フェトロージャ点滴静注用1ｇ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，塩野義製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません．

塩野義製薬株式会社

フェトロージャ点滴静注用 1g

第 1 部

(5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

塩野義製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 非臨床開発の経緯 5
1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験 5
1.5.2.1.2 安全性薬理試験 5
1.5.2.1.3 薬物動態試験 5
1.5.2.1.4 毒性試験 5
1.5.2.2 臨床開発の経緯 5
1.5.2.2.1 臨床薬理試験 5
1.5.2.2.2 有効性及び安全性を評価する試験 6
1.5.2.2.2.1 APEKS-cUTI 試験（R2121 試験） 6
1.5.2.2.2.2 CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験） 6
1.5.2.2.2.3 APEKS-NP 試験 (R2132 試験) 7
1.5.2.3 海外での開発状況 8
1.5.3 セフィデロコルの特徴及び有用性 8
1.5.4 参考文献 13

図

図 1.5-1 セフィデロコルの構造活性関係 3
図 1.5-2 セフィデロコルの細胞内移行及び作用機序 4
図 1.5-3 開発の経緯図 10

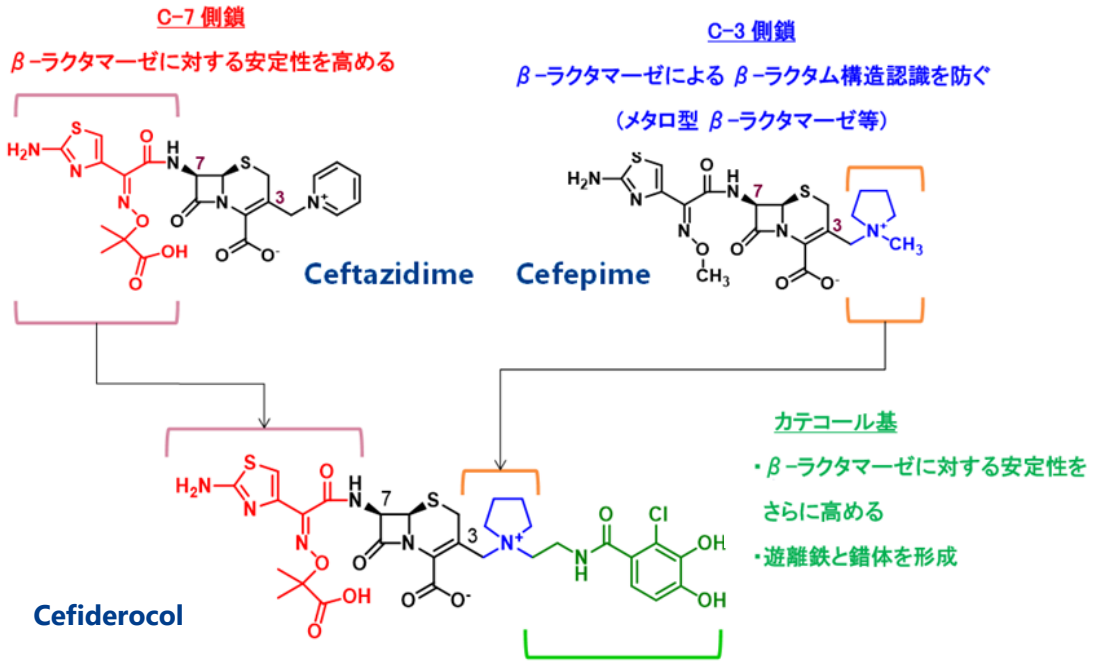
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

セフィデロコル (S-649266) は，塩野義製薬株式会社が創製した新規の注射用シデロフォアセファロスポリン系抗生物質であり，グラム陰性菌の細胞壁の合成を阻害することにより抗菌活性を示す．β-ラクタム系抗生物質に対するグラム陰性菌の主要な耐性機序は，β-ラクタマーゼによる抗生物質の不活化，ポーリンの変異による外膜透過性の低下，及び排出ポンプの発現亢進による菌体内からの抗生物質排出の増加である．セフィデロコルはこの全てに対応できることから，既存の抗菌薬による治療では十分に対応できない，増え続けるカルバペネム耐性グラム陰性菌に対する新規の革新的な治療薬として期待される (2.5.1.1 項参照)．

