最新の添付文書を参照のこと.

フェトロージャ点滴静注用 1g

第 1 部

(8) 添付文書 (案) の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠....3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠....3
1.8.1.1 効能・効果 (案)....3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠....3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠....8
1.8.2.1 用法・用量 (案)....8
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠....8
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠....12
1.8.4 参考文献....18

表

表 1.8-1 腎機能正常患者及び腎機能障害患者 (血液透析を受けている患者を含む) に推奨される本剤の用法・用量....8
表 1.8-2 腎機能亢進患者に推奨される本剤の用法・用量....8
表 1.8-3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠....12

1.8　添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1　効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果 (案)

〈適応菌種〉
セフィデロコルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセスセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、バークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属
ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る。

〈適応症〉
各種感染症

1.8.1.2　効能・効果の設定根拠

＜適応菌種＞

セフィデロコルは，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．セフィデロコルは，Enterobacterales 並びに *Pseudomonas aeruginosa*，*Acinetobacter baumannii* 及び *Stenotrophomonas maltophilia* のようなブドウ糖非発酵菌を含む様々なグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示すが，グラム陽性細菌及び嫌気性細菌に対してほとんど抗菌活性を示さない狭域スペクトルを有する．

本剤の適応症として含めることが適切と考える菌種を以下に示す．感受性試験又は臨床試験で本剤の有効性が確認されたことに基づき，これらの菌種を適応菌種として設定した．

- *Escherichia coli*
- *Citrobacter* 属
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella* 属
- *Enterobacter* 属
- *Serratia marcescens*
- *Proteus* 属
- *Morganella morganii*
- *P. aeruginosa*
- *Burkholderia* 属
- *S. maltophilia*
- *Acinetobacter* 属

国内外の広範なサーベイランス試験において収集された臨床分離株に対する in vitro 試験に

おいて，上記で示した菌種では，いずれもセフィデロコルの最小発育阻止濃度 (MIC) が≤4 μg/mL を示した臨床分離株の割合が 90%以上であり，セフィデロコルの活性が実証されている (2.7.2.4.3.2 項及び 2.7.2.4.3.3 項参照)．また，感染症モデル動物を用いた in vivo 試験において，カルバペネム耐性株及びその他の抗菌薬耐性機序を有する株を含む *K. pneumoniae*，*E. coli*，*Enterobacter cloacae*，*S. marcescens*，*P. aeruginosa*，*A. baumannii*，*S. maltophilia*，及び *Burkholderia cepacia* に対して，カルバペネムやβ-ラクタム系抗生物質/β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤と比較して薬効を示した (2.7.2.4.8 項参照)．

患者を対象とした 3 つの臨床試験 (CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験) では，以下の菌種における有効性が認められた．

CREDIBLE-CR 試験では，カルバペネム耐性株を含む *A. baumannii*，*P. aeruginosa*，*K. pneumoniae*，*E. coli*，*E. cloacae*，*Klebsiella oxytoca*，*S. marcescens* に起因する感染症において臨床効果が認められた (2.7.3.6 項，表 2.7.3-67 参照)．

APEKS-cUTI 試験では，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*Proteus mirabilis*，*Klebsiella* 属 [*K. oxytoca* 及び *K. aerogenes* (試験当時は *Enterobacter aerogenes* として集計)，*Klebsiella* non-speciated]，*Enterobacter* 属 (*E. cloacae* 及び *E. cloacae* complex other than *E. cloacae*，*Enterobacter* non-speciated)，*Citrobacter* 属 (*C. freundii* 及び *C. freundii* complex other than *C. freundii*)，*M. morganii*，並びに *S. marcescens* に起因する感染症において臨床効果が認められた (2.7.3.6 項，表 2.7.3-70 参照)．

APEKS-NP 試験では，*P. aeruginosa*，*K. pneumoniae*，*Acinetobacter* 属 (*A. baumannii*，*A. nosocomialis* 及び *A. pittii*)，*E. coli*，*Enterobacter* 属 (*E. cloacae* 及び *Enterobacter* non-speciated)，*S. marcescens*，*P. mirabilis*，*K. oxytoca*，*S. maltophilia*，*Citrobacter koseri*，*B. cepacia* に起因する感染症において臨床効果が認められた (2.7.3.6 項，表 2.7.3-71 参照)．

要約すると，以下の菌種による感染症に対して，3 つの臨床試験において有効性が示された．

- *E. coli*
- *Citrobacter* 属
- *K. pneumoniae*
- *Klebsiella* 属
- *Enterobacter* 属
- *S. marcescens*
- *P. mirabilis*
- *M. morganii*
- *P. aeruginosa*
- *B. cepacia*
- *S. maltophilia*
- *Acinetobacter* 属

以上の結果に基づき，セフィデロコルに感性の大腸菌，シトロバクター属，肺炎桿菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア・マルセスセンス，プロテウス属，モルガネラ・モ

ルガニー，緑膿菌，バークホルデリア属，ステノトロホモナス・マルトフィリア，アシネトバクター属を適応菌種とした.

