フェトロージャ点滴静注用 1g

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 6
2.5.1 製品開発の根拠 10
2.5.1.1 薬効分類 12
2.5.1.2 開発計画 14
2.5.1.3 開発の経緯 22
2.5.1.3.1 国内における開発経緯 22
2.5.1.3.2 海外における開発経緯 24
2.5.1.3.3 海外における申請状況 26
2.5.1.4 臨床試験実施の基準の遵守 26
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 27
2.5.3.1 臨床薬理試験 27
2.5.3.2 薬物動態 28
2.5.3.2.1 血漿中薬物曝露 28
2.5.3.2.2 分布 28
2.5.3.2.3 代謝及び排泄 29
2.5.3.2.4 感染症患者における薬物動態 29
2.5.3.2.5 母集団薬物動態解析 29
2.5.3.3 内因性要因の影響 30
2.5.3.3.1 年齢 30
2.5.3.3.2 性別 30
2.5.3.3.3 体重 30
2.5.3.3.4 人種/民族 31
2.5.3.3.5 肝機能障害 31
2.5.3.3.6 腎機能障害 31
2.5.3.4 外因性要因の影響 32
2.5.3.4.1 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 32
2.5.3.4.2 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 33
2.5.3.5 薬力学 33
2.5.3.5.1 Thorough QT/QTc 試験 33
2.5.3.5.2 薬物動態/薬力学関係 34
2.5.3.5.3 モンテカルロシミュレーションによる感染症患者の用量設定の検討 34
2.5.3.6 微生物学的評価 38
2.5.3.6.1 感受性試験 38
2.5.3.6.2 国際的サーベイランス試験 38
2.5.3.6.3 国内サーベイランス試験 42

2.5.3.6.4 臨床分離グラム陰性菌の分子生物学的性状解析 45
2.5.3.6.5 他の抗菌薬との併用 45
2.5.3.6.6 作用機序 46
2.5.3.6.7 耐性機序 46
2.5.3.6.8 非臨床 in vivo 試験 47
2.5.3.7 用法用量の妥当性 50
2.5.4 有効性の概括評価 53
2.5.4.1 CREDIBLE-CR 試験 53
2.5.4.1.1 治験デザイン 53
2.5.4.1.2 解析対象集団，有効性評価項目 55
2.5.4.1.3 有効性成績 55
2.5.4.2 APEKS-cUTI 試験 60
2.5.4.2.1 治験デザイン 60
2.5.4.2.2 解析対象集団，有効性評価項目 61
2.5.4.2.3 有効性成績 61
2.5.4.3 APEKS-NP 試験 67
2.5.4.3.1 治験デザイン 67
2.5.4.3.2 解析対象集団，有効性評価項目 68
2.5.4.3.3 有効性成績 69
2.5.4.4 コンパッショネートユース 73
2.5.4.5 有効性の考察 74
2.5.5 安全性の概括評価 75
2.5.5.1 安全性に関連した非臨床情報 75
2.5.5.2 安全性評価計画 76
2.5.5.3 曝露量 76
2.5.5.4 対象被験者集団 (安全性解析対象集団) 78
2.5.5.5 比較的よくみられる有害事象 79
2.5.5.5.1 全ての有害事象 79
2.5.5.5.2 副作用 81
2.5.5.6 死亡 87
2.5.5.7 重篤な有害事象 90
2.5.5.8 治験薬の投与中止に至った有害事象 91
2.5.5.9 注目すべき有害事象 92
2.5.5.9.1 クロストリジオイデス・ディフィシル関連及び下痢 92
2.5.5.9.2 過敏症 92
2.5.5.9.3 痙攣発作及びてんかん 93
2.5.5.9.4 肝機能関連の事象 93
2.5.5.9.5 骨髄抑制 95

2.5.5.9.6 鉄ホメオスタシス 95
2.5.5.10 サブグループにおける有害事象 96
2.5.5.11 有害事象を予防，軽減，又は管理する方法 96
2.5.5.11.1 妊娠及び授乳 96
2.5.5.11.2 過量投与 97
2.5.5.11.3 依存性，反跳現象，及び乱用の可能性 97
2.5.5.11.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 97
2.5.5.12 コンパッショネートユース 98
2.5.5.13 国際的な市販後の使用経験 98
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 99
2.5.6.1 治療の背景 99
2.5.6.1.1 疾患又は症状 99
2.5.6.1.2 現行の治療 99
2.5.6.2 ベネフィット 100
2.5.6.2.1 各種感染症での有効性が示された 100
2.5.6.2.2 カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する治療効果が示された 102
2.5.6.2.3 グラム陰性菌における主要なβ-ラクタム系抗生物質耐性機序の全てに対応できる 102
2.5.6.2.4 コリスチン，チゲサイクリン無効例に対する効果が示唆された 103
2.5.6.3 リスク 104
2.5.6.3.1 全般的な安全性 104
2.5.6.3.2 特記すべき事象とその管理方法 105
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 109
2.5.7 参考文献 111

表

表 2.5-1 カルバペネム耐性菌の分離頻度 11
表 2.5-2 臨床データパッケージを構成する臨床試験 16
表 2.5-3 腎機能に応じた用法用量で投与したときの感染部位ごとの 75% $fT_{>MIC}$ 又は 75% $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率 35
表 2.5-4 腎機能に応じた用法用量で投与したときの感染部位ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値 37
表 2.5-5 5 件の国際的サーベイランス試験 (SIDERO-WT-2014，-2015，-2016，-2018 及び Proteeae) で分離されたグラム陰性菌の臨床株におけるセフィデロコル感性株の割合 (%) 40
表 2.5-6 国内で収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC レンジ，MIC_{50} 及び MIC_{90} の一覧 43

表 2.5-7 全身及び局所感染症モデルを用いた in vivo 有効性試験の要約 48
表 2.5-8 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) に推奨されるセフィデロコル用法用量 50
表 2.5-9 腎機能亢進患者に推奨されるセフィデロコル用法用量 51
表 2.5-10 被験者ごとの感染部位別の臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) 56
表 2.5-11 被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) 57
表 2.5-12 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) 58
表 2.5-13 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 62
表 2.5-14 主な原因菌ごと (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 63
表 2.5-15 被験者ごとの細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 65
表 2.5-16 被験者ごとの臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 65
表 2.5-17 主な原因菌ごと (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) の細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 66
表 2.5-18 主な原因菌ごと (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) の臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 67
表 2.5-19 時点ごとの全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 69
表 2.5-20 被験者ごとの臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 70
表 2.5-21 被験者ごとの細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 71
表 2.5-22 主な原因菌ごと (*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*A. baumannii*，*E. coli*) の臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 72
表 2.5-23 主な原因菌ごと (*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*A. baumannii*，*E. coli*) の細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 72
表 2.5-24 セフィデロコル及び対照薬への曝露期間 (安全性解析対象集団) 78
表 2.5-25 セフィデロコル及び対照薬の副作用 (安全性解析対象集団) 83

図

図 2.5-1 セフィデロコルの構造活性関係 13
図 2.5-2 セフィデロコルの細胞内移行及び作用機序 14
図 2.5-3 CREDIBLE-CR 試験への登録経路と有効性評価のタイミング 54
図 2.5-4 CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) と，特定の病原菌を対象にした他の臨床試験との死亡率の比較 89

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
$\%fT_{>MIC}$	percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations in plasma	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
$\%fT_{>MIC,ELF}$	percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations in ELF	ELF 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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AM	alveolar macrophages	肺胞マクロファージ
AmpC	Class C ampicillinase	(クラス C β-ラクタマーゼの一つ)
AMR	antimicrobial Resistance	抗微生物剤に対する薬剤耐性
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与時から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUP	acute uncomplicated pyelonephritis	急性単純性腎盂腎炎
BAT	best available therapy	既存薬を用いた最善の治療
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
BSI	bloodstream infection	血流感染症
CAMHB	cation-adjusted Mueller Hinton broth	(カチオン調整ミューラーヒントンブロス)
CarbNS	carbapenem-nonsusceptible	カルバペネム非感受性
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病管理予防センター
CFU	colony-forming units	コロニー形成単位
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval(s)	信頼区間
CL	total clearance	全身クリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会
CL_{TM}	transmembrane clearance	膜透過クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス

略号	英語	日本語
CRE	carbapenem-resistant Enterobacterales	カルバペネム耐性 Enterobacterales
CR-ME	carbapenem-resistant microbiologically evaluable	カルバペネム耐性微生物学的評価可能(集団)
CR Micro-ITT	Carbapenem-Resistant Microbiological Intent-to-treat	カルバペネム耐性微生物学的 Intent to Treat (集団)
CRRT	continuous renal replacement therapy	持続的腎代替療法
cUTI	complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CVVH	continuous venovenous hemofiltration	持続的静静脈血液濾過
CVVHD	continuous venovenous hemodialysis	持続的静静脈血液透析
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DSMB	Data Safety Monitoring Board	効果安全性評価委員会
EA	Early Assessment (visit)	早期評価 (時点)
ELF	epithelial lining fluid	気道上皮被覆液
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	End of Treatment (visit)	投与終了 (時)
ESBL	extended-spectrum β-lactamase	基質拡張型 β-ラクタマーゼ
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
EU	European Union	欧州連合
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
$fT_{>MIC}$	time above the MIC of free cefiderocol concentrations	遊離セフィデロコル濃度が MIC を超える時間
f_u	unbound fraction	タンパク非結合型分率
FU	Follow-up (visit)	後観察時点
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験実施基準
GES	Guiana extended-spectrum β-lactamase	(クラス A β-ラクタマーゼの一つ)
HAP	hospital-acquired pneumonia	院内肺炎
HCAP	healthcare-associated pneumonia	医療ケア関連肺炎
HD	haemodialysis	血液透析
HTA	Health Technology Assessment	医療技術評価
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ID-CAMHB	iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth	(鉄欠乏カチオン調整ミューラーヒントンブロス)

略号	英語	日本語
IMP	imipenemase	イミペネマーゼ
IPM/CS	imipenem/cilastatin	イミペネム/シラスタチン
ITT	intent-to-treat	Intent to Treat (集団)
KPC	*K. pneumoniae* carbapenemase	(クラス A カルバペネマーゼの一つ)
MATE	multidrug and toxin extrusion	(有機カチオン/H^+交換輸送体)
ME	microbiologically evaluable	微生物学的評価可能
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品医療製品規制庁
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{90}	minimum inhibitory concentration at which 90% of isolates are inhibited	90%の菌株の発育を阻止する抗菌薬の濃度
Micro-ITT	Microbiological Intent-to-Treat	微生物学的 Intent-to-treat (集団)
mITT	modified intent to treat	修正 (modified) Intent to Treat (集団)
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
NDM	New Delhi metallo-β-lactamase	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OXA	oxacillinase	(クラス D カルバペネマーゼの一つ)
PBP	penicillin-binding protein	ペニシリン結合タンパク
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PER	*Pseudomonas* extended resistant β-lactamase	(クラス Aβ-ラクタマーゼの一つ)
P-gp	p-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態/薬力学
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
q6h	every 6 hours	6 時間ごと
q8h	every 8 hours	8 時間ごと
q12h	every 12 hours	12 時間ごと
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 補正 QTc (間隔)
ΔΔQTcF	the time-matched placebo- and baseline	同時刻におけるプラセボ及びベースライ

略号	英語	日本語
	adjusted QTcF	ン補正後の QTcF
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後の有害事象
TOC	Test of Cure (visit)	治癒判定時
UTI	urinary tract infection	尿路感染症
VAP	ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VEB	Vietnamese extended-spectrum β-lactamase	(クラス A β-ラクタマーゼの一つ)
VIM	Verona integron metallo-β-lactamase	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)
WHO	World Health Organisation	世界保健機関
XDR	extensively drug-resistant	広範囲耐性

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

抗菌剤をはじめとする抗微生物剤に対する薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance，以下 AMR) は世界規模の脅威であり，耐性菌による死亡者数は全世界で年間 700,000 人と報告されている [1]. 日本は海外ほど深刻な状況ではないものの，毎年ヨーロッパで 33,110 人 [2]，米国で 23,000 人 [3] の命が失われている．AMR に対してこのまま何も対策を講じなければ，2050 年には死亡者数が全世界で年間 1000 万人に達すると推定され，これは癌による予測死亡者数 820 万人を上回るとされ [1]，各国政府や保健行政機関は AMR をグローバル，地域・国レベルでの優先度の高い社会課題として取り上げている．微生物が抗菌薬耐性を獲得し耐性菌が増加すると，細菌感染症に対する有効な治療選択肢が減少することに繋がり，治癒が期待できる感染症ですら転帰不良及び死亡のリスクが増加する．主なグラム陰性耐性菌としては，多剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP)，多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRAB)，カルバペネム系抗生物質を分解するカルバペネマーゼを産生する *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 産生 *K. pneumoniae* 及び oxacillinase (OXA) 産生 *A. baumannii* などがあり，最近では，ほとんどの既存の抗菌薬に耐性を示す新たな薬剤耐性菌として，カルバペネマーゼの一種である New Delhi metallo-β-lactamase-1 (NDM-1) を産生する菌が出現し，大きな社会問題にまで発展している．

このような事態を受け，2011 年に世界保健機関 (WHO) が薬剤耐性菌について警告 [4] を発出し，2013 年 3 月に米国疾病管理予防センター (CDC) も急激に増加するカルバペネム耐性 Enterobacterales (CRE) に対する報告書「米国における抗生物質耐性の脅威 (2013)」[3] を発出した．また，2015 年に WHO は AMR に関するグローバル・アクション・プランを採択した [5]. 2017 年には，WHO が新たな抗菌薬開発の緊急性が高い薬剤耐性菌のリストを初めて公表し，その中で，カルバペネム耐性の *A. baumannii* や *P. aeruginosa*，CRE は，いずれも最も緊急性の高い「重大」の区分に分類された [6]．このように *P. aeruginosa*，*A. baumannii* などブドウ糖非発酵菌並びに Enterobacterales の薬剤耐性グラム陰性菌による細菌感染症を治療対象とする新たな抗菌薬は，高いアンメットメディカルニーズが存在する．特に，過去 10 年間にカルバペネム耐性を獲得したグラム陰性菌が急速に広まった一方で，この分野で有効な新規抗菌薬が開発されていないことから，世界的に喫緊の対応が必要な問題となっている [7-10].

日米欧の主要国でのカルバペネム耐性菌の分離頻度を表 2.5-1 に示す [11-13].

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，海外の状況と比較するとかなり少数である．しかし，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，2008 年に韓国から多剤耐性 *A. baumannii* が持ち込まれた例を契機として計 26 例の患者におけるアウトブレイク事例も報告されている [14, 15]．そのため，今後もこれらの耐性菌が蔓延する可能性を注視し，対策を講じていく必要がある．このような背景を踏まえ，2014 年に国内 6 学会から耐性菌への対策と備えが必要として，新規抗菌薬開発を促進する施策を求める提言 [16] が発出された．我が国においても AMR 対策アクションプランを取りまとめるべく，厚生労働省に設置された AMR タスクフォースにおいて 2016 年に AMR

対策アクションプラン [17] が策定された. また, 3 年が経過した国内の現状課題を踏まえ, AMR アライアンス・ジャパン*により，2019 年 7 月に AMR 対策に向け日本政府が果たすべき役割の政策提言 [18] が発表され，日本のより一層の取り組みが求められている.

*：AMR 対策の推進により公衆衛生を向上させることを目的として，国内感染症関連学会，医薬品・医療機器関連企業等が設立した AMR 対策をマルチステークホルダーで議論するための独立したプラットフォーム

表 2.5-1 カルバペネム耐性菌の分離頻度

	大腸菌	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*Acinetobacter* spp.
米国 [11]	<1%	6%	17%	39%
フランス [12]	<1%	<1%	16%	7%
ドイツ [12]	<1%	<1%	12%	4%
イタリア [12]	<1%	27%	16%	79%
スペイン [12]	<1%	4%	19%	54%
英国 [12]	<1%	<1%	6%	2%
日本 [13]	<1%	<1%	11%	1%

出典：Weiner-Lastinger LM et al. 2020 [11], European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2018 [12], 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 公開情報 2020 年 1 月～12 月年報 院内感染対策サーベイランス 検査部門 [13]

グラム陰性菌における抗菌薬耐性は，いくつかの異なる機序によって付与されるが，最も多くみられるのはβ-ラクタム系抗生物質分子を不活化又は破壊する酵素であるβ-ラクタマーゼの産生である．β-ラクタマーゼには，A，B，C，及び D の 4 クラスがあり，カルバペネマーゼは，クラス A，B，及び D に属するものが報告されている．臨床において分離される多くのグラム陰性菌は，カルバペネマーゼ遺伝子が伝達性プラスミドにより媒介されることでカルバペネム系抗生物質への耐性を獲得する．一方，*Stenotrophomonas maltophilia* などの一部のグラム陰性菌は, 内因性カルバペネマーゼを持つため, カルバペネム系抗生物質への耐性を元々備えている.

プラスミド伝達性のカルバペネマーゼで多くみられるのは，Enterobacterales におけるセリン型 β-ラクタマーゼである KPC，OXA-48，*A. baumannii* におけるプラスミドにコードされた OXA-23，OXA-24/40 及び OXA-58，並びに Enterobacterales，*A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* における Verona integron-encoded metallo-β-lactamase (VIM)，NDM 及び imipenemase (IMP) のようなメタロ型 β-ラクタマーゼである．カルバペネマーゼは，現在，多数の院内感染及びその増加の原因となっており，ほぼ全てのβ-ラクタム系抗生物質に対し耐性を示す [19, 20].

β-ラクタム系抗生物質耐性に関する公衆衛生サーベイランス報告のほとんどは, β-ラクタマーゼに焦点を合わせたものであるが, グラム陰性菌における抗菌薬耐性の主要な機序は 3 つあり, β-ラクタマーゼの他にポーリン (抗生物質及び重要な細菌栄養素の取り込みチャネル) の変異と排出ポンプ (菌体の細胞内から抗生物質を除去する能動的排出機序を備えた排出チャネル) の過剰発現が重要であることが知られている．特に広範囲耐性 *P. aeruginosa* においてこれらの

耐性機序の保有率が高いことが知られている [21, 22]．また，同じ菌株に複数の β-ラクタム耐性機序が存在する場合も珍しいことではなく，ポーリンの変異とクラス C β-ラクタマーゼの過剰発現により，カルバペネム耐性を示すことも知られている．さらに，カルバペネムに耐性を示した菌では，フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系などの他の抗生物質に対する交差耐性の頻度が高いことが知られているが，その原因として，ポーリンの変異及び排出ポンプの過剰発現が寄与していることが知られている．

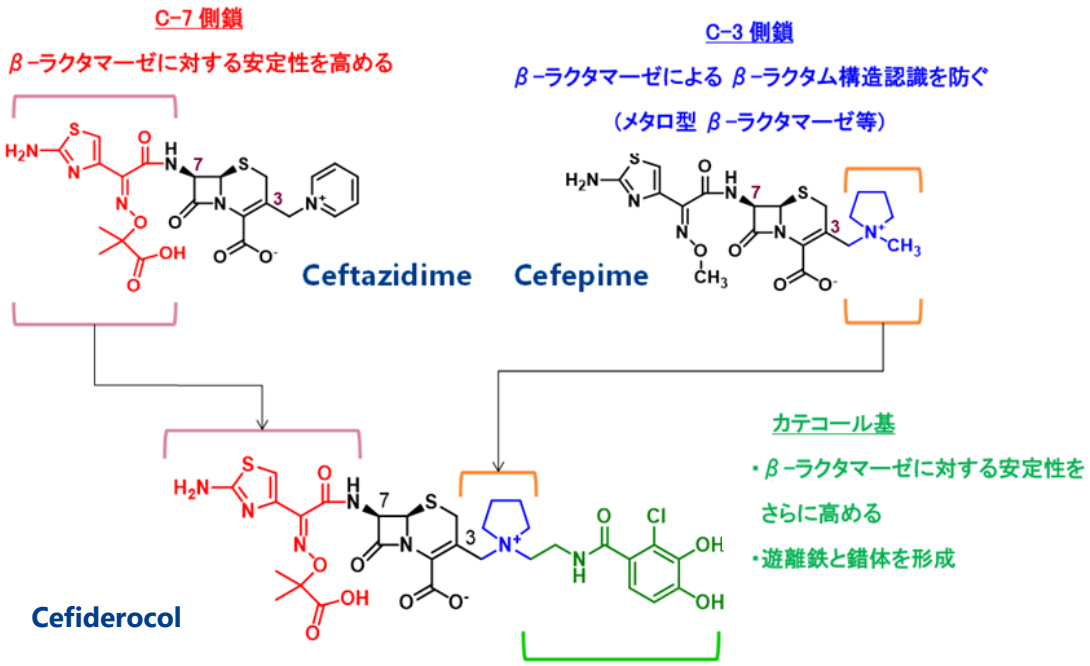
国内では，2019 年 1 月に β-ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタムとセファロスポリン系抗菌剤のセフトロザンの配合剤，2021 年 6 月に β-ラクタマーゼ阻害剤のレレバクタムとカルバペネム系抗菌剤のイミペネム・シラスタチンの配合剤が新たに承認され，また，カルバペネム系を含め 2～3 系統以上の抗菌薬に耐性を示す場合，チゲサイクリンもしくはコリスチンが使用されているが，いずれの薬剤も，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対して，十分な効果が期待できない，安全性の問題がある，あるいは耐性化が問題視されている等の多くの課題があることから，有効かつ安全性に優れる新たな治療薬が必要とされている (詳細は 2.5.6.1.2 項参照).