セフィデロコルはいくつかの特有の分子構造特性により，抗菌薬耐性グラム陰性菌に対する活性を高めている (図 1.5-1 参照)．第三～第四世代のセファロスポリン系抗生物質であるセフタジジムやセフェピムは，クラス C のセファロスポリナーゼである AmpC や基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) を含む様々な β-ラクタマーゼに対する高い安定性により，グラム陰性菌に対して良好な活性を示す．セフィデロコルは，セフェピムと同様に 3 位にピロリジニウム基を，セフタジジムと同様に 7 位側鎖にカルボキシプロピルオキシイミノ基を有することにより，セフェピム及びセフタジジムの既知の特性と同様に，β-ラクタマーゼに対してより高い安定性を得ている．さらに，セフィデロコルでは，3 位側鎖にカテコール基を有することにより，カルバペネマーゼに対するさらなる安定性が得られているものと考えられる．これらの特有の分子構造によって，セフィデロコルは，メタロ及びセリン型を含む各種の β-ラクタマーゼによる加水分解に対して高い安定性を示す特徴を持つ新規の β-ラクタム系抗生物質である．

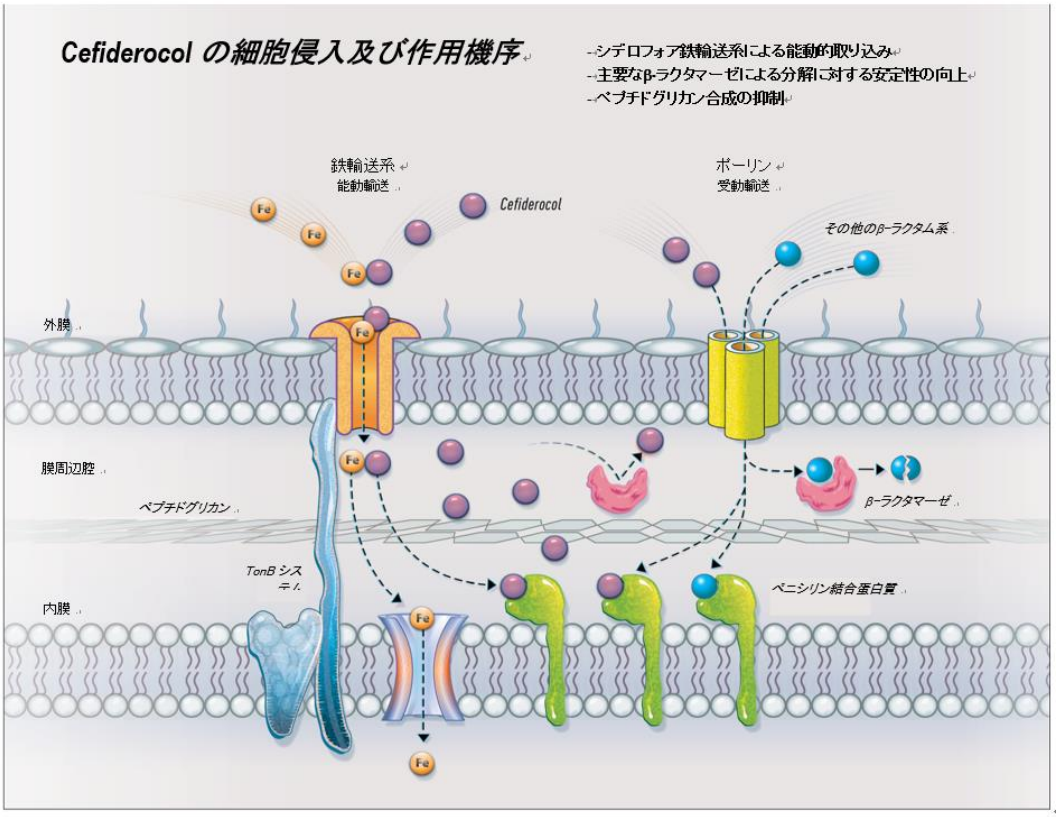
図 1.5-1　　セフィデロコルの構造活性関係



グラム陰性菌の薬剤耐性機序として，β-ラクタマーゼによる抗生物質の不活化の他に，ポーリンの変異や排出ポンプ過剰産生があるが，これらが原因となって耐性菌の出現が増加しつつある．これらの機序は，β-ラクタマーゼの過剰産生等と相乗的に働いて β-ラクタム系抗生物質に対する耐性を引き起こすため，高度耐性株においてはこれらの耐性機序を同時に獲得していることが多い．セフィデロコルは，3 位側鎖のカテコール基がシデロフォアとしての機能を持つため，三価鉄と錯体を形成し，グラム陰性菌の能動的鉄輸送システムを介して細胞外膜を通過する (図 1.5-2 参照) ことで，耐性機序を克服できることが示されている (2.5.3.6.6 項及び 2.5.3.6.7 項参照).

また，セフィデロコルは，in vitro においてグラム陽性菌又は嫌気性菌には，ほとんど又は全く活性を示さないという点で，他の市販のセファロスポリン系抗生物質と異なる．微生物叢が破綻すると，クロストリジオイデス・ディフィシル感染症の発現及び薬剤耐性グラム陰性菌の定着のリスクが高まるとされていることから [1]，このような狭い活性スペクトルは，ヒト微生物叢への影響が少ないという点で，さらに有益であると考えられる．