＜適応症＞

医療現場で問題となる薬剤耐性菌による重症感染症は，髄膜炎，人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎等の呼吸器感染症，心内膜炎，複雑性腹腔内感染症，複雑性尿路感染症，骨髄炎，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，敗血症等と多岐にわたる上，これらが進展して合併することもある. そのため, いかなる感染症に対しても投与可能となるように適応症を「各種感染症」とすることが，従来の疾患単位での効能・効果とすることに比して，実際の医療現場での使用を考慮する上でより適切である. 本剤の PK 及び PK/PD 解析結果, 臨床試験, 及びコンパッショネートユースの情報より，本剤投与により感染部位を問わず適切な曝露が得られることが予想され，各種感染症においても有効性が示唆されたことから，適応症は各種感染症と設定した.

以下の PK 及び PK/PD 解析の結果から，本剤投与により感染部位を問わず適切な曝露が得られることが予想される (2.7.2 項参照).

- 好中球減少症マウス大腿部又は肺感染モデルにおいて有効性を得るのに必要な遊離セフィデロコル濃度が MIC を超える時間 ($fT_{>MIC}$) は同程度であり, 感染部位における生菌数を少なくとも 1 $\log_{10}$ CFU 減少させるためには，血漿中遊離セフィデロコル濃度が MIC を超える時間の投与間隔に対する割合 ($\%fT_{>MIC}$) は平均で 75% (PD 目標) 必要であった.
- 母集団薬物動態解析の結果, 感染部位 (院内肺炎 [HAP]/人工呼吸器関連肺炎 [VAP]/医療ケア関連肺炎 [HCAP], 血流感染症/敗血症 [BSI/sepsis] 及び複雑性尿路感染症 [cUTI]/急性単純性腎盂腎炎 [AUP]) で患者の薬物動態に大きな違いは見られなかった.
- モンテカルロシミュレーションの結果，腎機能に基づく用法・用量で投与したときの血漿中の PD 目標 (75% $fT_{>MIC}$) に対する目標達成確率は，いずれの腎機能群及び感染部位においても，4 μg/mL までの MIC に対して高かった.

患者を対象とした 3 つの臨床試験 (CREDIBLE-CR 試験, APEKS-cUTI 試験, APEKS-NP 試験) では，主な重症感染症である HAP/VAP/HCAP，cUTI，及び BSI/sepsis の成人入院患者を対象とした.

CREDIBLE-CR 試験では，HAP/VAP/HCAP，cUTI，及び BSI/sepsis による感染症患者を対象としたが，いずれの感染部位においても，セフィデロコル群は既存薬を用いた最善の治療 (BAT) 群と同程度又はそれより高い臨床学的有効率及び細菌学的菌消失率が示された (2.5.4.1 項参照). また，このうち CREDIBLE-CR 試験における BSI/sepsis 患者の中には，投与期間が長い髄膜炎等の中枢神経系感染症，心内膜炎及び骨感染症を除いた全ての重篤感染症を包含する計画としており，実際に登録された感染症には，腹膜炎，深在性皮膚感染症，肝膿瘍，胆管炎，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，及びびらん・潰瘍の二次感染等の多岐にわたる感染部位が含まれていた. これらの原発感染部位別の臨床効果は 2.7.3.3.3.7 項に示すとおりであり，ほとんどの感染部位においても，高い臨床学的有効率が示された.

cUTI 患者を対象とした APEKS-cUTI 試験では，治癒判定時 (Test of Cure，TOC) の細菌学的消失と臨床効果との複合有効率に関して，両投与群の群間差 (セフィデロコル－イミペネム/シラスタチン[IPM/CS]) の 95%信頼区間下限が事前に定められた非劣性マージンである −20%及び−15%を上回ったことから，セフィデロコルの IPM/CS に対する非劣性が証明された．なお，群間差の 95%信頼区間下限がゼロを上回ったことから，事前に優越性の仮定を定めていれば，IPM/CS に対するセフィデロコルの優越性が示される所見が得られた (2.5.4.2 項参照).

HAP/VAP/HCAP 患者を対象とした APEKS-NP 試験では，Day 14 の全死因死亡率に関して，高用量長時間投与のメロペネムに対するセフィデロコルの非劣性が示された．また，臨床効果及び細菌学的効果において，セフィデロコルは高用量長時間投与のメロペネムと同程度の有効性を示した (2.5.4.3 項参照).

