made the supporting software for the optimal administration method of drug based on the PK/PD theory on the target-organ used by the estimated PPK.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：臨床、感染症、癌、PK/PD

1. 研究開始当初の背景

【医療現場と社会からの要求】抗菌剤や抗癌剤療法の失敗は生命の危機を招き、不適切な投与法は耐性菌の発現や癌の耐性化を誘導する。医薬品の Pharmacokinetics (PK) と Pharmacodynamics (PD) の比較 (PK/PD) 研究を行い、PK/PD 理論に基づいた患者個々の抗菌剤と抗癌剤のオーダーメイド治療

(EBM の実践) が渴望されている。

【治療上の問題点】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、対象薬剤種類が少ない、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ならなかつた。さらに、標的臓器内

での PK を予測して PD を評価し、治療する事が理想であるが、患者の標的臓器内濃度測定は不可能である。その結果、大半の患者には経験的治療法が用いられることとなり、治療前に、採血なしに、標的臓器における有効な治療法方が推定できる手法が望まれてきた。

【モンテカルロ法の導入とコンピュータソフト開発】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、パソコンの普及と処理速度の高速化に伴い、医薬品の 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、独自に開発した 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することで、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「オメガモン博士」を開発し、全国に配給することに成功した。さらに本ソフトを発展させ、全ての医薬品を対象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に改良することで、治療効率が飛躍的に向上すると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、個々の患者の医薬品の治療効果を、治療標的臓器における「治療目的到達確率」を有効性の指標として用い、医薬品の投与前に最適治療効果と最適投与方法を推定できるコンピュータソフトを作成し、医療現場に供給することを目的とする。この目的を達成するために、臨床患者の PK と PD および PK/PD 研究を行える全国規模の研究体制を構築し、得られた PK/PD 研究結果を蓄積し、コンピュータソフトの作成、公開および実践者の養成を系統的に行う。

3. 研究の方法

1. リアルタイム TDM システムの構築

研究協力施設（広島大学病院、県立広島病院、広島赤十字・原爆病院、北海道大学病院、山梨大学病院、浜松医科大学病院、京都府立医大病院、島根大学病院、山口大学病院、香川大学病院、等）において、血液および生体試料を採取するシステムを構築する。薬物濃度測定および解析結果を E-mail にて送付する報告体制を強化し、多施設間でのリアルタイム TDM システムを確立する。

2. PK/PD データ収集

対象薬剤：

1. 抗癌剤：サリドマイド、メルファラン、

カルボプラチン、メソトレキセート

2. 抗菌剤：ピアペネム、イミペネム、メロペネム、ドリペネム（カルバペネム系）塩酸セフェピム、塩酸セフォゾプラン、セフォチアム（セフェム系）、プルリフロキサシン、シプロキサシン、パズフロキサシン（ニューキノロン系）
3. 消化性潰瘍治療薬：オメプラゾール、ファモチジン、ラフチジン
4. 鎮静剤：デクスメデトミジン

PK データ収集：血液中および体液中（人工透析液、脳脊髄液、腹水、胆汁、等）の薬物濃度測定は、GC-MS、HPLC（高感度検出器購入）および FPIA にて行う。

PD データ収集：医薬品の臨床効果を評価できる PD データ（連続胃内 pH 測定、臨床分離菌の MIC 分布等）は、研究協力施設・診療科から入手する。

各施設で、本研究に対して倫理委員会の承認を得た後に研究を開始し、各種症例数 10～20 症例の PK データを統計的に処理し、各薬剤の PPK を確定する。PPK の算出方法には、STS 法と NONMEM 法を用いる。患者の年齢（小児、成人、高齢者）、病態別（腎機能正常者、腎機能障害患者、肝機能障害患者）に評価する。

3. PK/PD 解析用コンピュータソフトの開発患者個々の PK データを収集し、適応症例の PPK を推定するための PK と PK/PD 解析用プログラムを作成する。さらに、パーソナルコンピュータを用い、PK/PD 解析アルゴリズムを搭載したマクロ・プログラムを作成し、Excel ファイル上で稼動するコンピュータソフトを構築する。PK/PD パラメータの予測は、モンテカルロ・シミュレーション法にて各治療方法の臓器別の目標達成確率を算出することで、想定しうる最適な治療法方を提言できる PK/PD 解析用プログラムを作成する。

