

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590659

研究課題名(和文) 抗菌薬併用時の標的臓器PKモデル解析と微生物学的PD評価に基づく感染治療の最適化

研究課題名(英文) Optimization of antimicrobial therapy based on target-site pharmacokinetics and combined pharmacodynamics

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗菌薬・抗真菌薬の併用投与時における標的臓器での薬物動態(PK)モデル解析と微生物学的な薬力学(PD)評価に基づいて、特に多剤耐性菌に対する併用療法を最適化することを目的とした。その結果、抗菌薬単剤および2剤投与時における患者の組織中濃度を測定し、標的臓器PKモデルを構築することができた。一方、多剤耐性緑膿菌臨床分離株に対する抗菌薬2剤および3剤のin vitro併用効果をPD評価することができた。そして、PK-PD解析により、多剤耐性緑膿菌に対するコリスチン併用療法の有効妥当性を定量的に予測評価することができた。また、モデリング・シミュレーションに用いるツールを作成することができた。

研究成果の概要(英文)：This research project aimed to particularly optimize combination antimicrobial therapy for multidrug-resistant bacteria, with pharmacokinetic model analysis of drug concentrations in target organs or infection sites, and pharmacodynamic assessment of combined antimicrobial effects. The research project was able to evaluate combined effects of double and triple antimicrobial drugs in vitro against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. The research project also monitored concentrations of combination antimicrobial drugs in target sites of patients, and developed target-organ pharmacokinetic models. After computer tools were created for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation, the effective validity of combination colistin regimens, for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, were quantitatively assessed.

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)に対する治療の適正化は、感染症を罹患しやすい高齢者が増加している現代高齢社会から切望されていた。また、多剤耐性緑膿菌や薬剤耐性アシネトバクター菌が社会を脅かす存在となっており、医療経済面でも利益のある、既存の抗菌薬の組み合わせによる相乗抗菌作用・相加抗菌作用を狙った治療法の確立が求められていた。

一方、治療適正化に向けた薬物動態(pharmacokinetics: PK)-薬力学(pharmacodynamics: PD)の研究上の問題点として、組織体液中濃度に基づいた検討の不足、併用療法下での検討の不足があった。それゆえ、現在のPK-PD研究は、実地の抗菌薬併用療法、とりわけ多剤耐性菌に対しての最適化に活用される段階に至っていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、抗菌薬・抗真菌薬の併用投与時における標的臓器(感染組織体液)でのPKモデル解析と微生物学的なPDの評価に基づいて、とりわけ多剤耐性菌に対する併用療法を最適化することを目的とした。

3. 研究の方法

抗菌薬・抗真菌薬の併用投与時における感染組織体液中・血中の薬物濃度を測定し、有効性データを収集した。また、患者から得た病原微生物株(多剤耐性菌も含まれる)を用いて、併用 in vitro 効果を評価した。

薬物併用投与時のPK(標的臓器モデルを用いた臓器別薬物濃度の統合化)-PD(併用 in vitro 効果および併用臨床効果の定量化)を解析した。

感染症患者におけるPK-PDをモデリング・シミュレーションすることで、併用投与法の有効妥当性を検討した。また、定量的予測に用いるツールを作成した。

4. 研究成果

抗菌薬単剤および2剤投与時における患者の組織中濃度を測定し、標的臓器PKモデルを構築することができた。一方、多剤耐性緑膿菌臨床分離株に対する抗菌薬2剤および3剤の in vitro 併用効果をPD評価することができた。そして、PK-PD解析により、多剤耐性緑膿菌に対するコリスチン併用療法の有効妥当性を定量的に予測評価することができた。また、モデリング・シミュレーションに用いるツールを作成することができた。

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15件)査読有り

[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* 14: 95-99, 2014.

[2] 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: 547-552, 2014.

[3] 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: 287-292, 2014.

[4] 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: 1971-1976, 2014.

[5] 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: 411-417, 2014.

[6] 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* 41: 267-271, 2013.

[7] 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.* 45: 404-406, 2013.

[8] 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.* 32: 1208-1216,

2013.

[9] 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.* 24: 32-37, 2012.

[10] 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* 40: 427-433, 2012.

[11] Yokoyama Y, Matsumoto K, Yamamoto H, Iguro Y, Imoto Y, Ikawa K, Morikawa N, Ishida S, Okano Y, Watanabe E, Shimodono 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.* 18: 878-882, 2012.