さらに，米国での本剤承認までにコンパッショネートユースで本剤の提供を受けた患者 (119 例) における感染部位別の臨床効果は 2.7.3.3.4 項 表 2.7.3-61 に示すとおりであり，対象疾患には関節炎/骨髄炎/筋炎，腹膜炎/腹腔内膿瘍，感染性心内膜炎，深在性皮膚感染症及び外傷・熱傷及び手術創等の二次感染等の多岐にわたる感染部位が含まれており，いずれの感染部位においても高い臨床的有効性及びセフィデロコル投与 28 日後までの高い生存率が認められた．これらの結果は，多岐にわたる感染部位は実臨床でのニーズを表しており，また様々な感染部位による感染症に対する有効性を示唆するものである．

以上の PK 及び PK/PD 解析結果，臨床試験，及びコンパッショネートユースの情報より，本剤投与により感染部位を問わず適切な曝露が得られることが予想され，肺炎，複雑性尿路感染症のみならず他の各種感染症においても本剤の有効性が示唆された．

＜臨床的位置づけ＞

近年，グラム陰性菌の薬剤耐性化の増加が世界的な問題となっており，特にカルバペネム耐性のアシネトバクター･バウマニや緑膿菌，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) の増加が大きな課題として取り上げられている．このような事態を受け，2011 年以降，世界保健機関 (WHO) や米国疾病管理予防センター (CDC) から薬剤耐性菌に対する警告が発出され, 2015 年には WHO が薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクション・プランを採択した．また，2017 年に WHO が初めて公表した新たな抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌のリストの中で，カルバペネム耐性のアシネトバクター･バウマニや緑膿菌，CRE は，いずれも最も緊急性の高い「重大」に分類された．薬剤耐性菌は人類への脅威であり，その対策は世界的な公衆衛生上の課題として取り組まれている．

国内では現在までのところ，カルバペネム耐性菌感染症の症例は多くないものの，急速なグローバル化に伴い，海外で薬剤耐性菌に感染しそのまま日本に持ち込まれた事例もあり，今後これらの耐性菌が蔓延する可能性を注視し，緊急に対策を講じていく必要がある．2019 年 1 月に β-ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタムとセファロスポリン系抗菌剤のセフトロザンの配合剤が新たに承認されたが，この薬剤は，基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌や一部のカル

バペネム耐性菌には有効であるものの，特に海外で分離頻度が高く蔓延が警戒されている New Delhi metallo-β-lactamase (NDM) 産生菌や *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 産生菌には効果が不十分である．また，カルバペネム耐性の緑膿菌，アシネトバクター・バウマニなどのブドウ糖非発酵グラム陰性菌に対する抗菌活性も十分ではないことが報告されている．更に，カルバペネム系抗菌薬に対し耐性を示すグラム陰性菌は，他系統の抗菌薬にも耐性を示すことが多く，緑膿菌を除く多剤耐性グラム陰性菌に有効な薬剤としてチゲサイクリン，更に多剤耐性緑膿菌にも有効な薬剤としてコリスチンが使用されているが，チゲサイクリンは悪心・嘔吐が高頻度で発現し投与中止に至ることがあること，コリスチンは腎障害や神経障害があることが知られており，安全性上の課題が多い．2021 年 6 月には β-ラクタマーゼ阻害剤のレレバクタムとカルバペネム系抗菌剤のイミペネム・シラスタチンの配合剤が新たに承認された．この薬剤は，Ambler クラス A 及び C の β ラクタマーゼに対する阻害活性を有し，カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対して効果を発揮するが，それ以外のクラスに対しては活性を示さず，当該薬剤に感性の一部の菌種 (大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，緑膿菌，アシネトバクター属) にのみ適応を有している．また，緑膿菌については，ポーリン欠損を伴う *Pseudomonas*-derived cephalosporinase (PDC) (Ambler クラス C) 高産生株に対しては活性を示すが，主なカルバペネム耐性機序の 1 つである metallo-β-lactamase (MBL) (Ambler クラス B) や oxacillinase (OXA) (Ambler クラス D) 産生株に対し活性を示さない．アシネトバクター属については，Ambler クラス A 又はクラス C の β-ラクタマーゼの関与が考えられるアシネトバクター属には効果があるが，アシネトバクター属の主なカルバペネム耐性機序である OXA を産生する株には活性を示さない．腸内細菌目細菌については，OXA や MBL 産生菌に対しては効果を示さないことなどが知られている．以上のことから，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する有効かつ安全な治療薬が望まれている．