図 1.5-2　　セフィデロコルの細胞内移行及び作用機序



1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-3 に示す.

セフィデロコルは，グラム陰性菌における主要な 3 つの β-ラクタム系抗生物質耐性機序の全てを克服でき，現在世界中で問題となっているカルバペネム耐性菌に対しても高い活性を有することから，既存の治療が効果を示さない，生命を脅かす可能性のある薬剤耐性グラム陰性菌感染症における高いアンメットメディカルニーズに応えるための薬剤として開発を進めてきた.

開発の経緯に関する詳細は，2.5.1.2 項及び 2.5.1.3 項に記載した.

1.5.2.1　非臨床開発の経緯

これまでに実施された非臨床試験を以下に示す．各試験結果は 2.4.2 項～2.4.4 項に，総括及び結論は 2.4.5 項に記載した.

1.5.2.1.1　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として，作用機序，耐性株，抗菌スペクトル及び各種感染モデル動物を用いた治療効果について検討した．また，副次的薬理試験として，各種受容体，イオンチャネル及びトランスポーターに対する阻害作用について検討した.

1.5.2.1.2　安全性薬理試験

コアバッテリー試験として中枢神経系, 呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を検討した. また, フォローアップ試験として，痙攣誘発作用と脳波に対する作用を検討した.

1.5.2.1.3　薬物動態試験

マウス，ラット及びサルを用いて，分析法・吸収・分布・代謝・排泄及び薬物動態学的薬物相互作用を検討する試験を実施した.

1.5.2.1.4　毒性試験

単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験 (不純物の遺伝毒性試験を含む)，生殖発生毒性試験 (幼若ラットを用いた反復投与毒性試験を含む)，抗原性試験及び光毒性試験を実施した.

1.5.2.2　臨床開発の経緯

これまでに実施された臨床試験を以下に示す．各試験結果は 2.5.3 項～2.5.5 項に記載した.

なお，米国及び欧州当局と合意した試験デザインに基づき，現在，小児対象国際共同治験を 2 試験実施中であり，国内での小児への適応拡大についても検討中である.