2.5.1.1 薬効分類

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 3 つの耐性機序は，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．

セフィデロコルはいくつかの特有の分子構造的特徴により，抗菌薬耐性グラム陰性菌に対する活性を高めている (図 2.5-1 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．

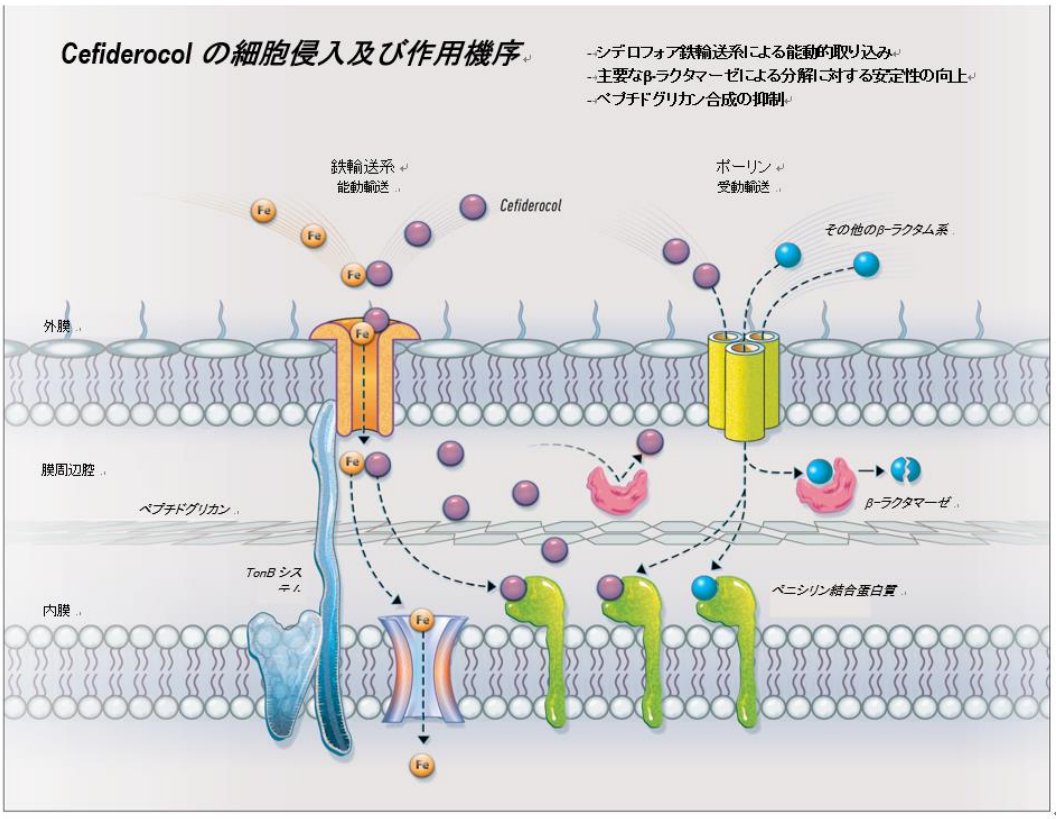
図 2.5-1　　セフィデロコルの構造活性関係



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 2.5-2) 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 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多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 [23]，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 2.5-2 セフィデロコルの細胞内移行及び作用機序



セフィデロコルは，カルバペネム耐性グラム陰性菌に対し殺菌作用を示すよう設計されており，Enterobacterales (*E. coli*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Citrobacter* 属, *Serratia* 属, 及び *Proteus* 群) 並びにブドウ糖非発酵菌 (*P. aeruginosa*，*A. baumannii* complex，*B. cepacia* complex，及び *S. maltophilia*) などの好気性グラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性を示す. 2014 年から 2018 年に収集した臨床分離株を用いた 5 件の国際的サーベイランス試験 (4 件の SIDERO-WT 及び Proteeae) から，近年の臨床分離株に対するセフィデロコルの in vitro 活性を確認している．これらの試験では，主に，欧州 (55%) 及び北米 (45%) の参加病院から，合計 38288 株のグラム陰性菌の分離株が収集された．In vivo げっ歯類感染症モデルにおいても，セフィデロコルについて 30 を超える評価が行われ，分子生物学的にカルバペネマーゼ産生遺伝子の保有が確認されたカルバペネム耐性臨床分離株を含むグラム陰性菌に対して，鉄欠乏培地における in vitro 活性を反映した幅広い治療効果が確認できている (詳細は 2.5.3.6 項参照).

2.5.1.2 開発計画

2.5.1.1 項に示した通り，既存の抗菌薬治療では，増え続けるグラム陰性菌の抗菌薬耐性に十分に対応できないため，高いアンメットメディカルニーズが存在する．その中で，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，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．そのため，本剤の臨床評価においては，2011年頃から米国で高まった「アンメットニーズを満たす開発候補品には従来とは異なる承認方法が必要」という議論 [24-26] を基に，[redacted]データパッケージを構成した．欧州及び米国における申請までに実施された当局相談及び申請方針の詳細については，2.5.1.3.2 項に示す．

本申請を裏付けるデータパッケージは，以下の要素で構成される．

- 包括的微生物学的試験パッケージ [対象菌種に対する高い in vitro 活性の確認，対象菌種による動物感染モデル (in vivo) 試験での有効性の確認，in vitro/in vivo 試験における薬力学 (PD) に関する理論的な説明] (2.7.2.4 項参照)
- 8 つの臨床薬理試験
- カルバペネム耐性グラム陰性菌による様々な感染部位 (肺，血流，尿路) の感染症患者を対象としてセフィデロコル又は既存薬を用いた最善の治療 (BAT) を評価する第 3 相試験 (CREDIBLE-CR，R2131 試験；以下 CREDIBLE-CR 試験)
- グラム陰性菌による複雑性尿路感染症 (cUTI) 患者を対象として，臨床効果と細菌学的効果の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討した第 2 相二重盲検無作為化試験 (APEKS-cUTI，R2121 試験；以下 APEKS-cUTI 試験)
- グラム陰性菌による院内肺炎 [院内肺炎 (HAP)/人工呼吸器関連肺炎 (VAP)/医療ケア関連肺炎 (HCAP)] の患者を対象として，Day 14 での全死因死亡率におけるメロペネム (高用量長時間投与) に対するセフィデロコルの非劣性を検討した第 3 相二重盲検無作為化試験 (APEKS-NP，R2132 試験；以下 APEKS-NP 試験)
- 患者における薬物動態 (PK) の確認と PK/PD 理論に基づいた考察 (2.7.2 項参照)
- コンパッショネートユースのデータ

臨床データパッケージを構成するセフィデロコルの臨床試験を表 2.5-2 に要約する．

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験の臨床データ，並びにコンパッショネートユースの症例報告データから得られたセフィデロコルの有効性及び安全性は，包括的微生物学的試験，PK 試験，及び PK/PD 理論に基づいた考察によって裏付けられる．

なお，本申請パッケージ対象外であるが，Pediatric Investigation Plan (PIP) 及び Pediatric Study Plan (PSP) で欧州及び米国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 試験実施中である．

表 2.5-2　　臨床データパッケージを構成する臨床試験

試験の相 試験名 (試験番号)	試験デザイン	実施国 (実施 医療機関数)	治験対象集団	用法用量	総投与例数 (セフィデロコル投与例数)	投与期間	目的 (実施状況)	添付資料番号 [資料区分]
臨床薬理試験								
第 1 相 単回及び反復漸増用量試験 (R2111)	単一施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照	日本 (1)	健康成人	パート 1：セフィデロコル 100 mg，250 mg，500 mg，1 g，もしくは 2 g，又は対応するプラセボを 1 時間の点滴静注として単回投与 パート 2 : セフィデロコル 1 g (ヨウ素混入製剤もしくはヨウ素非混入製剤) もしくは 2 g，又は対応するプラセボを 1 時間の点滴静注として 8 時間ごとに 10 日間反復投与	計 70 例 (54 例) パート 1 : 40 例 (30 例) パート 2 : 30 例 (24 例)	パート 1 : 1 日間 パート 2 : 10 日間 (Day 1 及び 10 に単回投与，Day 2～9 に 8 時間ごと投与)	安全性，忍容性，及び PK (終了)	5.3.3.1-01 [評価]
第 1 相 肺内 PK 試験 (R2112)	単一施設, 非盲検	日本 (1)	健康成人男性	セフィデロコル 2 g を 1 時間の点滴静注として単回投与	20 例 (20 例)	1 日間	肺内 PK 及び安全性 (終了)	5.3.3.1-02 [評価]
第 1 相 マスバランス試験 (R2114)	単一施設，非盲検，非無作為化	米国 (1)	健康成人男性	[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 µCi) を 1 時間の点滴静注として単回投与	6 例 (6 例)	1 日間	セフィデロコルの代謝，排泄，及びマスバランスの特徴評価，並びに安全性及び忍容性 (終了)	5.3.3.1-03 [評価]

試験の相 試験名 (試験番号)	試験デザイン	実施国 (実施 医療機関数)	治験対象集団	用法用量	総投与例数 (セフィデロコル投与例数)	投与期間	目的 (実施状況)	添付資料番号 [資料区分]
後期第 1 相 肺炎患者対象 ELF 試験 (R2117)	多施設共同，単群，非盲検	米国 (7)	標準的抗菌薬治療を受けており，人工呼吸器を必要とする細菌性肺炎入院成人患者又は細菌性肺炎が疑われる入院成人患者	セフィデロコル：1，1.5，もしくは 2 g の 8 時間ごと投与又は 2 g の 6 時間ごと投与 (3 時間の点滴静注)，用量は腎機能に応じて調節	7 例 (7 例)	腎機能正常又は亢進被験者及び軽度又は中等度腎機能障害被験者では最低 3 回～合計 6 回まで投与．高度腎機能障害被験者では最低 6 回～合計 9 回まで投与	ELF における PK (終了)	5.3.3.2-01 [評価]
第 1 相 腎機能障害者 PK 試験 (R2113)	多施設共同, 非盲検，非無作為化, 並行群間	米国 (2)	腎機能正常被験者, 及び軽度, 中等度，高度腎機能障害患者, 又は HD を必要とする ESRD 患者 (それぞれコホート 1，2，3，4, 及び 5)	コホート 1～4：セフィデロコル 1 g を 1 時間の点滴静注として単回投与； コホート 5:セフィデロコル 1g を 1 時間の点滴静注として，HD 終了約 1 時間後に 1 回及び次回の HD の 2 時間前に 1 回の計 2 回単回投与, 投与間のウォッシュアウト期間は 72 時間以上	計 38 例 (38 例) 腎機能正常被験者，軽度腎機能障害被験者，及び中等度腎機能障害被験者が各 8 例；高度腎機能障害被験者が 6 例；HD を必要とする ESRD 被験者が 8 例	コホート 1～4:1 日間 コホート 5 : 2 日間	PK，安全性及び忍容性に及ぼす腎機能障害及び HD の影響 (終了)	5.3.3.3-01 [評価]

試験の相 試験名 (試験番号)	試験デザイン	実施国 (実施 医療機関数)	治験対象集団	用法用量	総投与例数 (セフィデロコル投与例数)	投与期間	目的 (実施状況)	添付資料番号 [資料区分]
第 1 相 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (R2115)	単一施設，非盲検，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー	米国 (1)	健康成人	パート 1 : セフィデロコル (2 g, 3 時間の点滴静注，計 3 回投与) 併用下又は非併用下でのフロセミド (20 mg 経口) パート 2 : セフィデロコル (2 g, 3 時間の点滴静注，計 6 回投与) 併用下又は非併用下でのメトホルミン (1 g 経口) パート 3 : セフィデロコル (2 g, 3 時間の点滴静注，計 9 回投与) 併用下又は非併用下でのロスバスタチン (10 mg 経口)	計 38 例 (37 例) パート 1 : 12 例 (12 例) パート 2 : 13 例 (12 例) パート 3 : 13 例 (13 例)	パート 1:2 日間(フロセミド単独投与 1 日，フロセミドとセフィデロコルの併用投与 1 日) パート 2:3 日間(メトホルミン単独投与 1 日，メトホルミンとセフィデロコルの併用投与 2 日間) パート 3 : 4 日間(ロスバスタチン単独投与 1 日，ロスバスタチンとセフィデロコルの併用投与 3 日間)	セフィデロコルの安全性及び忍容性，並びにフロセミド，メトホルミン，及びロスバスタチンの PK に及ぼすセフィデロコルの影響 (終了)	5.3.3.4-01 [評価]
第 1 相 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118)	単一施設，非盲検，クロスオーバー	米国 (1)	健康成人	セフィデロコル (2 g，8 時間ごとに 3 時間の点滴静注) 併用下又は非併用下でのミダゾラム (CYP3A 基質) (5 mg 経口)	計 14 例 (14 例)	15 又は 16 日間 (計 45 回) (ミダゾラム単独投与 1 日，セフィデロコル 15 又は 16 日間 [うち，ミダゾラムとの併用投与 1 日])	ミダゾラムの PK に及ぼすセフィデロコルの影響 (終了)	5.3.3.4-02 [評価]

第 1 相 Thorough QT/QTc 試験 (R2116)	パート 1 : 単一施設，無作為化，二重盲検, プラセボ対照，用量漸増 パート 2 : 単一施設，無作為化，二重盲検 (セフィデロコルのみ), プラセボ及び実薬対照，4 期クロスオーバー	米国 (1)	健康成人	パート 1 : セフィデロコル 3 g もしくは 4 g 又は対応するプラセボを 3 時間の点滴静注として単回投与 パート 2 : セフィデロコル 2 g, 4 g, 又は対応するプラセボを 3 時間の点滴静注として単回投与 モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	計 64 例 (57 例) パート 1 : 16 例 (12 例) パート 2 : 48 例 (45 例)	パート 1 : 1 日間 パート 2 : 4 投与期間で各 1 日間	パート 1 : セフィデロコル 3 g 及び 4 g の安全性・忍容性及び PK パート 2 : セフィデロコルの QT 間隔への影響，安全性・忍容性及び PK (終了)	5.3.4.1-01 ［評価］

試験の相 試験名 (試験番号)	試験デザイン	実施国 (実施 医療機関数)	治験対象集団	用法用量	総投与例数 (セフィデロコル投与例数)	投与期間	目的 (実施状況)	添付資料番号 ［資料区分］
各種感染症患者を対象とした安全性・有効性を目的とした臨床試験								
第 3 相 CREDIBLE-CR 試験 (R2131)	多施設共同, 非盲検, 並行群間, 無作為化 (2:1), 実薬対照	16 ヵ国 (95) : 米国, ブラジル, グアテマラ, イギリス, イタリア, クロアチア, ギリシャ, ドイツ, フランス, スペイン, イスラエル, トルコ, 台湾, 韓国, タイ, 日本	カルバペネム耐性グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP, cUTI, 又は BSI/sepsis の成人入院患者	セフィデロコル：2 g を 8 時間ごと，3 時間の点滴静注 [a] BAT : 治験責任医師の判断に基づく各地域の標準治療	150 例 (101 例)	7～14 日間 (最長 21 日間まで延長可能) cUTI 被験者の場合，感染症が治癒し，被験者にとって最善であると治験責任医師が判断した場合は, 最短 5 日間を可とした	有効性, 安全性及び PK (終了)	5.3.5.1-01 ［評価］
第 2 相 APEKS-cUTI 試験 (R2121)	多施設共同, 二重盲検，無作為化 (2:1), 並行群間比較, 実薬対照，非劣性	14 ヵ国 (67) : ポーランド, ロシア, ルーマニア，日本, チェコ, イタリア, ハンガリー, ドイツ, クロアチア，ブルガリア, ラトビア, ジョージア, 米国, スペイン	IPM 感受性と思われるグラム陰性菌による 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	セフィデロコル：2 g を 8 時間ごと，1 時間の点滴静注 [b] IPM/CS：1 g を 8 時間ごと，1 時間の点滴静注 [c]	448 例 (300 例)	7～14 日間 (被験者にとって最善であると治験責任医師が判断した場合は，最短 5 日間を可とした)	有効性, 安全性及び PK (終了)	5.3.5.1-02 ［評価］
第 3 相 APEKS-NP 試験 (R2132)	多施設共同, 二重盲検，無作為化 (1:1), 並行群間比較, 実薬対照，非劣性	18 ヵ国 (114) : ベルギー，カナダ，チェコ共和国，エストニア，フランス，ジョージア, ドイツ，ハンガリー，イスラエル，日本，ラトビア, フィリピン, ロシア, セルビア, スペイン，台湾，ウクライナ，米国	グラム陰性菌が疑われる HAP/VAP/HCAP の成人患者	セフィデロコル：2 g を 8 時間ごと，3 時間の点滴静注 [a] メロペネム：2 g を 8 時間ごと，3 時間の点滴静注 [d] 両群 : MRSA の治療を担保すること，試験の盲検性を維持すること, 及び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, 全ての被験者にリネゾリド 600 mg を 12 時間ごとに点滴静注 (少なくとも 5 日間)	298 例 (148 例)	7～14 日間 (最長 21 日間まで延長可能)	有効性, 安全性及び PK (終了)	5.3.5.1-03 ［評価］

BAT = 既存薬を用いた最善の治療；BSI = 血流感染症；CS = シラスタチン；cUTI = 複雑性尿路感染症；CYP = シトクロム P450；ELF = 気道上皮被覆液；ESRD = 末期腎不全；HAP = 院内肺炎；HCAP = 医療ケア関連肺炎；HD = 血液透析；IPM = イミペネム；MRSA = メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*；PK = 薬物動態；QTc = 補正 QT；VAP = 人工呼吸器関連肺炎

a 腎機能に応じて用量 (0.75～2 g) 又は投与間隔 (6～12 時間) を調節

b 腎機能及び/又は体重に応じて用量 (0.75～2 g) 又は投与間隔 (6～8 時間) を調節

c 腎機能及び/又は体重に応じて用量 (0.25～1 g) 又は投与間隔 (6～8 時間) を調節

d 腎機能に応じて用量 (1～2 g) 又は投与間隔 (8～24 時間) を調節

2.5.1.3 開発の経緯

2.5.1.3.1 国内における開発経緯

臨床試験の実施に際し医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と[redacted]相談 (受付番号[redacted]), [redacted]相談 (受付番号[redacted]) 及び[redacted]相談 (受付番号[redacted]) を実施した.

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに書面にて実施された[redacted]相談では, [redacted], [redacted]について相談した. PMDA の助言における主な推奨事項を以下に示す.

- [redacted], [redacted].
- [redacted].

  APEKS-cUTI 試験 :
  - [redacted], [redacted], [redacted].
  - [redacted], [redacted].

  申請者の対応 : 本剤の開発にあたっては, 耐性菌感染症の治療に速やかに貢献するため, 臨床使用に必要な最小限の有効性と安全性の確認により早期に医療現場での使用を可能とすることを目指しており, 日本人に限らず, 申請時の本剤の投与経験は極めて限定的である. そのため, 承認取得後に幅広く安全性情報を収集することにより, 引き続き本剤の安全性プロファイルの特定に努める予定である.

  CREDIBLE-CR 試験 :
  - [redacted], [redacted], [redacted], [redacted].
  - [redacted], [redacted], [redacted].
  - [redacted].

  申請者の対応 : 以下に示す欧州連合 (EU) 当局の見解を踏まえ, 最終的に無作為化非盲検下比較試験とし, 様々な疾患領域を本試験に含むデザインとした.

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施された[redacted]相談では, [redacted]について相談した. 主な議論内容を以下に示す.

- [redacted], [redacted]

[redacted].

申請者の対応：日本でのカルバペネム耐性グラム陰性菌に起因する感染症は一般に散発的かつ単独施設におけるアウトブレイクであるため，同意取得の可能性までを考慮すると，登録期間内で多くの日本人症例を登録することは困難であるが，適切に臨床試験を実施できる国内施設を調査した上で，国内施設の目標症例数を治験届へ記載する．

- [redacted].

申請者の対応：本剤群のうち cUTI 患者は，抗グラム陰性菌抗菌薬の追加は禁止し，HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis 患者は，ポリミキシン (コリスチン又はポリミキシン B) 又はセファロスポリン／カルバペネム (セフタジジム／アビバクタム又はセフトロザン／タゾバクタム等，β-ラクタマーゼ阻害薬との併用を含む) 以外の抗グラム陰性菌抗菌薬を 1 種類のみ投与可能とした．

- [redacted].
- [redacted].

申請者の対応：米国食品医薬品局 (FDA) との協議の結果，[redacted]ことから，以下に示す欧州医薬品庁 (EMA) との協議を踏まえ，最終的に本試験では[redacted]は行わないこととした．

- [redacted].

申請者の対応：本試験では投与方法，投与間隔，用量調節方法が様々に異なる複数の薬剤 (BAT) を対照にすることから，調剤者盲検も含めた二重盲検化は現実的に極めて困難であると判断し，非盲検下比較試験とした．

- [redacted].

申請者の対応：血流感染症又は sepsis (BSI/sepsis) の原発感染症欄を設けデータを取得することとした．

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施された[redacted]相談では，国内で予定している効能・効果について相談した．主な議論内容を以下に示す．

- [redacted].

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

申請者の対応：機構見解を踏まえ本剤の位置づけを再検討した結果，本剤の対象は第 3 相 CREDIBLE-CR 試験の対象患者と同様のカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症治療薬とすることが妥当と判断した．

2.5.1.3.2　海外における開発経緯

(1) 欧州

欧州では，2013 年 10 月に採択された EMA ガイドライン [27] 及びその補足 (2014 年 2 月) [28] で，重要なアンメットメディカルニーズに対応することが示された新規の抗菌薬については，限定的な臨床的安全性及び有効性データに基づき規制当局の承認が得られる可能性が示されている．上記ガイドライン発出後に実施した，当ガイドライン作成担当の主要規制当局である英国医薬品医療製品規制庁 (MHRA) と行った相談及び EMA/Health Technology Assessment (HTA) Parallel Scientific Advice Meeting では，いずれも申請者の開発方針を支持するとの見解が得られた．MHRA 及び欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会 (CHMP) の助言における重要な推奨事項を以下に示す．

MHRA (Scientific Advice Meeting：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

申請者の対応：MHRA の助言に従った．

- [redacted]

申請者の対応：当局の意見に従い，非臨床で 1 $\log_{10}$ kill の殺菌作用が認められている 75% of $fT_{>MIC}$ を PK/PD 指標に設定した．

CHMP (EMA/HTA Parallel Scientific Advice Meeting：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日)

- [redacted].

  申請者の対応：CHMP の助言に従った．

さらに，20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した CHMP との面談では，[redacted]について CHMP に科学的助言を求め，[redacted]の可能性についても示唆された．CHMP の助言における重要な推奨事項を以下に示す (CHMP Follow-up Scientific Advice Meeting；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，添付資料 7)．

- [redacted].
- [redacted].
- [redacted].
- [redacted].
- 申請者の対応：CHMP の助言に従った．

以上の相談結果に基づき，欧州では特定病原菌を対象とした適応症「[redacted]」での販売承認申請を目指した開発を行った．

(2) 米国

セフィデロコルの開発方針については，20[redacted] 年から FDA とも積極的な協議を行った．2.5.1.2項で示した本剤の合理化された臨床開発方針は，FDA の勧告に基づくものであり，アンメットメディカルニーズのある抗菌薬の開発に関する FDA ドラフトガイダンス [29] に一致しており，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，

[redacted] (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 FDA との Type C Meeting, 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 FDA との Type C Meeting). [redacted], [redacted], [redacted]. そのため，初回申請の適応を cUTI 患者とするため，APEKS-cUTI 試験をピボタル試験として，安全性評価に十分な症例数を充足させるため目標症例数を 450 例とした．また，[redacted]との FDA の提案 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 FDA との Type C Meeting) に従い，[redacted], [redacted]. さらに，HAP/VAP 患者への適応追加のため，20[redacted]年[redacted]月に FDA と協議 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 FDA との Type C Meeting) を行った上で APEKS-NP 試験 (R2132 試験) を計画し，実施した．

2.5.1.3.3 海外における申請状況

各極の規制当局との協議結果に基づき，それぞれの申請要件に応じて申請を行った．

第 1 相試験 6 試験 (試験番号 R2111，R2112，R2113，R2114，R2115，R2116) 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，2018 年 12 月に米国で「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」，2019 年 3 月に欧州で，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．

米国では，FDA による Fast Track 及び Qualified Infectious Disease Product (QIDP) の指定を 2015 年 8 月に受け，2019 年 11 月に承認され，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．

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，[redacted], [redacted]，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．

2.5.1.4 臨床試験実施の基準の遵守

セフィデロコルの全臨床試験は，医薬品の臨床試験実施基準 (GCP) ガイドライン，ヘルシンキ宣言に記載された全ての倫理的原則，並びに研究が実施される国の法令に従って実施された．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤はセフィデロコルの注射用製剤であるため，製剤開発を裏付けるための生物薬剤学的評価は不要と考えた．そのため，生物薬剤学的評価を主な目的とした試験は実施していない．セフィデロコルの開発プログラムでは，2 つの製剤，500 mg/バイアル (以下 500 mg 製剤) 及び 1 g/

バイアル (以下 1 g 製剤) の凍結乾燥製剤を用いており，これらの組成は，1 g 製剤に[redacted]が含まれていない点を除いて同一である．1 g 製剤は，臨床用量 2 g の溶解に必要な総バイアル数を減らし，点滴液の調製時間を最小限に抑えることによって調製手順を最適化するために開発された．非臨床試験及び臨床薬理試験では両製剤を用いた．また APEKS-cUTI 試験では 500 mg 製剤を，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では 1 g 製剤を用いた．なお，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験で用いられた 1 g 製剤は，セフィデロコルの市販用製剤と同じ製剤組成である．製剤組成，異なる製剤が用いられた非臨床試験及び臨床試験における PK の試験間比較，並びに生体試料中セフィデロコル濃度を測定するための生体分析法の概要を 2.7.1 項に示す.