セフィデロコルは，塩野義製薬株式会社により創製された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．セフィデロコルは 3 位側鎖にカテコール基を有し，この部分で鉄と錯体を形成して鉄取り込みトランスポーターを介して菌体内に取り込まれることにより，グラム陰性菌のペリプラズム領域でペニシリン結合蛋白に結合し，細胞壁の合成を阻害することにより抗菌活性を示す．すなわち，耐性機構に関与する菌の外膜透過性に関して従来のセファロスポリンとは異なる菌体内への取り込み機序を有する．セフィデロコルはセリン型やメタロ型を含む各種 β-ラクタマーゼに対して安定であり，KPC 産生及び NDM-1 産生などの CRE やカルバペネム耐性の緑膿菌及びアシネトバクターなどのブドウ糖非発酵グラム陰性菌に対しても優れた活性を有していることから，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する治療薬として期待される．

1.8.2　用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量 (案)

通常、成人には、セフィデロコルとして 1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注する。なお、腎機能に応じて適宜増減する。

1.8.2.2　用法・用量の設定根拠

用法・用量の選択

非臨床試験及び臨床試験成績を用いた PK/PD 理論に基づく考察により，本剤の推奨用法・用量は，1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注と設定した (腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者)．本剤は腎排泄型の薬物であり (2.7.2.3.4 項参照)，腎機能障害患者において腎機能に応じた薬物曝露の増加が認められ (R2113 試験)，腎機能亢進患者においては薬物曝露の減少が考えられることから，腎機能に基づいた用量調節が推奨される．また，本剤は，血液透析により除去されることから (R2113 試験)，血液透析を受けている患者においても用法・用量を調節することが推奨される．

その他の内因性要因 (年齢，性別，体重，人種，及び肝機能) については，セフィデロコルの薬物動態に臨床的に意味のある影響は与えないと考えられることから，これらの因子に基づく本剤の用量調節は不要と考えられた (2.7.2.3.5 項参照)．

腎機能に基づき推奨される用法・用量を表 1.8-1 及び表 1.8-2 に基づいて設定し，「用法・用量に関連する注意」にて注意喚起することとした．腎機能に基づく推奨用法・用量の設定根拠を以下に示す．

表 1.8-1　腎機能正常患者及び腎機能障害患者 (血液透析を受けている患者を含む) に推奨される本剤の用法・用量

腎機能	1 回投与量	投与間隔	投与時間
正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者 (CrCL 60 ～ < 120 mL/min)	2 g	8 時間ごと	3 時間
中等度腎機能障害患者 (CrCL 30 ～ < 60 mL/min)	1.5 g	8 時間ごと	3 時間
高度腎機能障害患者 (CrCL 15 ～ < 30 mL/min)	1 g	8 時間ごと	3 時間
末期腎不全患者 (CrCL < 15 mL/min)	0.75 g	12 時間ごと	3 時間
血液透析を受けている患者 [a]	0.75 g	12 時間ごと	3 時間

