



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	https://doi.org/10.18910/103146
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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

2025 年

川口 菜穂

目次

1.	略語.....	4
2.	序論.....	6
3.	複雑性尿路感染症患者及び急性単純性腎盂腎炎患者データを用いた母集団薬物動態解析.....	8
3.1	背景と目的.....	8
3.2	解析データ.....	9
3.3	解析手法.....	10
3.3.1	母集団薬物動態解析.....	10
3.3.2	PK パラメータの事後推定値及び% $fT_{>MIC}$ の算出.....	13
3.3.3	ソフトウェア.....	14
3.4	解析結果.....	14
3.4.1	腎機能マーカーを組み込んだ母集団薬物動態モデルの構築.....	14
3.4.2	PK パラメータに対する被験者背景因子の影響検討.....	18
3.4.3	第2相試験の感染患者における% $fT_{>MIC}$	20
3.5	考察.....	20
4.	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データを用いた母集団薬物動態解析.....	22
4.1	背景と目的.....	22
4.2	解析データ.....	23
4.3	解析手法.....	25
4.3.1	母集団薬物動態解析.....	25
4.3.2	PK パラメータの事後推定値及び% $fT_{>MIC}$ の算出.....	26
4.3.3	PK/PD 解析.....	26
4.3.4	モンテカルロシミュレーションによる PTA 算出.....	26
4.4	解析結果.....	27
4.4.1	感染患者データに基づく母集団薬物動態モデルの構築.....	27
4.4.2	PK パラメータに対する被験者背景因子の影響検討.....	31
4.4.3	PK/PD 解析.....	33
4.4.4	モンテカルロシミュレーションによる PTA.....	33
4.5	考察.....	37
5.	肺炎患者の ELF 中濃度データを用いた肺内薬物動態モデル解析.....	39
5.1	背景と目的.....	39

5.2	解析データ	40
5.3	解析手法	41
5.3.1	肺内薬物動態モデル解析	41
5.3.2	AUC の事後推定値に基づく肺移行率の算出	43
5.3.3	$\%fT_{>MIC,ELF}$ の算出及び PK/PD 解析	43
5.3.4	モンテカルロシミュレーションによる PTA 算出	43
5.3.5	肺炎患者における肺内薬物動態に対する被験者背景の影響	44
5.4	解析結果	44
5.4.1	肺内薬物濃度データに基づく薬物動態モデルの構築	44
5.4.2	肺移行率	45
5.4.3	PK/PD 解析	45
5.4.4	モンテカルロシミュレーションによる PTA	46
5.4.5	感度分析	49
5.4.6	肺炎患者における肺内薬物動態に対する被験者背景の影響	51
5.5	考察	53
6.	総括	54
7.	公表論文	57
8.	謝辞	58
9.	参考文献	59

1. 略語

ALB	albumin
AUC	area under the plasma concentration-time curve
AUP	acute uncomplicated pyelonephritis
BAT	best available therapy
CI	confidence interval
CL	total clearance
COV	continuous covariate
C_{\max}	maximum plasma concentration
CrCL	creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation
cUTI	complicated urinary tract infection
CV	coefficient of variation
ΔOBJ	difference in objective function value
eGFR	estimated glomerular filtration rate
eGFRabs	absolute eGFR
eGFRadj	body-surface-area-adjusted eGFR
ELF	epithelial lining fluid
ESRD	end-stage renal disease
GOF	goodness-of-fit
HAP	hospital-acquired pneumonia
HCAP	healthcare-associated pneumonia
LOWESS	locally weighted scatterplot smoothing
MIC	minimum inhibitory concentration
N	number of observations, sample size
NONMEM	nonlinear mixed effects modeling software
OBJ	objective function value
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check
PD	pharmacodynamic(s)
PK	pharmacokinetic(s)
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)
PTA	probability of target attainment
Q2, Q3	inter-compartmental clearance
q6hr	every 6 hours
q8hr	every 8 hours
q12hr	every 12 hours
RSE	relative standard error
SD	standard deviation
SE	standard error
sh_η	shrinkage in the standard deviation of inter-individual variability parameters η
sh_ε	shrinkage in the standard deviation of intra-individual variability parameters ε
TVP	typical value of population pharmacokinetic parameter
$\%fT_{>\text{MIC}}$	fraction of time for which free drug concentration in plasma exceeds minimum inhibitory concentration over dosing interval

$\%fT_{>MIC,ELF}$

fraction of time for which free drug concentration in ELF exceeds minimum inhibitory concentration over dosing interval

V1

volume of distribution in the central compartment

V2, V3

volume of distribution in the peripheral compartment

VAP

ventilator-associated pneumonia

θ

fixed effect parameter (theta)

η

random variable of the inter-individual variability

ε

random variable of the intra-individual variability

2. 序論

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極めて重要である。また、一般的な医薬品がヒトの生体機能に直接作用するのに対し、抗菌薬は病原菌を標的とする点にも特異性がある。この特異性から、非臨床試験で得られた抗菌効果をヒトに外挿しやすく、原因菌の最小発育阻止濃度（MIC）と体内曝露の関係を検討することで必要用量を推定することが可能となる。これらのことから、抗菌薬の薬物動態/薬力学（pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD）解析に関するガイドラインや肺炎または複雑性尿路感染症の治療薬開発に関するガイドラインでは、感染患者から PK データを収集し、PK/PD 解析を用いた科学的根拠に基づく用法用量設定を推奨している^{1,2,3,4}。PK データには血中濃度が汎用されるが、感染部位の薬物濃度評価は組織移行性を考慮した用法用量設定に有用であることから、尿や肺胞上皮被覆液（Epithelial lining fluid, ELF）中の薬物濃度測定も推奨されている。PK/PD 解析では、抗菌薬の薬効特性に応じた PK/PD パラメータの算出が重要であり、濃度依存型薬剤では原因菌の MIC に対する曝露比、時間依存型薬剤では薬物濃度が MIC を超える時間が薬効の指標となる。

本研究では、複雑性尿路感染症患者、急性単純性腎盂腎炎患者、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^{5,6}。また、肺炎患者から得られた肺胞上皮被覆液（Epithelial lining fluid, 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⁷。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 MIC を超える時間の割合（% $fT_{>MIC}$ ）が PK/PD 指標として重要であると考えられる。動物感染モデルにおいて、最高血漿中濃度（C_{max}）/MIC、血漿中濃度 – 時間曲線下面積（AUC）/MIC、または% $fT_{>MIC}$ のうち、% $fT_{>MIC}$ がセフィデロコルの細菌数減少効果と最も相關することが報告されている⁸。この点を踏まえ、本研究では、各患者の原因菌に対する% $fT_{>MIC}$ 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。

セフィデロコルは、グラム陰性菌の能動的鉄輸送を介して細胞外膜から取り込まれ、ペニシリン結合蛋白に結合することで細胞壁合成を阻害する新規注射用セファロスポリン系抗生物質で、2019 年に米国で、2020 年に欧州連合及び英国で、2023 年に日本で承認されている^{9,10,11}。先行研究では、健康成人及び様々な腎機能を有する非感染被験者の血漿中及び尿中セフィデロコル濃度データを用いた PK 評価が行われている。100～2000 mg の範囲で C_{max} 及び AUC の用量比例的な増加が認められている¹²。主に腎臓から未変化体として排泄され、腎機能の低下により消失半減期の延長や AUC の上昇が認められたことから¹³、非感染被験者の

血漿中及び尿中セフィデロコル濃度データを用いた母集団薬物動態解析が実施され、第2相患者対象試験に向けた腎機能ごとの用法用量が提案されている¹⁴。

本研究は、重度感染症患者を対象とした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PK/PD解析を通じたモデルベースアプローチの実証を試みた。第2相及び第3相試験で得られた様々な感染部位を有する患者の血漿中濃度データ及び病原菌のMICデータを用いてPK/PD解析を実施し、感染患者が治療効果を得るために適切な用法用量を見出した点に重要な意義があると考える。母集団薬物動態解析を用いた統合解析により、患者集団における薬物動態の把握を可能とした。さらに、薬物動態に影響を及ぼす被験者背景因子を特定し、それらが曝露に与える影響を評価することで、用法用量の設定に際して考慮すべき背景因子の明確化を図った。加えて、肺炎患者における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することで、限られた実測データから得られた情報を活用し、様々な患者背景を考慮したシミュレーションに基づくPK/PD解析及び用法用量の適切性評価を可能とした。用法用量の適切性を評価するにあたり、各臨床試験におけるセフィデロコルの安全性情報も考慮した。本研究で得られた知見は、セフィデロコルの用法用量の適切性を科学的根拠に基づき評価するだけでなく、臨床データから合理的な投与設計を導く手法として、今後の抗菌薬開発や臨床応用への貢献が期待される。

3. 複雑性尿路感染症患者及び急性単純性腎孟腎炎患者データを用いた母集団薬物動態解析⁵

3.1 背景と目的

第1相試験で得られた健康成人54人、様々な腎機能を有する被験者37人（腎機能正常被験者8人、軽度腎機能障害者8人、中等度腎機能障害者7人、高度腎機能障害者6人、血液透析患者8人）の血漿中及び尿中セフィデロコル濃度データを用いた母集団薬物動態解析は既に報告されている¹⁴。クリアランス(CL)に腎機能の影響、分布容積(V1及びV2)に体重の影響が共変量として組み込まれており、腎機能マーカーとしてeGFRadj及びCrCL(詳細は本項後述)を用いて二種類のモデルが構築された。シミュレーションに基づき75%fT_{>MIC}に対する達成確率(probability of target attainment, PTA)がMIC 4 μg/mL以下で90%を上回り、かつ腎機能群間でセフィデロコルのC_{max}及びAUCが同程度となる用法用量が提案され、第2相試験の用量設定に反映された(表1)。

本検討の目的は、セフィデロコルの第2相試験(APEKS-cUTI試験、試験識別番号NCT03032380¹⁵)で得られた複雑性尿路感染症患者及び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モデルを更新し、感染患者の薬物動態の特徴を把握することである。また、各患者の%fT_{>MIC}を算出し、本試験で用いた用法用量で原因菌のMICに対して十分な曝露が得られたか評価する。

第2相APEKS-cUTI試験は、グラム陰性菌感染による複雑性尿路感染症患者(腎孟腎炎の合併の有無は問わない)または急性単純性腎孟腎炎患者を対象とし、セフィデロコルの有効性及び安全性をイミペネム/シラスタチン合剤と比較する二重盲検ランダム化試験である。入院下で7~14日間、セフィデロコル2gを8時間間隔で1日3回、1時間かけて点滴静注を行った。セフィデロコルの用量は、イミペネム/シラスタチン合剤に従い腎機能と体重に基づいて減量し(表1)、盲検性を維持した。

表1 第2相試験のセフィデロコル用法用量(Ref 5から改編)

Body weight (kg)	CrCL (mL/min)		
	≥ 71	41-70	21-40
≥ 70	2g q8h	1g q6h	1g q8h
60	2g q8h	1.5g q8h	1g q8h
50	1.5g q6h	1.5g q8h	0.75g q6h
40	2g q8h	1g q6h	1g q8h
30	1.5g q6h	1.5g q8h	1g q8h

CrCL = creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation, q6h: every 6 hours, q8h: every 8 hours. 1-hr infusion.

本研究では、腎排泄型のセフィデロコルの薬物動態に最も影響を与える被験者背景因子として考えられる腎機能マーカーを三種類検討し、それぞれに対応する三つのモデルを構築する。検討対象とした腎機能マーカーの一つ目は、標準推定糸球体濾過率（eGFR）（eGFR_{Adj}）であり、血清クレアチニン（SCr）、年齢、及び性別に基づき算出される^{16,17}。二つ目は、eGFR_{Adj}に被験者ごとの体表面積（BSA）を考慮した絶対eGFR（eGFR_{Abs}）である。三つ目は、SCr、体重、年齢、及び性別に基づき算出されるクレアチニクリアランス（CrCL）である¹⁸。それぞれの腎機能マーカーの算出式を以下に示す。

$$eGFR_{Adj} (mL/min/1.73m^2) = 175 \times SCr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742^{female} \quad (1)$$

$$eGFR_{Abs} (mL/min) = \frac{eGFR_{Adj}}{1.73} \times BSA \quad (2)$$

$$CrCL = \frac{BW \times (140 - Age)}{72 \times SCr} \times 0.85^{female} \quad (3)$$

これら腎機能マーカーの選択がセフィデロコルの薬物動態予測に影響を与えるか検討する。腎機能群は腎機能マーカーの数値に基づき定義されており、これら三種類の腎機能マーカーには互換性がある^{19,20}。腎機能マーカーの数値が90以上であれば腎機能正常、60以上90未満であれば軽度腎機能障害、30以上60未満であれば中等度腎機能障害、15以上30未満であれば高度腎機能障害、15未満であれば末期腎不全に定義される。これら腎機能群の定義を参考し、腎機能に基づくセフィデロコルの用法用量の検討を行った。

3.2 解析データ

第2相APEKS-cUTI試験¹⁵で得られた複雑性尿路感染症患者または急性単純性腎盂腎炎患者238人、第1相試験で得られた健康成人54人、及び様々な腎機能を有する被験者37人を含む合計329人の血漿中セフィデロコル濃度データ2571点を用いて母集団解析を実施した。

母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景を表2に示す。

表 2 被験者背景 (第 1 相及び第 2 相試験の解析対象集団) (Ref 5 から改編)

	Phase 1 studies (N = 91)	Phase 2 APEKS-cUTI study (N = 238)
Body weight (kg)	68.4 (45.1 - 124.1)	76.4 (46.3 - 138.0)
Age (years)	36.0 (20 - 74)	65.0 (18 - 93)
eGFRadj (mL/min/1.73 m ²)	99.0 (4 - 146)	72.0 (14 - 142)
eGFRabs (mL/min)	99.0 (5 - 144)	78.0 (16 - 148)
CrCL (mL/min)	121.0 (7 - 185)	83.0 (25 - 186)
Albumin (g/dL)	4.2 (3.1 - 4.8)	4.2 (2.5 - 5.3)
Aspartate aminotransferase (U/L)	18.0 (10 - 45)	18.0 (6 - 101)
Alanine aminotransferase (U/L)	18.0 (5 - 51)	15.0 (4 - 111)
Total bilirubin (mg/dL)	0.78 (0.20 - 2.00)	0.53 (0.19 - 2.88)
Sex (male : female) ^a	75 (82.4%) : 16 (17.6%)	108 (45.4%) : 130 (54.6%)
Race (White : non-White) ^a (Asian : White : Black : Native : the others) ^a	23 (25.3%) : 68 (74.7%) 49 (53.9%) : 23 (25.3%) : 17 (18.7%) : 1 (1.1%) : 1 (1.1%)	230 (96.6%) : 8 (3.4%) 7 (2.9%) : 230 (96.6%) : 0 (0.0%) : 0 (0.0%) : 1 (0.4%)
Infection site (pneumonia: BSI/sepsis : cUTI : no infection) ^a	0 (0.0%) : 0 (0.0%) : 0 (0.0%) : 91 (100.0%)	0 (0.0%) : 0 (0.0%) : 238 (100.0%) : 0 (0.0%)

Black = Black or African American; CrCL = creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation; eGFRabs = absolute estimated glomerular filtration rate; eGFRadj = body-surface-area-adjusted estimated glomerular filtration rate; Native = native American or Alaska native.

Median (range).

^a Number of subjects (percentage of all subjects).

3.3 解析手法

3.3.1 母集団薬物動態解析

はじめに、構造モデルと個体間及び個体内変動を記述する誤差モデルを決定し、ベースモデルを構築した。さらに、有意な共変量（被験者背景因子）の探索やモデルの妥当性評価を実施し、最終モデル構築した。

先行研究において、健康成人及び様々な腎機能を有する被験者の血漿中セフィドロコル濃度データを 3 コンパートメントモデルで良好に記述できたことから¹⁴、本解析の構造モデルにおいても同モデルを検討した。3 コンパートメントモデルには、CL、中心コンパートメント及び末梢コンパートメントにおける分布容積 (V1, V2, V3)、及びコンパートメント間クリアランス (Q2, Q3) のパラメータを考慮した。

個体間変動の誤差モデルには、対数正規分布を仮定した指数誤差モデルを検討した。以下に、モデル式を示す。

$$P_i = TVP \times \exp(\eta_{P,i}) \quad (4)$$

P_i は被験者 i の PK パラメータ, TVP は PK パラメータの母集団平均値, $\eta_{P,i}$ は被験者 i の PK パラメータ値と母集団平均値の差を表す.