セフィデロコル (遊離塩基) は，S-649266 とも呼ばれ，これが有効成分である．製剤の製造にはセフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物 (別称 S-649266D) が用いられる．セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物は，バルク製剤の製造中に[redacted]，製剤中ではナトリウム塩として存在する.

1 g 製剤から[redacted]を除去したことによる潜在的影響を評価するため，単回及び反復漸増用量試験 (R2111 試験) において 500 mg 製剤を用いて 2 g を単回投与後と，Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験) において 1 g 製剤を用いて 2 g を単回投与後のセフィデロコルの PK を試験間で比較した．これらの 2 試験間で点滴時間が異なっていたため，PK モデリング (S-649266-CB-251-N 試験) により，R2111 試験で得られた 1 時間点滴静注時の濃度-時間データを用いて，3 時間点滴静注時の血漿中濃度-時間推移をシミュレーションし，R2116 試験で得られた 3 時間点滴静注時の濃度-時間推移と比較した．その結果，R2111 試験のデータを用いてモデルによりシミュレーションしたセフィデロコル 2 g を 3 時間の点滴静注として投与したときの血漿中濃度-時間推移 [中央値及び 90%信頼区間 (CI)] は，R2116 試験の実測値と同様であり，[redacted]の除去は，セフィデロコル曝露量に影響を及ぼさないことが示された (2.7.1.1.2.2 項参照)．さらに，500 mg 製剤と 1 g 製剤を用いた非臨床試験の PK データからも，セフィデロコルの曝露量は同程度であることが示された (2.7.1.1.2.1 項参照)．したがって，非臨床データに基づく安全性マージンの評価，第 1 相，第 2 相，及び第 3 相試験の間での PK 及び安全性プロファイルの比較，並びに PK モデルの構築に，製剤を問わず異なる試験データを用いることは妥当であると判断した.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

セフィデロコルの臨床薬理に関連するデータを 2.7.2 項に要約する.

2.5.3.1 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)，肺内薬物動態試験 (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)，ミダゾラム (CYP3A 基質) との薬物相互作用試験 (R2118 試験)，Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験)，及び入院肺炎患者を対象とした肺移行性試験 (R2117 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，入院肺炎患者を対象とした肺移行性試験 (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．

健康成人での単回及び反復投与試験並びに腎機能障害者 PK 試験 (R2111 試験及び R2113 試験)，第 2 相試験 (APEKS-cUTI 試験) 及び第 3 相試験 2 試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) で得られた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行った (2.7.2.3.8.1 項参照)．また，健康成人及び肺炎患者から得られた気道上皮被覆液 (ELF) 中濃度を用いて薬物動態モデルを構築し，セフィデロコルの肺移行性を評価した (2.7.2.3.8.2 項参照)．

β-ラクタム系抗菌薬においては遊離セフィデロコル濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超える時間 ($fT_{>MIC}$) の投与間隔に対する割合 ($\%fT_{>MIC}$) が薬効に最も相関する PD パラメータとして確立されている．非臨床 in vivo 感染モデルを用いてセフィデロコルの薬物動態/薬力学 (PK/PD) 相関を検討した結果，セフィデロコルが 1 log_{10} 殺菌効果を発揮するために必要な$\%fT_{>MIC}$は 75%であることが示唆された．したがって，$\%fT_{>MIC}$に基づき，PK/PD 相関解析及び母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションを実施した．

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 血漿中薬物曝露

健康成人に，セフィデロコル 100 mg～2 g を 1 時間単回点滴静注したとき，セフィデロコルの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は用量比例的に増大した．また，外国人を含む健康成人にセフィデロコル 2 g を 1 時間又は 3 時間かけて単回点滴静注したとき，1 時間点滴と 3 時間点滴とで AUC 及び半減期が同程度であり，点滴時間により薬物動態が変化しないことを確認した．さらに，外国人を含む健康成人に，セフィデロコル 1 g 及び 2 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに 10 日間点滴静注したとき，血漿中セフィデロコル濃度は反復投与開始後 1 日以内に定常状態に達し，反復投与後の体内動態は単回投与時とほとんど変わらず，蓄積性は認められなかった (2.7.2.2.1 項参照)．

2.5.3.2.2 分布

ヒト血漿タンパク結合率は，1～1000 μg/mL の濃度範囲において 40.8%～60.4%であった．マスバランス試験 (R2114 試験) より，セフィデロコルは主に血漿中に存在し，赤血球への分配は，ほとんどないことが示された (2.7.2.3.2 項参照)．

セフィデロコル 2 g を 3 時間単回点滴静注したとき，終末消失相における分布容積の幾何平均値 (%幾何変動係数) は 18.0 L (18.1%) であった (2.7.2.3.2 項参照)．

健康成人に，セフィデロコル 2 g を 1 時間単回点滴静注したときの ELF 中濃度は血漿中濃度

と並行に推移した．血漿中での非結合型セフィデロコルの AUC に対する ELF 中及び肺胞マクロファージ (AM) 中の AUC 比は，それぞれ 0.239 及び 0.0419 であった．セフィデロコルの ELF への移行比は，セフタジジム [セフタジジムのタンパク非結合型分率 (f_u) = 0.9 を用いて算出した血漿中非結合型薬物濃度に基づく値は 0.229] と同程度であった [30, 31] (2.7.2.2.1.2 項参照).

また，肺炎治療で人工呼吸器を装着している患者に，セフィデロコル 2 g (又は腎機能に応じた用量) を 8 時間ごと，あるいは腎機能が亢進している患者では 6 時間ごとに 3 時間点滴静注したときの ELF 中/血漿中非結合型セフィデロコル濃度比の幾何平均値は，点滴終了時点で 0.212，点滴終了 2 時間後で 0.547 であり，患者における ELF 中/血漿中非結合型セフィデロコル濃度比は，健康成人と比べて，点滴終了時点では同程度，点滴終了 2 時間後では高かった (2.7.2.3.2 項参照).

2.5.3.2.3 代謝及び排泄

健康成人におけるセフィデロコルの終末相消失半減期は約 2～3 時間であった．健康成人におけるセフィデロコルの全身クリアランス (CL) の幾何平均値 (%幾何変動係数) は 5.18 L/hr (17.2%) であった (2.7.2.3.4 項参照).

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において，セフィデロコルはほとんど代謝されなかった．[^{14}C]-セフィデロコル 1 g を 1 時間単回点滴静注したとき，血漿中の主成分はセフィデロコルであり，総放射能の時間 0 から投与後 16 時間までの濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}16}$) の 92.27%であった．分解物であるピロリジンクロロベンズアミドは総放射能の $AUC_{0\text{-}16}$ の 4.70%であり，その他の代謝物はいずれも，総放射能の $AUC_{0\text{-}16}$ に対して 2%未満であった．[^{14}C]-セフィデロコルを 1 時間単回点滴静注後，総放射能のほとんどが未変化体として尿中に排泄され (総放射能の 98.6% ; 未変化体の 90.6%)，糞中への排泄量はわずか (総放射能の 2.8%) であったことから，セフィデロコルは主に未変化体のまま腎排泄されることが示された (2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.4 項参照).

2.5.3.2.4 感染症患者における薬物動態

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験での感染症患者にセフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注したときの血漿中非結合型セフィデロコルのトラフ濃度はそれぞれ 19.1 及び 9.66 µg/mL であり (f_u = 0.422)，MIC の区切りとなる 8 µg/mL より高かった (2.7.2.3.6 項参照).

2.5.3.2.5 母集団薬物動態解析

2.5.3.2.5.1 母集団薬物動態解析

健康成人を対象とした第 1 相試験 (R2111 試験)，腎機能障害患者を対象とした第 1 相試験 (R2113 試験)，第 2 相 APEKS-cUTI 試験，第 3 相 CREDIBLE-CR 試験及び第 3 相 APEKS-NP 試験から得られた血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し，セフィデロコルの薬物動態に対する影響因子を検討した (2.7.2.3.8.1 項参照). その結果，経時的に推定したクレアチニンクリアランス (CrCL) が CL の最も重要な共変量であった.

また，母集団薬物動態モデルを用いて，セフィデロコルの薬物動態に及ぼす影響要因につい

て評価し，下記の知見を得た.

- 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，腎機能亢進患者を含め，全ての腎機能の患者において，適切なセフィデロコルの曝露量が得られた.
- HAP/VAP/HCAP 患者について人工呼吸器使用/不使用の間で，セフィデロコルの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値は同程度であり，人工呼吸器の使用はセフィデロコルの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた.
- CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における死亡例と生存例，また APEKS-cUTI 試験における生存例のセフィデロコルの C_{max} の分布及び 1 日あたりの AUC の分布は大部分が重なっていた.

その他の特定の背景情報 (年齢，性別，体重，人種/民族，肝機能及び腎機能) の影響についても，母集団薬物動態モデルを用いて評価した．これらについては 2.5.3.3 項に示す.

2.5.3.2.5.2　　モデルに基づく肺移行性評価

健康成人を対象とした肺移行性試験 (R2112 試験) 及び入院肺炎患者を対象とした肺移行性試験 (R2117 試験) で得られた ELF 中セフィデロコル濃度を用いて，セフィデロコルの肺移行薬物動態モデルを構築した (2.7.2.3.8.2 項参照).

その結果，肺炎患者におけるセフィデロコルの ELF への移行性は，健康成人に対して 1.4倍であった．また，セフィデロコルの血漿タンパク結合率 (f_u = 0.422) を考慮すると，ELF/血漿 (非結合型) 比は，健康成人では 0.244，肺炎患者では 0.339 であった.

2.5.3.3　　内因性要因の影響

2.5.3.3.1　　年齢

母集団薬物動態モデルを用いて，セフィデロコルの薬物動態に及ぼす年齢の影響を評価した．セフィデロコルの薬物動態に，年齢に依存した臨床的に意味のある差はないと考えられることから (2.7.2.3.5.1 項参照)，高齢者において，年齢によるセフィデロコルの用量調節は必要ないと判断した.

申請時点で小児患者におけるセフィデロコルの薬物動態は評価していない.

2.5.3.3.2　　性別

母集団薬物動態モデルを用いて，セフィデロコルの薬物動態に及ぼす性別の影響を評価した．セフィデロコルの薬物動態に臨床的に意味のある性差はないことから (2.7.2.3.5.2 項参照)，性別に基づくセフィデロコルの用量調節の必要はないと判断した.

2.5.3.3.3　　体重

母集団薬物動態モデルを用いて，セフィデロコルの薬物動態に及ぼす体重の影響を評価した．体重 90 kg 以上の感染症患者の分布容積は 90 kg 未満の患者に比べて高かったが (2.7.2.3.5.3 項参照)，母集団薬物動態モデルに基づくモンテカルロシミュレーションの結果，体重 90 kg 以上の患者においても，90 kg 未満の患者と同様，高い目標 $fT_{>MIC}$ 達成確率が得られることが示唆さ

れた (2.7.2.3.10 項参照). したがって，体重はセフィデロコル薬物動態パラメータの有意な変動要因ではあるものの，セフィデロコルの薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなく，体重に基づく用量調節の必要はないと判断した.

2.5.3.3.4 人種/民族

セフィデロコル 1 g を 1 時間単回点滴静注したときのセフィデロコルの薬物動態を，日本人健康成人 (R2111 試験) と外国人健康成人 (R2113 試験) の間で比較した．日本人と外国人の健康成人の間で，セフィデロコルの薬物動態は類似していた．また，母集団薬物動態解析において人種 (「白人」又は「白人以外」) の影響を評価した結果，セフィデロコルの薬物動態の有意な変動要因ではなかった (2.7.2.3.5.4 項参照). したがって，人種又は民族に基づくセフィデロコルの用量調節の必要はないと判断した.

2.5.3.3.5 肝機能障害

[^{14}C]-セフィデロコル 1 g を 1 時間単回点滴静注したとき，総放射能は主に尿中に排泄され (98.59%)，糞中への排泄量はわずか (2.79%) であった．代謝物検索の結果から，セフィデロコル未変化体が，総放射能の血漿中 AUC の約 92.3%を占め，投与された放射能の約 90%が尿中に排泄された．また，ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験の結果から，セフィデロコルは肝代謝酵素により代謝されないことが示唆された．したがって，肝機能障害患者におけるセフィデロコルの用量調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.5.5 項参照).

セフィデロコルはアルブミンに結合する．母集団薬物動態モデルを用いてベイジアン法により推定した C_{max} 及び 1 日あたりの AUC は，アルブミン濃度で層別化して (アルブミン濃度 < 2.8 g/dL 又は≥ 2.8 g/dL) 比較したところ同程度であったことから，アルブミンの影響は臨床的に問題となるものではないと考えられた (2.7.2.3.5.5 項参照).

2.5.3.3.6 腎機能障害

2.5.3.3.6.1 腎機能障害患者

セフィデロコルは主に腎臓によりセフィデロコル未変化体として排泄される．セフィデロコルの C_{max} は，腎機能群 (軽度，中等度，高度腎機能障害患者，末期腎不全患者及び腎機能正常被験者) 間で同程度であった．投与時から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) については, 軽度, 中等度, 高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者 (透析後投与) のセフィデロコルの $AUC_{0\text{-}inf}$の腎機能正常被験者に対する幾何最小二乗平均比 (90%信頼区間) は，それぞれ 1.0 (0.8～1.3)，1.5 (1.2～1.9)，2.5 (2.0～3.3)，及び 4.1 (3.3～5.2) であり，腎機能正常被験者に比べて中等度，高度腎機能障害患者，及び末期腎不全患者で大きかった．末期腎不全患者において，3～4 時間の血液透析により，血漿中セフィデロコルの 62.3%が除去された．したがって，血液透析を受けている患者では，血液透析実施日に血液透析実施後できるだけ速やかに投与することが推奨される．また，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，腎機能の影響を受けることが示された．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は，腎機能正常患

者にセフィデロコル 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 が得られるように設定した (2.7.2.3.5.6 項参照). 母集団薬物動態解析の結果及び腎機能に基づいた推奨用法用量の詳細は，2.7.2.3.8 項及び 2.7.3.4 項に示す．その推奨用法用量は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，感染部位に関わらず，いずれの腎機能群でも MIC 4 μg/mL に対する 75% $fT_{>MIC}$ を高い確率 (97%以上) で達成し得ることが確認された (2.7.2.3.10 項参照).

重篤な感染症の患者には，腎血流量の増加により腎排泄型薬物の消失が速くなる腎機能亢進患者がみられることがある．セフィデロコルは 90%以上が腎臓から排泄されるため，腎機能亢進患者においても，腎機能正常被験者と同程度の 1 日当たりの AUC 推定値が得られるように用量を調節する必要があると考えられた．APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の腎機能亢進患者のデータと母集団薬物動態解析の結果から，腎機能亢進患者に腎機能に基づく推奨用法用量 [2 g 6 時間ごと (q6h)] を投与することにより，腎機能正常患者に推奨用法用量 (2 g q8h) を投与したときと同程度の 1 日当たりの AUC 推定値が得られることが示された．また，その推奨用法用量は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，感染部位に関わらず，腎機能亢進患者でも MIC 4 μg/mL に対する 75% $fT_{>MIC}$ を高い確率 (99%以上) で達成し得ることが確認された (2.7.2.3.10 項，2.7.3.4.3 項参照).

以上より，CrCL に基づく腎機能の程度に応じた用法用量調節により，腎機能亢進及び腎機能障害患者において適切な薬物曝露量が得られると判断した．

2.5.3.3.6.2 持続的腎代替療法を受けている患者

In vitro 透析実験において，透析方法 [持続的静静脈血液濾過 (CVVH) もしくは持続的静静脈血液透析 (CVVHD)]，ろ過膜もしくは透析膜の種類，ろ過液もしくは透析液の流入速度，及び補充液の補充方法を変えて，持続的腎代替療法 (CRRT) 施行時の膜透過クリアランス (CL_{TM}) を推定した．その結果，CVVH 又は CVVHD 施行時の CL_{TM} は，ろ過液もしくは透析液の流入速度に依存することが示された．また，ろ過液及び透析液の流入速度 0.5～5 L/hr の範囲で推定した回帰式は $CL_{TM} = 0.600 +$ 流入速度 × 0.606 であった (2.7.2.3.5.7 項参照).

2.5.3.4 外因性要因の影響

2.5.3.4.1 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果，セフィデロコルは，organic anion transporter (OAT)1，OAT3，organic cation transporter (OCT)2，multidrug and toxin extrusion (MATE)1，MATE2-K，P-糖タンパク質 (P-gp)，又は乳がん耐性タンパク質 (BCRP) の基質ではなかった (2.6.4.7.2 項参照). したがって，これらのトランスポーターの阻害薬とセフィデロコルの併用は，セフィデロコルの PK パラメータに影響を及ぼさないと考えられる．

ヒトマスバランス試験 (R2114 試験) の結果，ヒト投与された放射能の 90.57%が，未変化体のセフィデロコルとして尿中に排泄された．このことから，代謝酵素及び肝トランスポーター (OCT1，OATP1B1 及び OATP1B3) は，セフィデロコルの消失にほとんど寄与しないと考えられる．

以上の結果から，代謝酵素及びこれらトランスポーターの阻害剤と併用投与しても，セフィデロコルの PK パラメータに対する影響はないと考えられる (2.7.2.3.7.1 項参照).

2.5.3.4.2 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において, セフィデロコル (濃度 : 13.3～1330 μmol/L, CYP2C8 のみ 133～5320 μmol/L) はシトクロム P450 (CYP) 1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，及び 3A4 に対して，可逆的あるいは時間依存的阻害を示さなかった (2.6.4.5.4.2 項参照).

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において，セフィデロコルによる CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導能は低かった．一方，CYP3A4 について，セフィデロコルは in vitro 誘導能を有することが示唆された (2.6.4.5.4.1 項参照)．このため，CYP3A に対するセフィデロコルの誘導能を評価する臨床薬物相互作用試験 (R2118 試験) を実施した．その結果，セフィデロコルは，ミダゾラム (CYP3A の基質) の薬物動態に，臨床的に意味のある影響を与えなかった (2.7.2.2.4.2 項参照).

セフィデロコルの推定臨床濃度において，種々のトランスポーターに対する典型的基質を用いた in vitro 阻害試験を実施した結果，セフィデロコルは，OAT1，OAT3 及び MATE2-K に対する阻害ポテンシャルを有することが認められた (2.6.4.7 項参照)．このため，これらのトランスポーターに対するセフィデロコルの阻害能を評価する臨床薬物相互作用試験 (R2115 試験) を実施したが, セフィデロコルは, フロセミド (OAT1 及び OAT3 の基質), メトホルミン (OCT1, OCT2 及び MATE2-K の基質) 並びにロスバスタチン (OATP1B3 の基質) の薬物動態に，臨床的に有意な影響を与えなかった．また，OCT1，OCT2，MATE1，OATP1B1，OATP1B3，P-gp，BCRP 及び胆汁酸排出トランスポーター (BSEP) に対して，in vitro トランスポーター阻害試験を実施したが，これらトランスポーターに対するセフィデロコルの阻害ポテンシャルは認められなかった (2.6.4.7 項参照).

以上の結果から，セフィデロコルはこれら CYP 酵素及びトランスポーターの基質薬と併用投与しても，その併用薬の PK パラメータに対する影響はないと考えられる (2.7.2.3.7.2 項参照).

2.5.3.5 薬力学

2.5.3.5.1 Thorough QT/QTc 試験

Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験) において, 外国人健康成人を対象に, セフィデロコル 2 g 及び 4 g をそれぞれ 3 時間単回点滴静注したときの QT/QTc 間隔に対する影響を検討した. いずれの用量でも，混合効果モデルを用いて算出した同時刻におけるプラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QTc 間隔 (ΔΔQTcF) の最小二乗平均の点推定値は，点滴開始後の全ての評価時点において，いずれも 5 msec 以下であり，両側 90%信頼区間の上限は，10 msec を下回り，医薬品規制調和国際会議 (ICH) E14 ガイドライン [32] が定める thorough QT/QTc 評価試験陰性の判定基準である，ΔΔQTcF 調整平均値の片側 95% CI の上限各時点で 10 msec 未満を満たした．したがって，セフィデロコルの 2 g 及び 4 g の 3 時間点滴静脈内投与は，QT 間隔に影響を及ぼさないと判断した (2.7.2.2.6.1 項参照).

2.5.3.5.2　　薬物動態/薬力学関係

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る [33]. そこで, $\%fT_{>MIC}$ 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では，$\%fT_{>MIC}$ が 40%～50%以上のときに薬効を示すと考えられている [33, 34]. セフィデロコルにおいても，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を感染させた好中球減少マウス大腿部及び肺感染症モデルにおいて, 1 $\log_{10}$ 殺菌効果を得るために必要な$\%fT_{>MIC}$は平均値として 75%であった (2.7.2.4.9項参照).

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における患者について，母集団薬物動態モデルに基づいてベイジアン法により推定した薬物動態パラメータを用いて$\%fT_{>MIC}$ 又は$\%fT_{>MIC,ELF}$ を算出した結果，$\%fT_{>MIC}$は，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の 97%の患者で 100%であった．また，$\%fT_{>MIC,ELF}$は，CREDIBLE-CR 試験では 89%の患者 (肺炎患者でのみ)，APEKS-NP 試験では 98%の肺炎患者で，100%であった．目標値とした 75%$fT_{>MIC}$ 達成確率は，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験で，それぞれ 98.3%及び 97.9%であった．$\%fT_{>MIC}$ 又は$\%fT_{>MIC,ELF}$ と臨床効果，細菌学的効果及び生存率との関係を評価した結果，$\%fT_{>MIC}$ 及び$\%fT_{>MIC,ELF}$ は多くの患者で高い数値であり，その薬物曝露の条件下で明確な PK/PD 相関は認められなかった (2.7.2.3.9項参照).