CrCL=Cockcroft-Gault の式によるクレアチニンクリアランス推算値
a ：血液透析患者では，透析実施後できるだけ速やかに投与すること．

表 1.8-2　腎機能亢進患者に推奨される本剤の用法・用量

腎機能	1 回投与量	投与間隔	投与時間
腎機能亢進患者 (CrCL ≥ 120 mL/min)	2 g	6 時間ごと	3 時間

CrCL=Cockcroft-Gault の式によるクレアチニンクリアランス推算値

＜腎機能正常患者における推奨用法・用量の設定根拠＞

β-ラクタム系抗生物質は時間依存的な殺菌活性を示し，その薬効は $fT_{>MIC}$ に依存すると考えられている [1]. そこで, $fT_{>MIC}$ の投与間隔に対する割合 ($\%fT_{>MIC}$) を指標として用法・用量 (用量及び投与頻度) を設定した．一般に，β-ラクタム系抗生物質の臨床効果が得られる用法・用量では，$\%fT_{>MIC}$ は 40%～50%以上と考えられている [1, 2]．非臨床動物感染モデルでの薬効は$\%fT_{>MIC}$ と相関し，カルバペネム耐性菌を含むグラム陰性菌により感染症を引き起こした好中球減少症マウス大腿部及び肺感染モデルにおいて，静菌効果及び殺菌効果 (1 $\log_{10}$ CFU 以上の減少) を得るために必要な$\%fT_{>MIC}$ の平均値は，それぞれ 58%～64%及び 67%～76%であることが示された (2.7.2.4.9.2 項参照)．さらに，ヒトに本剤 2 g を 1 時間及び 3 時間の点滴静注として 8 時間ごとに投与したときに得られる血漿中濃度推移を，ラット肺感染モデルにおいて再現した際，セフィデロコルはカルバペネム耐性菌 [多剤耐性菌 1株を含む *P. aeruginosa* 2 株，多剤耐性菌 2 株を含む *A. baumannii* 4 株，NDM-1 産生 *K. pneumoniae* 2 株及び K. pneumoniae carbapenemase (KPC) 産生 *K. pneumoniae* 3 株] に対し，強い効果を示した (2.7.3.4.1 項参照)．図 2.7.3-6 に示すように，本剤の 1 時間及び 3 時間の点滴静注は，試験した *P. aeruginosa* 2 株両方に対して高い有効性を示した．*A. baumannii* に対しては，本剤 2 g の 1 時間点滴静注は 4 株中 3 株に対して，また 3 時間点滴静注は 4 株全てに対して高い有効性を示した．*K. pneumoniae* に対しては，本剤 2 g の 1 時間点滴静注は 5 株中 4 株に対し有効性を示した．1 時間点滴静注で有効性が認められなかった KPC 産生 *K. pneumoniae* の 1 株では，1 時間点滴静注では静菌作用が認められたのみであったが，3 時間点滴静注により肺内生菌数が 4 $\log_{10}$ CFU 減少した．試験した *P. aeruginosa*，*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* 計 11 株全てにおいて 3 時間点滴静注により 2 $\log_{10}$ CFU 以上の生菌数減少が認められ，特にセフィデロコルの MIC が高い株に対しては，投与時間を 1 時間から 3 時間に延長することにより，より強い殺菌効果が得られることが示唆された (図 2.7.3-6 参照)．投与時間の延長によるセフィデロコルの活性増強は，他の β-ラクタム系抗生物質と同じように$\%fT_{>MIC}$ 値の増加によると考えられる．以上のデータから，ヒトにおいて，セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注することによって，多剤耐性菌を含むカルバペネム耐性 *P. aeruginosa*，*A. baumannii* 及び NDM-1 産生並びに KPC 産生 *K. pneumoniae* に対して，十分な効果が得られることが示唆された．

臨床試験で得られた血漿中濃度データに基づいて構築した母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果 (2.7.2.3.10 項，S-649266-CPK-004-B 試験)，推奨用法用量 (2 g，8 時間ごと，3 時間点滴静注) での 75% $fT_{>MIC}$ に対する目標達成確率は，いずれの感染部位 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，及び cUTI) 及び腎機能においても 4 μg/mL までの MIC の原因菌に対して 90%を超えた．また，HAP/VAP/HCAP 患者における気道上皮被覆液 (ELF) 中の$\%fT_{>MIC}$ ($\%fT_{>MIC,ELF}$) に基づく検討でも，75% $fT_{>MIC,ELF}$ に対する目標達成確率は，いずれの腎機能群においても 4 μg/mL までの MIC の原因菌に対して 87.7%以上であった (2.7.2.3.10 項参照)．

また，第 3 相 CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験で本剤を投与された患者における血漿中濃度及び原因菌のセフィデロコルに対する MIC を基に，各患者の$\%fT_{>MIC}$ 及び$\%fT_{>MIC,ELF}$ を算出した結果, ほとんどの患者において$\%fT_{>MIC}$ 及び$\%fT_{>MIC,ELF}$ は 100%であった (2.7.2.3.9 項参

照).

＜腎機能障害患者における推奨用法・用量の設定根拠＞

腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験) において，腎機能正常被験者 8 例，軽度腎機能障害患者 8 例，中等度腎機能障害患者 7 例，並びに高度腎機能障害患者 6 例を対象に，本剤 1 g を 1 時間かけて単回点滴静注した．また，間欠的血液透析を受けている末期腎不全患者 8 例を対象に，血液透析終了から約 1 時間後に本剤の投与を行い，初回投与から少なくとも 72 時間以上後に，血液透析開始 2 時間前に再度投与を行った．薬物動態を評価した結果，軽度，中等度，及び高度腎機能障害群の腎機能正常群に対する AUC 比は，それぞれ 1.0，1.5，及び 2.5 であった．末期腎不全患者 (透析後投与) の腎機能正常群に対する AUC 比は 4.1 であった (2.7.2.2.3.1 項参照)．これらの結果に基づいて，腎機能正常患者に本剤 2 g を 8 時間ごとに投与したときと同程度の 1 日あたりの AUC が得られる用法・用量として，中等度又は高度腎機能障害患者及び血液透析を必要とする末期腎不全患者における推奨用法・用量を設定した (表 1.8-1).

セフィデロコルの薬物動態への腎機能の影響を母集団薬物動態解析により評価した結果 (2.7.2.3.8.1 項参照)，第 1 相から第 3 相までのいずれの臨床試験においても，患者の血漿中濃度に基づくセフィデロコルの CL 推定値は CrCL に依存した (2.7.2.3.5.6 項参照)．腎機能に応じた推奨用法・用量で投与したときの感染症患者における 1 日あたりの AUC 推定値は腎機能群間で同程度であった.

