フェトロージャ点滴静注用 1g

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等 3
1.6.1 外国での承認状況 3
1.6.2 外国の添付文書 4
1.6.2.1 米国の添付文書概要 (和訳) 4
1.6.2.2 EU 及び英国の添付文書概要 (和訳) 15
1.6.3 企業中核データシート 21

表

表 1.6-1 外国での承認状況 3
表 1.6-2 CLcr が 60 mL/min 未満の患者 (間欠的 HD を受けている患者を含む) における FETROJA の推奨用量 5
表 1.6-3 CRRT を受けている患者に対する FETROJA の推奨用量 5
表 1.6-4 FETROJA の投与量の調製 6
表 1.6-5 試験 1 で FETROJA の投与を受けた cUTI 患者の 2%以上に発現した特定の副作用 9
表 1.6-6 試験 2 で FETROJA の投与を受けた HABP/VABP 患者の 4%以上に発現した特定の副作用 10
表 1.6-7 クレアチニン・クリアランス (CrCL) 90 mL/min 以上の患者に対する Fetcroja[1] の推奨用量 [2] 15
表 1.6-8 CrCL が 90 mL/min 未満の患者に対する Fetcroja の推奨用量 [1] 16
表 1.6-9 副作用一覧表 19

1.6　外国における使用状況等

1.6.1　外国での承認状況

本剤は，米国で 2019 年 11 月に「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」を適応として承認 (販売名 : FETROJA®) され，2020 年 9 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」の適応が追加された．欧州連合 (EU) 及び英国では 2020 年 4 月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」を適応として承認 (販売名 : Fetcroja®) された．

外国での承認状況を表 1.6-1 に示す (2023 年 8 月時点).

表 1.6-1　外国での承認状況

国名	承認日
United States	2019 年 11 月 14 日，2020 年 9 月 25 日 (適応追加)
Austria	2020 年 4 月 23 日
Belgium	2020 年 4 月 23 日
Bulgaria	2020 年 4 月 23 日
Croatia	2020 年 4 月 23 日
Cyprus	2020 年 4 月 23 日
Czech Republic	2020 年 4 月 23 日
Denmark	2020 年 4 月 23 日
Estonia	2020 年 4 月 23 日
Finland	2020 年 4 月 23 日
France	2020 年 4 月 23 日
Germany	2020 年 4 月 23 日
Greece	2020 年 4 月 23 日
Hungary	2020 年 4 月 23 日
Iceland	2020 年 4 月 23 日
Ireland	2020 年 4 月 23 日
Italy	2020 年 4 月 23 日
Latvia	2020 年 4 月 23 日
Liechtenstein	2020 年 4 月 23 日
Lithuania	2020 年 4 月 23 日
Luxembourg	2020 年 4 月 23 日
Malta	2020 年 4 月 23 日
Netherlands	2020 年 4 月 23 日
Norway	2020 年 4 月 23 日
Poland	2020 年 4 月 23 日

国名	承認日
Portugal	2020 年 4 月 23 日
Romania	2020 年 4 月 23 日
Slovakia	2020 年 4 月 23 日
Slovenia	2020 年 4 月 23 日
Spain	2020 年 4 月 23 日
Sweden	2020 年 4 月 23 日
United Kingdom	2020 年 4 月 23 日

1.6.2 外国の添付文書

本剤の代表的な使用例として，米国，並びに EU 及び英国の最新の添付文書 (米国 2020 年 9 月付，EU 及び英国 2022 年 8 月付) の概要を 1.6.2.1 項，1.6.2.2 項に示し，原本を添付した.

1.6.2.1 米国の添付文書概要 (和訳)

効能又は効果

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染 (cUTI) :

FETROJA®は 18 歳以上の患者における，感受性グラム陰性菌 (大腸菌，肺炎桿菌，プロテウス・ミラビリス，緑膿菌，及びエンテロバクター・クロアカ複合体など) による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症 (cUTI) の治療を適応とする [「臨床試験」の項参照].

院内細菌性肺炎及び人工呼吸器関連細菌性肺炎 (HABP/VABP) :

FETROJA は 18 歳以上の患者における，感受性グラム陰性菌 (アシネトバクター・バウマニ複合体，大腸菌，エンテロバクター・クロアカ複合体，肺炎桿菌，緑膿菌，及びセラチア・マルセスセンス) による院内細菌性肺炎及び人工呼吸器関連細菌性肺炎の治療を適応とする [「臨床試験」の項参照].

使用方法 :

薬剤耐性菌の発現を減少させ，FETROJA 及び他の抗菌薬の有効性を維持するために，FETROJA は，感受性菌が原因であることが確認されているか又は強く疑われる感染症の治療又は予防にのみ使用すること. 培養及び感受性に関する情報がある場合は，抗菌薬治療の選択又は変更の際に検討する必要がある. このようなデータがない場合，当該地域における疫学的傾向及び感受性パターンが経験的治療選択に寄与する可能性がある.

用法及び用量

推奨用量 :

FETROJA の推奨用量は 2 g で，クレアチニン・クリアランス (CLcr) が 60～119 mL/min の成人に 8 時間毎に 3 時間かけて静脈内 (IV) 投与する.

間欠的血液透析 (HD) 又は持続的腎代替療法 (CRRT) を受けている患者を含め，CLcr が 60 mL/min 未満の患者，並びに CLcr が 120 mL/min 以上の患者については，FETROJA の用量調

節が推奨される [「用法・用量」の項参照]. FETROJA の推奨投与期間は 7～14 日である．治療期間は患者の臨床状態に応じて決定する.

CLcr が 60 mL/min 未満の患者 (間欠的 HD 又は CRRT を受けている患者を含む) 及び CLcr が 120 mL/min 以上の患者における用量調節：

- CLcr が 60 mL/min 未満の患者 (間欠的 HD を受けている患者を含む) における用量調節

CLcr が 60 mL/min 未満の患者では FETROJA の用量調節が推奨される (表 1.6-2). 間欠的 HD を受けている患者については，HD の終了直後に FETROJA の投与を開始する．腎機能の変動がある患者では，CLcr のモニタリングを行い，適切に用量を調節すること.