[12] 長岡里枝, 猪川和朗, 小野寺一, 木場由美子, 原稔典, 城市由美子, 横崎典哉, 大毛宏喜, 森川則文. 臨床分離薬剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬 in vitro 併用効果 ~ colistin, arbekacin, aztreonam, rifampicin, piperacillin の 2 剤組合せを用いた比較検討 ~. *Jpn. J. Antibiot.* 67: 167-174, 2014.

[13] 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 玉木宏樹, 神田響, 磯部威, 猪川和朗, 森川則文, 直良浩司. メロペネム PK-PD ソフトウェアを用いた個別的適正投与設計. *TDM 研究* 29: 53-60, 2012.

[14] 林雅彦, 大井一弥, 山田里子, 若林広美, 今西隆夫, 近藤誠, 西井正美, 猪川和朗, 森川則文. アルベカシン硫酸塩静注後の滲出液中濃度と血中濃度を測定した 4 症例. *Jpn. J. Antibiot.* 65: 207-215, 2012.

[15] 木場由美子, 猪川和朗, 小野寺一, 長岡里枝, 原稔典, 城市由美子, 横崎典哉, 大毛宏喜, 森川則文. 多剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬 3 剤の in vitro 併用効果. *日化療会誌* 60: 469-477, 2012.

〔学会発表〕(計 16 件)

[1] 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 (Chicago, USA)*, 2014.

[2] 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 (Washington, DC, USA), 2014.

[3] 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 Societe Internationale d'Urologie (Glasgow, UK), 2014.

[4] 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 and Infection & 14th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection (Yokohama, Japan), 2013.

[5] 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 (Salt Lake City, USA), 2013.

[6] 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 (Dublin, Ireland), 2013.

[7] 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 (Seoul, Korea), 2012.

[8] 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 (San Diego, USA), 2012.

[9] 石原慎之, 西村信弘, 猪川和朗, 右川博明, 森川則文, 直良浩司. PK-PD ツール構築による抗 MRSA 薬(VCM、TEIC、ABK、LZD、DAP)の適正投与への取り組み～ガイドラインの実践支援～. 第 31 回日本 TDM 学会学術大会 (東京), 2014.

[10] 江良円佳, 猪川和朗, 津村龍, 中元智子, 池田佳代, 横山雄太, 森川則文, 渋川正顕, 飯田幸治, 栗栖薫. セフォゾプランの脳脊髄液への移行性と標的部位における PK-PD の評価. 第 31 回日本 TDM 学会学術大会 (東京), 2014.

[11] 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, 上原慎也, 渡辺豊彦, 猪川和朗, 森川則文, 公文裕巳. シタフロキサシン 100 mg 単回投与における精巣、精巣上体組織移行性の検討. 第 62 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 57 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 (岡山), 2014.

[12] 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 62 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 57 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 (岡山), 2014.

[13] 小池純平, 猪川和朗, 矢田尚子, 右川博明, 横山雄太, 中村小源太, 西川源也, 小林郁生, 住友誠, 森川則文. Pazufloxacin のヒト前立腺組織への移行比の検討. 第 35 回日本臨床薬理学会年会 (愛媛), 2014.

[14] 長岡里枝, 猪川和朗, 小野寺一, 木場由美子, 原稔典, 城市由美子, 横崎典哉, 大毛宏喜, 森川則文. 多剤耐性緑膿菌に対する colistin の in vitro 併用効果の検討. 第 16 回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会 (広島), 2013.

[15] 矢田尚子, 猪川和朗, 津村龍, 渡邊真央, 池田佳代, 森川則文, 渋川正顕, 飯田幸治, 栗栖薫. メロペネム 0.5 g および 1 g 投与における脳脊髄液への移行性の検討と部位特異的 PK-PD に基づいた投与法の評価. 第 23 回日本医療薬学会年会 (仙台), 2013.

[16] 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, 上原慎也, 渡辺豊彦, 猪川和朗, 森川則文, 公文裕巳. レボフロキサシン 500 mg 単回投与における精巣、精巣上体組織移行性の検討. 第 61 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 56 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 83 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 (大阪), 2013.

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

池田 佳代 (IKEDA KAYO)

広島大学・医歯薬保健学研究院 (薬)・助教
研究者番号 : 30379911