母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果，腎機能に基づく用法・用量での 75%$fT_{>MIC}$ に対する目標達成確率は，いずれの腎機能群及び感染部位 (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, 及び cUTI) においても 4 μg/mL までの MIC の原因菌に対して 90%を超えた．また，75% $fT_{>MIC,ELF}$ に対する目標達成確率はいずれの腎機能群においても 4 μg/mL までの MIC の原因菌に対して 87.7%以上であった (2.7.2.3.10 項参照).

以上のことから，CrCL に基づく腎機能の程度に応じて用量調節することにより，腎機能障害患者において適切な曝露量が得られることが示唆された.

腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験) において，血漿中のセフィデロコルは，3～4 時間の血液透析により 62.3%除去された (2.7.2.2.3.1 項参照). 血液透析により血漿中のセフィデロコルが低下することから，血液透析の終了後できるだけ速やかに投与することが望ましいと考えられる.

＜腎機能亢進患者における推奨用法・用量の設定根拠＞

セフィデロコルは腎排泄型の薬物であることから (2.7.2.3.4 項参照)，腎機能亢進患者 (CrCL ≥ 120 mL/min) においてセフィデロコルの腎排泄は増加し，薬物曝露が低下することが考えられる．そのため，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では，腎機能亢進患者に本剤 2 g を 3 時間の点滴静注として 6 時間ごとに投与し，腎機能正常者と同程度の AUC が得られることを確認した (2.7.2.3.5.6 項参照)．母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果，腎機能亢進患者に 2 g を 6 時間ごとに 3 時間点滴で投与することで，75%$fT_{>MIC}$ の目標達成確率は 8 μg/mL までの MIC の原因菌に対して，75%$fT_{>MIC,ELF}$ の目標達成確率は 4 μg/mL までの MIC の原因菌に対して 90%を超えた (2.7.2.3.10 項参照).

以上のことから，CrCL に基づく腎機能の程度に応じて用法・用量を調節することにより，腎機能亢進患者において適切な曝露量が得られることが示唆された.

設定した用法・用量での有効性・安全性

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験において，1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間の点滴静注及び腎機能に基づく用法・用量調節で投与を行い，有効性及び安全性を評価した結果，いずれの試験においてもセフィデロコル投与は高い有効性を示し，本剤の安全性プロファイルは，他のセファロスポリン系抗生物質と同様であり，セフィデロコル投与時の忍容性及び安全性は良好であった.

1.8.3　使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」(平成 29 年 6 月 8 日付，薬生発 0608 第 1 号),「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」(平成 29 年 6 月 8 日付，薬生安発 0608 第 1 号) に準拠し，本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した.

表 1.8-3　使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
1. 警告 本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「8.重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。[8.1 参照]	本剤に対する耐性菌の発現を防ぎ，適正使用を促すため設定した.
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2.2 他のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者	2.1 過敏症に対する一般的な注意事項として設定した．ただし，他の抗菌薬で治療困難な患者を対象とする本剤の臨床上の位置づけを考慮し，重篤な過敏症の既往歴を有する場合のみを禁忌とした. 2.2 他のβ-ラクタム系抗生物質との交差過敏反応に関する注意事項として，類薬の記載を参考に設定した.

7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 腎機能障害のある患者では、以下の基準を目安として用法・用量を調節すること。[9.2、16.6.1 参照] 腎機能障害（Ccr 60mL/min 未満）のある又は血液透析を受けている患者※ Ccr（mL/min）/血液透析患者 / 1 回投与量 / 投与間隔 / 投与時間 30≦Ccr＜60 / 1.5g / 8 時間毎 / 3 時間 15≦Ccr＜30 / 1g / 8 時間毎 / 3 時間 Ccr＜15 / 0.75g / 12 時間毎 / 3 時間 血液透析患者 / 0.75g / 12 時間毎 / 3 時間 Ccr：クレアチニンクリアランス ※：血液透析患者では、透析実施後できるだけ速やかに投与すること。 7.2 腎クリアランスが亢進した患者では、下表を目安として用法・用量を調節すること。 Ccr（mL/min） / 1 回投与量 / 投与間隔 / 投与時間 120≦Ccr / 2g / 6 時間毎 / 3 時間 7.3 本剤はグラム陽性菌、嫌気性菌に対して抗菌活性を示さないため、これらの菌種との重複感染が明らかである場合、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用すること。	7.1 血液透析患者を含む腎機能障害患者でのセフィデロコル血漿中濃度は腎機能正常者よりも上昇するおそれがあることから, 本剤を投与する際には用法・用量を調節する必要があることから設定した．また，セフィデロコルは血液透析により除去されることから，透析実施後はできるだけ速やかに投与を行うことが適切であるため設定した (1.8.2.2 項参照). 7.2 腎クリアランスが亢進した患者でのセフィデロコル血漿中濃度は腎機能正常者よりも低下するおそれがあることから，本剤を投与する際には用法・用量を調節する必要があることから設定した (1.8.2.2 項参照). 7.3 本剤が抗菌活性を示さない菌種との重複感染が明らかである場合は，これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用するよう注意喚起が必要なことから設定した.
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。[1.参照] ・ 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。 ・ 使用にあたっては、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 ・ 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 ・ 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 ・ 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 8.3 カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患	8.1 本剤に対する耐性菌の発現を防ぎ，適正使用を促すため設定した. 8.2 平成 16 年 9 月 29 日付薬食安発第 0929005 号を参考に設定した. 8.3 CREDIBLE-CR 試験では標準治療群に比べて本剤群で死亡率が高い傾向が認められた．原因は不明であるが，組入れ時にアシネトバクター属に感染していた患者で死亡率が高い傾向があったことから，本剤を使用する際には，患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起が必要なことから設定した.