1.5.2.2.1　臨床薬理試験

健康成人を対象とした単回及び反復漸増用量試験 (R2111 試験), 肺移行性試験 (R2112 試験), 腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験)，マスバランス試験 (R2114 試験)，トランスポーター基質

との薬物相互作用試験 (R2115 試験)，Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験)，入院肺炎患者を対象とした肺移行性試験 (R2117 試験), 及びミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118 試験) の計 8 試験の臨床薬理試験を実施した．健康成人又は腎機能障害患者を対象とした 7 試験では，計 226 例の健康成人又は腎機能障害患者に，セフィデロコル 100 mg～4 g を単回，又はセフィデロコル 1 g もしくは 2 g を 8 時間ごと (q8h) に反復投与した．セフィデロコルは，4 試験 (R2111 試験，R2112 試験，R2113 試験及び R2114 試験) では 1 時間の点滴静注として，3 試験 (R2115 試験，R2116 試験及び R2118 試験) では 3 時間の点滴静注として投与した．また，細菌性肺炎患者を対象とした R2117 試験では，7 例の患者に腎機能に応じた用量 (1～2 g，3 時間点滴) を 6～8 時間の投与間隔及び 3～6 回あるいは 6～9 回の投与回数で反復投与した．なお，マスバランス試験 (R2114 試験) において，セフィデロコルは 90%以上が未変化体として尿中に排泄されたため，セフィデロコルの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価する試験は不要と判断し，実施しなかった．

1.5.2.2.2　有効性及び安全性を評価する試験

1.5.2.2.2.1　APEKS-cUTI 試験（R2121 試験）

グラム陰性菌による複雑性尿路感染症 (cUTI) (腎盂腎炎の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎の成人患者を対象に，臨床的有効率と細菌学的菌消失率からなる複合エンドポイントにおけるイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) に対するセフィデロコルの非劣性を検証すること，セフィデロコルの臨床効果及び細菌学的効果を対照薬である IPM/CS と比較すること，並びにセフィデロコルの安全性を評価することを目的とした，第 2 相国際多施設共同二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験を実施した．被験者は，セフィデロコル群 (2 g q8h，1 時間) 又は実薬対照 IPM/CS 群 (1 g/1 g 2q8h，1 時間) に 2:1 の比率で無作為に割付けられた．腎機能障害及び/又は体重による用量調節が必要となる IPM/CS との盲検性を保つため，セフィデロコルについても腎機能だけでなく，体重も考慮した用量調節を実施した．治験薬の投与期間は 7～14 日間であるが，早期の退院が被験者にとって最善であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，最短 5 日間の投与を可とした (2.5.4.2.1 項参照).

1.5.2.2.2.2　CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）

カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の成人患者を対象に，セフィデロコル又は既存薬を用いた最善の治療 (BAT) の臨床効果及び細菌学的効果並びに安全性を評価することを目的とした，第 3 相国際多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験を実施した．感染症の種類は院内肺炎 (HAP)/人工呼吸器関連肺炎 (VAP)/医療ケア関連肺炎 (HCAP), cUTI, 又は血流感染症もしくは sepsis (BSI/sepsis) を対象とし，被験者をセフィデロコル群 (2 g q8h, 3 時間) 又は BAT 群に 2:1 の比率で無作為に割付けた．セフィデロコル又は BAT の投与期間は 7～14 日間であるが，治験責任 (分担) 医師の臨床評価に基づき，最長 21 日間まで延長可能とした．cUTI 被験者の場合のみ，感染症が治癒し，被験者にとって最善であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，最短 5 日間の投与を可とした．また，腎機能に基づきセフィデロコルの用量を調節した．BAT は，各国の添付文書，治験責任 (分担) 医師の経験，論文等に従って投与した (2.5.4.1.1 項

参照).

1.5.2.2.2.3　APEKS-NP 試験 (R2132 試験)

グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP の成人患者を対象に，セフィデロコルの全死因死亡率，臨床効果及び細菌学的効果を対照薬であるメロペネムと比較すること，並びにセフィデロコルの安全性を評価することを目的とした，第 3 相国際多施設共同二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験を実施した．被験者は，セフィデロコル群 (2 g q8h，3 時間) 又は実薬対照メロペネム群 (2 g q8h，3 時間) に 1:1 の比率で無作為に割付けられた．セフィデロコル又はメロペネムの投与期間は 7～14 日間であるが，治験責任 (分担) 医師の臨床評価に基づき，最長 21 日間まで延長可能とした．両群でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の治療を担保すること，試験の盲検性を維持すること，セフィデロコル群でグラム陽性菌の治療を担保することを目的として，少なくとも 5 日間，被験者にリネゾリドを投与した (600 mg を静脈内投与として 12 時間ごとに投与した)．院内感染肺炎に関連するグラム陰性菌に適切な目標最小発育阻止濃度 (MIC) に達するように，メロペネムの投与方法は高用量長時間投与の用量 2 g の 8 時間ごと 3 時間点滴静注に設定した．セフィデロコル及びメロペネムはいずれも腎排泄されることから，腎機能に基づく用量調節を実施した (2.5.4.3.1 項参照).