個体内変動の誤差モデルには、比例誤差モデル及び混合誤差モデルを検討した。混合誤差モデルは、低濃度領域では一定の分散を仮定し、高濃度領域では濃度に比例した誤差を仮定したものである。以下に、比例誤差モデル及び混合誤差モデルの式を示す。

$$\text{比例誤差モデル: } Y_{ij} = IPRED_{ij} \times (1 + \varepsilon_{1,ij}) \quad (5)$$

$$\text{混合誤差モデル: } Y_{ij} = IPRED_{ij} \times (1 + \varepsilon_{1,ij}) + \varepsilon_{2,ij} \quad (6)$$

Y_{ij} は被験者 i の j 番目の血漿中濃度, $IPRED_{ij}$ は被験者 i の j 番目の血漿中濃度推定値, $\varepsilon_{1,ij}$ 及び $\varepsilon_{2,ij}$ は被験者 i の j 番目の血漿中濃度の実測値と推定値の差を表す。

ベースモデル構築後、セフィデロコルの薬物動態に対する被験者背景の影響を検討して共変量モデルを構築した。CL と各腎機能マーカーの間に明確な関係が認められたことから(図 1), まずベースモデルに各腎機能マーカーを共変量として組み込んだ。

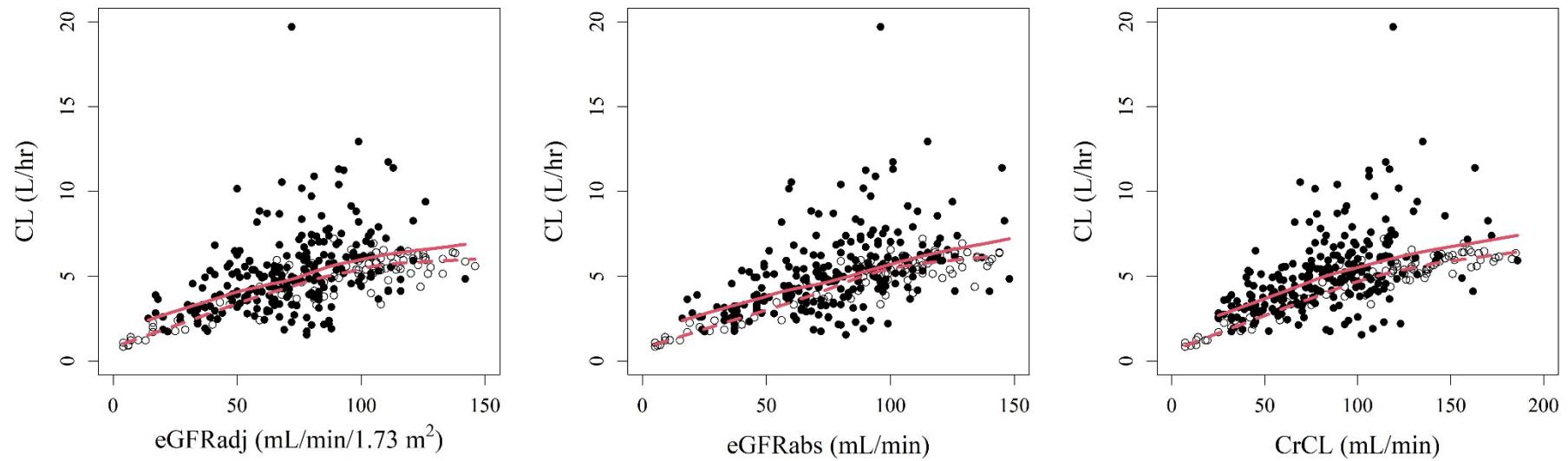


図 1 CL と各腎機能マーカーの関係 (Ref 5 から引用)

Filled circle: patients with infection, unfilled circle: subjects without infection, line: a locally-weighted scatterplot smoothing (LOWESS) line (solid: patients with infection, dashed: subjects without infection).

次に、体重は一般的に薬物動態に影響を及ぼす被験者背景因子であるため、CL, V1, Q2, 及び V2 に対する体重の影響を検討した。有意な効果を示した腎機能マーカーと体重をベースモデルに組み込んだ後、他の共変量の影響を更に検討した。CL の共変量として年齢、性別、アルブミン (ALB), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), 総ビリルビン、人種、及び病態 (非感染者または感染患者), V1 の共変量として年齢、性別、人種、アルブミン濃度、及び病態を検討した。連続共変量は指數モデルを用いて、カテゴリカル共変量は乗算モデルを用いて検討した。以下にそれらのモデル式を示す。

$$\text{指數モデル} : P = \theta_1 \times (COV / \text{median of } COV)^{\theta_2} \quad (7)$$

P は PK パラメータ、 θ_1 及び θ_2 は本式で推定される PK パラメータの母集団平均値、COV は共変量の値を表す。

$$\text{乗算モデル} : P = \theta_{CAT=0} \times (\theta_{CAT})^{CAT} \quad (8)$$

CAT は 0 または 1 が割り当てられる変数を表し、カテゴリカル共変量が性別の場合には男性に CAT=0、女性に CAT=1 と割り当てる。 $\theta_{CAT=0}$ は、CAT の変数が 0 の場合 (男性) に推定されるモデルパラメータ値である。 θ_{CAT} は CAT の変数が 1 の場合 (女性) に、 $\theta_{CAT=0}$ のモデルパラメータに対する相対的影響度を表す。

共変量の選択は、目的関数値 (objective function, OBJ) に基づき判断した。OBJ は、尤度関数の対数を -2 倍したものであり、OBJ の値が小さいほどモデルは実測データをより良く説明していると解釈できる。また、2 つのモデル間の OBJ の差 (ΔOBJ) が自由度 1 のカイ二乗分布に従う性質を利用し、共変量追加または減少によるモデル改善の有意性を統計的に検討した。カイ二乗検定で p 値が <0.01 、すなわち ΔOBJ が 6.64 以上である共変量を全て組み込み、フルモデルを構築した。さらに、ステップワイズ変数減少法を用いて、カイ二乗検定で p 値が <0.001 、すなわち ΔOBJ が 10.83 以下である共変量を削除して最終モデルを構築した。

構築した最終モデルは、視覚的事後予測性能評価 (prediction-corrected visual predictive check, pcVPC)²¹ に基づき、モデル予測値と実測値の適合度を視覚的に評価した。

3.3.2 PK パラメータの事後推定値及び% $\text{fT}_{>\text{MIC}}$ の算出

構築した最終モデルで得られた母集団パラメータ推定値に基づき、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 CL, V1, C_{\max} 、及び AUC の事後推定値をベイズ推定法により算出した^{22,23}。第 2 相試験で用いられた用法用量を使用した (表 1)。1 日あたりの AUC

は用量を CL で除して算出し, C_{max} は 0.25 時間ごとにシミュレーションした定常状態の血漿中濃度に基づき算出した。

また, 各患者でベースライン時に検出されたグラム陰性尿路感染菌の MIC に対する $\%fT_{>MIC}$ を算出した。0.25 時間ごとにシミュレーションした定常状態の血漿中濃度に, *in vitro* 試験で算出された非結合型分率 0.422²⁴ を乗じた値を用いて算出した。

3.3.3 ソフトウェア

母集団薬物動態解析のデータセット作成には, SAS (SAS Institute Inc., バージョン 9.2) を用いた。母集団薬物動態解析及びモンテカルロシミュレーションには, Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM, ICON plc, バージョン 7.3) 及び Perl-speaks NONMEM (Uppsala University, バージョン 4.2) を用いた。図表の作成には R (R Foundation for Statistical Computing, バージョン 3.0) を用いた。

3.4 解析結果

3.4.1 腎機能マーカーを組み込んだ母集団薬物動態モデルの構築

構造モデルとして 3 コンパートメントモデルを使用し, 個体内変動の誤差モデルとして比例誤差モデルを採用した。その理由は, 混合誤差モデルで推定された PK パラメータ値の相対標準誤差 (%RSE) は大きく (4.1%~1721%), 頑健なモデルではないことが示唆されたためである。ベースモデルで推定された母集団平均値 (表 3) は, 先行研究¹⁴ の推定値と類似していた。

次に, ベースモデルにおいて CL と各腎機能マーカーの間に明確な関係が認められたため (図 1), 三種類の腎機能マーカーをベースモデルにそれぞれ組み込んだ。腎機能マーカーとして eGFRadj を組み込んだ最終モデルでは, CL 及び分布容積 (V1 及び V2) に体重の影響, V1 に病態の影響が有意に組み込まれた。腎機能マーカーとして eGFRabs または CrCL を組み込んだ最終モデルでは, 分布容積 (V1 及び V2) に体重の影響, CL 及び V1 に病態の影響が有意に組み込まれた。各モデルにおいて, CL, V1, 及び V2 の個体間変動パラメータ η 間に強い相関は認められなかったことから, 個体間変動の共分散はモデルに組み込まなかった。各最終モデルの目的関数及びパラメータ推定値を表 3 に示す。

表3 ベースモデル及び最終モデルの母集団パラメータ推定値 (Ref 5 から改編)

		Base model		Final model with eGFRadj ^a		Final model with eGFRabs ^b		Final model with CrCL ^c	
Objective function value		9697.817		9386.181		9377.486		9363.552	
Pharmacokinetic parameters	Units	Estimates	%RSE	Estimates	%RSE	Estimates	%RSE	Estimates	%RSE
CL	(L/hr)	4.60	2.8	5.02	2.8	4.56	1.8	4.23	1.5
V1	(L)	9.91	3.6	7.93	6.5	7.92	3.2	7.93	3.1
Q2	(L/hr)	5.81	7.2	5.81	22.0	5.78	5.6	5.75	5.3
V2	(L)	5.37	3.8	5.41	4.4	5.41	3.4	5.41	3.3
Q3	(L/hr)	0.106	19.2	0.109	98.2	0.109	17.2	0.109	14.4
V3	(L)	0.729	9.3	0.736	48.4	0.735	8.6	0.734	7.3
Effect of renal function marker ^d on CL		-	-	0.631	12.4	0.621	3.5	0.653	3.9
Effect of body weight on CL		-	-	0.531	18.6	-	-	-	-
Effect of body weight on V1		-	-	0.800	72.8	0.789	12.8	0.798	12.2
Effect of body weight on V2		-	-	0.689	26.4	0.673	10.8	0.698	17.3
Effect of disease status on CL		-	-	-	-	1.15	3.2	1.26	3.1
Effect of disease status on V1		-	-	1.35	5.1	1.36	5.1	1.36	4.9
IIV for CL (CV%) [sh_ηp]	%	48.8 [1.4]	11.4	33.0 [2.9]	14.3	32.6 [2.9]	14.4	31.8 [3.1]	15.8
IIV for V1 (CV%) [sh_ηp]	%	56.1 [8.8]	21.7	46.3 [11.1]	28.8	46.3 [11.0]	27.7	45.8 [11.1]	28.2
IIV for V2 (CV%) [sh_ηp]	%	42.8 [32.2]	29.9	37.9 [34.2]	35.8	38.3 [34.2]	35.6	38.2 [34.2]	35.5
Proportional residual error (CV%) [sh_ε]	%	14.8 [14.9]	12.1	15.1 [14.2]	12.7	15.1 [14.2]	12.6	15.1 [14.1]	12.8

CI = confidence interval; CrCL = creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation;

eGFRabs = absolute estimated glomerular filtration rate; eGFRadj = body-surface-area-adjusted estimated glomerular filtration rate;

IIV = inter-individual variability; sh_ηp = shrinkage in the standard deviation of inter-individual variability parameters η;

sh_ε = shrinkage in the standard deviation of intra-individual variability parameters ε; %RSE = relative standard error in percent.

^a CL = 5.02 * (eGFRadj/77.0)^{0.631} * (body weight/74.1)^{0.531}; V1 = 7.93 * (body weight/74.1)^{0.800} * 1.35^{disease status}; V2 = 5.41 * (body weight/74.1)^{0.689}

(disease status = 0 for subjects without infection and disease status = 1 for patients with infection; treated in the same way for the following superscripts)

^b CL = 4.56 * (eGFRabs/83.0)^{0.621} * 1.15^{disease status}; V1 = 7.92 * (body weight/74.1)^{0.789} * 1.36^{disease status}; V2 = 5.41 * (body weight/74.1)^{0.673}

^c CL = 4.23 * (CrCL/90.0)^{0.653} * 1.26^{disease status}; V1 = 7.93 * (body weight/74.1)^{0.798} * 1.36^{disease status}; V2 = 5.41 * (body weight/74.1)^{0.698}

^d eGFRadj, eGFRabs, or CrCL for each model.

各腎機能マーカーを組み込んだ三つの最終モデルは、いずれも血漿中セフィデロコル濃度を良好に記述でき、精度良く PK パラメータを推定できた。各モデル間で、推定パラメータ数は同一であり、母集団パラメータ推定値、個体間変動、及び個体内変動は同程度であった。

CrCL を組み込んだ最終モデルの OBJ が最も小さかったことから、以降の解析及び考察では本モデルを用いた。CrCL を組み込んだ最終モデルでは、ベースモデルと比較して、各 PK パラメータの個体間変動の減少が認められた(CLは48.8%から31.8%, V1は56.1%から45.8%, V2は42.8%から38.2%に変化)。最終モデルの推定値から、感染患者の CL 及び V1 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。CrCL を組み込んだ最終モデルの pcVPC を図 2 に示す。病態及び腎機能群別の予測濃度推移の中央値は偏りなく実測データを良好に捉えていることが示唆された。ただし、非感染者の予測区間は、実測データの分布より大きかった。

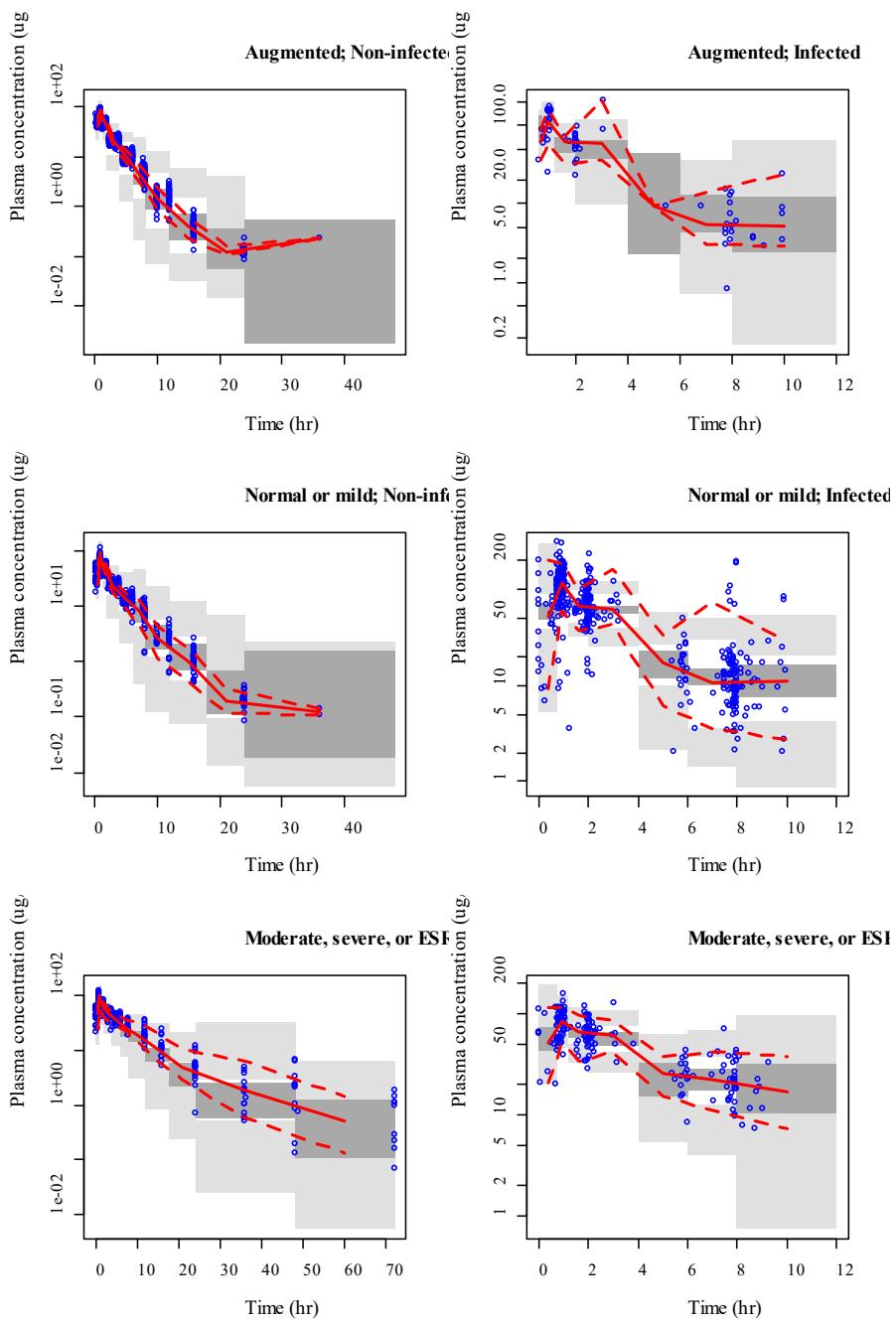


図 2 CrCL を組み込んだ最終モデルの pcVPC プロット (Ref 5 から引用)

The results for 200 simulations are shown, and data are presented on a semilogarithmic scale. Renal function groups defined by CrCL were as follows; augmented renal function: CrCL \geq 120 mL/min, normal renal function or mild renal impairment: CrCL 60 to $<$ 120 mL/min, moderate or severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD), CrCL 5 to $<$ 60 mL/min. Non-infected: subjects without infection, Infected: patients with infection, Time: time after the previous dose. Solid lines: observed median, dashed lines: observed 2.5th and 97.5th percentiles, dark gray shaded areas: model-predicted 95% confidence interval (CI) of the median, light gray shaded areas: model-predicted 95% CIs of the 2.5th and 97.5th percentiles.