者を対象とした臨床試験において、原因不明であるものの、本剤が投与されたアシネトバクター属による感染症患者で標準治療群より死亡率が高い傾向が認められた。本剤の使用にあたっては他の治療法も考慮のうえ、本剤を使用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。[17.1.1 参照]	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 痙攣発作の既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者 痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こるおそれがある。 9.1.2 β-ラクタム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者［8.2 参照］ 9.1.3 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者［8.2 参照］ 9.1.4 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 観察を十分に行うこと。他の抗生物質でビタミン K 欠乏症状があらわれたことが報告されている。 9.2 腎機能障害患者 本剤は腎排泄型の薬剤であり、高い血漿中濃度が持続するおそれがある。 9.2.1 腎機能障害（Ccr 60mL/min 未満）のある患者 減量等を考慮すること。[7.1、16.5、16.6.1 参照] 9.2.2 血液透析患者 3～4 時間の血液透析によって約 60%の血漿中セフィデロコルが除去された [1]（外国人データ）。［7.1 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤への移行が報告されている。 9.6 授乳婦 授乳中の女性には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 ・ 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいため、腎機能等の患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 ・ 他の抗生物質を投与した高齢者において、ビタミ	9.1.1 多くのセファロスポリン系抗生物質は痙攣誘発のリスクを有することが報告されている．また，本剤の非臨床試験においても高用量群で痙攣が認められており，臨床試験では因果関係は否定されているものの，てんかんの既往歴を有する患者でてんかん発作の有害事象が報告されている．以上より，特に痙攣発作の既往歴及び関連する疾病を有する患者では痙攣発作の発現に注意する必要があるため設定した． 9.1.2 2.2 項に他の β-ラクタム系抗生物質に重篤な過敏症のある患者を禁忌として設定しており，β-ラクタム系抗生物質との交差過敏反応に関する注意喚起が必要なことから設定した． 9.1.3 他の抗生物質での記載状況を考慮し，注意喚起が必要であるため設定した． 9.1.4 他の抗生物質では，経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者に投与した際にビタミン K 欠乏症状が発現したことが報告されていることから，設定した． 9.2.1 セフィデロコルは主として腎から排泄される．腎機能障害のある患者ではセフィデロコルの血中濃度が増加するおそれがあり，用量を適切に調整する必要があるため設定した． 9.2.2 セフィデロコルは血液透析により除去されることから，7.1 項の通り，透

ン K 欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。	析実施後はできるだけ速やかに投与することが適切であるため設定した. 9.5 非臨床生殖発生毒性試験において，生殖機能，催奇形性等，ヒトでの影響が懸念される毒性所見は認められていないが，ラットで胎盤への移行性が認められている．また，妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性は確立していないことから設定した. 9.6 ヒトでの乳汁への分泌は検討されていないが，ラットで乳汁中への移行が報告されていることから設定した. 9.7 小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した. 9.8 高齢者では，生理機能が低下していることが多く，腎機能の状態は本剤の血中濃度に影響を与えることがあることから，患者の状態を観察しながら慎重に投与することが適切であるため設定した．また，他の抗生物質では，高齢者においてビタミンK欠乏による出血傾向が発現したことが報告されていることから，類薬で報告がある旨を注意喚起するため，設定した.
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので､観察を十分に行い､異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック､アナフィラキシー(いずれも頻度不明) ショック､アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、蕁麻疹、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2参照] 11.1.2 偽膜性大腸炎（1%未満） 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があ	11.1.1 患者を対象とした3つの臨床試験(CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，APEKS-NP 試験) で非重篤な過敏症反応の副作用が認められていること，及び他の抗生物質では重篤な過敏症反応が起こることが知られていることから設定した. 11.1.2 患者を対象とした3つの臨床試験(CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，APEKS-NP 試験) で重篤症例を含めたクロストリジウム・ディフィシレ感染，クロストリジウム・ディフィシ