4. 研究成果

標的臓器における医薬品の PK/PD 理論に基づいた治療最適化ソフトの構築と臨床応用をさらに進める目的で以下のとおり実施した。

1. リアルタイム TDM システムの構築

研究協力施設において、血液および生体試料を採取するシステムを構築し、薬物濃度測定および解析結果を E-mail にて送付する報告体制を強化し、多施設間での TDM システムを確立した。

2. PK/PD データ収集

PK データ収集：血液中および体液中（人工透析液、脳脊髄液、腹水、胆汁、等）の薬物

濃度測定は、HPLC および FPIA にて行った。

PD データ収集：医薬品の臨床効果の評価できる PD データ（臨床分離菌の MIC 分布等）は、研究協力施設・診療科から入手した。

各施設で、本研究に対して倫理委員会の承認を得た研究を継続し、各種症例数 10~20 症例の PK データを統計的に処理し、各薬剤の PPK を確定した。PPK の算出方法には、STS 法と NONMEM 法を用い、患者の年齢（小児、成人、高齢者）、病態別（腎機能正常者、腎機能障害患者）に評価した。

3. PK/PD 研究用コンピュータソフトの開発

患者個々の PK データを収集し、PPK を推定するための PK と PK/PD 解析用プログラムを作成した。また、パーソナルコンピュータを用い、PK/PD 解析アルゴリズムを搭載したマクロ・プログラムを作成し、Excel ファイル上で稼動するコンピュータソフトを構築した。PK/PD パラメータの予測は、モンテカルロ・シミュレーション法にて各治療方法の臓器別の目標達成確率を算出することで、想定しうる最適な治療方法を提言できる PK/PD 解析用プログラムを作成した。これは、世界初の汎用ソフトであり、日本の医療現場に無償で提供し、活用されている。現在、ソフトの有用性の検証を行っている。

ただし、本研究期間中では全ての臓器への薬物の移行性を解明できたわけではない。今後更なる臓器移行性を検証する必要があると考えている。そして、最適な治療方法を提言できるソフトを作成し、医療の質の向上に寄与したいと考えている。

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 37 件）

1. Ikeda K, Ikawa K, Aoki S, Morikawa N, Takahashi S, Tsukamoto T, LC determination of total cefotiam concentration in human serum: application of ultrafiltration to a high protein-binding drug, *Chromatographia*, 査読有, 72, 2010, 157-162
2. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K, Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 査読有, 36, 2010, 179-181
3. Ikawa K, Morikawa N, Ohge H, Ikeda K,

- Sueda T, Taniwaki M, Kurisu K, Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients, *J. Infect. Chemother.*, 査読有, 16, 2010, 25-32
4. Soga Y, Ohge H, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Sueda T, Peritoneal pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in patients undergoing abdominal surgery, *J. Chemother.*, 査読有, 22, 2010, 98-102
5. Yamada Y, Ikawa K, Nakamura K, Mitsui K, Narushima M, Hibi H, Ikeda K, Morikawa N, Honda N, Penetration of doripenem into prostatic tissue after intravenous administration in prostatectomy patients, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 査読有, 35, 2010, 504-506
6. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Miki M, Kobayashi M, Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in Japanese pediatric patients, *J. Infect. Chemother.*, 査読有, 16, 2010, 139-143
7. Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K, Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections, *J. Infect. Chemother.*, 査読有, 16, 2010, 193-199
8. Kameda K, Ikawa K, Ikeda K, Morikawa N, Nakashima A, Ohge H, Sueda T, HPLC method for measuring meropenem and biapenem concentrations in human peritoneal fluid and bile: application to comparative pharmacokinetic investigations, *J. Chromatogr. Sci.*, 査読有, 48, 2010, 406-411
9. Ikawa K, Nomura K, Morikawa N, Ikeda K, Taniwaki M, Assessment of micafungin regimens by pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis: a dosing strategy for Aspergillus infections, *J. Antimicrob. Chemother.*, 査読有, 64, 2010, 840-844
10. Ikawa K, Kozumi T, Ikeda K, Morikawa N, Kobayashi R, Population