表 1.6-2　　CLcr が 60 mL/min 未満の患者 (間欠的 HD を受けている患者を含む) における FETROJA の推奨用量

クレアチニン・クリアランス (CLcr) の推定値 [a]	投与量	頻度	投与時間
CLcr 30～59 mL/min	1.5 g	8 時間毎	3 時間
CLcr 15～29 mL/min	1 g	8 時間毎	3 時間
CLcr 15 mL/min 未満 (間欠的 HD の有無に関係なし)[b]	0.75 g	12 時間毎	3 時間

HD = 血液透析.

[a] CLcr：Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニン・クリアランス.

[b] セフィデロコルは HD により除去される．間欠的 HD を受けている患者には，透析後速やかに FETROJA を投与する.

- CRRT を受けている患者における用量調節

持続的静脈-静脈血液濾過 (CVVH)，持続的静脈-静脈血液透析 (CVVHD) 及び持続的静脈-静脈血液濾過透析 (CVVHDF) などの CRRT を受けている患者では，FETROJA の用量は CRRT における透析流入速度に基づく必要がある (表 1.6-3 参照) ．ここに挙げた推奨事項は，CRRT を受けている患者に初回投与を実施することを意図したものである．残存腎機能及び患者の臨床状態に応じて投与レジメンを調節する必要がある [「特別な集団への投与」の項参照].

表 1.6-3　　CRRT を受けている患者に対する FETROJA の推奨用量

透析流入速度 [a]	FETROJA の推奨用量
2 L/hr 以下	1.5 g を 12 時間毎
2.1～3 L/hr	2 g を 12 時間毎
3.1～4 L/hr	1.5 g を 8 時間毎
4.1 L/hr 以上	2 g を 8 時間毎

CRRT = 持続的腎代替療法.

[a] CVVH の限外濾過液流量，CVVHD の透析流量，CVVHDF の限外濾過液流量 + 透析流量.

- CLcr 120 mL/min 以上の患者における用量調節

CLcr が 120 mL/min 以上の患者では，FETROJA 2 g を 6 時間毎に 3 時間かけて静脈内投与することが推奨される [「特別な集団への投与」の項参照].

FETROJA 投与液の調製：

FETROJA は無菌の凍結乾燥粉末として交付されるため，点滴静注前に無菌法を用いて溶解し，希釈しなければならない.

- 投与量の調製

FETROJA バイアルに注射用粉末を 10 mL の 0.9%塩化ナトリウム注射液 (USP) 又は 5%ブドウ糖注射液 (USP) で溶解し，静かに振盪して溶解する．表面に生じた泡が消えるまでバイアルを放置する (通常は 2 分以内). 溶解後の最終容量は約 11.2 mL である．溶解後の溶液は，必ず適切な注射溶液で希釈して静脈内投与する．

必要な用量を調製するために, 以下の表 1.6-4 に従って適切な量の溶解液をバイアルから抜き取る. 抜き取った容量を 0.9%塩化ナトリウム注射液 (USP) 又は 5%ブドウ糖注射液 (USP) が入った 100mL 点滴バッグに加える [「用法・用量」の項参照].

非経口製剤は, 溶液及び容器の状態から可能な限り, 投与前に粒子状物質や変色がないか目視検査すること．FETROJA 輸液は無色澄明の液である．バイアル中の未使用の FETROJA 溶液は廃棄すること (表 1.6-4 参照).

表 1.6-4　　FETROJA の投与量の調製

FETROJA の投与量	溶解する FETROJA 1 g のバイアル数	溶解後のバイアルからの抜き取り量	100 mL 輸液バッグに入れる追加希釈用 FETROJA 溶解液の総量
2 g	2 バイアル	各バイアル 11.2 mL (全量)	22.4 mL
1.5 g	2 バイアル	最初のバイアル 11.2 mL (全量) 及び 2 番目のバイアルから 5.6 mL	16.8 mL
1 g	1 バイアル	11.2 mL (全量)	11.2 mL
0.75 g	1 バイアル	8.4 mL	8.4 mL

薬剤適合性：

FETROJA 投与液の調製は以下に適合する．
- 0.9%塩化ナトリウム注射液，USP
- 5%ブドウ糖注射液，USP

FETROJA 投与液と他の薬剤又は他の希釈剤を含む溶液との適合性は確立されていない.

溶解後の溶液の保存：

- 溶解後の FETROJA

適切な希釈剤で溶解したら，バイアル内の溶解後の FETROJA 溶液を直ちに輸液バッグに移し，希釈すること．溶解後の FETROJA はバイアル内で室温下で 1 時間まで保存できる．未使用の溶解液は廃棄すること．

- 希釈済み FETROJA 輸液

点滴バッグ内の希釈済み FETROJA 輸液は室温下で 6 時間まで安定した状態である．輸液バッグ内の希釈済み FETROJA 輸液は，遮光して 2～8℃ (36～46°F) で最長 24 時間冷蔵することもできる．その後，室温下で 6 時間以内に投与完了すること．

剤形及び含量

FETROJA 注射用 1 g は，単回投与時に溶解するため透明ガラスバイアルに白色～灰白色の無菌凍

結乾燥粉末として交付される．各バイアルにセフィデロコル 1 g を含有する．

禁忌

FETROJA は，セフィデロコル，他の β-ラクタム系抗菌薬，又は FETROJA の他の構成成分に対する重度の過敏症の既往歴が知られている患者には禁忌である [「警告及び使用上の注意」及び「副作用」の項参照].