3.4.2 PK パラメータに対する被験者背景因子の影響検討

CrCL を組み込んだ最終モデルを用いた経験的ベイズ推定により、各被験者の CL 及び V1 の事後推定値を算出した。腎機能群別の CL 推定値を図 3 に、体重群別の V1 推定値を図 4 に示す。

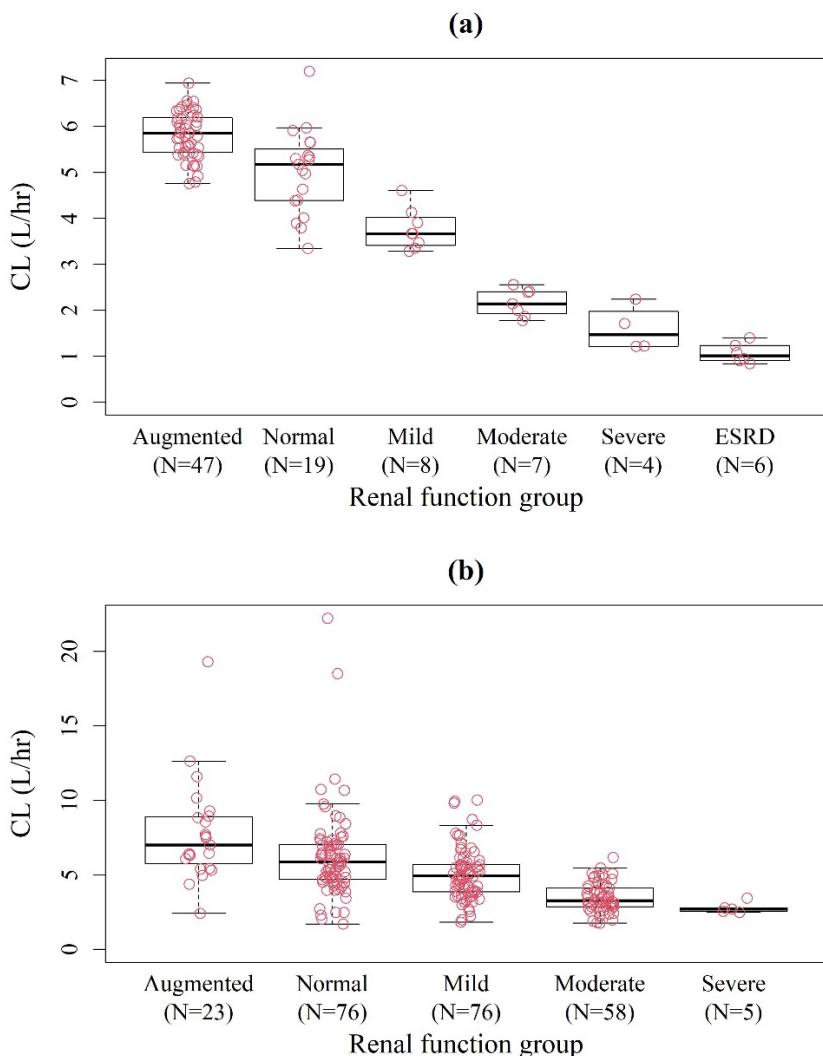


図 3 非感染者 (a) 及び感染者 (b) の腎機能群別の CL 推定値の箱ひげ図 (Ref 5 から改編)

The final model with CrCL was used to estimate individual parameters. Renal function groups defined by CrCL were as follows; augmented renal function: CrCL \geq 120 mL/min, normal renal function: CrCL 90 to $<$ 120 mL/min, mild renal impairment: CrCL 60 to $<$ 90 mL/min, moderate renal impairment, CrCL 30 to $<$ 60 mL/min, severe renal impairment: CrCL 15 to $<$ 30 mL/min, end-stage renal disease (ESRD): CrCL 5 to $<$ 15 mL/min. Circle: post hoc estimates of parameters for individual subjects. Thick center lines: medians, top and bottom lines of the boxes: first and third quartiles (interquartile range), whiskers: the most extreme data within 1.5 times the interquartile range, circles.

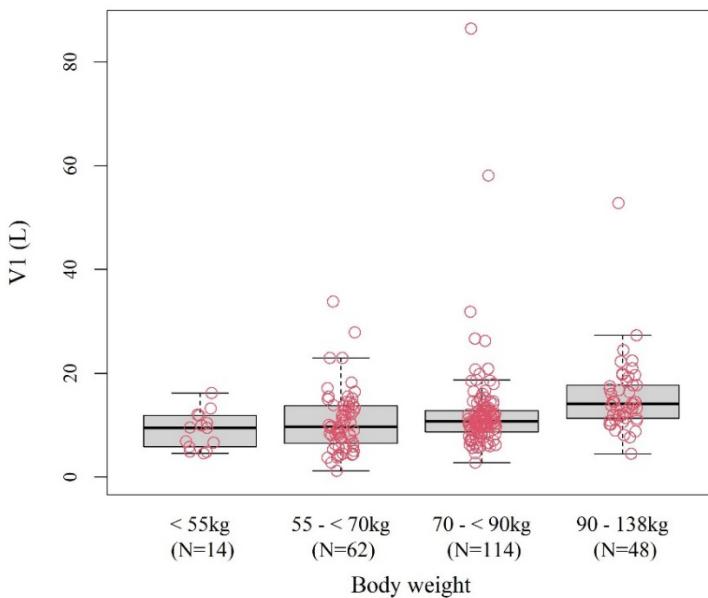


図 4 感染患者の体重群別の V1 推定値の箱ひげ図 (Ref 5 から改編)

The final model with CrCL was used to estimate individual parameters. Circle: post hoc estimates of parameters for individual subjects. Thick center lines: medians, top and bottom lines of the boxes: first and third quartiles (interquartile range), whiskers: the most extreme data within 1.5 times the interquartile range, circles.

図 3 より、腎機能の低下に伴いセフィデロコルの CL が低下することが示された。図 4 では、セフィデロコルの V1 が体重にわずかに依存していることが示唆され、これは構築した母集団薬物動態モデルにおいて体重が V1 の有意な共変量であったことと一致する。

感染患者における用法用量別の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の事後推定値を表 4 に示す。

1 日あたりの AUC は、用法用量間で同程度であった。

表 4 第 2 相試験感染患者の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の事後推定値 (Ref 5 から改編)

Dose regimen	N	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Daily AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
2 g q8h	139	138 (29.5-460)	1184 (270.0-3562)
1.5 g q8h	26	134 (79.0-292)	1186 (588.2-2505)
1 g q8h	22	87.5 (57.0-161)	1108 (588.4-1719)
1.5 g q6h	8	102 (73.8-138)	862.0 (525.2-1227)
1 g q6h	40	79.9 (30.7-122)	1026 (316.4-1686)
0.75 g q6h	3	69.3 (67.3-72.6)	1003 (872.9-1181)

q8h: every 8 hours, q6h: every 6 hours.

Mean (range).

The final model with CrCL was used to calculate the individual parameters for the patients with infection. The dose regimen was tested in the phase 2 APEKS-cUTI study.

3.4.3 第2相試験の感染患者における% $fT_{>MIC}$

第2相試験の患者から分離されたグラム陰性尿路感染菌の MIC の範囲は 0.004~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、90%の菌株に有効な MIC 濃度は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。% $fT_{>MIC}$ は、ほとんどの患者で 100% であった（表5）。

表5 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% $fT_{>MIC}$

Dose group	N	% $fT_{>MIC}$
2 g q8h	107	99.6 (78.1-100)
1.5 g q8h	23	100 (100-100)
1 g q8h	18	100 (100-100)
1.5 g q6h	5	100 (100-100)
1 g q6h	33	100 (100-100)
0.75 g q6h	3	100 (100-100)

q8h: every 8 hours, q6h: every 6 hours, % $fT_{>MIC}$: fraction of time for which free drug concentration in plasma exceeds minimum inhibitory concentration over dosing interval. Mean (range).

The final model with CrCL was used to calculate the individual parameters for the patients with infection. The dose regimen was tested in the phase 2 APEKS-cUTI study.

3.5 考察

異なる腎機能マーカー（eGFRadj, eGFRabs, 及び CrCL）を用いて、血漿中セフィデロコル濃度データに基づき三種類の母集団薬物動態モデルを構築した。いずれの最終モデルも血漿中セフィデロコル濃度を良好に記述できたことから、いずれの腎機能マーカーもセフィデロコルの用量調節に利用できることが示唆された。CrCL を組み込んだ最終モデルは OBJ が最も小さかったが、各腎機能マーカーを組み込んだモデル間の推定値は同程度であったことから（表3），予測性能に臨床的に意義のある差はないと考えられる。図2では、非感染者の予測区間は実測データの分布より大きかった。これは、感染患者の血漿中濃度が限定的であり（患者一人あたり3点），感染患者のデータも含めて推定された個体間変動が非感染者の個体間変動より大きかったことを示唆している。

各最終モデルでは、共変量として体重が組み込まれた。しかしながら、図4に示すように、各被験者の V1 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られる。

さらに、CrCL を組み込んだ最終モデルでは、感染患者の CL 及び V1 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。これらの結果は、非経口セファロスルピリンであるセフトロザンの複雑性尿路感染症患者における報告（感染患者のクリアランス及び分布容積

は非感染者より 21% 高かった) ²⁵ と一致している。

第 2 相試験において $\%T_{\geq MIC}$ はほとんどの患者で 100% であった。動物感染モデルにおいて殺菌効果を得るために必要なセフィデロコルの $\%T_{\geq MIC}$ の平均値は 67%~76% であったこと ^{8,11}、ならびに他のセファロスポリン系薬剤であるセフタジジムは 50% $T_{\geq MIC}$ を指標としていることからも ³²、本試験の用法用量で得られたセフィデロコルの血漿中濃度は、原因菌の MIC に対して十分に高い曝露を確保できたことが示唆された。さらに、本試験で得られた 8 人の患者の平均尿中セフィデロコル濃度は、投与開始 2 時間後で 2710 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (範囲 953~5520 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、投与開始 6 時間後で 1520 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (範囲 336~4220 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であり、尿中セフィデロコル濃度も MIC 値よりはるかに高いことが確認された。安全性の観点では、第 2 相試験においてセフィデロコル群で 9%、イミペネム/シラスタチン合剤群で 11% の患者で副作用が報告された ¹¹。セフィデロコル群の主な副作用は、下痢及び γ -グルタミルトランスフェラーゼの増加であった。イミペネム/シラスタチン合剤群の主な副作用は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、下痢、及び頭痛であった。対照群と比較して、セフィデロコルの安全性に大きな懸念は認められなかった。以上より、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。

図 3 (b) に示すように、感染患者のうち 23 人は腎機能が亢進しており (CrCL 120 mL/min 以上)、セフィデロコルの CL は腎機能正常患者 (CrCL 90~120 mL/min) より高かった。先行研究のモンテカルロシミュレーションでは、腎機能亢進を伴う被験者が十分な $\%T_{\geq MIC}$ を達成するには、より頻回な投与 (6 時間間隔) が有益であることが示唆されている ¹⁴。表 5 で示すように、本試験では 2 g を 8 時間間隔で投与するレジメンでも高い $\%T_{\geq MIC}$ を達成できたが、セフィデロコルの対象患者に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 ^{26,27}、次相以降の患者対象試験では腎機能亢進患者の投与間隔を短縮することで MIC がより高い菌株に対して十分な曝露を得ることが求められる。

4. 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データを用いた母集団薬物動態解析⁶

4.1 背景と目的

本検討の目的は、セフィデロコルの第3相試験（CREDIBLE-CR 試験 [試験識別番号 NCT02714595]²⁸ 及び APEKS-NP 試験 [試験識別番号 NCT03032380]²⁹）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、様々な感染部位を有する患者の薬物動態の特徴を把握することである。また、各患者の原因菌の MIC に対する % $fT_{\geq MIC}$ を算出し、本試験で用いた用法用量で十分な曝露が得られたか評価する。% $fT_{\geq MIC}$ と細菌学的効果、臨床学的効果、及び生存状態との関係を検討するため、PK/PD 解析を実施する。さらに、シミュレーションに基づき 75% $fT_{\geq MIC}$ 及び 100% $fT_{\geq MIC}$ に対する PTA を算出し、腎機能に基づいて調節されたセフィデロコルの用法用量の適切性を評価する。動物感染モデルにおいて殺菌効果を得るために必要な % $fT_{\geq MIC}$ の平均値は 67%～76% であったことから^{8,11}、PTA の計算では 75% $fT_{\geq MIC}$ を目標値に設定する。さらに、動物感染モデルにおける % $fT_{\geq MIC}$ のばらつきも考慮し、極めて保守的な目標値として 100% $fT_{\geq MIC}$ を設定した場合の PTA も算出する。

CREDIBLE-CR 試験は、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染による肺炎患者、血流感染症/敗血症患者、または複雑性尿路感染症患者を対象とし、セフィデロコルの有効性及び安全性について既存薬を用いた最善の治療法（best available therapy, BAT）と比較する非盲検ランダム化試験であった。セフィデロコル群と最善の治療法群の細菌学的及び臨床学的転帰は同等であった。APEKS-NP 試験は、グラム陰性菌感染による肺炎患者を対象とし、セフィデロコルの有効性及び安全性をメロペネムと比較する二重盲検ランダム化試験であった。APEKS-NP 試験に登録された肺炎患者には、院内肺炎（hospital-acquired pneumonia, HAP）、人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia, VAP）、及び医療ケア関連肺炎（healthcare-associated pneumonia, HCAP）が含まれた。本試験でセフィデロコル群のメロペネム群に対する非劣性が示された。

第3相試験で用いられた用法用量を表6に示す。重度感染患者ではしばしば腎機能亢進が認められ、第2相試験でも約 10% の患者で認められたことから（図3）、先行研究結果も踏まえ¹⁴、CrCL が 120 以上の腎機能亢進患者には投与間隔を短縮することで MIC に対して高い曝露を確保するために 2 g を 6 時間間隔で投与した。

表 6 第 3 相試験の用法用量

Renal function	eGFRadj and CrCL	Dose regimen*
Augmented renal function	eGFRadj \geq 90 mL/min/1.73 m ² and CrCL \geq 120 mL/min	2g q6h
Normal renal function	eGFRadj \geq 90 mL/min/1.73 m ² and CrCL < 120 mL/min	2g q8h
Mild renal impairment	eGFRadj 60 to < 90 mL/min/1.73 m ²	2g q8h
Moderate renal impairment	eGFRadj 30 to < 60 mL/min/1.73 m ²	1.5g q8h
Severe renal impairment	eGFRadj 15 to < 30 mL/min/1.73 m ²	1g q8h
ESRD	eGFRadj < 15 mL/min/1.73 m ²	0.75g q12h

CrCL = creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation, eGFRadj = body-surface-area-adjusted estimated glomerular filtration rate, ESRD: end-stage renal disease, q6h: every 6 hours, q8h: every 8 hours, q12h: every 12 hours.

* 3-hr infusion.

4.2 解析データ

第 3 相 CREDIBLE-CR 試験で得られた肺炎患者、血流感染症/敗血症患者、または複雑性尿路感染症患者 72 人、第 3 相 APEKS-NP 試験で得られた肺炎患者 115 人、及び 3.2 項で記載した 329 人を含めた合計 516 人の血漿中セフィデロコル濃度データ 3427 点を用いて母集団解析を実施した。第 3 相試験で血液透析を受けた 32 人の血漿中濃度データは本解析から除外した。

母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 7 に示す。

表 7 被験者背景 (第 1, 2, 及び 3 相試験の解析対象集団) (Ref 6 から改編)

	Phase 1 studies (N = 91)	Phase 2 APEKS-cUTI study (N = 238)	Phase 3 APEKS-NP study (N = 115)	Phase 3 CREDIBLE-CR study (N = 72)
Body weight (kg)	68.4 (45.1 - 124.1)	76.4 (46.3 - 138.0)	72.0 (28.9 - 130.0)	68.4 (25.0 - 156.0)
Age (years)	36.0 (20 - 74)	65.0 (18 - 93)	68.0 (18 - 91)	67.5 (21 - 92)
eGFRadj (mL/min/1.73 m ²)	99.0 (4 - 146)	72.0 (14 - 142)	72.0 (6 - 225)	82.0 (15 - 507)
eGFRabs (mL/min)	99.0 (5 - 144)	78.0 (16 - 148)	76.0 (4 - 283)	81.0 (13 - 533) ^d
CrCL (mL/min)	121.0 (7 - 185)	83.0 (25 - 186)	69.0 (5 - 306)	73.0 (10 - 540)
Albumin (g/dL)	4.2 (3.1 - 4.8)	4.2 (2.5 - 5.3)	3.0 (1.2 - 4.5) ^b	2.7 (1.6 - 4.8) ^e
Aspartate aminotransferase (U/L)	18.0 (10 - 45)	18.0 (6 - 101)	27.6 (3 - 139) ^c	36.0 (10 - 367) ^f
Alanine aminotransferase (U/L)	18.0 (5 - 51)	15.0 (4 - 111)	26.4 (4 - 116) ^c	26.5 (6 - 153)
Total bilirubin (mg/dL)	0.78 (0.20 - 2.00)	0.53 (0.19 - 2.88)	0.64 (0.10 - 2.26) ^c	0.56 (0.15 - 15.20) ^f
Sex (male : female) ^a	75 (82.4%) : 16 (17.6%)	108 (45.4%) : 130 (54.6%)	78 (67.8%) : 37 (32.2%)	48 (66.7%) : 24 (33.3%)
Race (White : non-White) ^a	23 (25.3%) : 68 (74.7%)	230 (96.6%) : 8 (3.4%)	78 (67.8%) : 37 (32.2%)	42 (58.3%) : 30 (41.7%)
(Asian : White : Black : Native : the others) ^a	49 (53.9%): 23 (25.3%): 17 (18.7%) : 1 (1.1%): 1 (1.1%)	7 (2.9%): 230 (96.6%): 0 (0.0%) : 0 (0.0%): 1 (0.4%)	36 (31.3%): 78 (67.8%): 0 (0.0%) : 0 (0.0%): 1 (0.9%)	22 (30.6%): 42 (58.3%): 0 (0.0%) : 0 (0.0%): 8 (11.1%)
Infection site (pneumonia: BSI/sepsis : cUTI : no infection) ^a	0 (0.0%) : 0 (0.0%) : 0 (0.0%): 91 (100.0%)	0 (0.0%) : 0 (0.0%) : 238 (100.0%): 0 (0.0%)	115 (100.0%) : 0 (0.0%) : 0 (0.0%): 0 (0.0%)	31 (43.1%) : 20 (27.8%) : 21 (29.2%): 0 (0.0%)

Black = Black or African American; CrCL = creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation; eGFRabs = absolute estimated glomerular filtration rate;

eGFRadj = body-surface-area-adjusted estimated glomerular filtration rate; Native = native American or Alaska native.

Median (range).

^a Number of subjects (percentage of all subjects). ^b N = 112. ^c N = 113. ^d N = 71. ^e N = 69. ^f N = 68.