1.5.2.3　海外での開発状況

米国では，米国食品医薬品局 (FDA) による Fast Track 及び Qualified Infectious Disease Product (QIDP) の指定を 2015 年 8 月に受けた．2018 年 12 月に，第 1 相試験 6 試験 (R2111，R2112，R2113，R2114，R2115，R2116 試験) 及び国際共同第 2 相試験 (APEKS-cUTI 試験) の試験成績，並びに国際共同第 3 相試験 (CREDIBLE-CR 試験) の中間データをもとに，「18 歳以上の患者における，グラム陰性菌による腎盂腎炎を含む複雑尿路感染症治療」を適応症として申請し，2019 年 11 月に承認，2020 年 2 月に販売を開始した．また，第 1 相試験 1 試験 (R2117 試験) 並びに国際共同第 3 相試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) のデータをもとに 2020 年 3 月に「18 歳以上の患者における，グラム陰性菌による入院肺炎治療」の適応追加申請を行い，同年 9 月に承認された．

欧州では，2019 年 3 月に，第 1 相試験 6 試験 (R2111，R2112，R2113，R2114，R2115，R2116 試験) 及び APEKS-cUTI 試験の試験成績，並びに CREDIBLE-CR 試験の中間データをもとに，感染部位を限定しない「成人患者における，治療選択肢が限定されるグラム陰性菌による感染症治療」を適応症として申請した．欧州医薬品庁 (EMA) においても，2018 年 12 月に Accelerated Assessment の対象品目に指定されたが，審査中に CREDIBLE-CR 試験の最終データ及び APEKS-NP 試験データの提出を求められたことを受け，通常審査のスケジュールへ変更となり，2020 年 4 月に欧州経済領域及び英国で承認され，2020 年 9 月に英国で販売を開始した．2021 年 8 月 31 日時点で 6 カ国 (英国，オーストリア，フランス，ドイツ，イタリア，スウェーデン) で上市されている (2.5.1.3.3 項参照)．

1.5.3　セフィデロコルの特徴及び有用性

セフィデロコルは，グラム陰性菌の細胞壁の合成を阻害することにより抗菌活性を示す．セフィデロコルは，その構造により以下のような特徴を持つ：

1. 特有の菌体内侵入メカニズムとして，セフィデロコルは三価鉄とキレート錯体を形成し，グラム陰性菌に共通する鉄取り込み系タンパク質を介して能動輸送されることにより，菌体細胞内に効率よく取り込まれる．このメカニズムにより，セフィデロコルは，ポーリンチャネル変異や排出ポンプの発現亢進のような抗菌薬耐性機序も克服できる．
2. セリン又はメタロ型 β-ラクタマーゼに含まれるカルバペネマーゼなど，β-ラクタマーゼに対する安定性が高い．
3. カルバペネム耐性を含むグラム陰性菌である Enterobacterales (特に *Klebsiella pneumoniae* 及び *Escherichia coli*) 並びにブドウ糖非発酵菌 *Pseudomonas aeruginosa*，*Stenotrophomonas maltophilia*，及び *Acinetobacter baumannii* に対する抗菌活性が高い．
4. グラム陽性菌及び嫌気性菌にはほとんど又は全く活性を示さないことから，ヒト微生物叢への影響が少ない．
5. 他のクラスの抗生物質 (例：フルオロキノロン系，ポリミキシン系，及びアミノグリコシド系) と交差耐性を示さない．