警告及び使用上の注意

カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者における全死因死亡率の上昇：

カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の重症患者を対象とした国際共同無作為化非盲検試験 (NCT02714595) において，FETROJA 群では，利用可能な最善の治療法 (BAT) 群と比較して全死因死亡率の上昇が認められた．院内肺炎，血流感染，敗血症，又は cUTI の患者を試験に組み入れた．BAT レジメンは当該地域の慣行に応じて異なり，グラム陰性菌に対して活性を示す 1～3 種類の抗菌薬から構成された．ほとんどの BAT レジメンにはコリスチンが含まれていた．

全死因死亡率の上昇は，院内肺炎，血流感染，又は敗血症の治療を受けた患者で認められた．28 日目の全死因死亡率は，BAT 群よりも FETROJA 群で高かった [25/101 (24.8%)，9/49 (18.4%)，群間差 6.4%，95% CI (−8.6, 19.2)]．全死因死亡率は，49 日目まで FETROJA 群の方が BAT 群よりも高かった [34/101 (33.7%)，10/49 (20.4%)，群間差 13.3%，95% CI (−2.5, 26.9)]．一般に，死亡例はアシネトバクター・バウマニ複合体，ステノトロホモナス・マルトフィリア，緑膿菌などの非発酵菌を含む，グラム陰性菌による感染症の患者であり，感染症の悪化もしくは合併症又は基礎疾患による合併症によるものであった．死亡率上昇の原因は確立されていない．

cUTI 及び HABP/VABP 患者の治療効果を注意深く観察すること．

過敏症反応：

β-ラクタム系抗菌薬を投与された患者に，重篤で時に致死的な過敏症 (アナフィラキシー) 反応及び重篤な皮膚反応が報告されている．臨床試験で FETROJA 投与患者に過敏症が認められた [「副作用」の項参照]．これらの反応は，β-ラクタム系過敏症の既往歴及び/又は複数のアレルゲンに対する過敏症の既往歴を有する患者で発現する可能性が高い．ペニシリン過敏症の既往歴があり，セファロスポリン系抗生物質の投与により重度の反応を発現した患者が報告されている．

FETROJA による治療を行う前に，セファロスポリン系，ペニシリン系，又は他の β-ラクタム系抗菌薬に対する過敏症の既往歴について確認すること．アレルギー反応が発現した場合は FETROJA を中止すること．

クロストリジオイデス・ディフィシレ関連下痢 (CDAD)：

クロストリジオイデス・ディフィシレ関連下痢 (CDAD) は，FETROJA を含むほぼすべての全身抗菌薬で報告されている．CDAD の重症度は軽度の下痢から致死性の大腸炎まで様々である．抗菌薬の投与により大腸内の正常な細菌叢が変化し，クロストリジオイデス・ディフィシレの異常増殖が生じる可能性がある．

クロストリジオイデス・ディフィシレは毒素 A 及び毒素 B を産生し，CDAD の発症の一因となっている．クロストリジオイデス・ディフィシレの高毒素産生株は，これらによる感染症が抗菌治

療に抵抗性を示す可能性があり，結腸切除を要する可能性があるため，罹患率及び死亡率が上昇する．抗菌薬使用後に下痢を呈するすべての患者において CDAD を考慮しなければならない．抗菌薬投与後 2 ヵ月以上経過してから CDAD が発現することが報告されているため，慎重な病歴聴取が必要である．

CDAD が疑われるか，確認された場合は，クロストリジオイデス・ディフィシレを標的としない抗菌薬の投与を中止する必要がある．必要に応じて水分及び電解質濃度を管理し，タンパク質摂取量を補充し，クロストリジオイデス・ディフィシレの抗菌薬治療をモニタリングし，臨床的に必要であれば外科的評価を実施すること．

痙攣発作及びその他の中枢神経系 (CNS) 副作用：

FETROJA を含むセファロスポリン系抗生物質は，痙攣発作の誘発に関係があるとされている[「副作用」の項参照]．セファロスポリン系抗生物質による非痙攣性てんかん重積状態 (NCSE)，脳症，昏睡，固定姿勢保持困難，神経筋易興奮性及びミオクローヌスは，特にてんかんの既往歴がある患者及び/又は腎機能障害のために推奨用量を超えた場合に報告されている．クレアチニン・クリアランスに基づいて FETROJA 投与量を調節する [「用法・用量」の項参照]．既知の痙攣発作障害を有する患者は抗痙攣療法を継続すること．痙攣発作などの CNS 副作用が発現した場合，患者は神経学的評価を受けて FETROJA を中止すべきか判断する必要がある．

薬剤耐性菌の発現：

細菌感染が確認されていない場合あるいは強く疑われていない場合，又は予防的適応がない場合に FETROJA を処方することは，患者に利益をもたらす可能性が低く，薬剤耐性菌が発現するリスクが高まる [「効能又は効果」の項参照]．

副作用

以下の重篤な副作用については，「警告及び使用上の注意」の項で詳述する．

- カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者における全死因死亡率の上昇 [「警告及び使用上の注意」の項参照]
- 過敏症反応 [「警告及び使用上の注意」の項参照]
- クロストリジオイデス・ディフィシレ関連下痢 (CDAD) [「警告及び使用上の注意」の項参照]
- 痙攣発作及びその他の中枢神経系副作用 [「警告及び使用上の注意」の項参照]

臨床試験に関する知見：

臨床試験は多様な条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず，現場で認められた発現率を反映していない可能性がある．

- 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染 (cUTI)

FETROJA は，腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした実薬対照無作為化臨床試験で評価された(試験 1)．本試験では，患者 300 例に FETROJA 2 g (又は腎機能に応じて調節した用量) を 8 時間毎に 1 時間かけて投与し，148 例にイミペネム/シラスタチン 1 g/1 g (又は腎機能に応じて調節した用量) を 8 時間毎に 1 時間かけて投与した．各投与群で治験薬の投与を受けた被験者の年齢の中央値は 65 歳 (範囲：18～93 歳) であり，約 53%の被験者が 65 歳以上であった．患者の約 96%が白人であり，大部分が欧州出身，55%が女性であった．投与群全体で，投与期間の中央値は 9

日間であった.

