



Title	セファロスボリン系抗生物質セフィデロコルの母集団 薬物動態解析を用いた用法用量評価及び肺内薬物濃度 予測
Author(s)	川口, 菜穂
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/103146">https://doi.org/10.18910/103146</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏名（川口菜穂）	
論文題名	セファロスボリン系抗生物質セフィデロコルの母集団薬物動態解析を用いた用法用量評価及び肺内薬物濃度予測
論文内容の要旨	
<p>本研究は、重度感染症患者を対象としたセファロスボリン系抗生物質セフィデロコルの新薬開発において腎機能に基づく個別化医療が重要であることに着目し、適切な用法用量設定を目指して母集団薬物動態モデル解析や薬物動態/薬力学解析を通したモデルベースアプローチの実証を試みた。複雑性尿路感染症患者、急性単純性腎孟腎炎患者、肺炎患者、または血流感染症/敗血症患者の血漿中セフィデロコル濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、対象患者での用法用量の適切性を検討した。また、肺炎患者から得られた肺胞上皮被覆液(ELF)中セフィデロコル濃度データを用いて肺内薬物動態モデルを構築し、標的部位の曝露も考慮して用法用量の適切性を検討した。セフィデロコルは時間依存型薬剤であることから、非結合型血漿中セフィデロコル濃度が病原菌の最小発育阻止濃度(MIC)を超える時間の割合(%<math>fT_{\text{MIC}}</math>)がPK/PD指標として重要である。各患者の原因菌に対する%<math>fT_{\text{MIC}}</math>を算出し、十分な曝露が達成できていたかを評価することで用法用量の適切性を検討した。先行研究結果に基づき、第2相試験の用法用量は腎機能及び体重に基づき設定された。</p> <p>まず初めに、第1相試験で得られた健康成人及び様々な腎機能を有する被験者、第2相試験で得られた複雑性尿路感染症患者または急性単純性腎孟腎炎患者の血漿中セフィデロコル濃度データを用いて母集団薬物動態解析モデルを構築した。セフィデロコルのクリアランス(CL)と腎機能マーカーの間に明確な相関が認められ、複数の腎機能マーカーのうちクレアチニクリアランス(CrCL)が最も相関することが明らかとなった。最終モデルには、CrCLの他に体重及び病態(感染)の影響が共変量として組み込まれた。感染患者のCL及び分布容積は非感染者よりそれぞれ26%及び36%高いことが示唆された。各被験者の分布容積の推定値は体重群間で重複しており、体重がセフィデロコルの薬物動態に及ぼす影響は小さいことが示唆された。このことから、体重に基づく用量調節は不要であると考えた。第2相試験の全患者で%<math>fT_{\text{MIC}}</math>はほとんどの患者で100%であった。第2相試験の対照群(イミペネム/シラスタチン合剤投与)と比較して、セフィデロコルの安全性に大きな懸念は認められなかつたことから、本試験における用法用量は、グラム陰性尿路感染菌による複雑性尿路感染症または急性単純性腎孟腎炎の治療に対して、有効性及び安全性の観点から適切であったことが示唆された。本試験ではセフィデロコル2 gを8時間間隔で投与するレジメンでも高い%<math>fT_{\text{MIC}}</math>を達成できたが、第3相試験では尿路感染菌よりも感受性が低い多剤耐性株に感染した重症患者が含まれること、さらに重度感染患者ではしばしば腎機能亢進が認められることから、腎機能亢進患者(CrCLが120 mL/min以上)に対して投与間隔を短縮した用法用量(2 gを6時間間隔投与)を設定した。</p> <p>次に、第3相試験で得られた肺炎患者、血流感染症/敗血症患者、及び複雑性尿路感染症患者の血漿中セフィデロコル濃度データを用いて母集団薬物動態モデルを更新し、各患者の背景因子が曝露に及ぼす影響を検討した。CrCLが150 mL/minまではCLが指数的に増加し、CrCLが150 mL/min以上のCLは一定であることが示唆されたことから、CrCLが120 mL/min以上となる腎機能亢進患者を一つの集団として捉えた用量設定が適していると考えた。最終モデルでは、アルブミン濃度(ALB)や感染部位の違いが共変量としてモデルに組み入れられたが、ALBや感染部位の違いがセフィデロコルの曝露に及ぼす影響は小さいことが示唆され、これら被験者背景に基づく用量調節は不要であると考えた。第3相試験の97%の患者で%<math>fT_{\text{MIC}}</math>は100%であり、感染部位や腎機能群に関わらず75%<math>fT_{\text{MIC}}</math>の対する達成確立(PTA)は、MIC 4 <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>以下に対して95%を上回った。さらに、第3相試験において、対照群(メロペネムまたは最善の治療法)と比較してセフィデロコルの安全性に大きな懸念は認められなかつたことから、腎機能亢進患者を含む肺炎患者、血流感染症/敗血症患者、または複雑性尿路感染症患者の治療に対して、有効性及び安全性の観点から適切であったことが示唆された。</p> <p>さらに、セフィデロコルを肺炎患者に投与したときの血漿中及びELF中濃度を用いて肺内薬物動態解析モデルを構築した。肺炎患者におけるELFへの分布遅延をモデル化し、健康成人及び肺炎患者の肺移行率はそれぞれ約25%及</p>	