- pharmacokinetic modeling and pharmacodynamic assessment of ceftazidime in pediatric patients, *Jpn. J. Antibiot.*, 査読有, 62, 2010, 435-444
11. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Sakashita M, Ohge H, Sueda T, Penetrability of intravenous biapenem into the peritoneal fluid of laparotomy patients and the peritoneal pharmacodynamics against Gram-negative bacteria, *J. Appl. Res.*, 査読有, 9, 2009, 107-112
 12. Ikawa K, Morikawa N, Suyama H, Ikeda K, Yamanoue T, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily arbekacin during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients, *J. Infect. Chemother.*, 査読有, 15, 2009, 420-423
 13. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Katagiri M, Kiya K, Isobe N, Mizoue T, Kondo H, Takano M, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in human cerebrospinal fluid, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 査読有, 34, 2009, 184-185
 14. Ikeda K, Ikawa K, Morikawa N, Ohge H, Sueda T, Determination of total ceftazidime concentrations in human peritoneal fluid by HPLC with cefepime as an internal standard: comparative pharmacokinetics in the fluid and plasma, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 査読有, 49, 2009, 1075-1081
 15. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K, Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 査読有, 34, 2009, 91-94
 16. Matsuda T, Ikawa K, Ikeda K, Morikawa N, Tsumura R, Shibukawa M, Iida K, Kurisu K, LC method for the determination of meropenem in cerebrospinal fluid: application to therapeutic drug monitoring, *Chromatographia*, 査読有, 69, 2009, 1031-1034
 17. Ikawa K, Morikawa N, Uehara S, Monden K, Yamada Y, Honda N, Kumon H, Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of doripenem in infected patients, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 査読有, 33, 2009, 276-279
 18. Matsumoto K, Takeda Y, Ikawa K, Takeshita A, Fukunaga N, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Yamada K, Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 査読有, 33, 2009, 98-99
 19. Suyama H, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Fujiue Y, Morikawa S, Kaneko K, Kuwabara M, Yamanoue T, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in critically ill patients under continuous venovenous hemodiafiltration, *Jpn. J. Antibiot.*, 査読有, 61, 2008, 303-313
 20. Fukuhara K, Ikawa K, Morikawa N, Kumagai K, Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in Japanese adult patients with malignancies: a concurrent analysis of the serum and urine concentration data, *J. Clin. Pharm. Ther.*, 査読有, 33, 2008, 677-684
 21. Ikeda K, Ikawa K, Morikawa N, Doi M, Kuwabara M, Is extended administration time and/or frequent administration of biapenem always effective? *Jpn. J. Ther. Drug Monit.*, 査読有, 25, 2008, 157-164
 22. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Pharmacodynamic assessment of doripenem in peritoneal fluid against Gram-negative organisms: use of population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 査読有, 62, 2008, 292-297
 23. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Suyama H, Doi M, Kuwabara M, Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of biapenem in adult patients: a dosing strategy. *Chemotherapy.*, 査読有, 54, 2008, 386-394
 24. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Pharmacodynamic evaluation of biapenem in peritoneal fluid using population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation, *Int. J. Antimicrob.*

Agents., 査読有, 32, 2008, 339-343

25. Tsumura R, Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K, Kurisu K, The pharmacokinetics and pharmacodynamic exposure of meropenem in the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients, J. Chemother., 査読有, 20, 2008, 615-621

26. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Development of breakpoints of carbapenems for intraabdominal infections based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in peritoneal fluid, J. Infect. Chemother., 査読有, 14, 2008, 330-332

27. Ikawa K, Morikawa N, Fukuhara K, Hayato S, Ikeda K, Soga Y, Ohge H, Sueda T, Penetration and exposure of cefotiam into the peritoneal fluid of abdominal surgery patients after intravenous administration, J. Chemother., 査読有, 20, 2008, 319-323

28. Ikawa K, Tsumura R, Morikawa N, Ikeda K, Shibukawa M, Iida K, Kurisu K, Considerations of meropenem dosage for bacterial meningitis based on pharmacodynamics in cerebrospinal fluid, Int. J. Antimicrob. Agents, 査読有, 32, 2008, 96-98

29. Ikeda K, Ikawa K, Morikawa N, Kameda K, Urakawa N, Ohge H, Sueda T, Quantification of doripenem in human plasma and peritoneal fluid by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection, J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 査読有, 867, 2008, 20-25