重篤な副作用及び中止に至った副作用：

試験 1 では，FETROJA の投与を受けた cUTI 患者の 14/300 例 (4.7%) 及びイミペネム/シラスタチンの投与を受けた cUTI 患者の 12/148 例 (8.1%) に重篤な副作用が発現した．イミペネム/シラスタチンを投与された患者では死亡例がなかったのに対し，FETROJA を投与された患者 300 例で死亡例 1 例 (0.3%) が認められた．副作用による投与中止は FETROJA 投与患者の 5/300 例 (1.7%)，イミペネム/シラスタチン投与患者の 3/148 例 (2.0%) に認められた．FETROJA 投与患者で投与中止に至った特定の副作用には，下痢 (0.3%)，薬物過敏症 (0.3%)，肝酵素上昇 (0.3%) があった.

主な副作用：

表 1.6-5 に，試験 1 で FETROJA の投与を受けた cUTI 患者の 2%以上に発現した主な副作用を示す.

表 1.6-5　試験 1 で FETROJA の投与を受けた cUTI 患者の 2%以上に発現した特定の副作用

副作用	FETROJA [a] (300 例)	イミペネム/シラスタチン [b] (148 例)
下痢	4%	6%
注入部位反応 [c]	4%	5%
便秘	3%	4%
発疹 [d]	3%	< 1%
カンジダ症 [e]	2%	3%
咳嗽	2%	< 1%
肝機能検査値上昇 [f]	2%	< 1%
頭痛	2%	5%
低カリウム血症 [g]	2%	3%
悪心	2%	4%
嘔吐	2%	1%

cUTI = 複雑性尿路感染症.

[a] 2 g を 8 時間毎に 1 時間かけて静脈内投与する (腎機能に応じて用量を調節).

[b] 1 g を 8 時間毎に 1 時間かけて静脈内投与する (腎機能及び体重に応じて用量を調節).

[c] 注入部位反応は，注入部位紅斑，炎症，疼痛，そう痒症，注射部位疼痛，及び静脈炎を含む.

[d] 発疹は斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑，及び皮膚刺激を含む.

[e] カンジダ症は，口腔カンジダ症，外陰部腟カンジダ症，及びカンジダ尿を含む.

[f] 肝機能検査値上昇は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，及び肝酵素増加を含む.

[g] 低カリウム血症は血中カリウム減少を含む.

cUTI 患者における FETROJA のその他の副作用 (試験 1)：

試験 1 で FETROJA 投与を受けた cUTI 患者に報告された下記の特定の副作用は，2%未満であった.

血液およびリンパ系障害：血小板増加症
心臓障害：うっ血性心不全，徐脈，心房細動

胃腸障害：腹痛，口内乾燥，口内炎
一般・全身障害：発熱，末梢性浮腫
肝胆道系障害：胆石症，胆嚢炎，胆嚢痛
免疫系障害：薬物過敏症
感染症および寄生虫症：クロストリジウム・ディフィシレ感染
臨床検査：プロトロンビン時間 (PT) 延長及びプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 延長，尿中赤血球陽性，クレアチンホスホキナーゼ増加
代謝および栄養障害：食欲減退，低カルシウム血症，水分過負荷
神経系障害：味覚異常，痙攣発作
呼吸器，胸郭および縦隔障害：呼吸困難，胸水
皮膚および皮下組織障害：そう痒症
精神障害：不眠症，落ち着きのなさ

- 院内細菌性肺炎及び人工呼吸器関連細菌性肺炎 (HABP/VABP)

FETROJA は，HABP/VABP 患者を対象とした実薬対照臨床試験で評価された (試験 2)．この試験では，148 例に FETROJA 2 g を 8 時間毎に 3 時間かけて投与し，150 例にメロペネム 2 g を 8 時間毎に 3 時間かけて投与した．治験薬の用量は腎機能に応じて調節した．年齢の中央値は 67 歳，患者の約 59%が 65 歳以上，69%が男性，68%が白人であった．全体として，約 60%が無作為化の時点で人工呼吸を受けており，41%が VABP，14%が人工呼吸 HABP を受けていた．平均 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) スコアは 16 であった．グラム陽性菌に対する経験的治療として，リネゾリドを 5 日間以上投与した．

重篤な副作用及び中止に至った副作用：

試験 2 では，FETROJA を投与した HABP/VABP 患者の 54/148 例 (36.5%) 及びメロペネムを投与した HABP/VABP 患者の 45/150 例 (30%) に重篤な副作用が発現した．FETROJA を投与した患者の 39/148 例 (26.4%) 及びメロペネムを投与した患者の 35/150 例 (23.3%) に，死亡に至った副作用が報告された．FETROJA 投与患者の 12/148 例 (8.1%)，イミペネム/シラスタチン投与患者の 14/150 例 (9.3%) に，投与中止に至った副作用が認められた．両群において，投与中止に至った主な副作用は，肝機能検査値上昇であった．

主な副作用：

表 1.6-6 に，HABP/VABP 試験で FETROJA の投与を受けた患者の 4%以上に発現した主な副作用を示す．

表 1.6-6　試験 2 で FETROJA の投与を受けた HABP/VABP 患者の 4%以上に発現した特定の副作用

副作用	FETROJA [a] 148 例	メロペネム [b] 150 例
肝機能検査値上昇 [c]	16%	16%
低カリウム血症 [d]	11%	15%
下痢	9%	9%
低マグネシウム血症	5%	< 1%
心房細動	5%	3%

HABP/VABP = 院内細菌性肺炎及び人工呼吸器関連細菌性肺炎.
[a] 2 g を 8 時間毎に 3 時間かけて静脈内投与する (腎機能に応じて用量を調節).
[b] 2 g を 8 時間毎に 3 時間かけて静脈内投与する (腎機能に応じて用量を調節).
[c] 肝機能検査値の上昇には，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝機能検査値上昇，肝機能検査異常，肝酵素上昇，トランスアミナーゼ上昇，及び高トランスアミナーゼ血症が含む.
[d] 低カリウム血症は血中カリウム減少を含む.