4.3 解析手法

4.3.1 母集団薬物動態解析

本解析の構造モデルは、複雑性尿路感染症患者データを含む母集団薬物動態モデル（3.3.1 項）と同じ 3 コンパートメントモデルを検討した。個体間変動の誤差モデルには指数誤差モデル（3.3.1 項、式 4）、個体内変動の誤差モデルには比例誤差モデル及び混合誤差モデル（3.3.1 項、式 5 及び 6）を検討した。

ベースモデルを構築後、セフィデロコルの薬物動態に対する被験者背景の影響を検討して共変量モデルを構築した。複雑性尿路感染症患者データを含む母集団薬物動態モデルでは、CrCL を組み込んだモデルの OBJ が最も小さかったことから、本解析でも CrCL を CL の共変量として組み込んだ。CL と CrCL の関係を視覚的に評価し、本解析では指数モデルのほかに、区分線形モデル及び混合モデル（指数モデルと線形モデルの組み合わせ）を検討した。OBJ が最も小さい混合モデルが選択されたが、CrCL が 150 mL/min を超える場合の CL と CrCL の傾きは非常に小さかった（0.0001）。したがって、CrCL が 120, 150, または 180 mL/min 以上の場合に CL が一定であると仮定した場合のモデルを追加検討し、OBJ に基づきカットオフ値を 150 mL/min としたモデルが選択された。

次に、これまでの解析と同様、本解析でも CL, V1, Q2, 及び V2 に対する体重の影響を検討した。CrCL 及び体重をベースモデルに組み込んだ後、他の共変量の影響をさらに検討した。CL の共変量として年齢、性別、ALB, AST, ALT, 総ビリルビン、人種、感染部位（非感染、第 3 相試験における肺炎感染 [HAP/VAP/HCAP]、血流感染/敗血症、CREDIBLE-CR 試験での複雑性尿路感染、APEKS-cUTI 試験での複雑性尿路感染または急性単純性腎孟腎炎）、及び人工呼吸器の使用有無（PK 採血中）、V1 の共変量として年齢、性別、ALB、人種、感染部位、及び人工呼吸器の使用有無を検討した。連続共変量は指数モデルを用いて、カテゴリカル共変量は乗算モデルを用いて検討した（3.3.1 項、式 7 及び 8）。カイ二乗検定で p 値が < 0.01、すなわち ΔOBJ が 6.64 以上である共変量を全て組み込み、フルモデルを構築した。さらに、推論評価法及びステップワイズ変数減少法を用いて、モデルの改良を検討した。推論評価法では、共変量の値が変化した際にどれほどパラメータ推定値に影響を与えるか検討するため、推定値と標準誤差に基づいて被験者背景の中央値に対する最大または最小値における PK パラメータの比と 95% 信頼区間を計算し、臨床的に有意でない範囲である 0.80～1.25 と比較した。ステップワイズ変数減少法では、カイ二乗検定で p 値が < 0.001、すなわち ΔOBJ が 10.83 以下である共変量を削除して最終モデルを構築した。

構築した最終モデルは、pcVPC²¹ に基づき、モデル予測値と実測値の適合度を視覚的に評価した。さらに、モデルの頑健性をブートストラップ法³⁰を用いて評価した。解析に用いた実測データセットから被験者単位でランダムに復元抽出した 300 個のブートストラップデータ

タセットを作成し、最終モデルを用いてパラメータ推定を繰り返し実施した。ブートストラップ推定値の中央値および95%信頼区間と最終モデルのパラメータ推定値を比較した。

4.3.2 PKパラメータの事後推定値及び% $fT_{>MIC}$ の算出

構築した最終モデルを用いた経験的ベイズ推定により、感染患者の C_{max} 及びAUCの事後推定値を算出した。第3相試験で用いられた用法用量を使用した(表6)。1日あたりのAUCは用量をCLで除して算出し、 C_{max} は0.25時間ごとにシミュレーションした定常状態の血漿中濃度に基づき算出した。

また、各患者でベースライン時に検出された原因菌のMICに対する% $fT_{>MIC}$ を算出した。0.25時間ごとにシミュレーションした定常状態の血漿中濃度に、in vitro試験で算出された非結合型分率0.422²⁴を乗じた値を用いて算出した。

4.3.3 PK/PD解析

PK/PD解析は、MIC値及びセフィデロコル投与後の細菌学的効果または臨床効果データを有する患者、すなわちCREDIBLE-CR試験の患者60人、APEKS-NP試験の患者97人のデータを用いて実施した。CREDIBLE-CR試験及びAPEKS-NP試験においてベースライン時に分離された細菌数は、それぞれ77個及び122個であり、約30%の患者は2種類以上の細菌に感染していた。

治癒判定時(投与終了7日後)の細菌学的効果及び臨床効果と% $fT_{>MIC}$ の関係、及び治療開始から28日後の生存状態と% $fT_{>MIC}$ の関係を検討した。細菌学的効果の「消失」、臨床効果の「有効」、生存状態の「生存」のデータを陽性転帰として扱った。細菌学的効果の「不变」及び「判定不能」、臨床効果の「無効」及び「判定不能」、生存状態の「死亡」のデータは陰性転帰として扱った。同一患者で複数の細菌が検出された場合は、細菌学的効果の検討には各細菌のMICを使用し、臨床効果及び生存状態の検討には最も高いMICを使用した。

4.3.4 モンテカルロシミュレーションによるPTA算出

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75% $fT_{>MIC}$ 及び100% $fT_{>MIC}$ のPTAを算出するためにモンテカルロシミュレーションを実施した。複雑性尿路感染症患者については、CREDIBLE-CR試験の複雑性尿路感染症患者に対して推定されたパラメータ値を用いた。母集団薬物動態モデルで有意な共変量であったCrCL、体重、及びALBは変動係数30%の対数正規分布を仮定し、感染部位(肺炎、血流感染症/敗血症、複雑性尿路感染症)ごとに1000人の仮想患者を発生させた。MICの範囲は0.25~16μg/mLとし、用法用量は、表8の通り設定した。本用法用量は、3章及び4章の解析結果をもとに設定し

たものである。腎機能マーカーのうち CrCL が最もセフィデロコルの CL に影響を与える共変量であり、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とした(表 9)。また、母集団薬物動態解析では体重、感染部位、及び ALB が共変量として最終モデルに組み込まれたが、それら共変量がセフィデロコルの曝露に与える影響は軽微であったことから(図 4、図 6、及び表 10)、腎機能以外の背景因子に基づく用量調節は不要であると判断した。

表 8 PTA 算出シミュレーション用の用法用量 (承認用法用量)

Renal function	CrCL	Dose regimen*
Augmented renal function	CrCL \geq 120 mL/min	2g q6h
Normal renal function	CrCL 90 to < 120 mL/min	2g q8h
Mild renal impairment	CrCL 60 to < 90 mL/min	2g q8h
Moderate renal impairment	CrCL 30 to < 60 mL/min	1.5g q8h
Severe renal impairment	CrCL 15 to < 30 mL/min	1g q8h
ESRD	CrCL 5 to < 15 mL/min	0.75g q12h

CrCL = creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation, ESRD: end-stage renal disease, q6h: every 6 hours, q8h: every 8 hours, q12h: every 12 hours.

* 3-hr infusion.

PTA は感染部位及び腎機能群ごとに算出した。さらに、第 3 相試験における CrCL の分布 (CrCL \geq 120 mL/min : 20.3%, CrCL 90~120 mL/min : 15.0%, CrCL 60~90 mL/min : 24.6%, CrCL 30~60 mL/min : 32.6%, CrCL 15~30 mL/min : 4.8%, CrCL 5~15 mL/min : 2.7%) に基づき、各腎機能群の患者割合を重み付けすることで統合 PTA も算出した。

4.4 解析結果

4.4.1 感染患者データに基づく母集団薬物動態モデルの構築

血漿中セフィデロコル濃度は、個体内変動の誤差モデルとして比例誤差モデルを用いた 3 コンパートメントモデルで良好に記述できた。3 章で構築した母集団薬物動態モデルの共変量である CrCL 及び体重の影響を最初に検討し、どちらも有意な共変量としてベースモデルに組み込まれた。CL, V1, 及び V2 の個体間変動パラメータ η 間に相関が認められたことから、共分散パラメータを検討した結果、有意なモデル改善が認められた (ΔOBJ : -70.622)。さらに他の共変量の影響を検討したところ、フルモデルには多くの共変量が組み込まれた (CL に CrCL, ALB, AST, 人種, 感染部位, V1 に体重, 年齢, ALB, 感染部位, V2 に体重)。モデルの最適化に向けて、推定値が小さく %RSE が大きい共変量についてフルモデルからの削除を検討した。その結果、CL に対する ALB, AST, 及び人種の影響, V1 に対する年齢の

影響は、モデルから削除しても OBJ の変化が小さいことが示された。また、感染部位ごとに ALB 値の差が認められたことから、V1 に対する各感染部位と ALB の影響を分離できない可能性が示唆された。そのため、V1 に対する感染部位の影響は“感染”の影響としてモデルに組み込んだ（パラメータ数は 4 つ減少）。これらフルモデルからの共変量の削除は、いずれも Δ OBJ が 10.83 以下であり、モデルに与える影響は小さかった。

最終モデルでは、CL に CrCL 及び感染部位の影響、分布容積（V1 及び V2）に体重の影響、V1 に ALB 濃度及び感染の影響が組み込まれた。最終モデルのパラメータ推定値を表 9 に示す。図 5 に示す pcVPC プロットから、臨床試験及び腎機能群別の予測濃度推移が実測データの中央値及びばらつきを精度よく捉えていることが示唆された。最終モデルのパラメータ推定値はブートストラップ推定値の中央値とほぼ同様であり（表 9），モデルの頑健性が示された。

複雑性尿路感染症患者データを用いた母集団薬物動態解析と同様、最も有意な共変量は CL に対する CrCL であった。CrCL が 150 mL/min までは指数モデルに従って CL は増加し、CrCL が 150 mL/min を上回ると CL は一定であると仮定したモデルが OBJ 及び視覚的評価に基づき選択された。ALB と V1 の間には負の相関が認められた。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（第 3 相 CREDIBLE-CR 試験）の CL は、非感染者の CL と同程度であったが、第 2 相 APEKS-cUTI 試験の複雑性尿路感染症患者または急性単純性腎盂腎炎患者の CL は非感染者より 27% 高かった。感染患者の V1 は、感染部位に関わらず非感染者より 39% 高いことが示唆された。

表 9 最終モデルのパラメータ推定値 (Ref 6 から改編)

Pharmacokinetic parameters	Units	Final model ^a		Bootstrap estimates	
		Estimates	%RSE	Median	95% CI
CL	(L/hr)	4.04	1.8	4.04	3.89 - 4.20
V1	(L)	7.78	5.2	7.93	7.07 - 8.85
Q2	(L/hr)	6.19	5.7	5.97	4.57 - 7.24
V2	(L)	5.77	3.2	5.68	5.02 - 6.15
Q3	(L/hr)	0.127	14.1	0.119	0.0792 - 0.228
V3	(L)	0.798	6.4	0.772	0.621 - 1.09
Effect of CrCL on CL (CrCL cut-off value of 150 mL/min)		0.682	4.0	0.681	0.626 - 0.735
Effect of body weight on V1 and V2		0.58	12.2	0.571	0.433 - 0.725
Effect of infection with pneumonia on CL		0.981	4.1	0.978	0.893 - 1.07
Effect of infection with BSI/sepsis on CL		1.08	10.4	1.07	0.894 - 1.37
Effect of infection with cUTI in CREDIBLE-CR study on CL		0.872	6.4	0.869	0.769 - 1.01
Effect of infection with cUTI/AUP in APEKS-cUTI study on CL		1.27	3.1	1.27	1.20 - 1.35
Effect of albumin concentration on V1		-0.617	10.9	-0.624	-0.985 - -0.244
Effect of infection on V1		1.39	6.7	1.36	1.22 - 1.54
Inter-individual variability (CV%) [sh_np]					
CL	%	37.5 [3.6]	10.4	37.0	32.9 - 40.7
V1	%	56.9 [13.6]	19.8	57.9	45.3 - 71.0
V2	%	33.6 [18.2]	35.0	35.5	19.7 - 50.2
Covariance between CL and V1		0.0886	29.1	0.0807	0.0338 - 0.146
Covariance between CL and V2		0.0792	33.2	0.0767	0.0187 - 0.140
Covariance between V1 and V2		0.150	27.3	0.115	-0.093 - 0.218
Intra-individual variability (CV%) [sh_ε]					
Proportional residual error	%	20.5 [13.2]	5.1	20.3	18.5 - 22.5

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis, BSI: bloodstream infection, cUTI: complicated urinary tract infection, CV: coefficient of variation; sh_np: shrinkage in the standard deviation of inter-individual variability parameters η ; sh_ε: shrinkage in the standard deviation of intra-individual variability parameters ϵ ; %RSE: relative standard error in percent.

^a CrCL < 150 mL/min; CL = $4.04 \times (\text{CrCL}/83.0)^{0.682} \times (0.981 \text{ for patients with pneumonia}) \times (1.08 \text{ for patients with BSI/sepsis})$
 $\times (0.872 \text{ for patients with cUTI in CREDIBLE-CR study}) \times (1.27 \text{ for patients with cUTI/AUP in APEKS-cUTI study})$

CrCL ≥ 150mL/min; CL = $4.04 \times (150/83.0)^{0.682} \times (0.981 \text{ for patients with pneumonia}) \times (1.08 \text{ for patients with BSI/sepsis})$
 $\times (0.872 \text{ for patients with cUTI in CREDIBLE-CR study}) \times (1.27 \text{ for patients with cUTI/AUP in APEKS-cUTI study})$

V1 = $7.78 \times (\text{body weight}/72.6)^{0.580} \times (\text{albumin}/3.9)^{-0.617} \times (1.39 \text{ for patients with infection})$

V2 = $5.77 \times (\text{body weight}/72.6)^{0.580}$

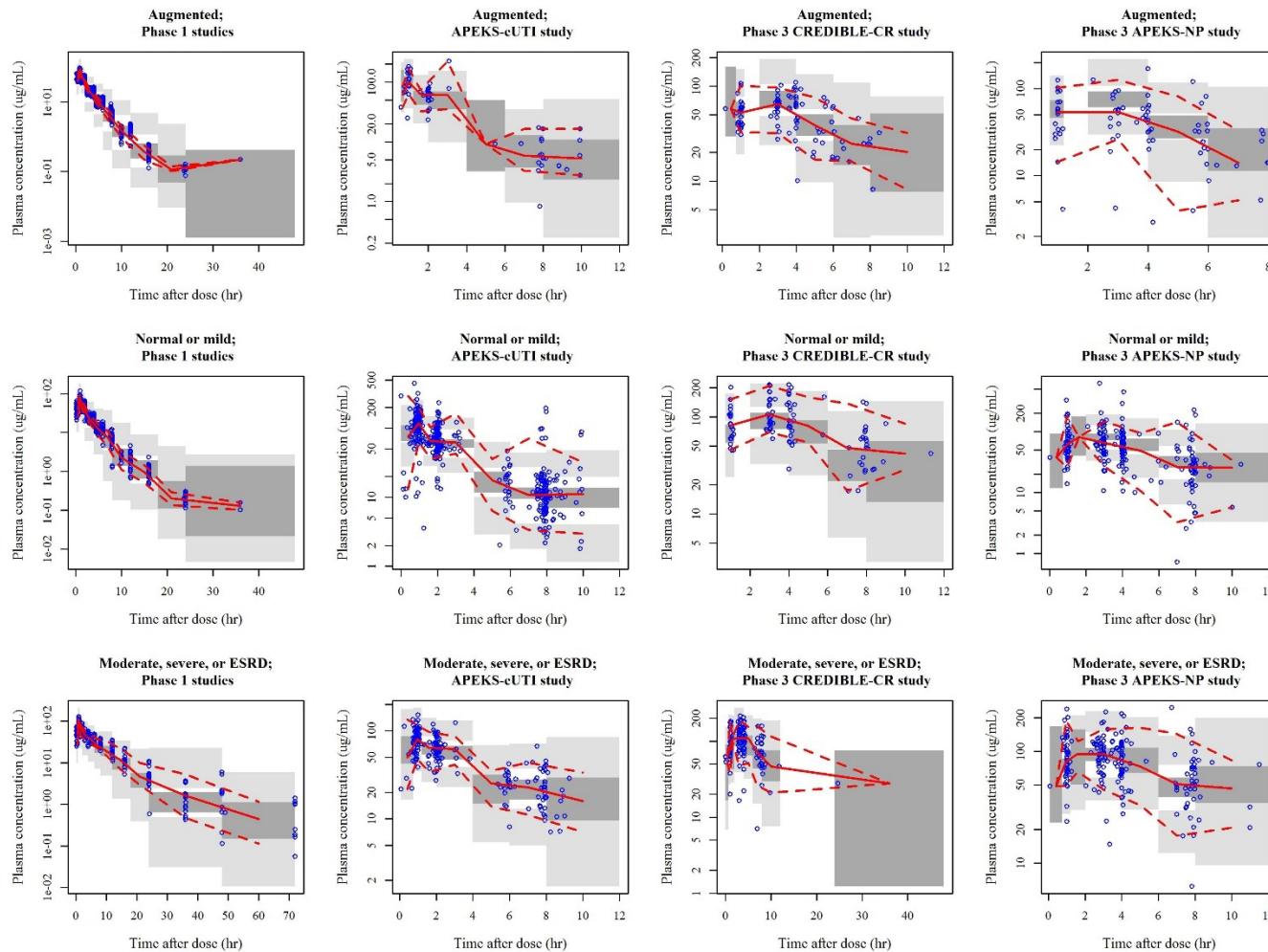


図 5 臨床試験及び腎機能群別の最終モデルの pcVPC プロット (Ref 6 から引用)

The results for 500 simulations are shown, and data are presented on a semilogarithmic scale. Renal function groups defined by CrCL were as follows; augmented renal function: CrCL ≥ 120 mL/min, normal renal function or mild renal impairment: CrCL 60 to < 120 mL/min, moderate or severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD), CrCL 5 to < 60 mL/min. Solid lines: observed median, dashed lines: observed 2.5th and 97.5th percentiles, dark gray shaded areas: model-predicted 95% confidence interval (CI) of the median, light gray shaded areas: model-predicted 95% CIs of the 2.5th and 97.5th percentiles.