2.5.3.5.3　　モンテカルロシミュレーションによる感染症患者の用量設定の検討

母集団薬物動態モデルに基づくモンテカルロシミュレーションにより，セフィデロコルを腎機能に応じた用法用量で投与したときの 75%，90%及び 100%$fT_{>MIC}$ 達成確率を，感染部位及び腎機能群ごとに算出した (2.7.2.3.10 項参照). 原因菌の MIC としては 0.25～16 μg/mL を設定した．また，肺移行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により，$\%fT_{>MIC,ELF}$ の目標達成確率を同様に算出した．目標値とした 75%$fT_{>MIC}$ 及び 75%$fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率を算出した結果 (表 2.5-3 参照)，全ての腎機能群において，MIC 4 μg/mL に対する 75% $fT_{>MIC}$ 達成確率は，感染部位に関わらず 97.3%以上であり，MIC 8 μg/mL に対する 75%$fT_{>MIC}$ 達成確率は，cUTI 患者では 93.6%以上，BSI/sepsis 患者では 80.6%以上，HAP/VAP/HCAP 患者では 87.1%以上であった. また, 75%$fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率は, 全ての腎機能群において, MIC 2 μg/mL に対して 99.6%以上，MIC 4 μg/mL に対して 87.7%以上であった.

腎機能群ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の推定値を表 2.5-4 に示す．腎機能に応じた用法用量を投与したとき，腎機能亢進患者及び腎機能障害患者において，腎機能正常被験者に推奨用法用量 (2 g を 8 時間ごと) で投与したときと同程度の 1 日あたりの AUC が得られると推定される.

体重 90 kg 以上の患者でのセフィデロコルの分布容積は，体重 90 kg 未満の患者に比べて高値であった．高体重患者において，十分な薬物曝露が得られるか検討するため，体重 90～150 kg の感染症患者において，腎機能に応じた用法用量で投与したときの目標 75% $fT_{>MIC}$ 達成確率を算出した結果，高体重患者における 75% $fT_{>MIC}$ 達成確率は，全ての腎機能群及び感染部位において，8 μg/mL までの MIC に対して 88.8%以上であった.

表 2.5-3　　腎機能に応じた用法用量で投与したときの感染部位ごとの 75% $fT_{>MIC}$ 又は 75% $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率

検体	感染症	腎機能	用法用量[a]	MIC (μg/mL)						
				0.25	0.5	1	2	4	8	16
血漿	HAP/VAP/HCAP	機能亢進	2 g q6h	100	100	100	100	99.7	94.5	60.4
		正常	2 g q8h	100	100	100	99.9	98.9	87.1	43.4
		軽度	2 g q8h	100	100	100	100	99.8	97.0	69.7
		中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.9	98.7	83.3
		高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.9	90.7
		末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	99.6	86.3
	BSI/sepsis	機能亢進	2 g q6h	100	100	100	100	99.4	91.3	49.6
		正常	2 g q8h	100	100	100	99.9	97.3	80.6	32.6
		軽度	2 g q8h	100	100	100	99.9	99.6	94.4	57.7
		中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.9	98.0	74.8
		高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.8	84.8
		末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	99.2	79.2
	cUTI[b]	機能亢進	2 g q6h	100	100	100	100	99.9	96.9	73.3
		正常	2 g q8h	100	100	100	100	99.6	93.6	56.3
		軽度	2 g q8h	100	100	100	100	99.8	98.4	81.2
		中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	100	99.6	90.4
		高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	100	95.9
		末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	100	91.6
ELF	HAP/VAP/HCAP	機能亢進	2 g q6h	100	100	100	99.8	91.8	54.0	10.2
		正常	2 g q8h	100	100	100	99.6	87.7	42.9	6.2
		軽度	2 g q8h	100	100	100	99.8	93.8	59.8	14.9
		中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	95.9	66.0	17.5

検体	感染症	腎機能	用法用量 [a]	MIC (μg/mL)						
				0.25	0.5	1	2	4	8	16
		高度	1 g q8h	100	100	100	99.9	97.7	74.6	24.8
		末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	99.9	94.3	63.1	20.8

BSI = 血流感染症．cUTI = 複雑性尿路感染症．HAP = 院内肺炎．HCAP = 医療ケア関連肺炎．q6h = 6 時間ごと．q8h = 8 時間ごと．q12h = 12 時間ごと．VAP = 人工呼吸器関連肺炎．

各予測条件に対して 1000 例の患者をシミュレーション．

定常状態を想定．目標達成確率は百分率 (%) で記載．

機能亢進：CrCL ≥ 120 mL/min (120 to < 150 = 50%; ≥ 150 = 50%)．正常：CrCL 90 to < 120 mL/min．軽度：CrCL 60 to < 90 mL/min．中等度：CrCL 30 to < 60 mL/min．

高度：CrCL 15 to < 30 mL/min．末期腎不全：CrCL 5 to < 15 mL/min．

体重は，幾何平均値 (%幾何変動係数) 72.6kg (30%) の対数正規分布を仮定．

アルブミン濃度は平均値 (%幾何変動係数) 2.8 g/dL (30%) の対数正規分布を仮定．

a　3 時間点滴静注．

b　CREDIBLE-CR 試験の cUTI 患者のパラメータを使用．

出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Tables 13 及び S-649266-CPK-005-C 試験，Table 3

表 2.5-4 腎機能に応じた用法用量で投与したときの感染部位ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値

薬物動態パラメータ	腎機能群					
	機能亢進	正常	軽度	中等度	高度	末期腎不全
用量 [a]	2 g q6h	2 g q8h	2 g q8h	1.5 g q8h	1 g q8h	750 mg q12h
HAP/VAP/HCAP						
C_{max} (µg/mL)	85.1 (47.0, 156)	90.0 (50.7, 157)	107 (58.4, 185)	101 (57.1, 178)	101 (54.3, 183)	90.7 (46.9, 162)
1 日あたりの AUC (µg·hr/mL)	1414 (758.1, 2795)	1296 (719.1, 2307)	1623 (868.4, 3013)	1723 (959.1, 3210)	1897 (989.1, 3659)	1702 (825.4, 3235)
BSI/sepsis						
C_{max} (µg/mL)	79.0 (43.7, 145)	84.4 (47.5, 147)	99.8 (54.0, 173)	94.7 (53.3, 166)	93.3 (50.2, 168)	84.0 (43.7, 150)
1 日あたりの AUC (µg·hr/mL)	1285 (688.6, 2538)	1177 (653.2, 2095)	1474 (788.8, 2737)	1565 (871.2, 2915)	1723 (898.4, 3324)	1546 (749.8, 2938)
cUTI[b]						
C_{max} (µg/mL)	93.5 (51.4, 171)	97.5 (55.3, 169)	116 (64.5, 201)	111 (62.5, 194)	111 (59.5, 203)	99.7 (51.4, 181)
1 日あたりの AUC (µg·hr/mL)	1591 (852.9, 3144)	1458 (809.0, 2595)	1826 (976.9, 3390)	1938 (1079, 3611)	2134 (1113, 4117)	1914 (928.6, 3639)

BSI = 血流感染症．cUTI = 複雑性尿路感染症．HAP = 院内肺炎．HCAP = 医療ケア関連肺炎．q6h = 6 時間ごと．q8h = 8 時間ごと．q12h = 12 時間ごと．VAP = 人工呼吸器関連肺炎．

各予測条件に対して 1000 例の患者の薬物動態パラメータを，最終モデルを用いてシミュレーション．

定常状態を想定．中央値 (90%予測区間).

体重は，幾何平均値 (%幾何変動係数) 72.6kg (30%) の対数正規分布を仮定．

アルブミン濃度は平均値 (%幾何変動係数) 2.8 g/dL (30%) の対数正規分布を仮定．

a 3 時間点滴静注．

b CREDIBLE-CR 試験の cUTI 患者のパラメータを使用．

出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Tables 18

2.5.3.6 微生物学的評価

セフィデロコルの臨床微生物学に関連するデータを 2.7.2.4 項に要約する.

2.5.3.6.1 感受性試験

セフィデロコルの微量液体希釈による MIC 測定方法が 2015 年 1 月から 2016 年 1 月まで臨床・検査標準協会 (CLSI) 会議で議論され，2016 年 1 月に iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth (ID-CAMHB) を用いることが承認された．ID-CAMHB は in vivo PK/PD 解析及び再現性などの成績から，セフィデロコルの標準的な MIC を決めるために適切な培地であることが定められた.

ID-CAMHB の鉄濃度が 0.03 mg/L 以下では，Enterobacterales，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対するセフィデロコルの MIC の変動が 4 倍を超えなかったことから，ID-CAMHB の鉄濃度を 0.03 mg/L あるいはそれ以下に決定した．鉄濃度が 0.03 mg/L を超える培地中では，鉄制限条件下に比べ，セフィデロコルの MIC が 8 倍以上に上昇する株が多数存在した．このことから，鉄が豊富な条件下よりも，鉄が枯渇した条件下では，細菌外膜の鉄トランスポーター産生が誘導されることに起因してセフィデロコルの菌体内取り込みが亢進し，MIC が低下すると考察された．細菌感染時に細菌が存在する生体環境は鉄欠乏状態にあることが知られており，ID-CAMHB は生体環境の鉄濃度を模倣していると考えられる.

In vivo 薬効と相関する MIC が得られる培地として，cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB) あるいは ID-CAMHB のいずれがより適切であるかを判断するために, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* を感染菌とした好中球減少症マウス大腿部及び肺感染モデルを用いた PK/PD 解析を行った．最初に，セフィデロコルの薬効に相関する PK/PD パラメータを決定することを目的として，CAMHB 及び ID-CAMHB における MIC が同値である *P. aeruginosa* 1株を用いた好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおける用法用量分割試験を行い，セフェピムと比較した．その結果，セフェピムと同様に，$fT_{>MIC}$ がセフィデロコルの in vivo 活性と最も相関性の高い PK/PD パラメータであり，データに対する推定モデルの当てはまりの良さを表す決定係数 (R^2) が最も高く，データと推定モデルとの差異の評価尺度である残差平方和 (RSS) が最も低い値を示した．続いて，CAMHB と ID-CAMHB とで異なる MIC を示す株を用いたマウス大腿部及び肺感染モデルにおけるセフィデロコルの PK/PD 解析により，ID-CAMHB で測定した MIC が CAMHB で測定した MIC に比べ in vivo 活性と相関性が高いことが示され，これにより ID-CAMHB が MIC 測定培地として適切である可能性が示唆された. さらに, ID-CAMHB について，*E. coli* (KPC 及び NDM 産生株を含む 3 株)，*K. pneumoniae* (KPC 及び NDM 産生株を含む 4 株)，*P. aeruginosa* [VIM 産生，外膜タンパク質 D (OprD) 欠損株を含む 3 株] 及び *A. baumannii* (10 株) の臨床分離株合計 20 株を用いた MIC の再現性確認試験を行った．MIC の変動が 1 管差以内である頻度は 94.2%であり，この成績により，多数株に対する ID-CAMHB を用いた MIC の再現性が確認できた.

2.5.3.6.2 国際的サーベイランス試験

北米及び欧州で得られたグラム陰性菌の臨床分離株を対象とした 4 つのサーベイランス試験 (SIDERO-WT-2014，SIDERO-WT-2015，SIDERO-WT-2016，SIDERO-WT-2018) 及び北米，欧州，

アフリカ，アジア，ラテンアメリカ，中東，南太平洋の地域において得られた 1830 株の Proteeae 臨床分離株を用いた国際的サーベイランス試験を合わせた計 5 件のサーベイランス試験データを用いて，感受性解析を実施した (2.7.2.4.3.2 項参照)．全 38288 株に対するセフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，それぞれ 0.12 及び 1 µg/mL であった．

カルバペネム非感性株 (メロペネムに非感性である株と定義)，多剤耐性株 (異なるクラスの抗菌薬：メロペネム，セフェピム，シプロフロキサシン，及びコリスチンの中の 3 つ以上に非感性の株と定義)，広範囲耐性株 (異なるクラスの抗菌薬：メロペネム，セフェピム，シプロフロキサシン，及びコリスチン 4 つ全てに非感性である株と定義) に対するセフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出した．菌種ごと (Enterobacterales，*P. aeruginosa*，及び *A. baumannii*) にカルバペネム非感性，多剤耐性，広範囲耐性の表現型間で比較した際，セフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} に違いはなく，MIC_{90} は 1～4 µg/mL であった．

セフィデロコル及び対照薬の感受性解析の結果を表 2.5-5 に示す. 5 件のサーベイランス試験において分離されたグラム陰性菌 38288 株に対して，セフィデロコルの MIC が ≤1 µg/mL，≤2 µg/mL，及び ≤4 µg/mL を示した臨床分離株の割合は，それぞれ 95.62%，98.19%，及び 99.37%であった．カルバペネム非感性の Enterobacterales に対して，セフィデロコルの MIC が ≤1 µg/mL，≤2 µg/mL，及び ≤4 µg/mL を示した臨床分離株の割合は，それぞれ 64.37%，80.22%，及び 97.42%であった．カルバペネム非感性の *P. aeruginosa* に対して，セフィデロコルの MIC が ≤1 µg/mL，≤2 µg/mL，及び ≤4 µg/mL を示した臨床分離株の割合は，それぞれ 94.56%，98.72%，及び 99.92%であった．カルバペネム非感性の *A. baumannii* に対して，セフィデロコルの MIC が ≤1 µg/mL，≤2 µg/mL，及び ≤4 µg/mL を示した臨床分離株の割合は，それぞれ 84.69%，90.66%，及び 93.98%であった．

表 2.5-5 5 件の国際的サーベイランス試験 (SIDERO-WT-2014，-2015，-2016，-2018 及び Proteeae) で分離されたグラム陰性菌の臨床株におけるセフィデロコル感性株の割合 (%)

Species (Number of Strains)	Percentage of Susceptible Strains (%) [a]						
	Cefiderocol			CAZ/AVI	CTLZ/TAZ	CPFX	CST
	MIC ≤ 1 µg/mL	MIC ≤ 2 µg/mL	MIC ≤ 4 µg/mL				
All Gram-negative (38288)	95.62	98.19	99.37	89.92	84.60	68.27	95.20 (N = 32063) [h]
Enterobacterales (25995)	95.91	98.56	99.83	99.19	91.66	74.53	96.72 (N = 20044) [i]
Non-fermenters [b] (12293)	95.00	97.42	98.39	70.30	69.65	55.02	92.66 (N = 12019) [j]
CarbNS [c] Enterobacterales (814)	64.37	80.22	97.42	76.78	8.47	7.73	78.08 (N = 730) [i]
MDR [d] Enterobacterales (923)	65.55	80.72	97.18	80.17	18.20	0.65	70.08 (N = 712) [i]
XDR [e] Enterobacterales (204)	56.86	72.55	96.08	81.37	0.98	0	0 (N = 156) [i]
ESCR [f] Enterobacterales (2823)	75.30	90.29	98.83	93.23	58.69	9.91	92.67 (N = 2649) [i]
CarbNS [c] *P. aeruginosa* (1416)	94.56	98.72	99.92	74.50	75.70	29.09	98.44
MDR [d] *P. aeruginosa* (638)	91.54	97.96	99.84	49.84	50.78	0	97.02
XDR [e] *P. aeruginosa* (12)	91.67	100	100	75.00	50.00	0	0
CarbNS [c] *A. baumannii* (2260)	84.69	90.66	93.98	15.22	8.40	0.57	86.10
MDR [d] *A. baumannii* (2154)	83.98	90.20	93.69	13.42	6.45	0	85.38
XDR [e] *A. baumannii* (302)	87.42	95.03	98.34	7.62	2.32	0	0
B. cepacia complex [g] (265)	94.71	95.84	95.84	93.96	75.84	53.96	NC [k]
S. maltophilia (1565)	98.46	99.55	99.74	40.57	32.46	39.80	67.98

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CST = colistin; CPFX = ciprofloxacin; ESCR = extended-spectrum cephalosporin-resistant; MIC = minimum inhibitory concentration; TAZ = tazobactam

a Ratios (%) of susceptible strains were calculated by using the following MIC criteria:
Ceftazidime-avibactam MIC ≤ 8 µg/mL, ceftolozane-tazobactam MIC ≤ 2 µg/mL for Enterobacterales, ≤ 4 µg/mL for non-fermenters, ciprofloxacin MIC ≤ 0.25 µg/mL for Enterobacterales, ≤ 0.5 µg/mL for *P. aeruginosa*, and ≤ 1 µg/mL for non-fermenters except for *P. aeruginosa*, colistin MIC ≤ 2 µg/mL.

b Non-fermenters consists of *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., *Pseudomonas* spp., and *S. maltophilia*.

c CarbNS strain was defined as the strains which are non-susceptible to meropenem.

d MDR strain was defined as the strains which are non-susceptible to the antimicrobial agents in 3 or more antimicrobial categories.
e XDR strain was defined as the strains which are non-susceptible to the antimicrobial agents in 4 antimicrobial categories.
f ESCR Enterobacterales strain was defined as the strains which are non-susceptible to cefepime.
Non-susceptible was defined using the following criteria:
For Enterobacterales: meropenem MIC: ≥ 2 μg/mL, cefepime MIC: ≥ 4 μg/mL, ciprofloxacin MIC: ≥ 0.5 μg/mL, colistin MIC: ≥ 4 μg/mL.
For *P. aeruginosa*: meropenem MIC: ≥ 4 μg/mL, cefepime MIC: ≥ 16 μg/mL, ciprofloxacin MIC: ≥ 1 μg/mL, colistin MIC: ≥ 4 μg/mL.
For *A. baumannii*: meropenem MIC: ≥ 4 μg/mL, cefepime MIC: ≥ 16 μg/mL, ciprofloxacin MIC: ≥ 2 μg/mL, colistin MIC: ≥ 4 μg/mL.
g *B. cepacia* complex consists of *B. cepacia, B. cenocepacia, B. dolosa, B. multivorans, B. seminalis*, and *B. vietnamensis*.
h *Burkholderia* spp., Proteeae, and *Serratia* spp. were excluded because they are intrinsically resistant to colistin.
i *Serratia* spp. and Proteeae were excluded.
j *Burkholderia* spp. were excluded.
k NC: not calculated because *B. cepacia* complex are intrinsically resistant to colistin.
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, B. cepacia = Burkholderia cepacia, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa*, *S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia*.
出典: S-649266-EB-387-N, Table 3.

2.5.3.6.3　国内サーベイランス試験

2014 年，2016 年及び 2018 年に国内の複数の医療施設から収集された臨床分離グラム陰性菌に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性を測定した (2.7.2.4.3.3 項参照)．Enterobacterales 及びブドウ糖非発酵菌の主な病原菌に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 0.031～1 μg/mL であり，セフィデロコルは幅広いグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示した．また，2016 年に分離された 2 株 (*K. aerogenes* 及び *Citrobacter* spp. 各 1 株) を除いては，3 件のサーベイランス試験において，セフィデロコルの MIC が 8 μg/mL 以上を示す株は存在しなかった (表 2.5-6)．

さらに，3 件 (2014 年，2016 年及び 2018 年) のサーベイランス試験において収集されたカルバペネム非感性株，コリスチン耐性株及び 2 件 (2016 年及び 2018 年) のサーベイランス試験において収集されたチゲサイクリン耐性株を対象に感受性解析を実施した (2.7.2.4.3.3 項参照)．日本においては，世界的に問題となっているような外来性のカルバペネマーゼ産生遺伝子を獲得した菌の分離頻度は低く，海外での感染事例を除いては，国内のカルバペネマーゼ産生菌感染例のほとんどが IMP 型カルバペネマーゼ産生菌によるものである [35，36]．一方，外来性に獲得するカルバペネマーゼとは別で，細菌の中には，特定の抗菌薬に対して生来抗菌薬が効かない，つまり自然耐性を示す菌種が存在する．国内サーベイランス試験において，カルバペネム非感性であった株の多くは自然耐性を示す菌種であった．本解析においてはカルバペネム，コリスチン及びチゲサイクリンに対し自然耐性を示す株も対象として含め，感受性解析を実施した．カルバペネム非感性株を対象とした解析において，522 株の Enterobacterales，96 株の *P. aeruginosa* 及び 19 株の *Acinetobacter* spp. に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，それぞれ 0.125，0.5，0.5 μg/mL であった．コリスチン耐性株を対象とした解析において，981 株の Enterobacterales，149 株の *S. maltophilia* に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，いずれも 0.125 μg/mL であり，*Acinetobacter* spp. に対しては，セフィデロコルは 0.25 μg/mL 以下の濃度で 7 株全ての発育を阻止した．チゲサイクリン耐性株を対象とした解析において，659 株の Enterobacterales，60 株の *S. maltophilia* 及び 18 株の *Acinetobacter* spp. に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，それぞれ 0.125，0.125，0.5 μg/mL であった．全てのカルバペネム非感性株，コリスチン耐性株及びチゲサイクリン耐性株において，セフィデロコルの MIC は 4 μg/mL 以下であった．これらの結果より，セフィデロコルは，カルバペネム非感性株に加えコリスチン耐性株及びチゲサイクリン耐性株に対しても良好な in vitro 抗菌活性を有することが示唆された．

表 2.5-6　　国内で収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC レンジ，MIC_{50} 及び MIC_{90} の一覧

Species	Clinical Strains Isolated from Japan in 2014				Clinical Strains Isolated from Japan in 2016				Clinical Strains Isolated from Japan in 2018			
	Number of Test Strains	MIC (μg/mL)			Number of Test Strains	MIC (μg/mL)			Number of Test Strains	MIC (μg/mL)		
		MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}		MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}		MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. coli	152	0.002 – 1	0.031	0.5	161	0.004 – 4	0.063	0.5	150	0.008 – 4	0.063	0.5
K. pneumoniae	95	0.002 – 0.5	0.031	0.125	98	0.004 – 4	0.031	0.25	96	0.004 – 4	0.031	0.125
K. oxytoca	69	0.008 – 0.25	0.031	0.063	85	0.004 – 2	0.031	0.063	89	0.008 – 2	0.063	0.125
K. aerogenes	53	0.008 – 0.5	0.063	0.25	61	0.016 – 16	0.063	0.25	59	0.016 – 2	0.063	1
Citrobacter spp.	69	0.002 – 1	0.031	0.5	72	0.008 – 8	0.063	1	74	0.008 – 4	0.063	1
E. cloacae	72	0.031 – 2	0.125	0.5	73	0.031 – 4	0.25	1	70	0.031 – 4	0.125	0.5
S. marcescens	82	0.016 – 1	0.063	0.125	88	0.031 – 2	0.125	0.125	87	0.031 – 1	0063	0.125
M. morganii	52	0.008 – 0.125	0.031	0.063	46	0.031 – 0.5	0.063	0.063	54	0.016 – 0.25	0.031	0.063
P. vulgaris (group)	60	0.004 – 0.063	0.016	0.031	56	0.008 – 0.063	0.031	0.063	63	0.004 – 0.063	0.031	0.031
P. mirabilis	82	0.002 – 2	0.008	0.031	76	0.004 – 0.125	0.016	0.031	85	0.004 – 0.125	0.016	0.063
Providencia spp.	25	0.004 – 1	0.016	0.031	25	0.002 – 4	0.016	0.125	36	0.004 – 0.5	0.016	0.063
P. aeruginosa	100	0.002 – 2	0.063	0.25	115	0.002 – 4	0.063	0.25	106	0.002 – 1	0.063	0.125
B. cepacia	14	0.004 – 0.125	0.008	0.031	15	0.008 – 0.125	0.031	0.125	13	0.008 – 0.125	0.031	0.125
S. maltophilia	59	0.008 – 1	0.063	0.125	59	0.008 – 0.5	0.063	0.25	61	0.008 – 0.25	0.031	0.125
Acinetobacter spp.	75	0.008 – 2	0.063	0.25	89	0.008 – 0.5	0.063	0.25	82	0.008 – 0.5	0.063	0.125

MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited
Abbreviated species name: *B. cepacia = Burkholderia cepacia, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, K. aerogenes = Klebsiella aerogenes,*

K. oxytoca = Klebsiella oxytoca, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, M. morganii = Morganella morganii, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, P. mirabilis = Proteus mirabilis, P. vulgaris = Proteus vulgaris, S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia, S. marcescens = Serratia marcescens.