HABP/VABP 患者における FETROJA のその他の副作用 (試験 2) :

試験 2 で FETROJA 投与を受けた HABP/VABP 患者に報告された下記の特定の副作用は，4%未満であった.

血液およびリンパ系障害：血小板減少症，血小板増加症
心臓障害：心筋梗塞，心房粗動
胃腸障害：悪心，嘔吐，腹痛
肝胆道系障害：胆嚢炎，胆汁うっ滞
感染症および寄生虫症：クロストリジム・ディフィシレ感染，口腔カンジダ症
臨床検査：プロトロンビン時間 (PT) 延長及びプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 延長，活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)
代謝および栄養障害：低カルシウム血症，高カリウム血症
神経系障害：痙攣発作
腎および泌尿生殖器障害：急性間質性腎炎
呼吸器，胸郭および縦隔障害：咳嗽
皮膚および皮下組織障害：紅斑性皮疹を含む発疹

<u>薬物相互作用</u>

薬物/臨床検査の相互作用：

セフィデロコルは，尿試験紙検査法 (尿蛋白，ケトン，又は尿潜血) において偽陽性の結果を示すことがある．検査結果が陽性であることを確認するために，別の臨床検査法を使用すること.

<u>特別な集団への投与</u>

妊婦への投与：

- リスクの要約

妊娠女性への FETROJA の投与について，重大な先天性欠損，流産又は母体もしくは胎児の有害転帰の薬物関連リスクを評価するための利用可能なデータはない.

妊婦にセファロスポリンを投与した数十年にわたる公表済みの前向きコホート研究，症例集積研究及び症例報告から得られたデータでは，重大な先天性欠損，流産又は母体もしくは胎児の有害転帰について，薬剤に関連したリスクは確認されていない (データ参照).

ラット及びマウスの器官形成期にセフィデロコルを投与した発生毒性試験において，最大推奨日用量を投与された患者における平均曝露量の 0.9 倍 (ラット) 又は 1.3 倍 (マウス) の曝露量において，薬剤誘発性胎児奇形を含む胚・胎児毒性は認められなかった.

適応集団における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である．あらゆる妊娠には，先天性欠損，流産又はその他の有害転帰の背景リスクがある．米国の一般集団では，臨床的に認識された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2～4%及

び 15～20%である．

- データ

ヒトに関するデータ：

利用可能な研究ではリスクがないことを明確に立証することはできないが，数十年にわたる前向きコホート研究，症例集積研究，症例報告から発表されたデータでは，妊娠中のセファロスポリンの使用と，重大な先天性欠損，流産，その他の母体又は胎児の有害な転帰との関連性は特定されていない．利用可能な研究には，被験者数が少ない，後ろ向きデータ収集，一貫性のない対照群など，方法論的限界がある．

動物に関するデータ：

ラットの器官形成期 (妊娠 6～17 日) における静脈内投与では 1000 mg/kg/日まで，マウスの器官形成期 (妊娠 6～15 日) における皮下投与では 2000 mg/kg/日まで，発生毒性は認められなかった．投与に関連した奇形及び胎児生存率の低下は認められなかった．これらの用量における平均血漿中曝露量 (AUC) は，セフィデロコル 2 g を 8 時間毎に静脈内投与した患者における 1 日平均血漿中曝露量の約 0.9 倍 (ラット) 及び 1.3 倍 (マウス) であった．

出生前及び出生後の発生試験において，ラットに妊娠 6 日目から離乳までセフィデロコルを最大 1000 mg/kg/日の用量で静脈内投与した．分娩，母体機能，出生前及び出生後の発生並びに出生児の生存率に対する毒性変化は認められなかった．

妊娠ラットにおいて，セフィデロコル由来の放射能は胎盤を通過することが示されたが，胎児で検出された割合は少なかった (0.5%未満).

授乳婦への投与：

- リスクの要約

セフィデロコルがヒト乳汁中に排泄されるか否かは不明であるが，セフィデロコルを静脈内投与した授乳ラットの乳汁中には，セフィデロコル由来の放射能が検出された．薬剤が動物の乳汁中に移行する場合，薬剤がヒトの乳汁中に移行する可能性がある．FETROJA が乳児又は母乳産生に及ぼす影響に関する情報は得られていない．

授乳の発達及び健康上の有益性については，FETROJA に対する母親の臨床的必要性に加え，FETROJA 又は母親の基礎疾患による授乳児に対する有害作用の可能性を考慮すること．

- データ

授乳ラットに静脈内投与したところ，乳汁中にセフィデロコル由来の放射能が検出された．ラット乳汁中の最高濃度は最高血漿中濃度の約 6%であった．

小児への投与：

18 歳未満の小児患者における FETROJA の安全性及び有効性は確立されていない．

高齢者への投与：

- cUTI

APEKS-cUTI 試験で FETROJA の投与を受けた 300 例の患者のうち，158 例 (52.7%) が 65 歳以

上，67 例 (22.3%) が 75 歳以上であった．これらの患者と若年患者との間で，安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった．

- HABP/VABP

APEKS-NP 試験で FETROJA の投与を受けた 148 例の患者のうち，83 例 (56.1%) が 65 歳以上，40 例 (27%) が 75 歳以上であった．

FETROJA 投与患者における副作用の発現率は，高齢患者 (65 歳以上及び 75 歳以上) と比較して 65 歳未満の患者でほぼ同じであった．高齢患者 (65 歳以上及び 75 歳以上) における副作用の発現率も，投与群間でほぼ同じであった．