び34%と推定され、肺炎患者におけるセフィデロコルの肺移行性は健康成人より高いことが示唆された。第3相試験の肺炎患者の89%～98%で% $fT_{\geq MIC, ELF}$ は100%であり、75% $fT_{\geq MIC, ELF}$ のPTAはMIC 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に対して90%を上回ったことから（腎機能正常患者では87%以上），腎機能に基づき調節されたセフィデロコルの用法用量は肺炎患者の肺内薬物濃度を考慮した上でも適切であることが示された。

本研究結果は、CrCLに基づくセフィデロコルの用法用量に反映され、添付文書及びインタビューフォームに記載されている。臨床データを統合解析することで科学的根拠に基づく適切な投与設計を導いた。抗菌薬の適切な用法用量設定は、治療における有効性及び安全性の確保にとどまらず、耐性菌の出現を最小限に抑えることに貢献し、抗菌薬のライフサイクルを延伸する観点からも社会的に意義の大きい取り組みと考えられる。また、患者から得られた薬物濃度データに基づき薬物動態を記述した数理モデルを構築したことにより、新たな集団における曝露予測の基盤となり得る。実際に、本モデルをベースに小児や新生児の薬物動態モデルへと展開されており、新たな集団における薬物動態の特徴把握に活用されている。このようなモデルベースアプローチは、本研究の対象患者以外の実臨床への応用可能性が高く、ファーマコメトリクスの更なる発展及び未来の個別化医療に貢献することが期待される。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (川口菜穂)	
	(職) 氏名
論文審査担当者	主査 教授 藤尾 慈 副査 教授 池田賢二 副査 教授 近藤昌夫

## 論文審査の結果の要旨

抗菌薬の適正使用は、有効性、安全性に加え、耐性菌の出現を抑制するという意味でも非常に重要な課題である。従って、抗菌薬の薬物動態研究は、医薬品開発においても日常臨床においても、避けて通ることができない課題であるといえる。本研究は、非感染者および重症感染症患者のセファロスパリン系抗菌薬の薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行い、薬物濃度の数理モデルを確立した臨床薬理学/薬物動態学研究である。本研究のアプローチは、臨床データから合理的な投与設計を導く手法として、今後の抗菌薬の適正使用、抗菌薬の臨床開発に大きく貢献するものと見込まれる。

臨床開発における薬物動態研究は、第1相試験として、通常、健常人を対象に行われる。一方で、治療対象となる疾患そのものが治療薬の薬物動態に影響を与える可能性は多く議論されてきたが、定量的に検討した研究は数少ない。そのような中、本研究では、非感染者と重症感染症患者の薬物濃度データを用いて母集団解析を行い、以下の結果を見出した：

1. 複雑性尿路感染症患者または急性単純性腎孟腎炎患者のtotal clearanceは非感染者より27%高い
2. Volume of distribution in the central compartmentに関しては、感染部位にかかわらず、感染者は非感染者より39%高い
3. 肺移行性に関しては、肺炎患者の方が、非感染者よりも高い。

これらの知見は、重症感染症が治療薬の薬物動態に影響を与えることを定量的に示すものであり意義深い。さらに、本研究は、薬物動態解析にとどまらず、セファロスパリン系抗菌薬の有効性を考える上で重要なTime above MICを考慮し、研究を薬物動態/薬力学解析へと発展させており、合理的な薬物治療の実現を目指す臨床薬理学の発展に寄与するものと考える。

さらに、本研究の母集団解析では、腎機能マーカーを用いた薬物動態モデルを構築し、その有用性を実証している。薬物動態モデルは数多く提案されているが、そのほとんどが多岐にわたるパラメーターを用いるため臨床応用がしばしば困難である。本研究では、腎機能マーカーに絞ったモデルを構築しており、実臨床への実装が容易であると期待される。すなわち、構築したモデルは、他の腎排泄型薬剤の投与設計に応用可能な手法を提供し、実臨床における個別化医療を推進するものと考えている。実際に、本論文で提案された薬物動態モデルをベースに、小児や新生児の薬物動態モデルが展開されており、本研究の重要性を裏付けている。

以上、本論文は、重症感染症患者から得られた薬物濃度データに基づき、重症感染症が治療薬の薬物動態に影響を与えることを明確に示すと同時に、実臨床への応用性が高い薬物動態数理モデルを提唱するものであり、臨床薬理学/薬物動態学、特にファーマコメトリクスの進歩に貢献すると期待され、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。