出典: S-649266-EF-166-N, Table 16-1, Table 16-2, Table 16-3, Table 16-4, Table 16-5, Table 16-6;
S-649266-EF-302-N, Table 16-1, Table 16-2, Table 16-3, Table 16-4, Table 16-5, Table 16-6;
S-649266-EF-404-N, Table 16-1, Table 16-2, Table 16-3, Table 16-4, Table 16-5, Table 16-6.

2.5.3.6.4 臨床分離グラム陰性菌の分子生物学的性状解析

SIDERO-WT-2015 及び-2016 の 2 件の国際的サーベイランス試験において分離されたグラム陰性菌のうち，カルバペネム非感性 (メロペネムに対し非感性である株と定義) の Enterobacterales (471 株)，*P. aeruginosa* (801 株) 及び *Acinetobacter* spp. (1129 株)，計 2401 株を対象に，分子生物学的性状解析を実施し，それらに対するセフィデロコルの活性を評価した．カルバペネム非感性株 (2401 株) のうち，1536 株がカルバペネマーゼ遺伝子 [Guiana extended-spectrum β-lactamase (GES) タイプカルバペネマーゼ, KPC タイプ， IMP タイプ, NDM タイプ，VIM タイプ，OXA-23 タイプ，OXA-24/40 タイプ，OXA-48 タイプ，及び OXA-58 タイプ] を保有していた．Enterobacterales においては，471 株のカルバペネム非感性株のうち，467 株 (99.2%) が，カルバペネマーゼの産生の有無に関わらずセフィデロコルの MIC ≤ 4 μg/mL を示した．*P. aeruginosa* においても，801 株のカルバペネム非感性株のうち，800 株 (99.9%) がカルバペネマーゼの産生の有無に関わらずセフィデロコルの MIC ≤ 4 μg/mL を示した．*Acinetobacter* spp. においては，1129 株のカルバペネム非感性株のうち 1056 株 (93.5%) が，NDM タイプ以外のカルバペネマーゼの産生の有無に関わらずセフィデロコルの MIC ≤ 4 μg/mL を示した．1129 株中 3 株存在した NDM タイプ産生株においては，3 株中 2 株でセフィデロコルの MIC が > 4 μg/mL であった．

セフィデロコルの MIC 分布に対して，特定の β-ラクタマーゼが影響を与えるという現象は認められていないが，セフィデロコルに対して高い MIC を示す *Acinetobacter* spp. 分離株の多くは *Pseudomonas* extended resistant (PER)/Vietnamese extended-spectrum β-lactamase (VEB) タイプの β-ラクタマーゼを産生しており，MIC_{90} は > 256 μg/mL であった．OXA-23 又は OXA-24/40 産生 *Acinetobacter* spp. 分離株に対するセフィデロコルの MIC_{90} は, PER/VEB タイプの β-ラクタマーゼを共産生していない場合は 2 μg/mL であったが，共産生している場合は > 256 μg/mL であった．これらの結果は，PER/VEB タイプの β-ラクタマーゼとカルバペネマーゼを共産生する *Acinetobacter* spp. に対してはセフィデロコルの in vitro 活性が低下することを示唆している．一方，PER 産生の *P. aeruginosa* に対しては，セフィデロコルは良好な活性を示した (2.7.2.4.3.4 項参照).

2.5.3.6.5 他の抗菌薬との併用

セフィデロコルとは抗菌スペクトルが異なることを理由に併用での使用が考えられるバンコマイシン，ダプトマイシン，リネゾリド，クリンダマイシン，メトロニダゾール及びチゲサイクリンについては，セフィデロコルとの併用によりそれぞれの抗菌作用を拮抗する作用は in vitro において観察されなかった．したがって，抗菌スペクトルの拡大を目的としたこれらの薬剤との併用に問題はないと考えられた．一方，セフタジジム/アビバクタム，セフトロザン/タゾバクタム，メロペネム，アミカシンあるいはシプロフロキサシンとセフィデロコルの併用効果を，カルバペネム耐性グラム陰性菌を中心に評価した結果，併用による協力作用が，短時間殺菌作用やヒト血中濃度の推移を再現した in vitro PD モデルにおいて観察され，高度耐性菌を治療する際の治療オプションとなりうることが示された (2.7.2.4.4 項参照).

2.5.3.6.6 作用機序

セフィデロコルは他の β-ラクタム系抗生物質と同様に細胞壁合成を阻害する作用機序を有するシデロフォアセファロスポリンである．セフィデロコルはペニシリンとの競合結合試験において，*P. aeruginosa*，*E. coli*，*K. pneumoniae* 及び *A. baumannii* の細胞壁隔壁形成に関わるペニシリン結合タンパク質 (PBP) 3 に主に高い親和性を示した．セフィデロコルをこれらの菌株に作用させると菌体の伸長化が観察され，これはセフィデロコルによる PBP 3 阻害に起因すると考えられた．

セフィデロコルは，主に 2 つの点で他の β-ラクタム系抗生物質と異なる．第一に，セフィデロコルは，IMP-1，VIM-2，L1，KPC-3，OXA-23，OXA-24/40，OXA-48，及び NDM-1 といったカルバペネマーゼを含むクラス A～D の β-ラクタマーゼに対して安定である．さらに，セフィデロコルは *E. cloacae* の染色体性 AmpC に対しても高い安定性を示し，*P. aeruginosa* 及び *E. cloacae* における染色体性 AmpC の誘導能は低かった．このような β-ラクタマーゼに対する安定性プロファイルにより，セフィデロコルは全てのクラスの様々な β-ラクタマーゼ産生菌に対して強力な抗菌活性を示す．第二に，セフィデロコルは，3 位側鎖にカテコール基を有するため，鉄イオンとの錯体を形成し，細菌の鉄取り込み機構を利用した特有の菌体内侵入メカニズムにより，多種多様な抗菌薬に対する主要な耐性要因である多剤排出ポンプの過剰産生や，β-ラクタム系抗菌薬の主要な透過経路である外膜ポーリンの欠損などの細菌固有の透過バリアを回避することができる．このような特徴により，セフィデロコルはほぼ全てのグラム陰性菌に対して強力な抗菌活性を示すと考えられる (2.7.2.4.6 項参照).

2.5.3.6.7 耐性機序

セフィデロコル耐性機序を，以下の方法で評価した : 1) 国際的に収集した臨床分離株の解析，2) 耐性出現頻度，3) 連続継代による耐性獲得，4) in vitro PD モデル (2.7.2.4.7 項参照).

国際的サーベイランス試験 SIDERO-WT-2014 で，低頻度ながら，セフィデロコルの MIC が高い臨床分離株が出現した．それらの株について詳細な性状解析を行った結果，β-ラクタマーゼ阻害剤の添加により，試験した全ての菌株に対する MIC が低下した．これにより，一つあるいは複数の β-ラクタマーゼがセフィデロコルに対する感受性低下に関与している可能性が示された．セフィデロコルの MIC が 8 μg/mL 以上を示した 38 株のうち，NDM 産生株 5 株を除く 33 株に対するセフィデロコルの活性はセリン型 β-ラクタマーゼ阻害剤を添加することで増強され，セリン型 β-ラクタマーゼ産生がセフィデロコルの MIC を高くする要因になっていることが示された．ゲノム配列解析の結果，これらの株の多くが ESBL である PER を産生していることが明らかとなった．PER はセフィデロコルの耐性に関与していると考えられたが，セフィデロコルは多くの PER 産生株に抗菌力を発揮していたことから，PER 以外の因子も関与している可能性が考えられた．NDM 産生株 5 株に対して，セフィデロコルの MIC 値に及ぼすセリン型 β-ラクタマーゼ阻害剤及びメタロ型 β-ラクタマーゼ阻害剤単独での影響は 4 倍以内と，それほど大きくなかった．一方，メロペネムの MIC はメタロ型 β-ラクタマーゼ阻害剤単独の添加で 64 倍以上の低下が観察されたことから，NDM の産生のみでセフィデロコル耐性を示しているわけではないと考えられた．一方で，セリン型 β-ラクタマーゼ阻害剤及びメタロ型 β-ラクタマーゼ阻

害剤の両方を添加することで，セフィデロコルの活性が増強したことから，セフィデロコルの高 MIC に，NDM に加えて数種のセリン型 β-ラクタマーゼが関与していることが示唆された．以上の結果は，PER や NDM はセフィデロコル耐性のリスク因子ではあるが，これらの酵素産生株の多くが，セフィデロコルに未だ感受性があることを示唆していた．

遺伝子変異による耐性獲得に対する可能性を理解するために，耐性獲得試験で取得したセフィデロコル耐性変異株の耐性メカニズムの解析を行った．セフィデロコルの耐性出現頻度はセフタジジムと同じか低いものであった．セフタジジム耐性には AmpC 過剰産生の要因となる *dacB* 変異が観察され，これまでに報告されているようにこの変異がセフタジジム耐性に関与していることが示唆された [37]．セフィデロコルの MIC が上昇した株では *P. aeruginosa* の *pvdS* (ピオベルジン産生遺伝子) の上流領域，*fadD3* (脂肪酸アシル CoA 合成酵素遺伝子) 並びに *K. pneumoniae* の *baeS*，*envZ*，*ompR* (全て二成分制御系遺伝子) 及び *exbD* (biopolymer transport gene) の変異が生じていることが観察された．セフィデロコルの作用機序を考慮すると，鉄取り込み系の変異がセフィデロコル耐性を引き起こす因子となる可能性がある．耐性獲得試験で観察された遺伝子変異のうち，ピオベルジンの過剰産生を引き起こす *pvdS* の上流領域の変異及び鉄トランスポーターのエネルギー伝達に関与している *exbD* の変異は，これらの遺伝子が細菌内での鉄の輸送に関与していることから，セフィデロコルの MIC 上昇に関与していると推測される [38, 39]．また，*envZ* は鉄代謝遺伝子群の制御に関わっていることが報告されており，観察された遺伝子変異の多くは鉄取り込み，代謝に関わっている遺伝子であった [40, 41]．さらに，耐性獲得試験では出現しなかったが，作用機序の項 (2.5.3.6.6 項参照) で述べたように，1つあるいは 2 つの鉄トランスポーターの突然変異によりセフィデロコルの MIC が上昇することが示された．このように鉄代謝関連遺伝子の変異による MIC 上昇は耐性獲得リスクとして挙げられるが，多くの場合に，セフィデロコルの MIC は 1 又は 2 μg/mL であり，MIC 上昇の程度は大きくなかった．

また，IMP 産生菌 1 株を含む 2 株の *P. aeruginosa* (PAO1 及び SR27001) 並びに KPC 産生菌を含む 3株の *K. pneumoniae* (ATCC 13883，VA-357，及び VA-364) を 10 回連続継代法により評価した (2.7.2.4.7.3 項参照)．これらの株に対し，セフィデロコルは有意な MIC 上昇を示さなかったことから (全ての株において 8 倍以下)，治療中にセフィデロコル耐性変異が発現するリスクは低いと考えられた．

さらに，耐性頻度試験にて得られた耐性株はセフィデロコルを 2 g，1 日 3 回 (8 時間間隔)，3 時間点滴静注したときに得られる血漿中遊離型濃度時間曲線をシミュレートして 3 日間曝露させた際には出現しなかった．

以上の結果から，鉄取り込み系の変異はセフィデロコルの耐性因子となり得るが，耐性変異株の出現リスクは低いと考えられた．

2.5.3.6.8 非臨床 in vivo 試験

セフィデロコルについて，*E. cloacae*，*S. marcescens*，*B. cepacia*，*P. aeruginosa*，及び *S. maltophilia* を用いた複数のげっ歯類感染症モデル (全身感染，好中球減少症マウス肺感染，免疫能正常マウス尿路感染，好中球減少症マウス皮下感染，好中球減少症マウス大腿部感染及び免疫能正常

ラット肺感染) における in vivo 治療効果の評価を行った (2.7.2.4.8 項参照). その結果, カルバペネム耐性株を含む様々なグラム陰性菌 (Enterobacterales 及びブドウ糖非発酵菌) に対して, 鉄欠乏条件下の in vitro 活性と一致する良好な治療効果が認められた (表 2.5-7 参照).

表 2.5-7 全身及び局所感染症モデルを用いた in vivo 有効性試験の要約

Type of Infection Model	Test Organisms	Dosage	Cefiderocol MIC (μg/mL)
Systemic infection, Neutropenic or immunocompetent mice	*E. cloacae* SR4321	Varying dosages, SC, 1 and 5 hours or 1, 3, and 5 hours after infection	0.5
	S. marcescens SR36500		0.125
	P. aeruginosa SR27001 (MDRP; IMP-1)		1
	S. maltophilia SR21970		0.125
	B. cepacia SR25744		0.016
Lung infection, Neutropenic mice	*K. pneumoniae* SR08668 (KPC)	10 to 300 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	1
	K. pneumoniae NUBL-25 (IMP-6)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	≤ 0.031
	K. pneumoniae AFR7 (NDM-1)	10 to 300 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	2
	P. aeruginosa NUBL-1122 (MDRP; IMP-1)	30 to 600 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	1
	A. baumannii NUBL-7714 (MDRA; OXA-58 and IMP-1)	1 to 30 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	0.25
Urinary tract infection, immunocompetent mice	*E. coli* EC-14	0.2 to 20 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	≤ 0.031
	K. pneumoniae NUBL-25 (IMP-6)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	≤ 0.031
	K. pneumoniae VA-357 (KPC)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	1
	P. aeruginosa NUBL-1122 (MDRP; IMP-1)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	1
	P. aeruginosa SR10163 (CAZ-resistant)	100 to 600 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	0.25

Type of Infection Model	Test Organisms	Dosage	Cefiderocol MIC (μg/mL)
Subcutaneous infection, Neutropenic mice	*E. coli* EC-14	3 to 30 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	0.016[a]
	E. coli SR33971	3 to 30 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	0.063[a]
	E. coli SR21182 (ESBL)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	0.063[a]
	K. pneumoniae SR1	3 to 30 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	0.125[a]
	K. pneumoniae SR34866	3 to 30 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	0.063[a]
	K. pneumoniae ATCC BAA-1705 (KPC)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	0.063[a]
	A. baumannii SR27316	10 to 100 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	1[a]
	A. baumannii SR27323	10 to 100 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	1[a]
	A. baumannii SBRKM-281 (MBL)	10 to 100 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	1[a]
Thigh infection, Neutropenic mice	39 Enterobacterales	Simulated PK (2 g, 3-hour IV infusion, q8h), initiated 2 hour and ended 24 hours after infection	0.063 to 0.5
	21 *P. aeruginosa*		0.12 to > 64
	35 *A. baumannii*		0.25 to 8
	8 *P. aeruginosa* including the strains with adaptive resistance		0.12 to > 256
Lung infection, Immunocompetent rat	2 *P. aeruginosa* and 4 *A. baumannii* including MDRP and MDRA	Simulated PK (2 g, 1- or 3-hour IV infusion, q8h), initiated 1 or 2 hours and ended 96 hours after infection	0.125 to 2
	5 *K. pneumoniae* (KPC or NDM-1)		4 to 16
	2 *S. maltophilia*	Simulated PK (2 g, 3-hour IV infusion, q8h), initiated 2 hours and ended 96 hours after infection	0.063-0.5
	K. pneumoniae OMA-3 (NDM-1)	Simulated PK (2 g, 1-hour IV infusion, q8h), initiated 2 hour and ended 96 hours after infection	1
	K. pneumoniae SR08651 (KPC)		2
	P. aeruginosa SR24888 (MDRP; IMP-1)		0.125
	A. baumannii AB-13 (MDRA; OXA-23)		≤ 0.031

CAZ = ceftazidime; ESBL = extended-spectrum β-lactamase; IMP = imipenemase; IV = intravenous administration; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL = metallo-β-lactamase; MDRA = multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; PK = pharmacokinetic; q8h = every 8 hours; SC = subcutaneous administration

a MIC of cefiderocol was measured by using CAMHB containing 20 μmol/L Apo-transferrin.

出典: [redacted], [redacted], S-649266-EF-151-R, S-649266-EB-157-N, S-649266-EB-194-N, S-649266-EB-202-N, S-649266-EF-231-R, S-649266-EB-254-N, S-649266-EB-299-N.

これらの非臨床 in vivo 試験において，セフィデロコルは各感染部位において MIC を反映する用量依存的な生菌数減少を示し，カルバペネムや β-ラクタム系抗菌薬/β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤と比較して，カルバペネマーゼ産生菌を含むカルバペネム耐性株及び多剤耐性株に対して強い効果を示した.

ラット肺感染モデルでは，ヒトにセフィデロコル 2 g を 3 時間の点滴静注として 8 時間ごとに投与したときの PK プロファイルを再現するため点滴時間を 1 時間から 3 時間へ延長したところ，効果の増大が認められ，セフィデロコルの有効性と%$fT_{>MIC}$値が相関することが実証された (2.7.2.4.8.6 項参照)．さらに，2 g を 3 時間の点滴静注として 8 時間ごとに投与したときのシミュレーションを行ったところ，セフィデロコル MIC が 16 µg/mL の株であっても，カルバペネム耐性株による感染症に対して効果が得られる可能性が高いことが示された．

好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて，ラット肺炎モデルと同様に 2 g を 3 時間点滴静注した際のヒト PK プロファイルを再現させ，薬効評価を実施したところ，MIC が 4 µg/mL 以下の株で，初菌数と比較して生菌数の低下が認められた株の割合は，Enterobacterales で 77%，*P. aeruginosa* で 85%，*A. baumannii* で 88%であった [42]．

以上の研究から，セフィデロコルは，カルバペネム耐性株を含めた幅広いグラム陰性菌による感染症患者の治療において，新たな治療選択肢になると考えられた．

2.5.3.7 用法用量の妥当性

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，セフィデロコルの推奨用法・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)．セフィデロコルは腎排泄型の薬物であり (2.7.2.3.4 項)，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，セフィデロコルは，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．腎機能に基づく用法用量調節を表 2.5-8 及び表 2.5-9 に示す．

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)．

表 2.5-8 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) に推奨されるセフィデロコル用法用量

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 セフィデロコルは血液透析によって除去されるので，血液透析日の血液透析実施後できるだけ速やかにセフィデロコル 0.75 g を 3 時間点滴で投与すること．

表 2.5-9　　腎機能亢進患者に推奨されるセフィデロコル用法用量

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 [33]．そこで，$\%fT_{>MIC}$ 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 [33, 34]．セフィデロコルでは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 1 $\log_{10}$ 殺菌効果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，ヒトにセフィデロコル 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時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 KPC 産生 *K. pneumoniae* 3 株) に対し，強い効果を示した (2.7.2.4.8.6 項参照)．セフィデロコルの 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，セフィデロコル 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，セフィデロコル 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．投与時間を 1 時間から 3 時間に延長することにより，特にセフィデロコルの MIC が高い株に対する治療効果が増強し，試験対象とした *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た．投与時間の延長によるセフィデロコルの効果増強は，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) 及び腎機能群においても 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$\%fT_{>MIC,ELF}$ 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 試験でセフィデロコル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).

＜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，セフィデロコル 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 時間後にセフィデロコルの投与を行い，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，腎機能正常患者にセフィデロコル 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 2.5-8).

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.

上述したように，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).

以上のことは，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を示唆している.

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，腎機能亢進患者にセフィデロコ

ル 2 g を 3 時間の点滴静注として 6 時間ごとに投与し，腎機能亢進患者では全身クリアランスが増大すること，用法用量調節 (2 g を 6 時間ごとに 3 時間点滴) で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 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)．

以上のことは，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を示唆している．

2.5.4 有効性の概括評価

有効性及び安全性を評価するために実施した CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験の 3 試験は，対象集団，デザイン，及び目的が異なるため，有効性データの併合は不適切であると考え，行わなかった．

2.5.4.1 CREDIBLE-CR 試験

2.5.4.1.1 治験デザイン

CREDIBLE-CR 試験は，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 相多施設国際共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験であった．対象とした感染症の種類は，HAP/VAP/HCAP，cUTI，又は BSI/sepsis であった．

本治験には，カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症であることが確認された 18 歳以上の男女で，感染症の静注治療のために入院を要する患者を組み入れた．

計 152 例の被験者を，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．対照薬である BAT は，グラム陰性菌に対する 1，2，又は 3 種類の抗菌薬を治験責任 (分担) 医師が被験者の状態及び原因菌を踏まえて治療開始時点の最善の診療方針に基づき決定した．セフィデロコル群に無作為に割付けられた HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の被験者には，治験薬開始時点で，補助的治療としてグラム陰性菌に対する第二の抗菌薬を投与することができることとした (第三の抗菌薬は不可)．ただし，ポリミキシン (コリスチンもしくはポリミキシン B)，又はセファロスポリン/カルバペネム (セフタジジム/アビバクタムもしくはセフトロザン/タゾバクタム等の β-ラクタマーゼ阻害薬との併用を含む) との併用は禁止した．cUTI 被験者ではセフィデロコル単剤療法とし，追加の抗グラム陰性菌薬との併用は禁止した．

セフィデロコル又は BAT の投与期間は 7～14 日間としたが，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に，最短 5 日間を可とした．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．

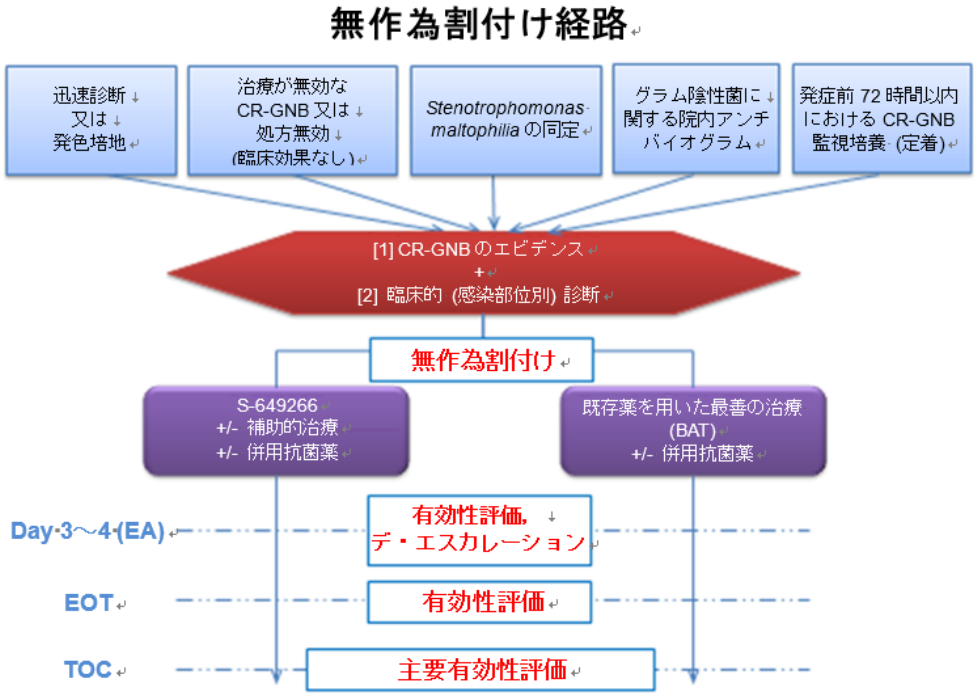
本試験の対照薬は下記の点を考慮して決定した．本試験で対象とした感染症は生命を脅かすものであり，直ちに治療が必要であるため，プラセボ対照試験は不適切であると考えられたこ

と．また，標準治療にセフィデロコルを追加する治験デザインでは，治験薬を適切に評価できなくなると考えられたこと．カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の患者に最適な治療は，多くの場合いくつかの抗菌薬の多種多様な組み合わせであり，通常は各患者に固有の感染症に合わせて行われ，(a) 感染部位，細菌の同定，原因菌の抗菌薬感受性と (b) 各国で入手可能な既承認抗菌薬の両者によって決定されるため，標準化した対照薬を使用することは不可能であったこと [43-47]．したがって，本試験の対照薬は BAT とし，治験責任 (分担) 医師が各地域の標準的治療の範囲内で臨床的判断に基づき決定し，各国で承認されている製剤のみを用いた．なお，BAT は多種多様な抗菌薬の組み合わせとなることから，非盲検下で実施した．

本治験への被験者の組み入れに際しては，分離培養による感受性検査の結果が得られる前に，速やかに適切な治療が開始できるように，迅速診断法又は選択的発色培地法を用いてカルバペネム耐性グラム陰性菌に感染した患者を特定することを可とした．このような方法には，カルバペネム加水分解酵素 (カルバペネマーゼ) の有無を判定する検査や，カルバペネマーゼの存在を示す遺伝子の有無を判定する検査 (ポリメラーゼ連鎖反応) などがあり，既承認のみでなく開発中のものを用いることも可とした．

上記のような迅速診断検査によって，カルバペネム耐性グラム陰性菌を示すエビデンスを得ることができた場合，本治験へ登録されたが，その後，全ての被験者について，適切な臨床検体から細菌を分離し，分離株の感受性検査を行った．解析には，中央細菌学的検査機関から提供された病原菌の同定及び感受性に関するデータを用いた (図 2.5-3).