FETROJA の投与を受けた 65 歳未満，65～75 歳未満，75 歳以上の成人患者における治癒判定 (TOC) 来院時の臨床的治癒率は，それぞれ 60%，77.5%，60%であった．これに対し，メロペネムの投与を受けた患者における TOC 来院時の臨床的治癒率は, それぞれ 65.5%, 64.4%及び 70.5%であった．これらの各サブグループにおいて FETROJA 投与を受けた患者で 14 日目に観察された全死因死亡率はそれぞれ 12.3%，7.5%及び 17.5%であった．これに対し，メロペネムの投与を受けた患者ではそれぞれ 10.3%，17.8%及び 9.1%であった．

- cUTI 及び HABP/VABP

FETROJA は実質的に腎臓から排泄されることが知られており，腎機能障害患者では本剤の副作用のリスクが高いと考えられる．高齢患者は腎機能が低下している可能性が高いため，用量設定には注意が必要であり，腎機能を観察することが有用であると考えられる．年齢に基づく用量調節は不要である．高齢患者に対する用量調節は，腎機能に応じて行うこと [「用法・用量」，「特別な集団への投与」及び「臨床薬理」の項参照].

腎機能障害：

- CLcr 60～89 mL/min の患者

CLcr が 60～89 mL/min の患者では，FETROJA の用量調節は推奨されない．

- CLcr が 60 mL/min 未満の患者 (間欠的 HD を受けている患者を含む)

CLcr が 60 mL/min 未満の患者及び HD 患者では用量調節が必要である．血液透析を要する患者では，セフィデロコル投与開始前のできる限り遅い時点で血液透析を終了する [「用法・用量」及び「臨床薬理」の項参照]．腎機能は治療中に変化する可能性があるため，定期的に腎機能を経過観察し，それに応じて FETROJA の用量を調節すること．

- CRRT を受けている患者

臨床試験において FETROJA の投与を受けた合計 16 例の患者が CRRT を受けた. CVVH, CVVHD 及び CVVHDF を含む CRRT を受けている患者では，FETROJA の用量調節が必要である．FETROJA の用量は CRRT を受けている患者の透析流入速度に基づくべきである [「用法・用量」及び「臨床薬理」の項参照]．CRRT を受けている間，患者の残存腎機能が変化する可能性がある．残存腎機能の改善又は低下により，FETROJA の用量の変更が必要な場合がある．

- CLcr 120 mL/min 以上の患者

輸液による蘇生を受けている重症患者では, CLcr 120 mL/min 以上が認められることがある. CLcr が 120 mL/min 以上の患者では FETROJA の用量調節が必要である [「用法・用量」及び「臨床薬

理」の項参照]．腎機能は治療中に変化する可能性があるため，定期的に腎機能を経過観察し，それに応じて FETROJA の用量を調節すること．

肝機能障害

セフィデロコルの薬物動態に対する肝機能障害の影響は評価されていない．肝代謝/排泄はセフィデロコルの主要な消失経路ではないため，肝機能障害によってセフィデロコルの消失が変化することはないと予測される．肝機能障害患者では用量調節は不要である．

過量投与

FETROJA の過量投与に伴う臨床徴候及び症状に関する情報はない．推奨用量レジメンを超える用量を投与され，FETROJA と関連する可能性がある予測できない副作用を有する患者については，慎重に観察し，支持療法を行い，投与の中止又は中断を考慮すること．

セフィデロコルの約 60%は，3～4 時間の血液透析によって除去される [「臨床薬理」の項参照].

1.6.2.2　EU 及び英国の添付文書概要 (和訳)

医薬品の名称

Fetcroja 点滴静注用 1 g 粉末

組成・性状

各バイアルはセフィデロコル 1 g に相当するセフィデロコル硫酸トシル酸塩を含有する.

既知の作用を有する添加物：
各バイアルにナトリウム 7.64 mmol (約 176 mg) を含有する.

添加物の一覧については「賦形剤一覧」の項参照.

剤形

点滴静注用粉末 (濃縮液用粉末).
白色～灰白色の粉末.

臨床的な記載事項

効能・効果：

Fetcroja は，成人患者における，治療選択肢が限定される好気性グラム陰性菌による感染症治療を適応とする (「用法・用量」の項，「禁忌」の項及び「薬力学的特性」の項参照).

抗菌薬の適切な使用に関する公式ガイダンスを考慮すること.

用法・用量：

治療選択肢が限定される患者の治療には，感染症の管理に適切な経験を持つ医師と相談してから使用することが望ましい.

- 用量

表 1.6-7　クレアチニン・クリアランス (CrCL) 90 mL/min 以上の患者に対する Fetcroja[1] の推奨用量 [2]

腎機能	投与量	頻度	投与期間
腎機能正常 (CrCL 90 mL/min 以上～120 mL/min 未満)	2 g	8 時間毎	感染部位に応じた期間 [3]
過大腎クリアランス (CrCL 120 mL/min 以上)	2 g	6 時間毎	感染部位に応じた期間 [3]

1　嫌気性病原菌及び/又はグラム陽性病原菌が感染過程に関与していることが判明又は疑われる場合は，これらの病原菌に有効な抗菌薬と併用する.

2　Cockcroft-Gault 式を用いて算出した.

3　例：腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症及び複雑性腹腔内感染症の治療に推奨される投与期間は 5～10 日間である．人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎の場合，推奨投与期間は 7～14 日間である．最長 21 日間の投与が必要となる場合がある.