4.4.2 PK パラメータに対する被験者背景因子の影響検討

感染患者の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の事後推定値を表 10 に示す。

表 10 感染患者の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の事後推定値

Subject Population	Background Data	Sub-population	N	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^a	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) ^a
Patients in phase 2 study	---	All (cUTI/AUP)	238	114 (41.5)	1062 (40.3)
Patients in phase 3	Infection	cUTI	21	106 (37.8)	1768 (42.5)
CREDIBLE-CR and		BSI/sepsis	20	85.4 (48.6)	1402 (55.9)
APEKS-NP studies		HAP/VAP/HCAP	146	99.7 (46.9)	1560 (53.0)
	Age	< 65 years old	76	86.7 (47.2)	1314 (51.6)
		65 to < 75 years old	61	101 (36.2)	1629 (40.2)
		75 to < 85 years old	40	111 (50.8)	1793 (56.5)
		≥ 85 years old	10	147 (37.3)	2656 (42.7)
	Body weight	< 55 kg	31	115 (37.2)	1826 (43.9)
		55 to < 70 kg	49	106 (48.3)	1695 (52.5)
		70 to < 90 kg	70	93.9 (45.4)	1467 (53.3)
		≥ 90 kg	37	86.8 (48.0)	1395 (52.9)
	Sex	Male	126	95.3 (48.3)	1493 (53.7)
		Female	61	106 (41.2)	1722 (47.9)
	Dose group	2g q6hr	34	81.8 (38.7)	1365 (47.3)
		2g q8hr	96	101 (51.6)	1494 (58.4)
		1.5g q8hr	37	115 (40.2)	1930 (41.9)
		1g q8hr	15	95.2 (30.1)	1778 (35.0)
		0.75g q12hr	5	79.3 (16.1)	1377 (17.7)
	Ventilation in patients	With	73	98.7 (48.9)	1591 (55.6)
	with HAP/VAP/HCAP	Without	73	101 (45.3)	1530 (50.6)
	Albumin	< 2.8 g/dL	81	97.0 (48.5)	1635 (55.2)
		≥ 2.8 g/dL	106	100 (44.7)	1512 (49.9)
		White	120	94.6 (45.5)	1475 (51.5)
		Phase 3 studies	Asian	112 (47.0)	1830 (51.8)
			Others	79.3 (31.7)	1244 (36.8)
		White	42	92.9 (46.9)	1560 (52.6)
	Race	CREDIBLE-CR study	Asian	124 (34.4)	1972 (44.0)
			Others	79.4 (34.0)	1239 (39.5)
		White	78	95.6 (45.1)	1431 (51.1)
		APEKS-NP study	Asian	105 (53.0)	1748 (56.4)
			Others	79.0	1284
		Phase 3 studies	Survival	96.7 (44.8)	1514 (49.4)
			Death	106 (50.9)	1739 (60.2)
	Vital status	CREDIBLE-CR study	Survival	92.5 (39.4)	1495 (42.5)
			Death	125 (52.2)	2130 (63.3)
		APEKS-NP study	Survival	99.3 (47.8)	1526 (53.6)
			Death	94.4 (46.9)	1511 (53.6)

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis, BSI: bloodstream infection, cUTI: complicated urinary tract infection, HAP: hospital-acquired pneumonia, HCAP: healthcare-associated pneumonia, VAP: ventilator-associated pneumonia.

^a Geometric mean (CV%)

感染部位別の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の事後推定値を図 6 (a) に示す。セフィデロコルの曝露は感染部位間で同程度であった。また、図 6 (b) に示すように、肺炎患者では人工呼吸器の有無に関わらず、セフィデロコルの曝露は同程度であった。

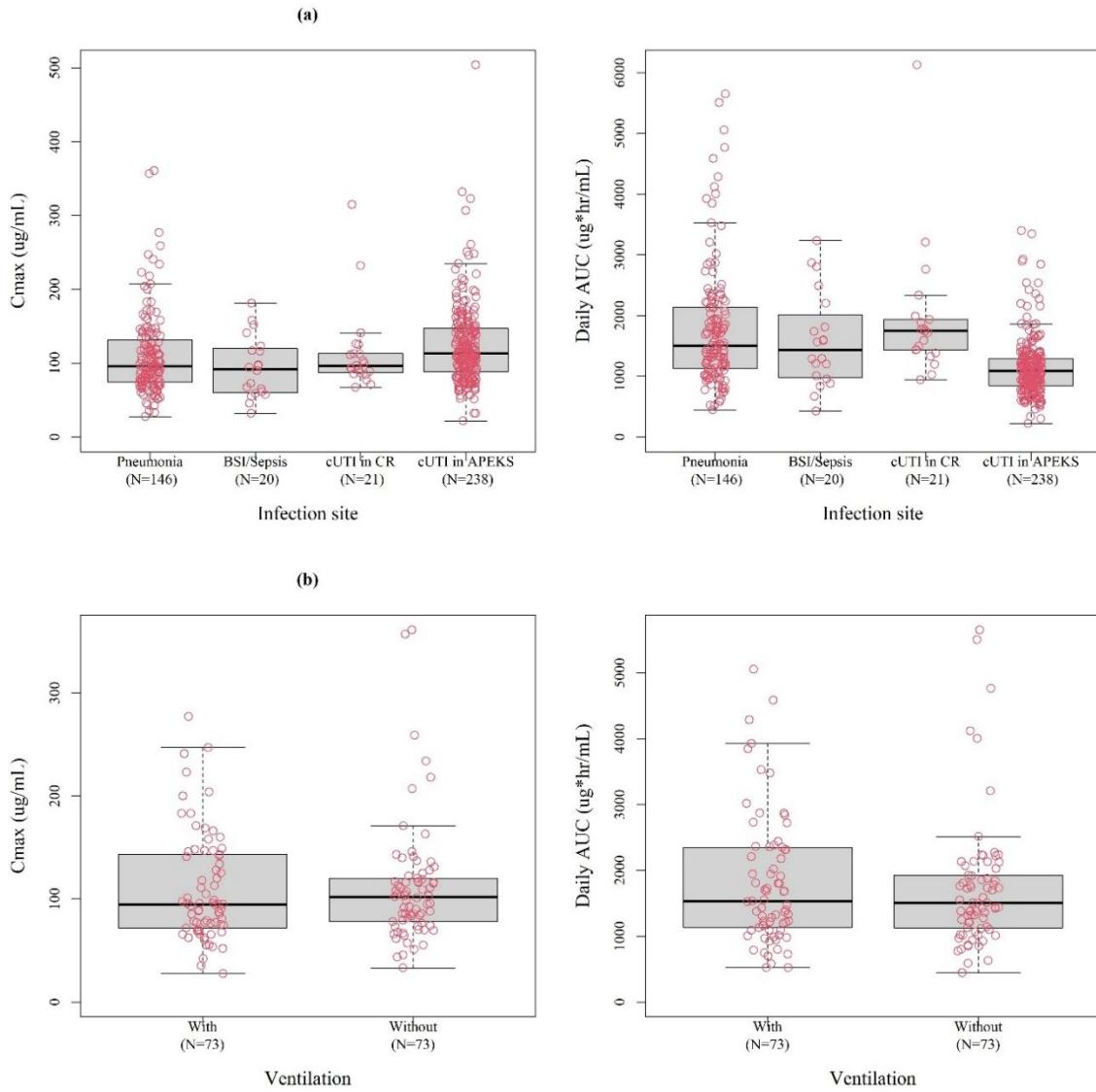


図 6 感染部位別 (a) 及び肺炎患者の人工呼吸器の有無別 (b) の C_{\max} 及び 1 日あたりの AUC 事後推定値の箱ひげ図 (Ref 6 から改編)

BSI: bloodstream infection, cUTI in CR: complicated urinary tract infection in CREDIBLE-CR study, cUTI in APEKS: complicated urinary tract infection in APEKS-cUTI study. Circle: post hoc estimates of parameters for individual subjects. Thick center lines: medians, top and bottom lines of the boxes: first and third quartiles (interquartile range), whiskers: the most extreme data within 1.5 times the interquartile range, circles.

4.4.3 PK/PD 解析

第3相試験の患者から分離されたグラム陰性菌のMICの範囲は、両試験とも0.03～64 µg/mLであり、90%の菌株に有効なMIC濃度は2 µg/mLであった。%fT_{>MIC}は、両試験の97%の患者で100%を達成した。細菌学的効果、臨床効果、及び生存状態と%fT_{>MIC}の関係を図7に示す。いずれにおいても明確なPK/PD関係は認められず、これはほとんどの患者で%fT_{>MIC}が100%であったためと考えられる。

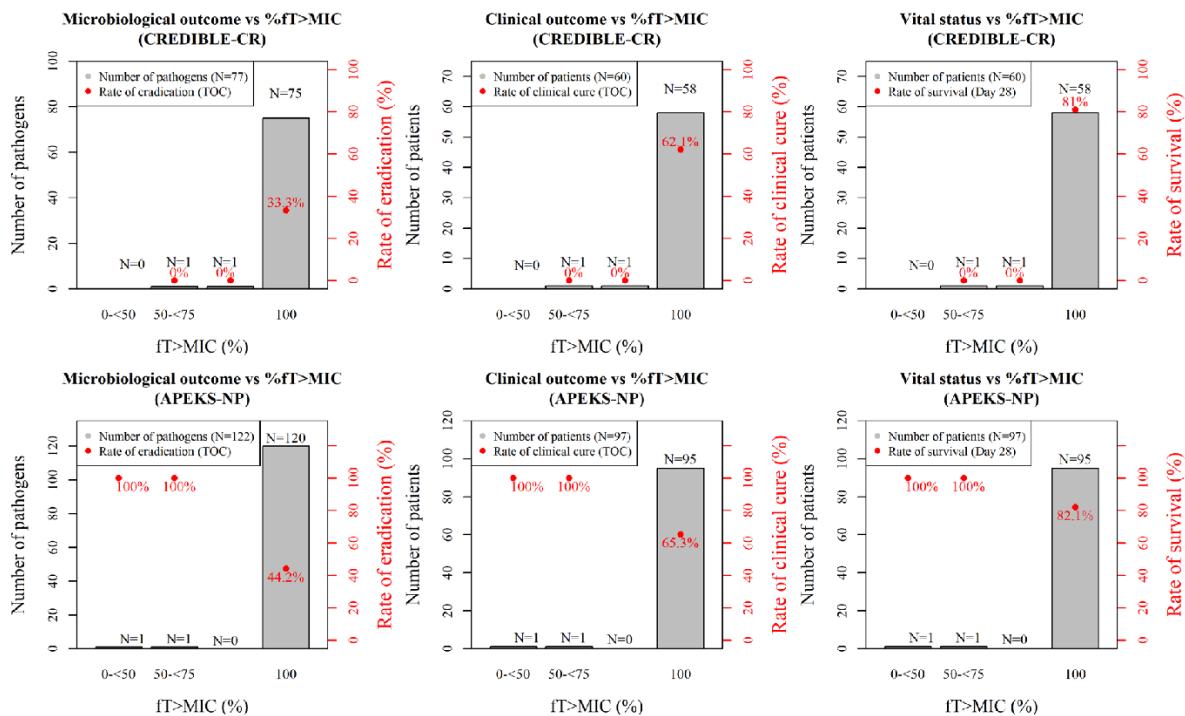


図7 細菌学的効果、臨床効果、及び生存状態と% $fT_{>MIC}$ の関係 (Ref 6から引用)

4.4.4 モンテカルロシミュレーションによるPTA

感染部位及び腎機能群別の75% $fT_{>MIC}$ 及び100% $fT_{>MIC}$ に対するPTAをそれぞれ表11及び表12に示す。感染部位や腎機能群に関わらず、75% $fT_{>MIC}$ のPTAはMIC 4 µg/mL以下に対して95%を上回った。血流感染症/敗血症患者の腎機能正常患者 (PTA 85.8%) を除き、100% $fT_{>MIC}$ のPTAもMIC 4 µg/mL以下に対して90%を上回った。患者のCrCL分布を考慮した統合PTAは、2014年から2016年の多国間サーベイランスのMIC分布³¹とともに図8に示す。75% $fT_{>MIC}$ の統合PTAはMIC 8 µg/mL以下に対して、100% $fT_{>MIC}$ の統合PTAはMIC 4 µg/mL以下に対して、感染部位に関わらず90%を上回った。

表 11 感染部位及び腎機能群別の 75% fT_{MIC} に対する PTA (Ref 6 から改編)

Renal function group	Dose regimens with 3-hr infusion	Probability of target attainment for 75% fT_{MIC}						
		MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
		0.25	0.5	1	2	4	8	16
Pneumonia patients								
Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	100	99.7	94.5	60.4
Normal renal function	2 g q8h	100	100	100	99.9	98.9	87.1	43.4
Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	100	100	99.8	97.0	69.7
Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.9	98.7	83.3
Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.9	90.7
ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	100	100	99.6	86.3
BSI/sepsis patients								
Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	100	99.4	91.3	49.6
Normal renal function	2 g q8h	100	100	100	99.9	97.3	80.6	32.6
Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	100	99.9	99.6	94.4	57.7
Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.9	98.0	74.8
Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.8	84.8
ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	100	100	99.2	79.2
cUTI patients								
Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	100	99.9	96.9	73.3
Normal renal function	2 g q8h	100	100	100	100	99.6	93.6	56.3
Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	100	100	99.8	98.4	81.2
Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	100	100	99.6	90.4
Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	100	100	100	95.9
ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	100	100	100	91.6

BSI: bloodstream infection, cUTI: complicated urinary tract infection.

Pharmacokinetics at steady state was assumed. Probability of target attainment is shown in percent (%). Shaded area indicates < 90%.

There were 1,000 simulated patients in each simulation scenario. Body weight was assumed to be log-normal distributed with mean of 72.6 kg and coefficient of variation (CV) of 30%. Albumin was assumed to be log-normal distributed with mean of 2.8 g/dL and CV of 30%.

Augmented renal function: CrCL > 120 mL/min (120 to < 150: 50%, ≥ 150 : 50%), normal renal function: 90 to < 120 mL/min, mild renal impairment: CrCL 60 to < 90 mL/min, moderate renal impairment, CrCL 30 to < 60 mL/min, severe renal impairment: CrCL 15 to < 30 mL/min, end-stage renal disease (ESRD): CrCL 5 to < 15 mL/min.

表 12 感染部位及び腎機能群別の 100% $fT_{\geq MIC}$ に対する PTA (Ref. 6 から改編)

Renal function group	Dose regimens with 3-hr infusion	Probability of target attainment for 100% $fT_{\geq MIC}$						
		0.25	0.5	1	2	4	8	16
Pneumonia patients								
Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	99.7	95.9	79.8	37.0
Normal renal function	2 g q8h	100	100	99.9	98.3	91.2	64.6	23.2
Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	99.9	99.7	98.2	85.9	46.4
Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.5	94.8	66.7
Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.5	81.8
ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	100	100	98.3	77.1
BSI/sepsis patients								
Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	99.4	93.6	71.6	28.5
Normal renal function	2 g q8h	100	99.9	99.5	96.2	85.8	54.0	14.1
Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	99.8	99.4	96.0	78.0	36.1
Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	99.9	98.7	91.2	55.8
Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	100	100	98.3	74.7
ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	100	100	96.8	68.0
cUTI patients								
Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	100	98.0	88.3	51.1
Normal renal function	2 g q8h	100	100	99.9	99.4	95.1	77.6	34.3
Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	100	99.8	98.9	93.2	59.4
Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.8	97.7	79.1
Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.7	90.1
ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	100	100	99.4	85.7

BSI: bloodstream infection, cUTI: complicated urinary tract infection.

Pharmacokinetics at steady state was assumed. Probability of target attainment is shown in percent (%). Shaded area indicates < 90%.

There were 1,000 simulated patients in each simulation scenario. Body weight was assumed to be log-normal distributed with mean of 72.6 kg and coefficient of variation (CV) of 30%. Albumin was assumed to be log-normal distributed with mean of 2.8 g/dL and CV of 30%.

Augmented renal function: CrCL > 120 mL/min (120 to < 150: 50%, ≥ 150 : 50%), normal renal function: 90 to < 120 mL/min, mild renal impairment: CrCL 60 to < 90 mL/min, moderate renal impairment, CrCL 30 to < 60 mL/min, severe renal impairment: CrCL 15 to < 30 mL/min, end-stage renal disease (ESRD): CrCL 5 to < 15 mL/min.