グラム陰性菌による感染症患者を対象とした臨床試験 3 試験 (CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験) の結果から，カルバペネム耐性菌を含むグラム陰性菌感染症に対する治療としてセフィデロコルが有効であることが示された．また，セフィデロコルを投与時の忍容性は概して良好であり，安全性プロファイルはセファロスポリン系抗生物質で予想されるものと一致しており，セファロスポリン系抗生物質の副作用としてよく知られているクロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢，過敏症，痙攣発作及びてんかん，肝臓関連の副作用 (肝機能検査値異常や凝固検査異常を含む)，及び骨髄抑制などは，他の抗生物質と比較して問題となるものではなかった．これらの臨床試験 3 試験に加え，サーベイランスデータ，病原菌ごとの動物肺及び大腿部感染症モデルから得られた有効性に関する広範な薬物動態/薬力学 (PK/PD) 非臨床解析の結果も踏まえ，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症患者におけるセフィデロコルの有効性及び安全性が示されたと考える (2.5.6.4 項参照)．以上のことから，本邦での製造販売承認申請を行うこととした．

2.5.1 項で詳述の通り，薬剤耐性菌が出現し，世界的に疾病及び死亡の原因となることが増えているという社会的問題に対応するため，新たな抗菌薬が緊急に必要とされている．このような状況において，セフィデロコルは *P. aeruginosa*，*A. baumannii*，及び *S. maltophilia* などのブドウ糖非発酵菌を中心に，問題となっている薬剤耐性グラム陰性菌を治療できる非常に重要な新規治療薬であり，カルバペネム耐性の発現率上昇及び利用可能な限定的選択肢であるコリスチンへの耐性の増加の問題解決に貢献できると考える．一方で，セフィデロコルが属するセファロスポリン系抗生物質は，広く用いられている抗生物質クラスであるが，細菌の耐性獲得によって，特に医療ケア関連感染症の患者において，その効果は大きく低下している．薬剤耐性菌の中でも特にカルバペネム耐性菌の増加が大きな課題として取り上げられているため，セフィデロコルの臨床的位置づけは，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の患者に対して使用されるべきものであると考えている (2.5.6.4 項参照)．

図 1.5-3　　開発の経緯図

区分	試験項目	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	添付資料番号
品質に関する試験	原薬 特性，製造，品質評価	[redacted]													3.2.S.1.1～3.2.S.6
	原薬 安定性														3.2.S.7.1～3.2.S.7.3
	製剤 製剤開発，製造，品質評価														3.2.P.1.1～3.2.P.7
	製剤 安定性														3.2.P.8.1～3.2.P.8.3
薬理試験	効力を裏付ける試験														4.2.1.1-01～71
	副次的薬理試験														4.2.1.2-01
	安全性薬理試験														4.2.1.3-01～07
薬物動態試験	分析法・バリデーション														4.2.2.1-01～09
	吸収，分布，代謝，排泄の試験														4.2.2.2-01～02 4.2.2.3-01～04 4.2.2.4-01～02 4.2.2.5-01～03

区分	試験項目	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	添付資料番号
毒性試験	単回投与毒性	[redacted]													4.2.3.1-01
	反復投与毒性														4.2.3.2-01～10
	遺伝毒性														4.2.3.3-01～06
	生殖発生毒性														4.2.3.5-01～09
	その他の毒性試験														4.2.3.7-01～35
ヒト生体試料を用いた試験															5.3.2.1-01 5.3.2.2-01～08

区分	試験項目	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年	添付資料番号
臨床試験	臨床薬理試験	[redacted]											5.3.3.1-01～03 5.3.3.2-01 5.3.3.3-01 5.3.3.4-01, 02 5.3.4.1-01
	有効性及び安全性試験			第 2 相 APEKS-cUTI 試験 (R2121 試験) 2 8			第 3 相 APEKS-NP 試験 (R2132 試験) 10 4						5.3.5.1-01～03
							第 3 相 CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験) 9 4						

実線：評価資料，破線：参考資料

1.5.4 参考文献

1. Casals-Pascual C, Vergara A, Vila J. Intestinal microbiota and antibiotic resistance: perspectives and solutions. Human Microbiome Journal 2018;9:11-5.