- 特別な集団

腎機能障害：

表 1.6-8　　CrCL が 90 mL/min 未満の患者に対する Fetcroja の推奨用量[1]

腎機能	投与量	頻度
軽度の腎機能障害 (CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満)	2 g	8 時間毎
中等度の腎機能障害 (CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満)	1.5 g	8 時間毎
重度の腎機能障害 (CrCL 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満)	1 g	8 時間毎
末期腎疾患 (CrCL 15 mL/min 未満)	0.75 g	12 時間毎
間欠的血液透析患者[2]	0.75 g	12 時間毎

[1] Cockcroft-Gault 式を用いて算出した.
[2] セフィデロコルは血液透析によって除去されるため，血液透析日には，血液透析終了後，できる限り早期にセフィデロコルを投与する.

肝機能障害：
肝機能障害患者に対する用量調節は不要である (「薬物動態学的特性」の項参照).

高齢者：
用量調節は不要である (「薬物動態学的特性」の項参照).

小児：
18 歳未満の小児における Fetcroja の安全性及び有効性は確立されていない．データはなし.

- 用法

静脈内投与である.
Fetcroja は 3 時間かけて点滴静注する.

投与前の本剤の溶解及び希釈に関する指示については，「処分及びその他の取り扱いにおける特別な注意事項」の項参照.

禁忌：

本剤の有効成分又は「賦形剤一覧」の項に示す添加物のいずれかに対する過敏症を有する患者.
セファロスポリン系抗菌薬に過敏症を有する患者.
他の β-ラクタム系抗菌薬 (ペニシリン系，モノバクタム系又はカルバペネム系) に対する重度の過敏症 (アナフィラキシー反応，重度の皮膚反応など) を有する患者.

特別な警告及び使用上の注意：

- 過敏症反応

セフィデロコル投与に伴い過敏症が報告されている (「禁忌」及び「好ましくない作用」の項参照).

カルバペネム系抗菌薬，ペニシリン系抗菌薬又はその他の β-ラクタム系抗菌薬に過敏症の既往歴を有する患者も，セフィデロコルに過敏症を示すことがある. Fetcroja の投与を開始する前に，β-ラクタム系抗生物質に対する過敏症の既往歴について慎重に問診すること (「禁忌」の項参照).

重度のアレルギー反応が発現した場合は，直ちに Fetcroja の投与を中止し，適切な緊急処置を開始しなければならない.

- クロストリジオイデス・ディフィシレ関連下痢

セフィデロコル投与に伴いクロストリジオイデス・ディフィシレ関連下痢 (CDAD) が報告されている (「好ましくない作用」の項参照). この病態は，軽度の下痢から致死性の大腸炎まで重症度が様々であり，セフィデロコル投与中又は投与後に下痢を呈する患者において考慮すべきである．セフィデロコル投与の中止及び支持療法の使用と同時に，クロストリジオイデス・ディフィシレ特有の治療の投与を検討する．蠕動を阻害する薬剤は投与しないこと.

- 痙攣発作

セファロスポリン系抗生物質は，痙攣発作の誘発に関与している．既知の痙攣発作障害を有する患者は抗痙攣療法を継続すること．限局性振戦，ミオクローヌス又は痙攣発作が発現した患者については神経学的評価を行い，抗痙攣薬の投与を開始していない場合は抗痙攣薬の投与を行うこと．必要であれば，腎機能に応じてセフィデロコルの用量を調節する (「用法・用量」の項参照). あるいは，セフィデロコルの投与を中止すること.

- 臨床データの限界

臨床試験では，セフィデロコルは，複雑性尿路感染症 (cUTI)，院内肺炎 (HAP)，人工呼吸器関連肺炎 (VAP)，医療ケア関連肺炎 (HCAP)，敗血症及び菌血症患者 (感染の原発巣が特定されていない患者もいる) の治療にのみ用いられた.

治療選択肢が限定されるグラム陰性好気性病原菌による感染症の治療にセフィデロコルを使用することは，セフィデロコルの薬物動態-薬力学的解析，及び無作為化臨床試験から得られた限られた臨床データに基づいている．この試験では，カルバペネム耐性菌による感染症に対して，80 例が Fetcroja の投与を受け，38 例が利用可能な最善の治療を受けた.

- カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者における全死因死亡率

カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症と判明している，又は疑われる重症患者を対象とした無作為化非盲検試験において，セフィデロコル群では，利用可能な最善の治療法 (BAT) 群と比較して全死因死亡率が高かった．セフィデロコル群において，院内肺炎，菌血症及び/又は敗血症の 28 日目における全死因死亡率が高かった [25/101 例 (24.8%), BAT 群 9/49 例 (18.4%), 群間差 6.4%，95% CI (−8.6, 19.2)]．全死因死亡率は，試験終了までセフィデロコル群で高いままであった [34/101 例 (33.7%)，BAT 群 9/49 例 (18.4%)，群間差 15.3%，95% CI (−0.2, 28.6)]．死亡率上昇の原因は確立されていない．セフィデロコル群では，死亡率とアシネトバクター属による感染症に関連性が認められ，これが非発酵菌による感染症の大半を占めた．対照的に，他の非発酵菌による感染症の患者では，セフィデロコル群での死亡率は BAT 群よりも高くなかった.

- セフィデロコルの活性スペクトル

セフィデロコルは，グラム陽性菌及び嫌気性菌の大半に対して，ほとんど又は全く活性を示さない (「薬力学的特性」の項参照). これらの病原菌が感染過程に関与していることが判明又は疑われる場合は，追加の抗菌薬を使用する必要がある.

- 非感受性菌

セフィデロコルの使用により，非感受性菌が過剰増殖する可能性があり，そのため投与の中断又

はその他の適切な措置が必要となることがある.

- 腎機能モニタリング

投与中に用量調節が必要となる可能性があるため，腎機能を定期的にモニタリングすること.

- 薬物／臨床検査の相互作用

セフィデロコルは，尿試験紙法 (尿蛋白，ケトン又は尿潜血) において偽陽性の結果を示すことがある. 検査結果が陽性であることを確認するために, 臨床検査室は別の検査法を使用すること.