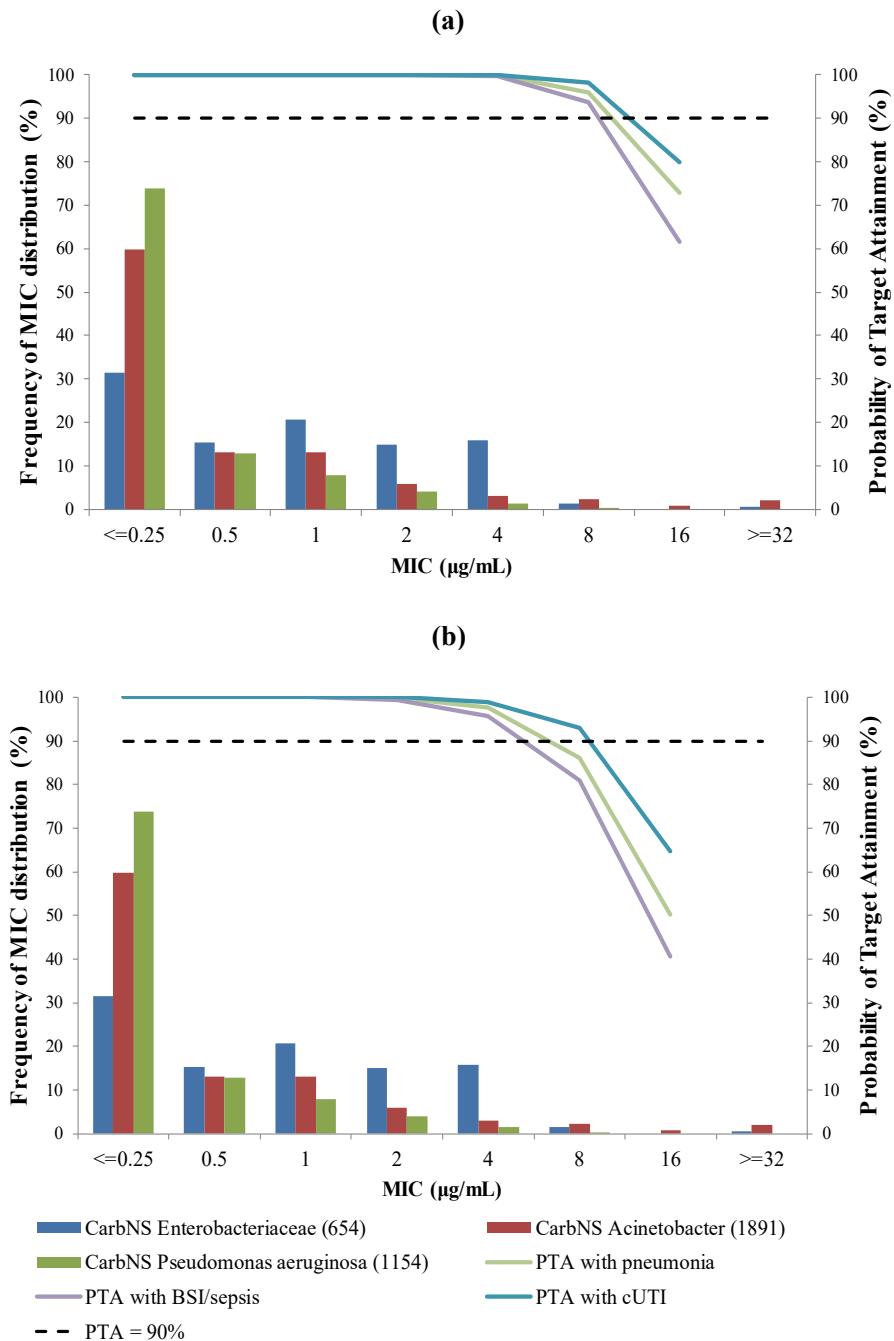


図 8 感染部位及び腎機能群別の $75\% fT_{>MIC}$ 及び $100\% fT_{>MIC}$ に対する統合 PTA
(Ref 6 から引用)

(a) $75\% fT_{>MIC}$, (b) $100\% fT_{>MIC}$. The bars present minimum inhibitory concentration (MIC) distributions of carbapenem non-susceptible (CarbNS) Enterobacteriaceae, CarbNS *Acinetobacter*, and CarbNS *Pseudomonas aeruginosa* in order from left to right.

4.5 考察

第3相試験で得られた患者の血漿中セフィデロコル濃度データを統合し、母集団薬物動態モデルを更新した。最終モデルは、非感染者及び感染患者の血漿中セフィデロコル濃度を良好に記述できた（表9及び図5）。

3章の解析結果と同様、CrCL がセフィデロコルの薬物動態に最も影響を与える共変量であった。CrCL が 150 mL/min までは指数モデルに従って CL は増加し、CrCL が 150 mL/min を上回ると CL は一定であると仮定したモデルが選択された。別のセファロスポリン系薬剤であるセフタジジムまたはセフタジジム/アビバクタムにおいても母集団薬物動態モデルで CL に対する CrCL の影響を検討しており、CrCL のカットオフ値 100 mL/min を上回った場合の CL の傾きは非常に小さかった³²。これは本研究結果と一致しており、高い CrCL 値に対する Cockcroft-Gault 式（3.3.1 項、式 3）の予測性能が低いためと考えられる。式開発において、CrCL が 120 mL/min を上回るデータのポイント数が限られていたことが要因である¹⁸。また、Cockcroft-Gault 式は高い CrCL の範囲で腎機能を過大評価することが報告されている³³。しかし、図5に示すpcVPCの結果から、構築したモデルは腎機能亢進患者の血漿中セフィデロコル濃度も良好に記述できたことが示唆されており、CrCL のカットオフ値を 150 mL/min とした本モデルはセフィデロコルの曝露予測に活用できると考えられる。

腎機能の亢進は、外傷、熱傷、または肺炎などの重症患者や、重度感染患者で認められる^{26,27}。第3相試験では、約 20%の患者の腎機能が亢進（CrCL が 120 mL/min 以上）していた。腎機能亢進患者にセフィデロコル 2 g を 6 時間間隔で投与したときの推定 AUC の幾何平均値（1365 μg·hr/mL）は、腎機能正常患者にセフィデロコル 2 g を 8 時間間隔で投与したときの推定 AUC（1494 μg·hr/mL）と同程度であった（表10）。さらにモンテカルロシミュレーションでは、75%*fT*_{MIC} の PTA は MIC 8 μg/mL 以下に対して、100%*fT*_{MIC} の PTA は MIC 4 μg/mL 以下に対して、腎機能亢進患者の感染部位に関わらず 90%を上回った。これらの結果は、腎機能亢進患者の用法用量（2 g を 6 時間間隔で点滴静注する）が十分な曝露を達成できることを示唆している。

最終モデルには ALB と V1 の負の相関が組み込まれた。これは、ALB が低い患者では V1 が大きいことを示唆している。低アルブミン血症に伴う分布容積の増加は、重症患者における他の抗菌薬の薬物動態に関する報告と一致する^{26,34}。第3相試験の患者における定常状態の推定 C_{max} 及び AUC は、ALB 群間（ALB が 2.8 g/dL 未満またはそれ以上）で同程度であったことから（表10）、セフィデロコルの曝露に対する ALB の影響は小さいと考えられる。

第2相 APEKS-cUTI 試験における複雑性尿路感染症患者または急性単純性腎盂腎炎患者の CL は非感染者より 27% 高く（表9）、3章の解析結果と一致していた。一方、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（第3相 CREDIBLE-CR 試験）の CL は、非

感染者の CL と同程度であった（推定値は 0.872～1.08 で 1 に近い）。また、感染患者の V1 は、感染部位に関わらず非感染者より 39%高いことが示唆された。これらの結果は、複雑性尿路感染症患者におけるセフトロザンの CL 及び分布容積の増加²⁵、ならびに重症患者における抗菌薬の分布容積の増加を示唆する報告^{26,34}と一致していた。図 6 に示すように、第 2 相 APEKS-cUTI 試験における複雑性尿路感染症患者の推定 AUC は、第 3 相 CREDIBLE-CR 試験の複雑性尿路感染症患者を含む他の患者の推定 AUC よりもわずかに低かったが、各患者の AUC 推定値の分布は感染部位別の患者間で大部分が重なっていた。したがって、セフィデロコルの曝露に対する感染部位の影響は小さいと考えられる。

第 3 相試験の 97%の患者で% $fT_{\geq MIC}$ は 100%であった。3.5 項でも述べた通り、動物感染モデルにおいて殺菌効果を得るために必要なセフィデロコルの% $fT_{\geq MIC}$ の平均値は 67%～76% であったこと^{8,11}、ならびに他のセファロスルホン系薬剤であるセフタジジムは 50% $fT_{\geq MIC}$ を指標としていることから³²、本試験の用法用量で得られたセフィデロコルの血漿中濃度は、原因菌の MIC に対して十分に高い曝露を確保できたことが示唆された。安全性の観点では、第 3 相 CREDIBLE-CR 試験において、セフィデロコル群で 14.9%、BAT 群で 22.4%の患者で副作用が報告された¹¹。セフィデロコル群の主な副作用は、ALT 及び AST の増加であった。BAT 群の主な副作用は、急性心不全であった。副作用による死亡例は、セフィデロコル群では認められていないが、BAT 群では 1 例で認められた（代謝性アシドーシス、呼吸停止、及び急性腎不全）。また、第 3 相 APEKS-NP 試験において、セフィデロコル群で 9.5%、メロペネム群で 11.3%の患者で副作用が報告された¹¹。セフィデロコル群及びメロペネム群の主な副作用は下痢であった。死亡例は、セフィデロコル群で 1 例（敗血症）、メロペネム群で 2 例認められた（シードモナス感染群 1 例、播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群 1 例）。これらのことから、各臨床試験の対照群と比較して、セフィデロコルの安全性に大きな懸念は認められなかった。以上より、第 3 相試験における用法用量は、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。

モンテカルロシミュレーションは、最終的にセフィデロコルの承認用法用量となったレジメン（表 8）を用いて実施し、感染部位や腎機能群に関わらず 75% $fT_{\geq MIC}$ の PTA は MIC 4 μ g/mL 以下に対して 95%を上回った。第 3 相試験で用いた用法用量から、3 章の結果を踏まえて腎機能マーカーを eGFRadj から CrCL に変更しているが、図 1 で示すようにセフィデロコルの CL との関係は eGFRadj と CrCL で大きな相違はない。本研究の検討により見出した CrCL に基づく用法用量は、安全かつ有効な治療のために適切であることが示唆された。

5. 肺炎患者の ELF 中濃度データを用いた肺内薬物動態モデル解析⁷

5.1 背景と目的

抗菌薬の肺移行性は、肺炎に対する抗菌効果を特徴付ける上で重要であり、感染部位で十分な曝露を達成する用法用量設定のために感染患者の ELF 中の薬物濃度データを収集することが推奨されている^{1,2,3}。

セフィデロコルの開発においても、肺炎患者での ELF 中濃度を用いた曝露評価が行われた。ELF 中セフィデロコル濃度は、血清中及び気管支肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF) の尿素濃度を用いて以下の式で推定した。尿素は、非極性で分子量が小さく肺胞内へ拡散するため、ELF 中薬物濃度を推定するための内因性マーカーとして汎用されている^{35,36}。

$$V_{ELF} = V_{BALF} \times \frac{Urea_{VALF}}{Urea_{SERUM}}$$

$$Conc_{ELF} = Conc_{BALF} \times \frac{V_{VALF}}{V_{ELF}}$$

V_{ELF} は ELF の推定容積、 V_{BALF} は BALF の採取量、 $Urea_{VALF}$ 及び $Urea_{SERUM}$ はそれぞれ BALF 中及び血清中尿素濃度、 $Conc_{ELF}$ 及び $Conc_{BALF}$ はそれぞれ ELF 中及び BALF 中セフィデロコル濃度を表す。

まず健康成人 20 例を対象に ELF 中セフィデロコル濃度を評価し、ELF 中濃度は血漿中濃度と並行して推移することが確認された³⁷。非結合型血漿中 AUC に対する ELF 中 AUC の比の幾何平均値は、0.239 であった。次に、人工呼吸器を必要とする細菌性肺炎患者 7 例を対象に、ELF 中セフィデロコル濃度を評価した（試験識別番号 NCT03862040）³⁸。肺炎患者の非結合型血漿中濃度に対する ELF 濃度比の幾何平均値は、点滴終了時点（点滴開始 3 時間後）で 0.212、点滴終了 2 時間後（点滴開始 5 時間後）で 0.547 であった。点滴終了時点では健康成人³⁵と同程度の移行率であったが、点滴終了 2 時間後では肺炎患者の移行率の方が高かった。これら 2 試験で得られた非結合型血漿中濃度に対する ELF 濃度比の時間推移を図 9 に示す。

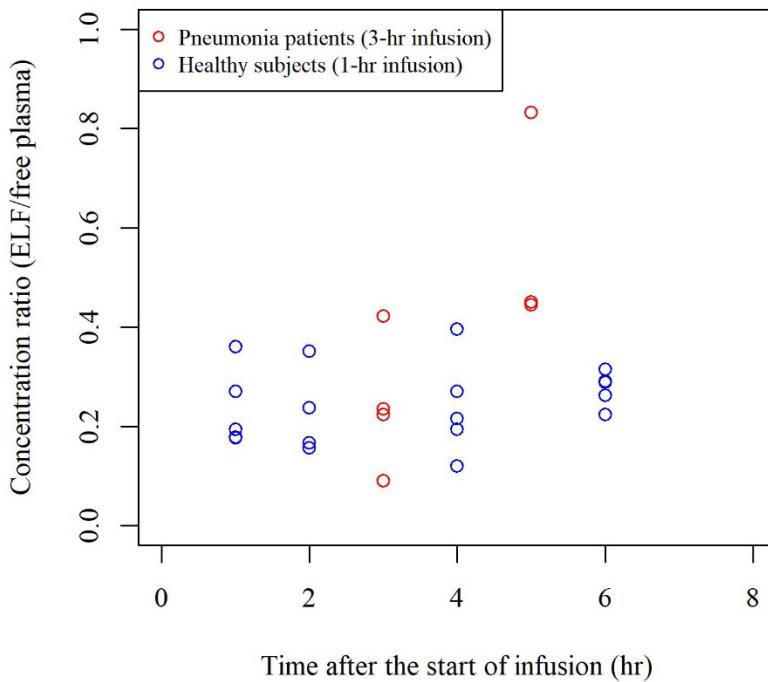


図 9 健康成人と肺炎患者の非結合型血漿中濃度に対する ELF 中濃度比の時間推移 (Ref 7 から引用)

本検討の目的は、健康成人及び肺炎患者の血漿中及び 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することである。肺炎患者で認められた ELF 中セフィデロコルの分布または消失の遅延 (図 9) を表すモデルを検討する。また、第 3 相試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) の肺炎患者データにもとづき ELF 中セフィデロコル濃度がグラム陰性菌の MIC を超える時間の割合 ($\%fT_{>MIC,ELF}$) を算出し、 $\%fT_{>MIC,ELF}$ と細菌学的効果、臨床学的効果、及び生存状態との関係を検討するため PK/PD 解析を実施する。さらに、シミュレーションに基づき $75\%fT_{>MIC,ELF}$ 及び $100\%fT_{>MIC,ELF}$ に対する PTA を算出し、肺炎患者の ELF 中セフィデロコル濃度に基づき用法用量の適切性を評価する。

5.2 解析データ

第 1 相試験で得られた健康成人 20 人及び人工呼吸器を必要とする肺炎患者 7 人を含めた合計 27 人の血漿中セフィデロコル濃度データ 168 点及び ELF 中セフィデロコル濃度データ 27 点を用いて肺内薬物動態モデルを構築した。解析対象集団の被験者背景を表 13 に示す。

表 13 被験者背景 (肺内薬物動態モデルの解析対象集団) (Ref 7 から改編)

	Healthy Subjects (N = 20)	Pneumonia patients (N = 7)
Body weight (kg)	61.9 (54.9 - 72.3)	88.1 (69.4 - 113.0)
Age (years)	25 (21 - 36)	70 (19 - 78)
CrCL (mL/min)	125 (95 - 148)	78 (44 - 275)
Albumin (g/dL)	4.7 (4.3 - 4.9)	2.8 (1.5 - 3.0)
Aspartate aminotransferase (U/L)	17 (11 - 28)	41 (22 - 259)
Alanine aminotransferase (U/L)	18 (8 - 38)	29 (13 - 123)
Total bilirubin (mg/dL)	0.8 (0.5 - 1.5)	0.7 (0.3 - 3.9)
Sex (male : female) ^a	20 (100%) : 0 (0%)	3 (42.9%) : 4 (57.1%)
Race (Asian : White : Black : the others) ^a	20 (100%) : 0 (0%) : 0 (0%) : 0 (0%)	0 (0%) : 5 (71.4%) : 1 (14.3%) : 1 (14.3%)

Black = Black or African American; Native = native American or Alaska native; CrCL = creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation.

Median (range).

^a Number of subjects (percentage of all subjects).

5.3 解析手法

5.3.1 肺内薬物動態モデル解析

肺内薬物動態モデルのモデル構造を図 10 に示す。

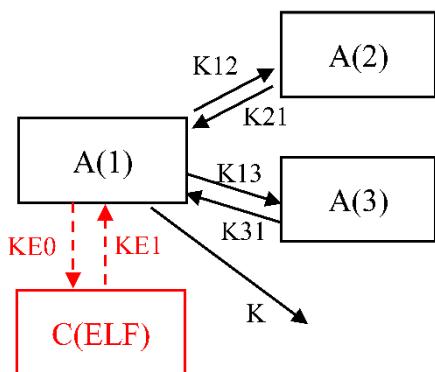


図 10 血漿中及び ELF 中薬物動態モデル構造 (Ref 7 から引用)

A(1) is the drug amount in the central compartment, A(2) and A(3) are the drug amounts in peripheral compartments, and C(ELF) is the ELF concentration of the drug. K is the first-order rate constant of elimination, and K12, K21, K13, K31, KE0, and KE1 are first-order transfer rate constants between compartments.