らわれた場合には直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害（2.7%）

AST（GOT)、ALT（GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.4 痙攣、てんかん発作（いずれも頻度不明）

痙攣、てんかん発作等の中枢神経症状があらわれることがある。

11.1.5 好中球減少症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類/頻度	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒	
呼吸器			咳嗽
肝臓	ALT 上昇、γ-GTP 上昇	AST 上昇、肝機能異常	
消化器	下痢	悪心、嘔吐	
菌交代症		カンジダ症	
投与部位		疼痛・紅斑・静脈炎等の注射部位反応	

レ大腸炎，偽膜性大腸炎の副作用が認められていることから設定した.

11.1.3 患者を対象とした3つの臨床試験(CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，APEKS-NP 試験) で，重篤症例を含めた肝機能障害に関連する副作用が認められていることから設定した.

11.1.4 痙攣，てんかん発作等はβ-ラクタム系抗菌薬では共通して発現することが知られている．本剤の臨床試験及び海外製造販売後においても痙攣，てんかん発作等の有害事象の報告があることから設定した.

11.1.5 好中球減少症は，β-ラクタム系抗菌薬では共通して発現することが知られている．本剤の臨床試験及び海外製造販売後においても好中球減少症の有害事象の報告があることから設定した.

11.2 本剤の企業中核データシート(CCDS) に基づき設定した．発現頻度(1%以上または 1%未満) は，患者を対象とした3つの臨床試験 (CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，APEKS-NP 試験) に基づく副作用頻度から設定した．なお，CCDS において既知としているが，臨床試験で副作用としての報告のなかった事象の発現頻度については，頻度不明として設定した.

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 試験紙法による尿蛋白、尿ケトン体、尿潜血検査では偽陽性を呈することがある。
- 他の抗生物質ではテステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査で偽陽性を呈することが報告されている。
- 他の抗生物質では直接クームス試験陽性を呈することが報告されている。

非臨床試験においてセフィデロコル未変化体が原因と考えられる尿検査偽陽性反応が認められており (2.6.6.8.3 項参照), ヒトでもセフィデロコルは 90%以上が未変化体として尿中排泄されることから (2.7.2.3.4 項参照)，偽陽性が出る可能性があるため設定した.

テステープ反応を除くベネディクト試

<table>
<tr><td></td><td>薬，フェーリング試薬による尿糖検査に関して本剤が偽陽性を呈するか否かの検討は行っていないものの，他の多くの抗生物質では添付文書にて注意喚起されていることから設定した．
直接クームス試験に関して，本剤が偽陽性を呈するか否かの検討は行っていないものの，他のβ-ラクタム系抗生物質では添付文書にて注意喚起されていることから設定した．</td></tr>
<tr><td>13. 過量投与
本剤は血液透析により血漿中から除去されることが報告されている。</td><td>本剤は血液透析により血漿中から除去されることから，過量投与時の処置に関する参考情報として設定した．</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 調製方法
(1)本剤 1 瓶につき、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 10mL を加え、穏やかに振盪し溶解液とする（最終容量約 11.2mL）。この溶解液を直接投与しないこと。
(2)溶解後速やかに、下表を参考に必要量の溶解液を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100mL の点滴バッグに注入し、希釈する。余剰の溶解液は廃棄すること。
<table>
<tr><th>1 回
投与量</th><th>必要瓶
数</th><th>瓶から分取する
溶解液量</th><th>100mL 点滴バッグに注入する
溶解液総量</th></tr>
<tr><td>2g</td><td>2 本</td><td>各瓶の全量
（11.2mL）</td><td>22.4mL</td></tr>
<tr><td>1.5g</td><td>2 本</td><td>1 本目の全量
（11.2mL）及び 2 本目の 5.6mL</td><td>16.8mL</td></tr>
<tr><td>1g</td><td>1 本</td><td>全量
（11.2mL）</td><td>11.2mL</td></tr>
<tr><td>0.75g</td><td>1 本</td><td>8.4mL</td><td>8.4mL</td></tr>
</table>
(3) 調製後は室温下で 5 時間以内に投与を終了し、残液は廃棄すること。
(4) やむを得ず調製液の保存を必要とする場合は、遮光のうえ 2～8℃で保存し、24 時間以内に使用開始のうえ、室温下で 5 時間以内に投与を終了すること。</td><td>本剤の CCDS や臨床試験時の規定に基づき設定した．</td></tr>
</table>

1.8.4 参考文献

1. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26(1):1-10.
2. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am 2009; 23(4):791-815.