- 抗グロブリン試験 (クームス試験) 抗体陽転

セフィデロコル投与中に，直接又は間接クームス試験陽性が認められる場合がある.

- ナトリウム制限食

1 g バイアル中にナトリウム 7.64 mmol (約 176 mg) を含有する.

セフィデロコル 2 g を 0.9%塩化ナトリウム注射液 100 mL に溶解した場合，30.67 mmol (705 mg) のナトリウムが得られるが，これは WHO 成人推奨最大食事摂取量の約 35%である. セフィデロコル投与時のナトリウムの 1 日総用量 (2 g を 1 日 3 回投与) は 2.1 g であり，これは WHO が成人に推奨する最大量のナトリウム 2 g の 1 日用量を若干上回る.

5%ブドウ糖注射液 100 mL に溶解すると，セフィデロコル 2 g により 15.28 mmol (352 mg) のナトリウムが得られる. 5%ブドウ糖注射液に溶解したセフィデロコルのナトリウムの 1 日総用量 (2 g を 1 日 3 回投与) は 1,056 mg であり，これは WHO 成人推奨最大食事摂取量 2 g の約 53%に相当する.

他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用：

セフィデロコルは，in vitro において CYP3A4 を誘導する. したがって，CYP3A4 の基質となる併用薬の代謝が促進され，これらの薬剤の全身曝露量が減少することが想定される. セフィデロコルを CYP3A4 の基質と併用する場合は，併用薬の有効性低下について患者をモニタリングする必要がある. 全身用ホルモン避妊薬の効果が低下する可能性がある. したがって，セフィデロコル投与中及び投与 28 日後までは，追加の避妊方法を使用することが望ましい.

セフィデロコルによる in vitro での CYP3A4 誘導は PXR を介して行われるため，他の PXR 誘導性タンパク質 (例：CYP2C ファミリー及び P-gp) も誘導される可能性がある. この誘導の臨床的意義は不明である. したがって，セフィデロコルを CYP2C ファミリー又は P-gp の基質と併用する場合は，併用薬の有効性低下について患者をモニタリングする必要がある.

In vitro 試験及び第 1 相臨床試験 1 件に基づくと，上記の CYP 3A4，CYP 2C，及び P-gp の誘導を除き，セフィデロコルとシトクロム P450 酵素 (CYP) 又はトランスポーターの基質もしくは阻害薬との間に重大な薬物相互作用はないと予想される (「薬物動態学的特性」の項参照).

受胎能，妊娠及び授乳：

- 妊娠

妊婦におけるセフィデロコルナトリウムの使用に関するデータはないか, 限られている (妊娠転帰 300 件未満). 動物試験では，生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない (「前臨床安全性データ」の項参照). 予防措置として，妊娠中は Fetcroja の使用を避けることが望ましい.

- 授乳

Fetcroja/代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である．乳児に対する授乳の有益性と女性に対する治療の有益性を考慮して，授乳を中止するか Fetcroja 療法を中止する/控えるかを決定しなければならない.

- 受胎能

ヒトの受胎能に対するセフィデロコルの影響は検討されていない．非臨床データでは臨床における曝露量より低い曝露量で実施した試験において，雄又は雌の受胎能に対する Fetcroja の影響は認められていない (「前臨床安全性データ」の項参照).

自動車運転及び機械操作に対する影響：

Fetcroja は運転及び機械操作能力にほとんど影響を及ぼさない.

好ましくない作用：

- 安全性プロファイルの要約

主な副作用は下痢 (8.2%)，嘔吐 (3.6%)，悪心 (3.3%)，咳嗽 (2%) であった.

- 副作用一覧表

臨床試験において，セフィデロコル投与に伴い以下の副作用が報告されている (表 1.6-9)．副作用は頻度及び器官別大分類 (SOC) によって分類する．頻度カテゴリーは，極めて高頻度 (1/10 以上)，高頻度 (1/100 以上 1/10 未満)，低頻度 (1/1,000 以上 1/100 未満)，まれ (1/10,000 以上 1/1000 未満)，極めてまれ (1/10,000 未満)，不明 (利用可能なデータからは推定不能) と定義する．各器官別大分類内では，重篤度の高い順に副作用を示す.

表 1.6-9　　副作用一覧表

器官別大分類	高頻度 (1/100 以上 1/10 未満)	低頻度 (1/1,000 以上 1/100 未満)	不明
感染症および寄生虫症	口腔カンジダ症，外陰部膣カンジダ症，カンジダ尿，カンジダ感染を含むカンジダ症 偽膜性大腸炎及びクロストリジオイデス・ディフィシレ感染を含むクロストリジオイデス・ディフィシレ大腸炎		
血液およびリンパ系障害			好中球減少症
免疫系障害		皮膚反応及びそう痒症を含む過敏症	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽		
胃腸障害	下痢，悪心，嘔吐		
皮膚および皮下組織障害	斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹及び薬疹を含む発疹		
一般・全身障害および投与	注入部位疼痛，注射部位疼痛，注入部位紅斑及び注射部位静脈		

器官別大分類	高頻度 (1/100 以上 1/10 未満)	低頻度 (1/1,000 以上 1/100 未満)	不明
部位の状態	炎を含む注入部位反応		
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加， 肝機能検査値上昇，肝酵素上昇，トランスアミナーゼ上昇， 肝機能検査異常を含む肝機能異常，血中クレアチニン増加	血中尿素増加	

- 副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である．これにより，医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる．医療従事者は，Appendix V で示す国の報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる．

過量投与：

セフィデロコルの過量投与に伴う臨床徴候及び症状に関する情報はない．
過量投与が起こった場合は，患者を観察し，投与中止及び一般的な支持療法を検討すること．
セフィデロコルの約 60%は，3～4 時間の血液透析によって除去される．

1.6.3 企業中核データシート

最新の企業中核データシート (CCDS，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付) を添付した.