図 2.5-3　　CREDIBLE-CR 試験への登録経路と有効性評価のタイミング



CR-GNB = カルバペネム耐性グラム陰性菌；EA = 早期評価時点；EOT = 投与終了時；
S-649266 = セフィデロコル；TOC = 治癒判定時

無作為割付けはセフィデロコル群：BAT 群 ＝2:1 とした.

2.5.4.1.2 解析対象集団，有効性評価項目

主要な有効性解析対象集団は，カルバペネム耐性微生物学的 intent-to-treat (CR Micro-ITT) 集団とした．CR Micro-ITT 集団には，無作為に割付けられ，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者のうち，投与前に適切な臨床検体からグラム陰性菌が検出され，それがカルバペネム耐性菌である全ての被験者を組み入れた．治験におけるカルバペネム耐性とは，感受性判定の結果が非感性のものと定義する．すなわち，カルバペネムに対するブレイクポイントが中間 (Intermediate) の菌もカルバペネム耐性とみなした． European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 改訂版のカルバペネム解釈基準によると，中間の菌は，高用量かつ長い点滴時間を用いれば，カルバペネム系抗生物質で治療可能とみなされる．結論の頑健性を評価するために，カルバペネム耐性微生物学的評価可能 (CR-ME) 集団及び微生物学的 intent-to-treat (Micro-ITT) 集団を用いた. これらの各解析対象集団の定義を 2.7.3.1.5.1 項, 表 2.7.3-2 に示す.

本治験のデザインでは，様々な感染部位の患者を組み入れ，対照群では感染部位及び参加する国毎の標準診療に応じて異なる BAT を実施するという点を考慮すると，統計学的に検定すべき仮説の設定は困難であると考えられた．したがって，EMA/CHMP/351889/2013 の guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (細菌感染症の治療を適応症とする医薬品の評価に関するガイドライン) CHMP 補遺 [27] に従い，統計的仮説検定は計画せず，本治験では有効率の記述統計量及び 95% CI を用いて解析を行った.

有効性評価は, 早期評価時点 (Early Assessment, EA) (Day 3～4), 投与終了時 (End of Treatment, EOT)，治癒判定時 (Test of Cure，TOC) (EOT + 7 日間)，及び後観察時点 (Follow-up，FU) (EOT + 14 日間) で実施した (2.7.3.1.4.1 項参照).

主要有効性評価項目は, HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis 被験者における TOC 時の被験者ごとの臨床効果 (表 2.7.3-4 参照), 及び cUTI 被験者における TOC 時の被験者ごとの (グラム陰性菌に対する) 細菌学的効果 (表 2.7.3-5 参照) とした.

2.5.4.1.3 有効性成績

本治験では 152 例がセフィデロコル群と BAT 群に 2:1 の比で無作為割付され, 150 例 (セフィデロコル群 101 例，BAT 群 49 例) が治験薬の投与を受けた．BAT 群の 2 例が未投与であった. intent-to-treat (ITT) 集団は，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 150 例全例であり，有効性の主要解析対象集団であるカルバペネム耐性微生物学的 intent-to-treat (CR Micro-ITT) 集団は 118 例 (セフィデロコル群 80 例，BAT 群 38 例) であった (2.7.3.2.1 項参照)．大多数の被験者が治験を完了した (セフィデロコル群 68.3% [69/101 例]，BAT 群 74.5% [38/51 例]) (2.7.3.3.1.1 項参照).

2.5.4.1.3.1 被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果

主要解析対象集団である CR Micro-ITT 集団における被験者ごと及び感染部位別

(HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，cUTI) の臨床効果を表 2.5-10 に示す.

HAP/VAP/HCAP 被験者では，TOC 時の臨床効果の有効率 (主要評価項目) は，セフィデロコル群で 50.0% (20/40 例)，BAT 群で 52.6% (10/19 例) であり，TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 22.5% (9/40 例)，BAT 群で 21.1% (4/19 例) であった.

BSI/sepsis 被験者では，TOC 時の臨床効果の有効率 (主要評価項目) は，セフィデロコル群で 43.5% (10/23 例)，BAT 群で 42.9% (6/14 例) であり，TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 30.4% (7/23 例)，BAT 群で 28.6% (4/14 例) であった.

cUTI 被験者における主要有効性評価項目は，TOC 時点における被験者ごとの (グラム陰性菌に対する) 細菌学的効果であった．cUTI 患者では，TOC 時の細菌学的効果の菌消失率はセフィデロコル群で 52.9% (9/17 例)，BAT 群で 20.0% (1/5 例) であり，TOC 時の臨床効果の有効率は，セフィデロコル群で 70.6% (12/17 例)，BAT 群で 60.0% (3/5 例) であった.

全ての感染部位 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，及び cUTI) において，いずれの時点 (EOT，TOC，及び FU) でも，セフィデロコル群は BAT 群と同程度又はそれより高い臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率が示された (表 2.5-10 参照).

表 2.5-10 被験者ごとの感染部位別の臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

	Clinical Cure/Sustained Clinical Cure		**Microbiological Eradication/ Sustained Eradication**	
Visit **Infection site**	**Cefiderocol (N = 80) n (%)**	**BAT (N = 38) n (%)**	**Cefiderocol (N = 80) n (%)**	**BAT (N = 38) n (%)**
End of Treatment Visit				
HAP/VAP/HCAP	24/40 (60.0)	12/19 (63.2)	12/40 (30.0)	5/19 (26.3)
BSI/sepsis	16/23 (69.6)	7/14 (50.0)	14/23 (60.9)	4/14 (28.6)
cUTI	13/17 (76.5)	3/5 (60.0)	12/17 (70.6)	1/5 (20.0)
Test of Cure Visit				
HAP/VAP/HCAP	20/40 (50.0)	10/19 (52.6)	9/40 (22.5)	4/19 (21.1)
BSI/sepsis	10/23 (43.5)	6/14 (42.9)	7/23 (30.4)	4/14 (28.6)
cUTI	12/17 (70.6)	3/5 (60.0)	9/17 (52.9)	1/5 (20.0)
Follow-up Visit				
HAP/VAP/HCAP	20/40 (50.0)	6/19 (31.6)	8/40 (20.0)	3/19 (15.8)
BSI/sepsis	9/23 (39.1)	4/14 (28.6)	6/23 (26.1)	3/14 (21.4)
cUTI	9/17 (52.9)	3/5 (60.0)	7/17 (41.2)	1/5 (20.0)

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CFU = colony-forming units; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Primary endpoint results are denoted in bold typeface within the table

For cUTI, microbiological eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ CFUs/mL are reduced to $< 10^3$ CFUs/mL

出典: 2.7.3.2.1.1 項, 表 2.7.3-8, 表 2.7.3-9

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) における被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果を表 2.5-11 に示す.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，TOC 時の臨床効果の有効率は，セフィデロコル群で 52.5% (42/80 例)，BAT 群で 50.0% (19/38 例) であり，TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 31.3% (25/80 例)，BAT 群で 23.7% (9/38 例) であった．

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，いずれの時点 (EOT，TOC，及び FU) でも，セフィデロコル群は BAT 群より高い臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率が示された．

表 2.5-11 被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Endpoint **Visit Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Clinical Outcome		
End of Treatment Visit		
Clinical cure	53 (66.3)	22 (57.9)
Clinical failure	20 (25.0)	15 (39.5)
Indeterminate	7 (8.8)	1 (2.6)
Test of Cure Visit		
Clinical cure	42 (52.5)	19 (50.0)
Clinical failure	27 (33.8)	14 (36.8)
Indeterminate	11 (13.8)	5 (13.2)
Follow-up Visit		
Sustained clinical cure	38 (47.5)	13 (34.2)
Relapse	2 (2.5)	4 (10.5)
Clinical failure	27 (33.8)	14 (36.8)
Indeterminate	13 (16.3)	7 (18.4)
Microbiologic Outcomes		
End of Treatment Visit		
Eradication	38 (47.5)	10 (26.3)
Persistence	16 (20.0)	10 (26.3)
Indeterminate	26 (32.5)	18 (47.4)
Test of Cure Visit		
Eradication	25 (31.3)	9 (23.7)
Persistence	16 (20.0)	10 (26.3)
Indeterminate	39 (48.8)	19 (50.0)
Follow-up Visit		
Sustained eradication	21 (26.3)	7 (18.4)
Recurrence	0	1 (2.6)
Persistence	16 (20.0)	10 (26.3)
Indeterminate	43 (53.8)	20 (52.6)

BAT = best available therapy; BSI = blood stream infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Primary time point results are denoted in bold typeface within the table

出典: 2.7.3.2.1.1, 表 2.7.3-8, 表 2.7.3-9

2.5.4.1.3.2 原因菌ごとの臨床効果及び細菌学的効果

CR Micro-ITT 集団におけるベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果の有

効率及び細菌学的効果の菌消失率を表 2.5-12 に示す．CR Micro-ITT 集団において，高頻度で分離されたカルバペネム耐性の原因菌は，*A. baumannii*，*K. pneumonia*，*P. aeruginosa*，及び *S. maltophilia* であった．*S. maltophilia* はセフィデロコル群の 5 例から分離されたが，BAT 群では投与前に *S. maltophilia* が分離された被験者はいなかったため，この原因菌については両群における比較評価を行うことができなかった．これら 4 種以外の原因菌の分離頻度は低く，両群における結果の比較解釈は困難であった．

A. baumannii に対する臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率は，TOC 時点では BAT よりもセフィデロコルの方が低かったが，EOT 及び FU 時点では BAT 群よりもセフィデロコル群の方が高かった．

K. pneumoniae に対しては，臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率のいずれも，EOT，TOC，及び FU 時点で BAT よりもセフィデロコルの方が高かった．

P. aeruginosa に対する臨床効果の有効率は，EOT 時点では BAT よりもセフィデロコルの方が低かったが，TOC 及び FU 時点では高かった．細菌学的効果の菌消失率は，EOT，TOC，及び FU 時点で BAT よりもセフィデロコルの方が低かった．

S. maltophilia が分離された被験者は，セフィデロコル群 5 例，BAT 群 0 例であった．セフィデロコル群において，*S. maltophilia* に対する臨床効果の有効率は，EOT 時で 20.0% (1/5 例)，TOC 及び FU 時で 0.0% (0/5 例) であった．これらの 5 例のうち 4 例は，無作為割付け後 1～3 週間以内に死亡した．また，これら 5 例は全例が全治験実施期間を通じて人工呼吸器を装着しており，感染部位に気管チューブが留置されていたことが，*S. maltophilia* 持続の原因であったと考えられた．セフィデロコルの MIC は，EOT を含めて，全ての被験者で 0.25 μg/mL 以下であり，セフィデロコルに感性であることが示唆された．

表 2.5-12　ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

	Clinical Cure/Sustained Clinical Cure		**Microbiological Eradication/ Sustained Eradication**	
Visit **Pathogen**	**Cefiderocol (N = 80) n (%)**	**BAT (N = 38) n (%)**	**Cefiderocol (N = 80) n (%)**	**BAT (N = 38) n (%)**
End of Treatment Visit				
Acinetobacter baumannii	23/37 (62.2)	10/17 (58.8)	15/37 (40.5)	5/17 (29.4)
Klebsiella pneumoniae	21/27 (77.8)	7/12 (58.3)	18/27 (66.7)	2/12 (16.7)
Pseudomonas aeruginosa	7/12 (58.3)	6/10 (60.0)	4/12 (33.3)	4/10 (40.0)
Stenotrophomonas maltophilia	1/5 (20.0)	0/0	1/5 (20.0)	0/0
Acinetobacter nosocomialis	0/2	0/0	0/2	0/0
Enterobacter cloacae	1/2 (50.0)	0/0	1/2 (50.0)	0/0

	Clinical Cure/Sustained Clinical Cure		Microbiological Eradication/ Sustained Eradication	
Visit **Pathogen**	**Cefiderocol (N = 80) n (%)**	**BAT (N = 38) n (%)**	**Cefiderocol (N = 80) n (%)**	**BAT (N = 38) n (%)**
Test of Cure Visit				
Acinetobacter baumannii	16/37 (43.2)	9/17 (52.9)	10/37 (27.0)	5/17 (29.4)
Klebsiella pneumoniae	18/27 (66.7)	6/12 (50.0)	13/27 (48.1)	3/12 (25.0)
Pseudomonas aeruginosa	7/12 (58.3)	5/10 (50.0)	1/12 (8.3)	2/10 (20.0)
Stenotrophomonas maltophilia	0/5	0/0	0/5	0/0
Acinetobacter nosocomialis	0/2	0/0	0/2	0/0
Escherichia coli	1/2 (50.0)	0/1	0/2	0/1
Enterobacter cloacae	1/2 (50.0)	0/0	1/2 (50.0)	0/0
Follow-up Visit				
Acinetobacter baumannii	16/37 (43.2)	6/17 (35.3)	9/37 (24.3)	3/17 (17.6)
Klebsiella pneumoniae	15/27 (55.6)	5/12 (41.7)	11/27 (40.7)	3/12 (25.0)
Pseudomonas aeruginosa	6/12 (50.0)	3/10 (30.0)	0/12	2/10 (20.0)
Stenotrophomonas maltophilia	0/5	0/0	0/5	0/0
Acinetobacter nosocomialis	0/2	0/0	0/2	0/0
Enterobacter cloacae	1/2 (50.0)	0/0	1/2 (50.0)	0/0

BAT = best available therapy

Primary time point results are denoted in bold typeface within the table

出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.1.2.3, Table 14.2.2.3.4

2.5.4.1.3.3 ベースライン時の血液培養でカルバペネム耐性グラム陰性菌が原因菌として確認された被験者における細菌学的効果

BSI/sepsis のカテゴリーには原発巣が HAP/VAP/HCAP 又は cUTI の患者は含めていないが，HAP/VAP/HCAP 又は cUTI 患者でも菌血症を合併することがあるため，全感染部位を対象に菌血症患者に関する追加解析を行った．カルバペネム耐性グラム陰性菌による菌血症に対する TOC 時の菌消失率は，セフィデロコル群で 31.8% (7/22 例)，BAT 群で 30.8% (4/13 例)，不変率はセフィデロコル群で 4.5% (1/22 例)，BAT 群で 7.7% (1/13 例)，判定不能の割合がセフィデロコル群で 63.6% (14/22 例)，BAT 群で 61.5% (8/13 例) であった．TOC 時の菌血症に対する細菌学的効果は，いずれの群でも判定不能の割合が最も多く，不変の割合は少なかった．判定不能の理由として，規定時点での血液培養が欠測であったことが考えられる．

カルバペネム耐性グラム陰性菌菌血症に対する TOC 時の細菌学的効果の有効率の低さは，いずれの群でも判定不能の割合が高いことが影響している可能性があるが，この判定不能の結果は，必ずしも細菌学的に不変であることを示すものではない．被験者の治療効果をさらに検討するため，原因疾患 (BSI/sepsis 以外の感染症)，ベースラインの原因菌，EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果 (判定不能の場合はその理由) 及び臨床効果を調査した．TOC 時の細菌学的効果が判定不能であったセフィデロコル群 14 例中 6 例，BAT 群 8 例中 3 例が EOT 時点で臨床効果が有効であった．これは，菌血症が持続していたならば起こりえない判定であり，これらの被験者では菌血症が回復していた可能性が高いと考えた (2.7.3.2.1.6 項参照).

2.5.4.1.3.4 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は，CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) 及びいずれの感染部位においても，BAT 群よりもセフィデロコル群で高かった (2.7.3.2.1.7 項参照).

2.5.4.1.3.5 TOC 時の「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，TOC 時の「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群で 62.5% (50/80 例)，BAT 群で 60.5% (23/38 例) であった (2.7.3.2.1.8 項参照).

2.5.4.1.3.6 全死因死亡率

全被験者 (感染部位全体) に対する全死因死亡率は，Day 14 ではセフィデロコル群で 18.8% (19/101 例)，BAT 群で 12.2% (6/49 例)，Day 28 ではセフィデロコル群で 24.8% (25/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例)，EOS 時点では，セフィデロコル群で 29.7% (30/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例) であり，いずれの時点でもセフィデロコル群の全死因死亡率は BAT 群より高かった. EOS 時点は被験者ごとに期間が異なるため，固定された時点として Day 49 時点での全死因死亡率も事後の追加解析にて評価した. Day 49 時点での全死因死亡率は，セフィデロコル群で 33.7% (34/101 例)，BAT 群で 20.4% (10/49 例) であり，セフィデロコル群の全死因死亡率は BAT 群より高かった (2.7.3.2.1.9 項参照).

本試験で投与群間にみられた全死因死亡率の差は，セフィデロコルの有効性の欠如又は直接的な薬剤性の有害作用によって生じた可能性は低く，各群の *Acinetobacter* spp. による感染症患者のベースライン特性に不均衡があったためと考えられた (詳細は 2.7.4.2.1.2.1 項参照).

2.5.4.2 APEKS-cUTI 試験

2.5.4.2.1 治験デザイン

APEKS-cUTI 試験は，グラム陰性菌による cUTI (腎盂腎炎の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎成人患者を対象に，臨床効果の有効率と細菌学的効果の菌消失率からなる複合エンドポイントにおける 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 相多施設国際共同二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験であった.

計 452 例の被験者を，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 q8h，1 時間) に 2:1 の比率で無作為に割付けた．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障害だけでなく，体重も考慮した用量調節を実施した．推奨される治験薬の投与期間は 7～14 日間 (入院下) である．これは推奨投与期間であり，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，最短で 5 日間の投与を可とした．また，本治験では，経口抗生物質に

よる逐次 (ステップダウン) 療法は禁止した.

尿路感染症 (UTI) の予防薬を含めて，本治験で定められたもの以外の抗グラム陰性菌薬の投与は，治験薬投与中，EOT，及び TOC までのいずれの期間も禁止とした (これらの使用は治験実施計画書違反であり,「無効」とみなした). レスキュー療法は，治験薬が無効と判断された場合のみ開始できるものとし, UTI の予防薬は TOC 以降まで再開できないものとした (2.7.3.1.3.2 項参照). 急性単純性腎盂腎炎被験者の割合は目標症例数の 30%以下に制限し，年齢の上限を設けず，併存疾患又は発症前の症状に関する除外基準を設けることによって，治験対象集団に難治性尿路感染症の被験者が多く含まれるようにした．その結果，重大な病歴及び併存疾患を有する高齢者が多く組み入れられることに繋がり，セフィデロコルの投与が必要となる薬剤耐性リスクを有する重症な感染症に罹患した入院患者において有効性を評価することができた.

2.5.4.2.2 解析対象集団，有効性評価項目

主要な有効性解析対象集団は，微生物学的 intent-to-treat (Micro-ITT) 集団とした．Micro-ITT 集団には，無作為に割付けられ，治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者のうち，適格性を満たすグラム陰性尿路病原菌 ($\geq 1 \times 10^5$ CFU/mL) が認められた全ての被験者を組み入れた．感度分析として微生物学的評価可能 (ME) 集団を用いた．この解析対象集団の定義は 2.7.3.1.5.1 項，表 2.7.3-2 に示す.

APEKS-cUTI 試験における事前に計画された統計解析の目的は，IPM/CS に対するセフィデロコルの非劣性を検証することであった．本治験の当初のデザインでは，非劣性マージンは 20%であった．FDA と協議後，最初に定めた 20%の非劣性マージンに加えて，15%のマージンにおける非劣性も検証することとした．このときの検定の多重性は固定順序法を用いて調整した.

有効性評価は，EA (Day 4)，EOT，TOC (EOT + 7 日間)，及び FU (EOT + 14 日間) で実施した (2.7.3.1.4.2 項参照).

本試験の主要有効性評価項目は，Micro-ITT 集団における TOC 時の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントとした．臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントは，被験者ごとの臨床効果と細菌学的効果の複合的な評価に基づき判定した (2.7.3.1.5.3 項, 表 2.7.3-3 参照). TOC 時の臨床効果の有効 (臨床的治癒) とは，登録時に認められた cUTI の自覚症状が消失又は改善し, 新たな自覚症状が認められない場合と定義した (2.7.3.1.5.4 項, 表 2.7.3-4 参照). 細菌学的効果の菌消失とは，登録時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^4 CFU/mL 未満に減少した場合と定義した (2.7.3.1.5.4 項，表 2.7.3-5 参照). さらに，事後解析として，より厳密な EU の細菌学的消失基準 (ベースライン時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^3 CFU/mL 未満に減少した場合 [27]) を用いて実施した (2.7.3.1.5.3 項参照).