30. Nomura K, Morikawa N, Ikawa K, Ikeda K, Fujimoto Y, Shimizu D, Taniguchi K, Shimura K, Kanbayashi Y, Komori T, Matsumoto Y, Fujita N, Shimazaki C, Taniwaki M, Optimized dosage and frequency of ceftazidime for patients with febrile neutropenia based on population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis, J. Antimicrob. Chemother., 査読有, 61, 2008, 892-900

31. Ikawa K, Mikamo H, Morikawa N, Ikeda K, Tamaya T, Penetration into and exposure of ceftazidime in pelvic retroperitoneal

space exudate, J. Infect. Chemother., 査読有, 14, 2008, 170-171

32. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Development of breakpoints of cepheems for intraabdominal infections based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the peritoneal fluid of patients, J. Infect. Chemother., 査読有, 14, 2008, 141-146

33. Ikawa K, Nomura K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Taniwaki M, Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of ceftazidime in Japanese adult patients, J. Infect. Chemother., 査読有, 14, 2008, 130-136

34. Higuchi K, Ikawa K, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Houchi H, Morikawa N, Peritoneal pharmacokinetics of cefepime in laparotomy patients with inflammatory bowel disease, and dosage considerations for surgical intra-abdominal infections based on pharmacodynamic assessment, J. Infect. Chemother., 査読有, 14, 2008, 110-116

35. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Miki M, Nishimura S, Kobayashi M, Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in paediatric patients, J. Clin. Pharm. Ther., 査読有, 33, 2008, 203-210

36. Ikawa K, Morikawa N, Sakamoto K, Ikeda K, Ohge H, Takesue Y, Sueda T, Pharmacokinetics and pharmacodynamic assessment of imipenem in the intraperitoneal fluid of abdominal surgery patients, Chemotherapy, 査読有, 54, 2008, 131-139

37. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Suyama H, Pharmacokinetic modeling and dosage adaptation of biapenem in Japanese patients during continuous venovenous hemodiafiltration, J. Infect. Chemother., 査読有, 14, 2008, 35-39

[学会発表] (計 6 5 件)

1. Ikawa K, Nakashima A, Morikawa N, Ikeda K, Murakami Y, Ohge H, Derendorf H, Sueda T, Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem and biapenem in bile, 50th Interscience Conference on

Antimicrobial Agents and Chemotherapy,
12-15 Sep 2010, Boston, U.S.A

2. Matsumoto K, Kondo T, Kanazawa N,
Yokoyama Y, Fukamizu T, Takeda Y, Mukai M,
Arimura H, Nakazaki M, Ikawa K, Morikawa N,
Tei C, Yamada K, Dexamethasone reduced
voriconazole plasma level in a patient who
carries CYP2C19 mutant, Asian Federation
for Pharmaceutical Sciences, 15-18 Oct
2009, Fukuoka, Japan

3. Ikawa K, Nomura K, Morikawa N, Ikeda K,
Taniwaki M, Considerations of micafungin
regimen for Candida and Aspergillus
infections based on pharmacokinetic-
pharmacodynamic target attainment
analysis, 49th Interscience Conference on
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
12-15 Sep 2009, San Francisco, U.S.A

4. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H,
Sueda T, Comparative pharmacokinetics and
pharmacodynamics of meropenem, doripenem
and imipenem in the peritoneal fluid and
plasma of abdominal surgery patients, 48th
Interscience Conference on Antimicrobial
Agents and Chemotherapy & 46th Annual
Meeting of Infectious Diseases Society of
America, 25-28 Oct 2008, Washington, DC,
U.S.A

5. Nomura K, Fujimoto Y, Ohshiro M,
Kanbayashi Y, Ikawa K, Morikawa N, Taniwaki
M, Optimal administration method of
cefepime for febrile neutropenia based on
pharmacokinetic and pharmacodynamic
findings, 13th International Congress on
Infectious Diseases, 19-22 Jun 2008, Kuala
Lumpur, Malaysia

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森川 則文 (MORIKAWA NORIFUMI)
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・
教授
研究者番号：30346481

(2) 研究分担者

猪川 和朗 (IKAWA KAZUROU)
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授
研究者番号：40363048

池田 佳代 (IKEDA KAYO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・
助教

研究者番号：30379911

(3) 連携研究者

()

研究者番号：