各コンパートメントにおける薬物量の収支は、以下の式に基づく。

$$\begin{aligned}
 dA(1)/dt &= -K \times A(1) - K12 \times A(1) + K21 \times A(2) - K13 \times A(1) + K31 \times A(3) \\
 dA(2)/dt &= K12 \times A(1) - K21 \times A(2) \\
 dA(3)/dt &= K13 \times A(1) - K31 \times A(3) \\
 dC(ELF)/dt &= KE0 \times A(1)/V1 - KE1 \times C(ELF)
 \end{aligned}$$

$A(1)$ は中心コンパートメントにおける薬物量、 $A(2)$ 及び $A(3)$ は末梢コンパートメントにおける薬物量、 $C(ELF)$ は ELF 中濃度を表す。 K は消失の一次速度定数、 $K12$, $K21$, $K13$, $K31$, $KE0$, $KE1$ はコンパートメント間の一次移行速度定数である。ELF の容積 (20~40 mL)³⁹ はセフィデロコルの $V1$ (7.78 L, 表 9) よりも極めて小さいことから、セフィデロコルの ELF への分布は血漿中濃度に影響を与えないと仮定した。

定常状態の血漿中濃度に対する ELF 中濃度の割合を計算し、肺炎患者で認められた ELF 中セフィデロコルの分布または消失の遅延³⁸を説明するために、以下の式を用いた。

$$\begin{aligned}
 KE0 &= FRC \times KE1 \\
 FRC &= FRC_{HV} \times EFRC^{PT}
 \end{aligned}$$

$KE0$, $KE1$ はコンパートメント間の一次移行速度定数、 FRC は定常状態の血漿中濃度に対する ELF 中濃度の割合、 FRC_{HV} は健康成人の FRC 、 $EFRC$ は FRC に対する肺炎患者の影響、 PT は FRC に対するカテゴリカル変数 (健康成人の場合 $PT = 0$ 、肺炎患者の場合 $PT = 1$) を表す。ELF 中のアルブミン濃度は低いと想定されるため^{35,40}、本研究では ELF 濃度を非結合型 ELF 濃度として扱った。

健康成人の ELF 中濃度は血漿中濃度と並行して推移すること (瞬時平衡) が確認されたことから³⁷、健康成人における $C(ELF)$ は定常状態で $dC(ELF)/dt$ が 0 と仮定できるため、以下の式で計算された。

$$C(ELF) = A(1)/V1 \times FRC$$

FRC の個体間変動の誤差モデルには指數誤差モデル (3.3.1 項、式 4) を用いた。ELF 中セフィデロコル濃度は各被験者から 1 点しか得られておらず、個体内変動は推定できなかったため 0.00001 という極めて小さな値に固定した。

本モデルには、4 章で構築した母集団薬物動態モデルを適用し、健康成人と肺炎患者の血漿中 PK パラメータの事後推定値を用いて ELF 関連の PK パラメータ ($KE1$, FRC_{HV} , $EFRC$,

及び FRC の個体間変動) を推定した。

構築した最終モデルは、pcVPC¹⁹に基づき、モデル予測値と実測値の適合度を視覚的に評価した。さらに、モデルの頑健性をブートストラップ法³⁰を用いて評価した。解析に用いた実測データセットから被験者単位でランダムに復元抽出した 300 個のブートストラップデータセットを作成し、最終モデルを用いてパラメータ推定を繰り返し実施した。ブートストラップ推定値の中央値および 95% 信頼区間と最終モデルのパラメータ推定値を比較した。

5.3.2 AUC の事後推定値に基づく肺移行率の算出

構築した最終モデルを用いた経験的ベイズ推定により、ELF 中及び非結合型血漿中 AUC を算出した。ELF 中 AUC は、0.25 時間ごとにシミュレーションした定常状態の ELF 濃度に基づき線形台形法で算出した。非結合型血漿中 AUC は、用量を CL で除した値に非結合型分率 0.422²⁴ を乗じて算出した。それらの値を用いて非結合型血漿中 AUC に対する ELF 中 AUC の比を算出し、健康成人及び肺炎患者の肺移行性を評価した。

5.3.3 % $fT_{>MIC,ELF}$ の算出及び PK/PD 解析

第 3 相試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) に登録された 125 人の肺炎患者でベースライン時に検出された原因菌の MIC に対する % $fT_{>MIC,ELF}$ を算出した。第 3 相試験で ELF 中セフティデロコル濃度は測定されなかったため、0.25 時間ごとにシミュレーションした定常状態の ELF 中濃度を用いた。

PK/PD 解析は、CREDIBLE-CR 試験の肺炎患者 28 人、APEKS-NP 試験の肺炎患者 97 人のデータを用いて実施した。CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験においてベースライン時の分離された細菌数は、それぞれ 42 個及び 122 個であり、約 50% 及び 25% の患者は 2 種類以上の細菌に感染していた。

治癒判定時 (投与終了 7 日後) の細菌学的效果及び臨床効果と % $fT_{>MIC,ELF}$ の関係、及び治療開始から 28 日後の生存状態と % $fT_{>MIC,ELF}$ の関係を検討した。詳細は、4.3.3 項に記載している。

5.3.4 モンテカルロシミュレーションによる PTA 算出

肺炎患者の 75% $fT_{>MIC,ELF}$ 及び 100% $fT_{>MIC,ELF}$ の PTA を算出するためにモンテカルロシミュレーションを実施した。4 章で構築した母集団薬物動態モデルで有意な共変量であった CrCL、体重、及び ALB は変動係数 30% の対数正規分布を仮定し、腎機能群ごとに 1000 人の仮想患者を発生させた。MIC の範囲は 0.25~16 μ g/mL とし、用法用量は、表 8 の通り設定した。また、第 3 相試験における CrCL の分布 (4.3.4 項) に基づき、各腎機能群の患者割合を

重み付けすることで統合 PTA も算出した.

5.3.5 肺炎患者における肺内薬物動態に対する被験者背景の影響

肺炎患者で認められた ELF 中セフィデロコルの分布または消失の遅延（図 9）に対する被験者背景の影響を検討した。本解析に用いた 7 人の肺炎患者における呼吸器関連の病歴及び人工呼吸器の使用期間（セフィデロコル投与開始前）の情報を整理した。これら被験者背景因子と肺移行率（非結合型血漿中濃度に対する ELF 濃度比）の関係を検討した。

5.4 解析結果

5.4.1 肺内薬物濃度データに基づく薬物動態モデルの構築

構築した最終モデルのパラメータ推定値を表 14 に示す。図 11 に示す pcVPC プロットから、健康成人及び肺炎患者における ELF 中濃度の予測推移が実測データの中央値及びばらつきを精度よく捉えていることが示唆された。さらに、最終モデルのパラメータ推定値はブートストラップ推定値の中央値とほぼ同様であり（表 14），モデルの頑健性が示唆された。

表 14 肺内薬物動態モデルの母集団パラメータ推定値 (Ref 7 から引用)

Pharmacokinetic parameters	Estimates	%RSE	Bootstrap estimates	
			Median	95% CI
FRC in healthy subjects	0.103	6.2	0.102	0.0907 - 0.117
Effect of pneumonia patients on FRC	1.39	19.6	1.41	0.890 - 2.02
KE1 (hr^{-1})	0.151	63.4	0.163	0.0206 - 0.557
Inter-individual variability				
FRC (CV%)	34.6	34.9	32.9	19.7 - 44.0

CI: confidence interval, CV: coefficient of variation, FRC: fraction of epithelial lining fluid (ELF) to total plasma concentration, KE1: first-order transfer rate constant from ELF to drug amount in central compartment, %RSE: relative standard error in percent.

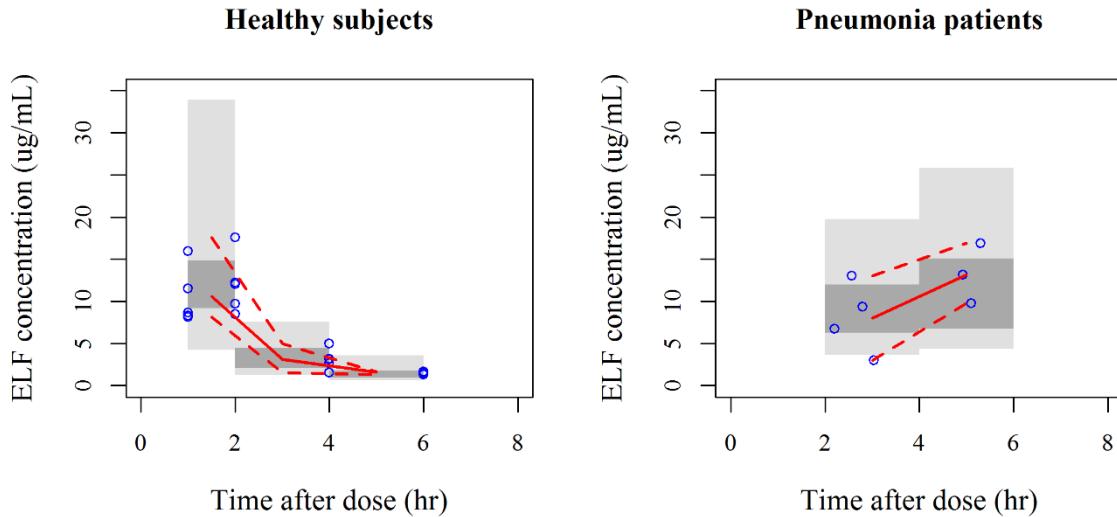


図 11 肺内薬物動態モデルの ELF 中セフィデロコル濃度の pcVPC プロット (Ref 7 から引用)

The results for 200 simulations are shown. Solid lines: observed median, dashed lines: observed 2.5th and 97.5th percentiles, dark gray shaded areas: model-predicted 95% confidence interval (CI) of the median, light gray shaded areas: model-predicted 95% CIs of the 2.5th and 97.5th percentiles.

5.4.2 肺移行率

表 14 に示すように、肺炎患者の定常状態における FRC (血漿中濃度に対する ELF 中濃度の割合) は 0.143 (0.103×1.39) と推定され、健康成人の 1.4 倍であることが示唆された。非結合型分率 0.422 を考慮すると、非結合型血漿中濃度に対する ELF 中濃度の割合は、肺炎患者で 0.339、健康成人で 0.244 と算出できる。FRC の個体間変動 (変動係数) は 34.6% であった。

非結合型血漿中 AUC に対する ELF 中 AUC の比の中央値は、肺炎患者で 0.340 (範囲 0.176 ~ 0.576)、健康成人で 0.263 (範囲 0.122 ~ 0.416) であった。

これらの結果から、モデルパラメータ (定常状態における濃度比) または AUC に基づいて算出された肺移行率は同程度であり、肺炎患者の肺移行率は 34% と推定された。

5.4.3 PK/PD 解析

第 3 相試験の肺炎患者の $\%fT_{\text{MIC,ELF}}$ は、CREDIBLE-CR 試験の 89% の患者 (28 人中 25 人) で、APEKS-NP 試験の 98% の患者 (97 人中 95 人) で 100% を達成した。ほとんどの患者で $\%fT_{\text{MIC,ELF}}$ が 100% であったことから、細菌学的効果、臨床効果、及び生存状態と $\%fT_{\text{MIC,ELF}}$ との明確な PK/PD 関係は認められなかった。

5.4.4 モンテカルロシミュレーションによるPTA

肺炎患者の腎機能群別の $75\%fT_{>MIC,ELF}$ 及び $100\%fT_{>MIC,ELF}$ に対する PTA を表 15 に示す。腎機能群に関わらず、 $75\%fT_{>MIC,ELF}$ の PTA は MIC $2 \mu\text{g/mL}$ 以下に対して 99.6% 以上、MIC $4 \mu\text{g/mL}$ 以下に対して 87.7% 以上であった。 $100\%fT_{>MIC,ELF}$ の PTA も MIC $4 \mu\text{g/mL}$ 以下に対して 87.0% 以上であった。患者の CrCL 分布を考慮した統合 PTA は、2014 年から 2016 年の多国間サーベイランスの MIC 分布³¹とともに図 12 に示す。 $75\%fT_{>MIC,ELF}$ 及び $100\%fT_{>MIC,ELF}$ の統合 PTA は、MIC $4 \mu\text{g/mL}$ 以下に対して 90% を上回った。

表 15 肺炎患者の腎機能群別の 75% $fT_{MIC, ELF}$ 及び 100% $fT_{MIC, ELF}$ に対する PTA (Ref 7 から改編)

Target	Renal function group	Dose regimens with 3-hr infusion	Probability of target attainment						
			MIC (μg/mL)						
			0.25	0.5	1	2	4	8	16
75% $fT_{MIC, ELF}$	Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	99.8	91.8	54.0	10.2
	Normal renal function	2 g q8h	100	100	100	99.6	87.7	42.9	6.2
	Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	100	99.8	93.8	59.8	14.9
	Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	100	95.9	66.0	17.5
	Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	99.9	97.7	74.6	24.8
	ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	99.9	94.3	63.1	20.8
100% $fT_{MIC, ELF}$	Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	99.8	91.8	53.9	10.2
	Normal renal function	2 g q8h	100	100	100	99.5	87.0	41.8	6.0
	Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	100	99.7	93.1	58.8	14.4
	Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	100	95.8	65.6	17.5
	Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	99.9	97.7	74.5	24.7
	ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	99.9	93.8	61.9	20.1

Pharmacokinetics at steady state was assumed. Probability of target attainment is shown in percent (%). Shaded area indicates < 90%. There were 1000 simulated patients in each simulation scenario. Body weight was assumed to be log-normal distributed with mean of 72.6 kg and coefficient of variation (CV) of 30%. Albumin was assumed to be log-normal distributed with mean of 2.8 g/dL and CV of 30%. Augmented renal function: CrCL > 120 mL/min (120 to < 150: 50%, > 150: 50%), normal renal function: 90 to < 120 mL/min, mild renal impairment: CrCL 60 to < 90 mL/min, moderate renal impairment, CrCL 30 to < 60 mL/min, severe renal impairment: CrCL 15 to < 30 mL/min, end-stage renal disease (ESRD): CrCL 5 to < 15 mL/min.

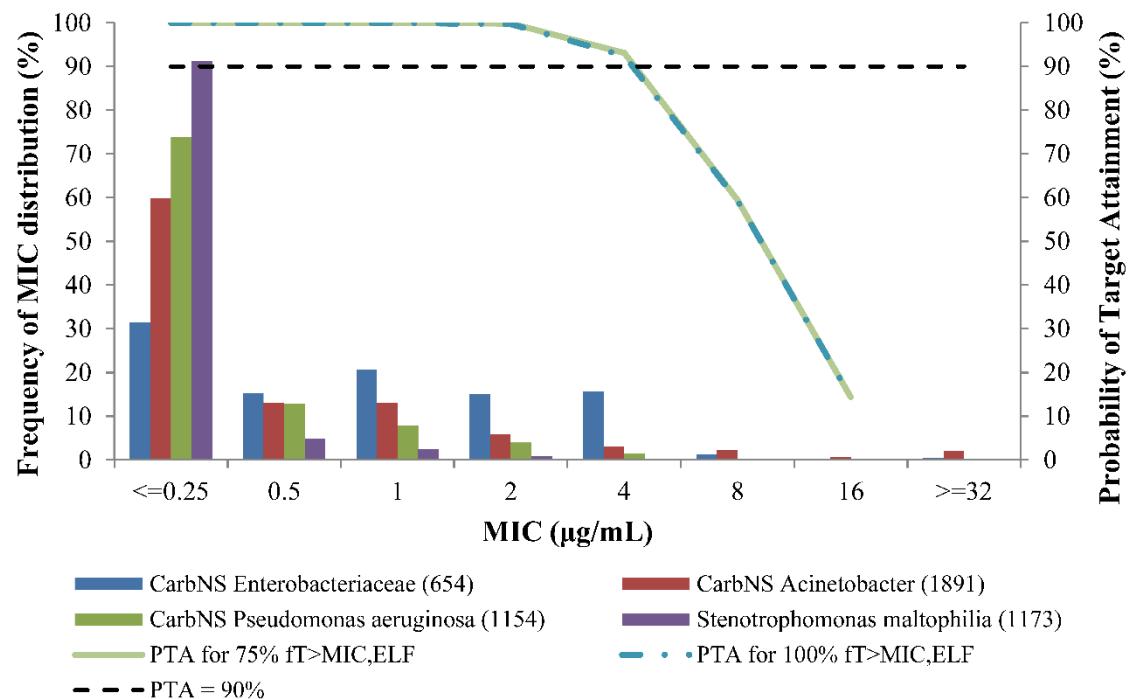


図 12 肺炎患者の $75\% fT > MIC, ELF$ 及び $100\% fT > MIC, ELF$ に対する統合 PTA (Ref 7 から引用)

The bars present minimum inhibitory concentration (MIC) distributions of carbapenem nonsusceptible (CarbNS) Enterobacteriaceae, CarbNS *Acinetobacter*, CarbNS *Pseudomonas aeruginosa*, and *Stenotrophomonas maltophilia* in order from left to right.

5.4.5 感度分析

表 14 に示すように, KE1 の相対標準誤差が 63.4%と大きかったため, KE1 に対する感度分析を追加実施した. KE1 のブートストラップ推定値の 95%信頼区間の上限 (0.557 hr^{-1}) を用いて検討し, ELF 中セファイデロコル濃度の速い消失を仮定した場合のトラフ濃度及び PTA への影響を検討した.

KE1 を 0.151 hr^{-1} (母集団平均値) または 0.557 hr^{-1} (感度分析) と仮定した場合の腎機能群別の ELF 中トラフ濃度を表 16 に示す. 定常状態における ELF 中トラフ濃度の中央値は, ELF 中濃度の速い消失を仮定した場合でも, 全ての腎機能群で $4 \mu\text{g/mL}$ を超えていた. また, ELF 中濃度の速い消失を仮定した場合の $75\%fT_{>\text{MIC,ELF}}$ 及び $100\%fT_{>\text{MIC,ELF}}$ の PTA は, MIC $4 \mu\text{g/mL}$ 以下に対してそれぞれ 80%~97%および 71%~96%であった (表 17).

表 16 定常状態における ELF 中トラフ濃度の予測値 (Ref 7 から改編)

KE1 value for simulation	Renal function group	Dose regimens with 3-hr infusion	Trough concentrations at steady state in ELF Median (90% prediction interval)
0.151 hr^{-1} (Population mean estimate)	Augmented renal function	2 g q6h	8.47 (3.57 - 19.3)
	Normal renal function	2 g q8h	7.19 (3.12 - 16.7)
	Mild renal impairment	2 g q8h	8.98 (3.70 - 21.3)
	Moderate renal impairment	1.5 g q8h	9.94 (4.16 - 22.8)
	Severe renal impairment	1 g q8h	11.3 (4.69 - 26.7)
	ESRD	0.75 g q12h	9.49 (3.81 - 26.6)
0.557 hr^{-1} (Assumed faster elimination of ELF concentrations)	Augmented renal function	2 g q6h	7.25 (2.89 - 17.8)
	Normal renal function	2 g q8h	5.43 (2.16 - 13.7)
	Mild renal impairment	2 g q8h	7.29 (2.67 - 18.8)
	Moderate renal impairment	1.5 g q8h	8.69 (3.40 - 20.8)
	Severe renal impairment	1 g q8h	10.3 (4.24 - 24.9)
	ESRD	0.75 g q12h	8.55 (3.27 - 24.4)

Pharmacokinetics at steady state was assumed. KE1 is a first-order transfer rate constant from ELF to drug amount in central compartment. There were 1000 simulated patients in each simulation scenario. Body weight was assumed to be log-normal distributed with mean of 72.6 kg and coefficient of variation (CV) of 30%. Albumin was assumed to be log-normal distributed with mean of 2.8 g/dL and CV of 30%. Augmented renal function: CrCL > 120 mL/min (120 to < 150: 50%, > 150: 50%), normal renal function: 90 to < 120 mL/min, mild renal impairment: CrCL 60 to < 90 mL/min, moderate renal impairment, CrCL 30 to < 60 mL/min, severe renal impairment: CrCL 15 to < 30 mL/min, end-stage renal disease (ESRD): CrCL 5 to < 15 mL/min.