2.5.4.2.3 有効性成績

APEKS-cUTI 試験では 452 例が無作為に割付けられたが，そのうち，448 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた (セフィデロコル群 300 例，IPM/CS 群 148 例). Micro-ITT 集団は 371 例で構成され，うち 252 例がセフィデロコル群，119 例が IPM/CS 群であった．Micro-ITT 集団から除外された被験者は，GCP 不適合であったことが判明した実施医療機関で組み入れられた 11

例，投与前のグラム陰性尿路病原菌が 10^5 CFU/mL 未満であった 66 例であった (2.7.3.2.2 項参照). 大多数の被験者が治験を完了した (セフィデロコル群 93.4% [283/303 例], IPM/CS 群 92.6% [138/149 例]) (2.7.3.3.1.1 項参照).

2.5.4.2.3.1 被験者ごとの臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

Micro-ITT 集団における時点ごとの臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの有効率を表 2.5-13 に示す.

主要有効性評価項目である，Micro-ITT 集団における TOC 時の臨床効果と細菌学的効果との複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群で 72.6% (183/252 例)，IPM/CS 群で 54.6% (65/119 例) であった. 調整済みの群間差 (セフィデロコル－IPM/CS) は 18.58% (95% CI ; 8.23%, 28.92%) であり，群間差の 95% CI の下限である 8.23%が事前に設定した非劣性マージンである－20%を上回ったことから，セフィデロコルの IPM/CS に対する非劣性が示された．同様に，群間差の 95% CI の下限は事前に設定した非劣性マージンである－15%も上回った．さらに，群間差の 95% CI 下限が 0 を上回ったことから，事前に優越性の仮説を定めていれば，IPM/CS に対するセフィデロコルの優越性を示唆する結果が得られた.

また, TOC 時の尿培養について, より厳密な EU の細菌学的消失基準 (登録時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^3 CFU/mL 未満に減少) を用いた解析も事後解析として実施した. この基準を用いた場合の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群で 68.3% (172/252 例)，IPM/CS 群で 52.1% (62/119 例) であり，調整済み群間差は 16.77% (95% CI ; 6.27%～27.26%) であった (2.7.3.2.2.1 項参照).

TOC 時における主要評価項目の結果と同様に，Micro-ITT 集団における EOT 時の臨床効果と細菌学的効果との複合エンドポイントの有効率は高く，投与群間で同程度であり，セフィデロコル群で 96.4% (243/252 例)，IPM/CS 群で 95.8% (114/119 例) であった．FU 時点で，効果が持続していた被験者は，セフィデロコル群で 54.4% (137/252 例)，IPM/CS 群で 39.5% (47/119 例) であり，調整済みの群間差は 15.31% (95% CI ; 4.69%～25.92%) とセフィデロコル群の方が良好であった.

表 2.5-13 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical and Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment	222 (88.1)	104 (87.4)	0.66	(-6.48, 7.79)
End of Treatment	243 (96.4)	114 (95.8)	0.72	(-3.48, 4.92)
Test of Cure	183 (72.6)	65 (54.6)	18.58	(8.23, 28.92)
Follow-up	137 (54.4)	47 (39.5)	15.31	(4.69, 25.92)

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
[a] Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

出典: 2.7.3.2.2.2 項, 表 2.7.3-18

2.5.4.2.3.2　尿路病原菌ごとの臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

高頻度で分離された尿路病原菌は，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，及び *P. mirabilis* の 4 種であった．*E. coli* 及び *K. pneumoniae* の分離株数は，セフィデロコル群と IPM/CS 群の間でバランスがとれていたが (2:1 の無作為割付け法に一致)，*P. aeruginosa* 及び *P. mirabilis* の割合は，IPM/CS 群において少なく，また例数が少なかったため，群間比較は実施できなかった．

高頻度で分離された 4 種類の尿路病原菌に対する各時点の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの有効率を表 2.5-14 に示す．

Micro-ITT 集団における TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は，*E. coli* では，セフィデロコル群 74.0%に対して IPM/CS 群 58.4% [群間差 : 15.53% (95% CI ; 2.42%～28.64%)] であり，*K. pneumoniae* では，セフィデロコル群 73.9%に対して IPM/CS 群 48.0% [群間差 : 25.91% (95% CI ; 2.58%～49.25%)] であった．両尿路病原菌に対して，EA 時と EOT 時の有効率は両投与群間でおおむね同程度であったが，FU 時点では IPM/CS 群に比べてセフィデロコル群の有効率が高く，効果が持続していた．

P. aeruginosa については，Micro-ITT 集団において，セフィデロコル群で 15 株，IPM/CS 群では 4 株のみが分離され，セフィデロコル群における複合エンドポイントの有効率は，EOT 時 86.7%，TOC 時 46.7%，FU 時 26.7%であり，IPM/CS 群では，それぞれ 100%，50.0%，及び 25.0%であった．

P. mirabilis については，Micro-ITT 集団において，セフィデロコル群で 13 株，IPM/CS 群では 1 株のみが分離された．セフィデロコル群における有効率は，EOT 時 92.3%，TOC 時 69.2%，FU 時 53.8%であり，IPM/CS 群では，それぞれ 100%，0%，及び 0%であった (2.7.3.2.2.3 項参照)．

表 2.5-14　主な原因菌ごと (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Gram-negative Uropathogen*	Cefiderocol	IPM/CS		
Time Point	(N = 252)	(N = 119)	Treatment Comparison [a]	
Clinical and Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
Escherichia coli	N' = 146	N' = 77		
Early Assessment	131 (89.7)	72 (93.5)	-3.78	(-11.17, 3.61)
End of Treatment	143 (97.9)	75 (97.4)	0.54	(-3.69, 4.78)
Test of Cure	108 (74.0)	45 (58.4)	15.53	(2.42, 28.64)
Follow-up	84 (57.5)	31 (40.3)	17.27	(3.70, 30.85)
Klebsiella pneumoniae	N' = 46	N' = 25		
Early Assessment	37 (80.4)	20 (80.0)	0.43	(-18.99, 19.86)
End of Treatment	45 (97.8)	23 (92.0)	5.83	(-5.61, 17.27)
Test of Cure	34 (73.9)	12 (48.0)	25.91	(2.58, 49.25)
Follow-up	26 (56.5)	10 (40.0)	16.52	(-7.44, 40.48)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 15	N' = 4		
Early Assessment	14 (93.3)	3 (75.0)	18.33	
End of Treatment	13 (86.7)	4 (100.0)	-13.33	
Test of Cure	7 (46.7)	2 (50.0)	-3.33	
Follow-up	4 (26.7)	1 (25.0)	1.67	

Gram-negative Uropathogen* Time Point Clinical and Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%) 95% CI
Proteus mirabilis	N' = 13	N' = 1	
Early Assessment	10 (76.9)	1 (100.0)	-23.08
End of Treatment	12 (92.3)	1 (100.0)	-7.69
Test of Cure	9 (69.2)	0	69.23
Follow-up	7 (53.8)	0	53.85

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.
* The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).
[a] Treatment difference: cefiderocol minus IPM/CS. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
出典: 2.7.3.2.2.3 項, 表 2.7.3-19

2.5.4.2.3.3 被験者ごとの細菌学的効果及び臨床効果

Micro-ITT 集団における各時点における被験者ごとの細菌学的効果を表 2.5-15 に示す.

TOC における細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 73.0% (184/252 例)，IPM/CS 群で 56.3% (67/119 例) であり，調整済み群間差は 17.25% (95% CI ; 6.92%～27.58%) であった.

Micro-ITT 集団における EA 及び EOT 時の細菌学的効果の菌消失率は，両群で同程度であった．FU における細菌学的消失持続率は，IPM/CS 群 (43.7%，52/119 例) に比べてセフィデロコル群 (57.1%, 144/252 例) で高く, 調整済みの群間差は 13.92% (95% CI ; 3.21%～24.63%) であった.

これらについて，より厳密な EU の細菌学的消失基準 (登録時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^3 CFU/mL 未満に減少) を用いた事後解析も実施した．この基準を用いた場合，TOC における細菌学的効果の菌消失率は, セフィデロコル群で 68.7% (173/252 例), IPM/CS 群で 53.8% (64/119 例) であり, 調整済み群間差は 15.44% (95% CI ; 4.94%～25.94%) であった (2.7.3.2.2.4 項参照).

TOC 時点で，被験者ごとの臨床効果の有効率は両投与群間で同程度であり，セフィデロコル群で 89.7% (226/252 例)，IPM/CS 群で 87.4% (104/119 例) であった (表 2.5-16 参照)．しかし，FU 時の臨床効果持続率は，セフィデロコル群で 81.3% (205/252 例)，IPM/CS 群で 72.3% (86/119 例) であり，FU 時点における高い消失持続率は，臨床的ベネフィットにつながると考えられる (2.7.3.2.2.6 項参照).

本治験の対象被験者集団の複雑性を考慮すると，TOC における IPM/CS の細菌学的効果が比較的低かったのは，想定できることである．両群において，有効率が最も高かったのは，急性単純性腎盂腎炎の被験者であった (2.7.3.3.3.2 項，表 2.7.3-42 参照)．IPM/CS による TOC 時の複合有効率は 54.6% (65/119 例) であったが，より治療が容易な急性単純性腎盂腎炎の部分集団では 68.6% (24/35 例) であった (2.7.3.3.3.2 項，表 2.7.3-42 参照)．セフタジジム/アビバクタムを IPM/CS と比較した 1 件の cUTI 患者を対象とした試験では，本治験よりも急性単純性腎盂腎炎被験者の割合が多かったが，TOC 時における IPM/CS 群の細菌学的効果の菌消失率 (63.3%) は本治験よりも若干高いにすぎず，本治験と同様の傾向であった [48].

カテーテルのような異物によって表面にバイオフィルムが形成されるが，バイオフィルムの存在は，尿路感染症の再発の重要な因子である [49]．バイオフィルムでは，鉄輸送機構が発現することから [50]，セフィデロコル群において細菌学的に菌消失がみられた被験者の割合が高

かったのは，バイオフィルムコロニーにおいて鉄輸送チャネルが存在し，セフィデロコルの細菌の鉄取り込み機構を利用した特有の菌体内侵入メカニズムが寄与していた可能性が考えられる [51].

表 2.5-15 被験者ごとの細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Difference (%)	Comparison [a] 95% CI
Early Assessment	232 (92.1)	108 (90.8)	1.28	(-4.83, 7.39)
End of Treatment	244 (96.8)	114 (95.8)	1.10	(-3.04, 5.25)
Test of Cure	184 (73.0)	67 (56.3)	17.25	(6.92, 27.58)
Follow-up	144 (57.1)	52 (43.7)	13.92	(3.21, 24.63)

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
[a] Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the eradication rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

出典: 2.7.3.2.2.4 項, 表 2.7.3-20

表 2.5-16 被験者ごとの臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment	228 (90.5)	108 (90.8)	-0.26	(-6.57, 6.05)
End of Treatment	247 (98.0)	118 (99.2)	-1.07	(-3.42, 1.29)
Test of Cure	226 (89.7)	104 (87.4)	2.39	(-4.66, 9.44)
Follow-up	205 (81.3)	86 (72.3)	9.02	(-0.37, 18.41)

CI = confidence interval, IPM/CS = Imipenem/Cilastatin
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
[a] Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

出典: 2.7.3.2.2.7 項, 表 2.7.3-22

2.5.4.2.3.4 原因菌ごとの細菌学的効果及び臨床効果

Micro-ITT 集団における尿路病原菌ごと (4 種類の主要な尿路病原菌 : *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, 及び *P. mirabilis*) の細菌学的効果を時点ごとに表 2.5-17 に示す.

高頻度で分離された尿路病原菌 *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，主要評価項目である複合エンドポイントの有効率と同様であった. *P. aeruginosa* 及び *P. mirabilis* は，IPM/CS 群における例数が少なかったため，群間比較は実施できなかった. *E. coli* 感染被験者における TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 75.0% (114/152 例)，IPM/CS 群で 58.2% (46/79 例) であった. *K. pneumoniae* 感染被験者における TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は, セフィデロコル群で 75.0% (36/48 例), IPM/CS 群で 52.0% (13/25 例) であった. *E. coli* 及び *K. pneumoniae* のいずれも，FU 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコルの方が良好であり，これは複合エンドポイントと同様の傾向であった.

Micro-ITT 集団における尿路病原菌ごと (4 種類の主要な尿路病原菌 : *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, 及び *P. mirabilis*) の臨床効果を時点ごとに表 2.5-18 に示す.

P. aeruginosa 及び *P. mirabilis* は，IPM/CS 群における例数が少なかったため，群間比較は実施できなかった.

E. coli 及び *K. pneumoniae* に対しては，EA，EOT，及び TOC 時点における臨床効果の有効率は，群間で同程度であった．FU 時点では，両病原菌に対する効果持続率は IPM/CS 群に比べてセフィデロコル群で高く，*E. coli* に対してはセフィデロコル群で 82.9% (121/146 例)，IPM/CS 群で 72.7% (56/77 例) であり，*K. pneumoniae* に対してはセフィデロコル群で 82.6% (38/46 例)，IPM/CS 群で 68.0% (17/25 例) であった (群間差は *E. coli* で 10.15%，*K. pneumoniae* で 14.61%).

表 2.5-17 主な原因菌ごと (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) の細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Gram-negative Uropathogen*	Cefiderocol	IPM/CS		
Timepoint	(N = 231)	(N = 110)	Treatment Comparison [a]	
Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
Escherichia coli	N' = 152	N' = 79		
Early Assessment	141 (92.8)	75 (94.9)	-2.17	(-8.52, 4.18)
End of Treatment	150 (98.7)	77 (97.5)	1.22	(-2.69, 5.12)
Test of Cure	114 (75.0)	46 (58.2)	16.77	(3.90, 29.64)
Follow-up	91 (59.9)	33 (41.8)	18.10	(4.72, 31.48)
Klebsiella pneumoniae	N' = 48	N' = 25		
Early Assessment	43 (89.6)	22 (88.0)	1.58	(-13.81, 16.98)
End of Treatment	47 (97.9)	23 (92.0)	5.92	(-5.46, 17.29)
Test of Cure	36 (75.0)	13 (52.0)	23.00	(-0.10, 46.10)
Follow-up	28 (58.3)	13 (52.0)	6.33	(-17.71, 30.38)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 18	N' = 5		
Early Assessment	17 (94.4)	4 (80.0)	14.44	
End of Treatment	16 (88.9)	5 (100.0)	-11.11	
Test of Cure	8 (44.4)	3 (60.0)	-15.56	
Follow-up	5 (27.8)	1 (20.0)	7.78	
Proteus mirabilis	N' = 17	N' = 2		
Early Assessment	15 (88.2)	2 (100.0)	-11.76	
End of Treatment	16 (94.1)	2 (100.0)	-5.88	
Test of Cure	13 (76.5)	1 (50.0)	26.47	
Follow-up	11 (64.7)	0	64.71	

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin

Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.

* The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).

[a] Treatment difference: cefiderocol minus IPM/CS. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

出典: 2.7.3.2.2.5 項, 表 2.7.3-21

表 2.5-18 主な原因菌ごと (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) の臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 220) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 107) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Escherichia coli	N' = 146	N' = 77		
Early Assessment	134 (91.8)	74 (96.1)	-4.32	(-10.53, 1.88)
End of Treatment	143 (97.9)	76 (98.7)	-0.76	(-4.18, 2.66)
Test of Cure	131 (89.7)	68 (88.3)	1.41	(-7.29, 10.12)
Follow-up	121 (82.9)	56 (72.7)	10.15	(-1.53, 21.82)
Klebsiella pneumoniae	N' = 46	N' = 25		
Early Assessment	38 (82.6)	22 (88.0)	-5.39	(-22.19, 11.41)
End of Treatment	46 (100.0)	25 (100.0)	0.00	
Test of Cure	41 (89.1)	21 (84.0)	5.13	(-11.82, 22.08)
Follow-up	38 (82.6)	17 (68.0)	14.61	(-6.71, 35.92)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 15	N' = 4		
Early Assessment	14 (93.3)	3 (75.0)	18.33	
End of Treatment	14 (93.3)	4 (100.0)	-6.67	
Test of Cure	11 (73.3)	3 (75.0)	-1.67	
Follow-up	8 (53.3)	3 (75.0)	-21.67	
Proteus mirabilis	N' = 13	N' = 1		
Early Assessment	11 (84.6)	1 (100.0)	-15.38	
End of Treatment	13 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Test of Cure	13 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Follow-up	11 (84.6)	1 (100.0)	-15.38	

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen. The uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory, if possible.
[a] Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the cure rate between the two Treatment arms. The 95% CIs (2-sided) are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For baseline pathogens with a frequency less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

出典: 2.7.3.2.2.7 項, 表 2.7.3-23

2.5.4.2.3.5 ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が尿路原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果

Micro-ITT 集団において，EA における尿中の細菌学的菌効果の消失率は両投与群間で同程度であり，EOT，TOC，及び FU における尿中の細菌学的効果の菌消失率は，IPM/CS 群に比べてセフィデロコル群で高かった (2.7.3.2.2.8 項参照).

2.5.4.3 APEKS-NP 試験

2.5.4.3.1 治験デザイン

APEKS-NP 試験は，グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP 成人患者を対象に，Day 14 の全死因死亡率におけるメロペネム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 相多施設国際共同二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験であった.

計 300 例の被験者を，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 日間としたが，治験責任 (分担) 医師の臨床評価に基づき，最長 21 日間まで延長を可と

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，セフィデロコル投与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 (投与量は 600 mg を点滴静注により 12 時間ごとに投与した)．また，本治験では，経口抗生物質薬による逐次 (ステップダウン) 療法は禁止した．

グラム陰性菌による院内感染肺炎に対し，適切な目標 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．被験者の治療中, 盲検性が維持されるように, セフィデロコルと対照薬メロペネムの溶液の容量は同じとし，点滴静注時間の長さも同じとした．溶液の調製には，いずれの薬剤についても，生理食塩水を使用した．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．

グラム陰性菌による感染に対するメロペネム及びセフィデロコル以外の抗菌薬の全身投与は, 無作為割付け時から TOC 時まで禁止した．グラム陽性菌による感染に対するリネゾリド以外の抗菌薬の全身投与は，無作為割付け時から TOC 時まで禁止した (2.7.3.1.3.3 項参照).

2.5.4.3.2　　解析対象集団，有効性評価項目

主要な有効性解析対象集団は，modified intent-to-treat (mITT) 集団とした．mITT 集団には，無作為に割付けられ，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた全ての被験者のうち，以下のいずれかを満たす全ての被験者を組み入れた．ただし，好気性グラム陽性菌又は嫌気性 (グラム陽性又はグラム陰性) 菌のみによる細菌性肺炎の被験者は，mITT 集団から除外した．

- 培養，グラム染色又はその他の診断検査のいずれかに基づいて，下気道のグラム陰性感染が確認されている被験者.
- 下気道感染は確認されているが，培養又はその他の診断検査による微生物学的診断が得られていない被験者.

感度分析として ITT 集団及び ME 集団を用いた．これの各解析対象集団の定義は 2.7.3.1.5.1 項，表 2.7.3-2 に示す.

有効性評価は，EA (Day 4)，EOT，TOC (EOT + 7 日間)，及び FU (EOT + 14 日間) で実施した (2.7.3.1.4.3 項参照).

主要有効性評価項目は，mITT 集団における Day 14 の全死因死亡率とし，セフィデロコルがメロペネムに比べて 12.5%超の劣性を示す可能性を否定するための非劣性マージン 12.5%に基づいて，メロペネムに対するセフィデロコルの非劣性を検証する計画とした.

主な副次評価項目は，(1) TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果，(2) TOC 時の被験者ごとの臨床効果，(3) Day 14 の全死因死亡率のメロペネムに対するセフィデロコルの優越性とし，固定順序法を用いて多重性の調整を行い，主要有効性解析結果が有意だった場合に，順に検定を実施することとした.

2.5.4.3.3 有効性成績

本治験では，300 例がセフィデロコル群とメロペネム群に 1:1 で割付けられ (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 152 例)，298 例 (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 150 例) が治験薬の投与を受けた. ITT 集団は 298 例全例であり, 有効性の主たる解析対象集団である mITT 集団は 292 例 (セフィデロコル群 145 例，メロペネム群 147 例) であった (2.7.3.2.3 項参照). 大多数の被験者が治験を完了した (セフィデロコル群 71.6% [106/148 例]，メロペネム群 73.7% [112/152 例]) (2.7.3.3.1.1 項参照).

2.5.4.3.3.1 時点ごとの全死因死亡率

mITT 集団での時点ごとの全死因死亡率を表 2.5-19 に示す.

主要評価項目である Day 14 における全死因死亡率は, セフィデロコル群で 12.4% (18/145 例), メロペネム群で 11.6% (17/146 例) であった．調整済み群間差 (セフィデロコル群 − メロペネム群) は 0.8% (95% CI : − 6.6，8.2) であり，群間差の 95% CI の上限が事前に設定した非劣性マージンである 12.5%を超えなかったことから，セフィデロコルのメロペネム (高用量長時間投与) に対する非劣性が示された.

Day 28 及び EOS 時点までの全死因死亡率は, セフィデロコル群では, Day 28 で 21.0% (30/143 例) 及び EOS 時点で 26.8% (38/142 例) であり，メロペネム群では，Day 28 で 20.5% (30/146 例) 及び EOS 時点で 23.3% (34/146 例) であった.

表 2.5-19 時点ごとの全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

				Treatment Comparison [a]		
Survival Status	Cefiderocol (N = 145) n/N' (%)	Meropenem (N = 147) n/N' (%)	Total (N = 292) n/N' (%)	Difference (%)	95% CI [b]	p-value
Day 14 ACM	18/145 (12.4)	17/146 (11.6)	35/291 (12.0)	0.8	(−6.6, 8.2)	0.0020 [d]
Day 28 ACM	30/143 (21.0)	30/146 (20.5)	60/289 (20.8)	0.5	(−8.7, 9.8)	
ACM Until EOS Visit [c]	38/142 (26.8)	34/146 (23.3)	72/288 (25.0)	3.6	(−6.3, 13.4)	

ACM = all-cause mortality; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; Day 14 ACM = all-cause mortality at Day 14 since the first infusion of study treatment; Day 28 ACM = all-cause mortality at Day 28 since the first infusion of study treatment; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects who died; N'= number of subjects with known survival status

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the ACM rate between the 2 treatment arms based on Cochran-Mantel Haenszel weights using APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor.

b The 95% CI (2-sided) was based on a stratified analysis using Cochran-Mantel Haenszel weights using APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor. The CI was calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method).

c All-cause mortality rate until EOS visit was calculated as the proportion of subjects who experienced mortality regardless of the cause at or before EOS visit.

d p-value for noninferiority hypothesis.

出典: 2.7.3.2.3.1 項 表 2.7.3-25，2.7.3.2.3.8 項 表 2.7.3-32

2.5.4.3.3.2 被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果

主要評価項目 (Day 14 における全死因死亡率) で非劣性が示されたことから，主な副次評価項目について，規定された順序で多重性の調整に基づいて検定を行った．規定された順の最初

の項目である，TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果におけるセフィデロコルの優越性について検定を行った結果，TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果について，統計学的に有意な差は認められなかったため，その他の主な副次評価項目 (TOC 時の被験者ごとの臨床効果，Day 14 の全死因死亡率における優越性の検討) では統計学的有意差の検討は行うことができなかった.

mITT 集団での被験者ごとの臨床効果の結果を表 2.5-20 に，細菌学的効果の結果を表 2.5-21 にそれぞれ示す.