表 17 肺炎患者の腎機能群別の 75% $fT_{>MIC, ELF}$ 及び 100% $fT_{>MIC, ELF}$ に対する PTA (ELF 中濃度の速い消失を仮定した場合) (Ref 7 から改編)

Target	Renal function group	Dose regimens with 3-hr infusion	Probability of target attainment					
			0.25	0.5	1	2	4	8
75% $fT_{>MIC, ELF}$	Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	99.5	87.3	44.9
	Normal renal function	2 g q8h	100	100	100	98.3	79.8	31.0
	Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	100	99.4	89.8	49.7
	Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	99.9	93.5	59.1
	Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	99.9	96.9	70.1
	ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	99.8	92.0	58.1
100% $fT_{>MIC, ELF}$	Augmented renal function	2 g q6h	100	100	100	99.0	84.8	42.0
	Normal renal function	2 g q8h	100	100	99.8	95.9	71.1	25.0
	Mild renal impairment	2 g q8h	100	100	100	98.3	85.2	42.6
	Moderate renal impairment	1.5 g q8h	100	100	100	99.7	90.7	55.1
	Severe renal impairment	1 g q8h	100	100	100	99.9	96.0	67.7
	ESRD	0.75 g q12h	100	100	100	99.5	89.6	53.5

Pharmacokinetics at steady state was assumed. Probability of target attainment is shown in percent (%). Shaded area indicates < 90%. There were 1000 simulated patients in each simulation scenario. Body weight was assumed to be log-normal distributed with mean of 72.6 kg and coefficient of variation (CV) of 30%. Albumin was assumed to be log-normal distributed with mean of 2.8 g/dL and CV of 30%. Augmented renal function: CrCL > 120 mL/min (120 to < 150: 50%, > 150: 50%), normal renal function: 90 to < 120 mL/min, mild renal impairment: CrCL 60 to < 90 mL/min, moderate renal impairment, CrCL 30 to < 60 mL/min, severe renal impairment: CrCL 15 to < 30 mL/min, end-stage renal disease (ESRD): CrCL 5 to < 15 mL/min.

KE1 was assumed as 0.557 hr⁻¹ based on the upper limit of 95% CI calculated from the bootstrap method.

5.4.6 肺炎患者における肺内薬物動態に対する被験者背景の影響

7人の肺炎患者における肺移行率（非結合型血漿中濃度に対する ELF 濃度比），呼吸器関連の病歴，及び人工呼吸器の使用期間を表18に示す。点滴終了2時間後（点滴開始5時間後）にセフィデロコル濃度を測定した3人の被験者では，セフィデロコル投与開始前に人工呼吸器を1日以上使用していたが，肺移行率と人工呼吸器の使用期間の明確な相関は認められなかった。また，各患者の病歴も様々であり，肺移行率と被験者背景の明確な相関は認められなかった。

表 18 肺炎患者における肺移行率と被験者背景

Subject No.	Collection time for concentrations ^a	Concentration ratio (ELF/free plasma)	Duration of ventilation before administration	Acute respiratory failure	Pneumothorax	Chronic obstructive pulmonary disease	Asthma	Hypoxia	Shortness of breath
1	3	0.090	0.9	+	+	-	-	-	-
2	3	0.224	0.5	+	-	-	-	-	-
3	3	0.235	0.7	+	-	+	-	-	-
4	3	0.422	0.6	+	-	-	-	-	-
5	5	0.445	1.6	-	-	+	+	+	-
6	5	0.450	37.5	+	-	-	-	+	+
7	5	0.832	9.8	+	-	-	-	-	-

^a Collected concentrations at the end of infusion (infusion time: 3 hours) and 2 hours after the end of infusion.

5.5 考察

肺内薬物動態モデルを構築し、最終モデルは肺炎患者の ELF 中セフィデロコル濃度を良好に記述できた（図 11）。健康成人及び肺炎患者の肺移行率はそれぞれ約 25%及び 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。

人工呼吸器を必要とする肺炎患者において、ELF 中セフィデロコルの分布または消失が遅延することが示唆されている³⁸（図 9）。健康成人では、血漿中及び ELF 中セフィデロコル濃度が並行に推移することが認められていない³⁷。非経口セファロスルピリン系抗生物質であるセフトロザン/タゾバクタムのセフトロザンにおいても、人工呼吸器を必要とする肺炎患者で ELF 中への薬物分布の遅延が認められたが（血漿中及び ELF 中 C_{max} 到達時間はそれぞれ 1 時間及び 6 時間）⁴¹、健康成人でその傾向は認められていない⁴²。これらの知見は、人工呼吸器を必要とする肺炎患者と健康成人において、肺の炎症など生理学的状態に差があることに起因すると考えられる³⁶。セフィデロコルの肺移行率と被験者背景の関係を検討したが、7 人の限られた肺炎患者データにおいて明確な相関は認められなかった（表 18）。しかし、ELF 中セフィデロコルの分布または消失が遅延することは、標的部位となる肺での曝露を高め、治療効果の向上に寄与する可能性がある。

第 3 相試験の肺炎患者の 89%～98%で % $fT_{>MIC,ELF}$ は 100%であった。モンテカルロシミュレーションでは、75% $fT_{>MIC,ELF}$ 及び 100% $fT_{>MIC,ELF}$ の PTA は MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に対して 90%を上回った（腎機能正常患者では 87%以上）。また、感度分析により ELF 中濃度の速い消失を仮定した場合でも、ELF 中トラフ濃度は全ての腎機能群で 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えていた。これらの結果から、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、肺炎患者において十分な肺曝露量を達成することが示唆された。

6. 総括

セフィデロコルを複雑性尿路感染症患者、急性単純性腎盂腎炎患者、肺炎患者、または血流感染症/敗血症患者に投与したときの血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析モデルを構築した。3章では、腎機能マーカー（eGFRadj, eGFRabs, 及び CrCL）別のモデルを構築し、あらゆる腎機能マーカーがセフィデロコルの用量調節に使用できることが示唆された一方で、CrCL が最もセフィデロコルの CL と相関することが明らかとなった。4章では、より重度の感染患者データを用いてモデルを更新し、各患者の背景因子が曝露に及ぼす影響を検討した。CrCL はセフィデロコルの薬物動態に最も影響を与える共変量であったが、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た。第3相試験の97%の患者で% $fT_{>MIC}$ は 100% であり、感染部位や腎機能群に関わらず 75% $fT_{>MIC}$ の PTA は MIC 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に対して 95% を上回ったことから、設定した用法用量は腎機能亢進患者を含む重症感染患者においても十分な曝露を達成できることが示された。

また、5章では、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、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% $fT_{>MIC,ELF}$ は 100% であり、75% $fT_{>MIC,ELF}$ 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）、設定した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（表8）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^{9,10,11}。

本研究の特徴は、以下の二点にある。

① 重度感染患者データに基づく用法用量の適切性評価

先行研究では、健康成人及び様々な腎機能を有する非感染被験者の血漿中及び尿中セフィデロコル濃度データを用いた母集団薬物動態解析を実施し、第2相患者対象試験に向けた腎機能ごとの用法用量が提案された¹⁴。これは非感染者と感染患者でセフィデロコルの薬物動態が同様であることを仮定しているが、本研究では第2相試験の複雑性尿路感染症患者または急性単純性腎盂腎炎患者の CL は非感染者より 27% 高く、感染患者の V1 は感染部位に関わらず非感染者より 39% 高いことを示唆した^{5,6}。本結果は、感染患者の血漿中濃度が非感染者より低くなる可能性を示唆するものであるが、一方で肺移行性は肺炎患者の方が非感染者より高いことを示唆した⁷。これら感染患者の薬物動態を考慮した上で用法用量の適切性を検証できたことは、重要な成果と考えられる。肺内濃度のように標的組織での薬物動態評価を取り入れた点は、組織移行性が重要な他の薬剤開発にも応用可能であり、より精緻な投与

設計を確立するための方法論を提供する。

さらに、先行研究では、腎機能亢進患者が十分な% $T_{>MIC}$ を達成するにはより頻回な投与(6時間間隔)が有益であることを示唆しているが、これはCrCLが120mL/min以上であった非感染者データを用いたシミュレーション結果に基づくものであり、重度感染患者で炎症反応等により腎機能が亢進した状態を反映していない可能性があった¹⁴。本研究では、第2相試験の23人(図3)、第3相試験の34人(表10)から得られた腎機能亢進患者の実測データに基づき用法用量の適切性を検証しており、臨床的に貴重かつ有用な情報を提供する。

② 用法用量調節に用いる腎機能マーカーの最適化

抗菌薬の多くは腎排泄型であり、腎機能に基づく投与設計が重要となるが、別のセファロスポリン系薬剤であるセフトロザンやセフタジムにおいては、母集団薬物動態解析で検討する腎機能マーカーとしてCrCLのみが用いられている^{25,32}。本研究の母集団薬物動態解析では、eGFRadj, eGFRabs, CrCLを用いた三つの腎機能マーカーを組み込んだ最終モデルを構築し、いずれの腎機能マーカーもセフィデロコルの用量調節に利用できることを示唆した⁵。最終モデルのうちOBJが最も小さかったCrCLを選定し、重度感染患者においてもCrCLに基づく用法用量の適切性を示した⁶。CrCLが150mL/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120mL/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とした。以上のように、実測データに基づき腎機能マーカーを選定し、CrCLのカットオフ値を考慮したことは、より最適な用量設定の実現に寄与したと考えられる。本手法は、他の腎排泄型薬剤の投与設計にも適用可能であり、個別化医療の推進に貢献する取り組みである。

本研究は、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。母集団薬物動態モデルの共変量のうち曝露変動に寄与する因子を追究し、最小限の被験者背景情報に基づくCrCL値に応じて個別化医療を早期に開始することができる点は、臨床的意義が高いと考える。今後の抗菌薬開発にも適用可能な解析手法であるため、広く貢献することが期待される。

導いた投与設計が臨床応用されるためには、多くの患者に適切に使用されることがまず重要である。セフィデロコルでは、添付文書への記載だけでなく、本研究結果を学会や学術誌で公表し^{5,6,7}、臨床成績や用法用量の注意喚起を特設サイトで公開している⁴³。また、厚生労働省で作成が進められている抗微生物薬適正使用の手引き(第四版、別冊案)では、メタロ-β-ラクタマーゼ耐性(MBL)型のカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌(CPE)感染症において、セフィデロコルは現存する唯一の単剤治療可能な抗菌薬とされており、その活性温存の

ため MBL 型以外の CPE 感染症、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症での使用は極力控えることが推奨されている⁴⁴。用法用量も含めて抗菌薬の適正使用を推進することは、薬剤耐性の出現抑制や医療資源の有効活用にもつながることから、社会的に意義の大きい取り組みと考えられる。

さらに臨床応用を高めるのはリアルワールドデータとの融合であると考える。本研究では、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。現時点では臨床データが乏しい微生物も存在するため (*Stenotrophomonas maltophilia* 等)⁴⁴、今後の更なる臨床データの集積により、髄膜炎など別の感染部位を有する患者における標的部位を考慮した曝露予測にも展開可能であると考える⁴⁵。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。

7. 公表論文

本論文は、以下の公表論文を基礎とするものである。

1. Kawaguchi N, Katsume T, Echols R, Wajima T. Population Pharmacokinetic Analysis of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Healthy Subjects, Subjects with Various Degrees of Renal Function, and Patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Uncomplicated Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jan; 62(2):e01391-17.
2. Kawaguchi N, Katsume T, Echols R, Wajima T. Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients with Pneumonia, Bloodstream Infection/Sepsis, or Complicated Urinary Tract Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Feb; 65(3):e01437-20.
3. Kawaguchi N, Katsume T, Echols R, Wajima T, Nicolau DP. Intrapulmonary Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients With Pneumonia and Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2022 May; 62(5):670-680.

8. 謝辞

本論文作成に際し、御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師、大阪大学大学院薬学研究科 藤尾慈教授に心より深く感謝申し上げます。

本論文作成に際し、御助言、御協力、御高闇を賜りました大阪大学大阪大学大学院薬学研究科 近藤昌夫教授、池田賢二教授に厚く御礼申し上げます。

本研究にあたり、御指導、御助言、御協力を賜りました塩野義製薬株式会社 メディカルサイエンス部 臨床薬理部門 勝部孝行博士、同部門の皆様、並びに日本イーライリリー株式会社 臨床薬物動態部門 輪嶋恵宏博士に深謝申し上げます。

最後に、博士号取得への理解を示し、支えてくれた家族に心より感謝いたします。

9. 参考文献

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課. 抗菌薬のPK/PDガイドライン. 2015 Dec.
2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products. 2016 Jul.
3. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2020 Jun.
4. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2018 Jun.
5. Kawaguchi N, Katsume T, Echols R, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Healthy Subjects, Subjects with Various Degrees of Renal Function, and Patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Uncomplicated Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jan; 62(2):e01391-17.
6. Kawaguchi N, Katsume T, Echols R, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients with Pneumonia, Bloodstream Infection/Sepsis, or Complicated Urinary Tract Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Feb; 65(3):e01437-20.
7. Kawaguchi N, Katsume T, Echols R, et al. Intrapulmonary Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients With Pneumonia and Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2022 May; 62(5):670-680.
8. Nakamura R, Ito-Horiyama T, Takemura M, et al. In Vivo Pharmacodynamic Study of Cefiderocol, a Novel Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Murine Thigh and Lung Infection Models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Aug; 63(9): e02031-18.
9. Fetroja® (cefiderocol) for injection, for intravenous use. Prescribing information. Shionogi Inc. 2019 Nov.
10. Fetroja® (cefiderocol). Product information. Shionogi B.V. 2020 Apr.
11. フェトロージャ®点滴静注用 1 g. 医薬品インタビューフォーム. 塩野義製薬株式会社. 2023 Dec.
12. Saisho Y, Katsume T, White S, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacteria, in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb; 62(3):e02163-17.
13. Katsume T, Echols R, Arjona Ferreira JC, et al. Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin for

- Gram-Negative Bacterial Infections: Pharmacokinetics and Safety in Subjects With Renal Impairment. *J Clin Pharmacol.* 2017 May; 57(5):584-591.
14. Katsume T, Wajima T, Ishibashi T, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, for Dose Adjustment Based on Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Dec; 61(1):e01381-16.
 15. Portsmouth S, Veenhuyzen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018 Dec;18(12):1319-1328.
 16. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug; 145(4):247-254.
 17. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jun; 53(6):982-92.
 18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1):31-41.
 19. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medical products in patients with decreased renal function. 2015 Dec.
 20. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing Guidance for Industry. 2024 Mar.
 21. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al. Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. *AAPS J.* 2011 Jun; 13(2):143-151.
 22. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry. 2022 Feb.
 23. 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課. 母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン. 2019 May.
 24. Matsumoto S, Singley CM, Hoover J, et al. Efficacy of Cefiderocol against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Immunocompetent-Rat Respiratory Tract Infection Models Recreating Human Plasma Pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug; 61(9):e00700-17.
 25. Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MS, et al. Population Pharmacokinetics of Ceftolozane/Tazobactam in Healthy Volunteers, Subjects With Varying Degrees of Renal Function and Patients With Bacterial Infections. *J Clin Pharmacol.* 2015 Feb; 55(2):230-9.

26. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient – concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Nov; 77:3-11.
27. Mahmoud SH, Shen C. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. *Pharmaceutics.* 2017 Sep; 9(3):36.
28. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb; 21(2):226-240.
29. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb; 21(2):213-225.
30. Ette EI. Stability and performance of a population pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol.* 1997 Jun; 37(6):486-495.
31. Yamano Y. In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov; 69(Suppl 7): S544-S551.
32. Li J, Lovern M, Green ML, et al. Ceftazidime-Avibactam Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Across Adult Indications and Patient Subgroups. *Clin Transl Sci.* 2019 Mar; 12(2):151-163.
33. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, et al. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother.* 2012 Jul-Aug; 46(7-8):952-959.
34. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Feb; 50(2):99-110.
35. Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of Antibiotic Concentration Ratios Measured in Epithelial Lining Fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jan; 52(1):24-36.
36. Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of Anti-Infective Agents into Pulmonary Epithelial Lining Fluid: Focus on Antibacterial Agents. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Oct; 50(10):637-664.
37. Katsume T, Saisho Y, Shimada J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jul; 74(7):1971-1974.
38. Katsume T, Nicolau D, Rodvold K, et al. Intrapulmonary pharmacokinetic profile of cefiderocol in mechanically ventilated patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Oct; 76(11):2902-2905.
39. Renard SI, Baset G, Lecossier D, et al. Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by

- lavage using urea as marker of dilution. *J Appl Physiol.* 1986 Feb; 60(2):532-538.
40. Lamer C, De Beco V, Soler P, et al. Analysis of Vancomycin Entry into Pulmonary Lining Fluid by Bronchoalveolar Lavage in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Feb; 37(2):281-286.
 41. Caro L, Nicolau DP, De Waele JJ, et al. Lung penetration, bronchopulmonary pharmacokinetic/pharmacodynamic profile and safety of 3 g of ceftolozane/tazobactam administered to ventilated, critically ill patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jun; 75(6):1546-1553.
 42. Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, et al. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Oct; 67(10):2463-2469.
 43. Shionogi Inc. [Internet] Fetroja® (cefiderocol) | Official HCP Site. 2025 Apr. Available from: <https://www.fetroja.com/>
 44. 厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部 感染症対策課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第四版 別冊（案）入院患者の感染症で問題となる微生物について. 2025 Jun.
 45. Kufel WD, Abouelhassan Y, Steele JM, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of cefiderocol during successful treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. 2022 Sep; 77(10):2737-2741.