TOC 時の臨床効果の有効率は, セフィデロコル群で 64.8% (94/145 例), メロペネム群で 66.7% (98/147 例) であり，群間差は−2.0% (95% CI：−12.5，8.5) であった.

その他の時点では，セフィデロコル群では，EA 時で 82.8% (120/145 例)，EOT 時で 77.2% (112/145 例) 及び FU 時で 57.9% (84/145 例) であり, メロペネム群では, EA 時で 83.0% (122/147 例)，EOT 時で 81.0% (119/147 例) 及び FU 時で 57.8% (85/147 例) であった.

TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 47.6% (59/124 例)，メロペネム群で 48.0% (61/127 例) であり，群間差は − 1.4% (95%CI： − 13.5，10.7) であった.

その他の時点では, セフィデロコル群では, EA 時で 41.9% (52/124 例), EOT 時で 63.7% (79/124 例) 及び FU 時で 43.5% (54/124 例) であり, メロペネム群では, EA 時で 53.5% (68/127 例), EOT 時で 66.9% (85/127 例) 及び FU 時で 38.6% (49/127 例) であった.

表 2.5-20　　被験者ごとの臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

				Treatment Comparison [a]	
Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Difference (%)	95% CI
Early Assessment	120 (82.8)	122 (83.0)	242 (82.9)	−0.3	(−8.8, 8.2)
End of Treatment	112 (77.2)	119 (81.0)	231 (79.1)	−3.8	(−12.8, 5.1)
Test of Cure	94 (64.8)	98 (66.7)	192 (65.8)	−2.0	(−12.5, 8.5)
Follow-up	84 (57.9)	85 (57.8)	169 (57.9)	−0.1	(−10.9, 10.8)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; EA = early assessment; EOT = end of treatment; FUP = follow-up; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the clinical outcome category; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the cure rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) were calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factors at baseline, infection diagnosis (HAP/VAP/HCAP), and APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16).

出典: 2.7.3.2.3.3 項, 表 2.7.3-26

表 2.5-21　　被験者ごとの細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Eradication	52 (41.9)	68 (53.5)	120 (47.8)	−12.4	(−24.4, −0.5)
End of Treatment	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Eradication	79 (63.7)	85 (66.9)	164 (65.3)	−3.8	(−15.5, 7.9)
Test of Cure	N*=124	N*=127	N*=251		
Eradication	59 (47.6)	61 (48.0)	120 (47.8)	−1.4	(−13.5, 10.7)
Follow-up	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Sustained Eradication	54 (43.5)	49 (38.6)	103 (41.0)	3.9	(−7.9, 15.8)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; EA = early assessment; EOT = end of treatment; FUP = follow-up; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the microbiological outcome category; N* = number of subjects with nonmissing baseline pathogens; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N* as the denominator for each visit.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the eradication rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) were calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factors at baseline, infection diagnosis (HAP/VAP/HCAP), and APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16).

出典: 2.7.3.2.3.5 項，表 2.7.3-28

2.5.4.3.3.3　　原因菌ごとの臨床効果及び細菌学的効果

mITT 集団でベースライン時に高頻度に分離された 4 原因菌別の臨床効果の有効率を表 2.5-22 に，細菌学的効果の菌消失率を表 2.5-23 にそれぞれ示す.

TOC 時の臨床効果の有効率は，*K. pneumoniae* ではセフィデロコル群で 64.6% (31/48 例)，メロペネム群で 65.9% (29/44 例)，*P. aeruginosa* ではセフィデロコル群で 66.7% (16/24 例)，メロペネム群で 70.8% (17/24 例)，*A. baumannii* ではセフィデロコル群で 52.2% (12/23 例)，メロペネム群で 58.3% (14/24 例)，*E. coli* ではセフィデロコル群で 63.2% (12/19 例)，メロペネム群で 59.1% (13/22 例) であり，両投与群間で同程度の有効率であった.

TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，*K. pneumoniae* ではセフィデロコル群で 45.8% (22/48 例)，メロペネム群で 54.5% (24/44 例)，*P. aeruginosa* ではセフィデロコル群で 37.5% (9/24 例)，メロペネム群で 45.8% (11/24 例)，*A. baumannii* ではセフィデロコル群で 39.1% (9/23 例)，メロペネム群で 33.3% (8/24 例)，*E. coli* ではセフィデロコル群で 52.6% (10/19 例)，メロペネム群で 50.0% (11/22 例) であり，両投与群間で同程度の菌消失率であった.

表 2.5-22 主な原因菌ごと (*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*A. baumannii*，*E. coli*) の臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Klebsiella pneumoniae	N' = 48	N' = 44		
Early Assessment	41 (85.4)	36 (81.8)	3.6	(−11.6, 18.7)
End of Treatment	38 (79.2)	35 (79.5)	−0.4	(−16.9, 16.2)
Test of Cure	31 (64.6)	29 (65.9)	−1.3	(−20.8, 18.1)
Follow-up	27 (56.3)	25 (56.8)	−0.6	(−20.8, 19.7)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 24	N' = 24		
Early Assessment	20 (83.3)	20 (83.3)	0.0	(−21.1, 21.1)
End of Treatment	22 (91.7)	19 (79.2)	12.5	(−7.2, 32.2)
Test of Cure	16 (66.7)	17 (70.8)	−4.2	(−30.4, 22.0)
Follow-up	14 (58.3)	13 (54.2)	4.2	(−23.9, 32.2)
Acinetobacter baumannii	N' = 23	N' = 24		
Early Assessment	19 (82.6)	17 (70.8)	11.8	(−12.1, 35.7)
End of Treatment	15 (65.2)	19 (79.2)	−13.9	(−39.3, 11.4)
Test of Cure	12 (52.2)	14 (58.3)	−6.2	(−34.5, 22.2)
Follow-up	10 (43.5)	13 (54.2)	−10.7	(−39.1, 17.7)
Escherichia coli	N' = 19	N' = 22		
Early Assessment	16 (84.2)	20 (90.9)	−6.7	(−27.0, 13.6)
End of Treatment	15 (78.9)	19 (86.4)	−7.4	(−30.7, 15.9)
Test of Cure	12 (63.2)	13 (59.1)	4.1	(−25.8, 33.9)
Follow-up	12 (63.2)	11 (50.0)	13.2	(−17.0, 43.3)

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the clinical outcome category

Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.

a Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).

b Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the estimate of the difference in the cure rate between the 2 treatment arms. The 95% CIs (2-sided) were calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For baseline pathogens with a frequency < 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

出典: 2.7.3.2.3.4 項, 表 2.7.3-27

表 2.5-23 主な原因菌ごと (*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*A. baumannii*，*E. coli*) の細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Gram-negative Pathogen [a] Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Klebsiella pneumoniae	N' = 48	N' = 44		
Early Assessment	19 (39.6)	30 (68.2)	−28.6	(−48.1, −9.1)
End of Treatment	28 (58.3)	33 (75.0)	−16.7	(−35.6, 2.3)
Test of Cure	22 (45.8)	24 (54.5)	−8.7	(−29.1, 11.7)
Follow-up	19 (39.6)	17 (38.6)	0.9	(−19.0, 20.9)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 24	N' = 24		
Early Assessment	8 (33.3)	11 (45.8)	−12.5	(−39.9, 14.9)
End of Treatment	17 (70.8)	16 (66.7)	4.2	(−22.0, 30.4)
Test of Cure	9 (37.5)	11 (45.8)	−8.3	(−36.1, 19.5)
Follow-up	10 (41.7)	10 (41.7)	0.0	(−27.9, 27.9)
Acinetobacter baumannii	N' = 23	N' = 24		
Early Assessment	11 (47.8)	9 (37.5)	10.3	(−17.8, 38.5)
End of Treatment	14 (60.9)	11 (45.8)	15.0	(−13.2, 43.2)
Test of Cure	9 (39.1)	8 (33.3)	5.8	(−21.7, 33.2)
Follow-up	7 (30.4)	7 (29.2)	1.3	(−24.9, 27.4)
Escherichia coli	N' = 19	N' = 22		
Early Assessment	8 (42.1)	11 (50.0)	−7.9	(−38.4, 22.6)
End of Treatment	12 (63.2)	16 (72.7)	−9.6	(−38.1, 19.0)
Test of Cure	10 (52.6)	11 (50.0)	2.6	(−28.0, 33.3)
Follow-up	9 (47.4)	9 (40.9)	6.5	(−24.0, 36.9)

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat population
Percentage was calculated using N as the denominator, where N was the number of subjects with the relevant pathogen.
a Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).
b Treatment difference: cefiderocol minus meropenem. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference were calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects < 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

出典: 2.7.3.2.3.6 項，表 2.7.3-29

2.5.4.3.3.4 ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果

mITT 集団でベースライン時の血液培養で分離された原因菌 (グラム陰性菌) が下気道検体の原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果の結果を表 2.7.3-30 に示す.

ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群では，EA 時で 0% (0/7 例)，EOT 時で 28.6% (2/7 例)，TOC 時で 14.3% (1/7 例) 及び FU 時で 14.3% (1/7 例) であり，メロペネム群では，EA 時で 50.0% (4/8 例)，EOT 時で 50.0% (4/8 例)，TOC 時で 37.5% (3/8 例) 及び FU 時で 25.0% (2/8 例) であった.

ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一であった被験者における投与後の血液培養の結果，投与後に血液の微生物学的培養検査が陰性となったのは，セフィデロコル群で 42.9% (3/7 例)，メロペネム群で 87.5% (7/8 例) であり，投与後も陽性を示している被験者はいなかった (表 2.7.3-31 参照). セフィデロコル群の残りの 4 例中 3 例は，死亡により投与後の血液培養のデータが得られなかった．セフィデロコル群の投与後の血液培養のデータがなかった 1 例は，EA 時点を含むすべての観測時点で臨床的有効と判断された．メロペネム群の投与後の血液の微生物学的培養検査のデータがなかった 1 例は，EA 時点及び EOT 時では臨床的有効，TOC 時及び FU 時点では，無効と判断された.

2.5.4.4 コンパッショネートユース

2016 年 4 月より，本剤のコンパッショネートユースによるセフィデロコルの提供を行っている．コンパッショネートユースにおける対象患者は，生命を脅かす重篤な状態のグラム陰性菌感染症のうち，カルバペネム系やコリスチンを含む既存の抗菌薬では有効性が期待できない，あるいは忍容性の問題により使用することができないことが確認された患者とした．また，セフィデロコルの臨床試験への参加基準を満たさず，その他の臨床試験への参加ができない患者であることも条件とした.

米国での本剤承認までに，119 例 (提供回数：計 134 回) がコンパッショネートユースとして本剤の投与を受けた.

臨床効果は，延べ 134 提供回数のうち，85 回 (63.4%) で有効，30 回 (22.4%) で無効と判断され，19 回 (14.2%) については情報が得られなかった.

大部分の患者は，セフィデロコル投与開始 28 日後まで生存しており (延べ 134 提供回数のうち 88 回，65.7%)，11 回 (8.2%) については投与開始 28 日後の生存状況に関する情報を入手できなかった．35 回 (26.1%) は投与開始 28 日後までに死亡した．臨床効果が有効であった 85 提

供回数のうち，77 回はセフィデロコル投与開始 28 日後まで生存，3 回は生存が不明，5 回は投与開始 28 日後までに死亡した．臨床効果が無効で投与開始 28 日後までに死亡したのは 26 回であった．

これらの症例を日本の適応症で再分類した感染部位別の臨床効果を表 2.7.3-61 に，原因菌別の臨床効果を表 2.7.3-62 に示す．感染部位別では，セフィデロコルの臨床効果の有効率はいずれも 50%を超えており，良好な臨床効果と考えた．ベースラインの原因菌 (延べ 134 提供回数中，3 回以上で認められた原因菌) 別でも，良好な臨床効果が認められており，*P. aeruginosa*，*A. baumannii complex*，*Achromobacter* spp.，*S. maltophilia* では，いずれも臨床効果の有効率は 60%を超えていた (2.7.3.3.4 項参照).

2.5.4.5 有効性の考察

CREDIBLE-CR 試験では, CR Micro-ITT 集団の全ての感染部位 (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, 及び cUTI) において，いずれの時点 (EOT，TOC，及び FU) でも，セフィデロコル群は BAT 群と同程度又はそれより高い臨床学効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率が示された．また，CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，いずれの時点 (EOT，TOC，及び FU) でも，セフィデロコル群は BAT 群より高い臨床学的効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率が示された．

APEKS-cUTI 試験では，グラム陰性菌による cUTI (腎盂腎炎の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎患者の治療において，セフィデロコルは，主要評価項目である TOC 時の臨床効果と細菌学的効果との複合エンドポイントの有効率に関して，群間差 (セフィデロコル－IPM/CS) の 95% CI 下限は，事前に定められた−20%及び−15%のマージンを上回り，セフィデロコルの IPM/CS に対する非劣性が示された．また，群間差 (セフィデロコル－IPM/CS) の 95% CI 下限が 0 を上回ったことから，これは cUTI (腎盂腎炎の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎に由来する多剤耐性グラム陰性菌のリスクのある被験者集団において事前に優越性の仮説を定めていれば，IPM/CS に対するセフィデロコルの優越性が示される所見であると考えた．また，細菌学的効果における厳密な EU 基準を用いた事後解析でも，同様の結果が得られた．

APEKS-NP 試験では，グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP 患者の治療において，主要評価項目である Day 14 の全死因死亡率に関して，セフィデロコルのメロペネム (高用量長時間投与) に対する非劣性が示された．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，メロペネム (高用量長時間投与) と同程度の有効性を示した．

コンパッショネートユースでは，生命を脅かす重篤グラム陰性菌感染症の患者のうち，カルバペネム系やコリスチンを含む既存の抗菌薬では有効性が期待できない，あるいは忍容性の問題により使用することができないことが確認された場合に，臨床試験時と同じ用法用量を推奨してセフィデロコルを提供した．対象患者の疾患には多岐にわたる感染部位が含まれていたが，いずれの感染部位においても高い有効性が示唆された．

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，APEKS-NP 試験及びコンパッショネートユースで示された有効性，非臨床有効性についての広範な PK/PD 解析，及び in vitro サーベイランスデータを併せて考えると，全体として，セフィデロコルは，感染部位にかかわらず，好気性グラム

陰性菌感染症患者の治療に有効であると考えられた.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性に関連した非臨床情報

セフィデロコルの安全性を評価するため，非臨床安全性薬理試験，ラット及びサルを用いた単回及び反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，標準的な一連の遺伝毒性試験，及びその他の毒性試験を実施した．これらについては 2.4 項に詳述する.

ヒトにおけるセフィデロコルの安全性についてリスク評価を行うにあたって，これらの非臨床試験から得られた重要な所見は，ラットにおける痙攣及びそれに続発する死亡，並びにサルにおける QTc 間隔延長であった．さらに，サル及びラットにおいて赤血球系パラメータ (赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度) の低値並びに局所刺激性が認められ，サルでは嘔吐も確認された．これらの所見については 2.7.4.1.1.2 項でさらに考察する.

ラットにおける痙攣の無毒性量は 750 mg/kg/日と判定され，その安全性マージンは，ヒトにおけるセフィデロコルの臨床用量 (2 g q8h，3 時間点滴静注) での曝露量の 12.7 倍であった．サルを用いたセフィデロコルの 2 週間，1 ヵ月間，及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験において，最高用量である 1000 mg/kg/日の用量まで痙攣は認められなかった．しかし，痙攣発作及び痙攣の発現については臨床試験において注意深くモニタリングされた．その結果について 2.5.5.9.3 項で考察する.

2.5.3.5.1 項に述べるように，Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験) の結果から，セフィデロコル 2 g 及び 4 g の単回投与 (3 時間点滴静注) は，プラセボ及びベースライン補正後の QTcF (ΔΔQTcF) 間隔の臨床的又は規制上問題となるほどの延長を引き起こさず，ICH E14 ガイドライン [32] に規定されている Thorough QT/QTc 試験陰性の基準を満たした．したがって，セフィデロコルは，ヒトに QT 延長のリスクをもたらす可能性は低いと考えられる.

サルを用いた反復静脈内投与毒性試験において，300 mg/kg/日以上の用量で赤血球系パラメータが低値となった．赤血球パラメータの減少の程度は，2 週間から 1 ヵ月への投与期間の延長によって増悪したが，1 ヵ月から 3 ヵ月への投与期間の延長では増悪しなかった．100 mg/kg/日の用量では，いずれの投与期間でも赤血球系パラメータに影響は認められなかった．ラットでは，1 ヵ月間及び 3 ヵ月間の反復静脈内投与毒性試験において，1000 mg/kg/日以上の用量で，投与終了時にこれらのパラメータに同様の変化が認められた．しかし，変化量はわずかであり，投与部位における局所刺激性による出血が一因として考えられた．ヒトでは，いずれの臨床試験においても，因果関係ありと判断された貧血は認められていないことから，ヒトにおいてセフィデロコル投与に起因した貧血が起きるリスクは低いと考えられる.

サルを用いた反復投与毒性試験において，1000 mg/kg/日の用量で嘔吐が認められたが，300 mg/kg/日では認められなかった．300 mg/kg における C_0 (770～876 μg/mL，サル 2 週間，1 ヵ月間及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験の最終投与日の値) は，臨床用法用量でのヒト C_{max} の 8～9 倍であった.

サルでは，主に 1000 mg/kg/日で静脈への局所刺激性が認められた．300 mg/kg/日における刺激性は軽微かつ低頻度であり，100 mg/kg/日では 3 ヵ月間投与後に刺激性は検出されなかった.

投与液剤のセフィデロコル濃度は，それぞれ 50，15，及び 5 mg/mL であった．ラットでは，1000 及び 1500 mg/kg/日において静脈外への投与液剤の漏出による局所刺激性が認められ，投与液剤のセフィデロコル濃度は，それぞれ 50 及び 75 mg/mL であった．しかし，300 mg/kg/日では 3 ヵ月間投与後に静脈への刺激性又は投与液剤の漏出後の刺激性は認められず，投与液剤のセフィデロコル濃度は 15 mg/mL であった．臨床使用する際の調剤後の投与液剤濃度 (20 mg/mL 以下) とほぼ同等の濃度である 15 mg/mL の投与液剤を投与した時の変化は，ラットでは刺激性なし，サルでは軽微な刺激性が認められたのみであった．以上の結果から，ヒトにおける局所刺激性の懸念はほとんどないと考えられた．

2.5.5.2 安全性評価計画

非臨床 in vitro 及び in vivo 試験を含めた包括的開発プログラムによってセフィデロコルの安全性を評価した (2.4 項参照). 臨床試験では, CREDIBLE-CR 試験, APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験から，主要な臨床安全性データを評価し，また 8 件の臨床薬理試験から，補足的な安全性データを得た (表 2.5-2)．さらに，2016 年 4 月より 2021 年 5 月 13 日までに，コンパッショネートユースとして塩野義製薬から提供許可を受け，各国の規制下でセフィデロコルが投与された 4736 人日の患者データが得られている (2.7.4.6 項参照).

主要な臨床試験 3 試験全ての安全性解析は，各試験の安全性解析対象集団 (無作為に割付けられ, 治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者) を用いて実施した (2.7.4.1.1.4 項参照).

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験は，治験デザインや割付比，対象被験者集団が異なるため基本的に試験別に評価した．これらに加えて，セフィデロコル投与を受けた被験者全体での有害事象の発現状況を示すために，一部の表では 3 試験を併合した解析を行った．併合した解析に臨床薬理試験のデータは用いなかった (2.7.4.1.1.3 項参照).

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では，標準的な手法及び尺度を用いて安全性評価を実施した．これら 3 試験において有害事象をモニタリングし，無作為割付けされた被験者について，同意から治験薬最終投与後 28 日まで有害事象を収集した．この安全性の概括評価には, 治験薬投与後の有害事象 (TEAE) のみを要約した. これら 3 試験において，標準的な血液学的検査値，血液生化学的検査値，及び尿検査値を評価した．さらに，セフィデロコルはカテコール基を有し，これが遊離鉄と錯体を形成することでグラム陰性菌への輸送を促進するため，鉄ホメオスタシスに関連する臨床検査値をモニタリングした．被験者が入院している間のバイタルサイン (血圧，脈拍数，体温，及び呼吸数) を 1 日 3 回測定した．規定の心電図検査は，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験ではスクリーニング時のみ実施し，APEKS-cUTI 試験ではスクリーニング時及び EA 時に実施した (2.7.4.1.1.5 項参照).

臨床試験では，セファロスポリン系抗生物質の既知の副作用であ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，肝機能関連の副作用，及び骨髄抑制などを注意深くモニタリングした．これらの副作用については，全て 2.5.5.9 項で考察する．

2.5.5.3 曝露量

臨床試験全体で，782 例の被験者がセフィデロコルの投与を受け，うち 549 例が安全性・有効

性試験に参加し，233 例が臨床薬理試験に参加した (2.7.4.1.2 項参照).

CREDIBLE-CR 試験では，全体で 150 例が投与を受け，うち 101 例がセフィデロコル群，49 例が BAT 群であった．無作為割付けされた被験者のうち，BAT 群の 2 例を除いた全ての被験者が，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた．治験を完了した被験者は，セフィデロコル群 68.3% (69/101 例)，BAT 群 74.5% (38/51 例) であった．主な治験中止の理由は，死亡 [セフィデロコル群 29.7% (30/101 例)，BAT 群 17.6% (9/51 例)]，被験者による同意撤回 [セフィデロコル群 1.0% (1/101 例)，BAT 群 3.9% (2/51 例)] であった．有効性の欠如は BAT 群の 1 例 (2.0%) で，有害事象による中止はいずれの投与群でもなかった (2.7.4.1.2.1.1 項参照)．投与期間が 7～14 日間であった被験者の割合はセフィデロコル群の 60.4% (61/101 例)，BAT 群の 63.3% (31/49 例) で，14 日間を超えた被験者の割合はセフィデロコル群の 24.8% (25/101 例)，BAT 群の 22.4% (11/49 例) で, 5 日間未満であった被験者の割合はセフィデロコル群 7.9% (8/101 例), BAT 群 6.1% (3/49 例) であった(2.7.4.1.2.1.2 項参照).

APEKS-cUTI 試験では，全体で 448 例が治験薬の投与を受け，うち 300 例がセフィデロコル群，148 例が IPM/CS 群であった．無作為割付けされた被験者のうち，セフィデロコル群の 3 例及び IPM/CS 群の 1 例を除き，少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，両群のほとんどが治験を完了した [セフィデロコル群 93.4% (283/303 例)，IPM/CS 群 92.6% (138/149 例)]．主な治験中止の理由は，来院せず [セフィデロコル群 3.3% (10/303 例)，IPM/CS 群 2.7% (4/149 例)]，有害事象 [セフィデロコル群 0.7% (2/303 例)，IPM/CS 群 2.0% (3/149 例)] であった (2.7.4.1.2.1.1 項参照)．投与期間が 7～14 日間であった被験者はセフィデロコル群の 92.3% (277/300 例)，IPM/CS 群の 95.3% (141/148 例) であった．投与期間が 5 日間未満であった被験者の割合は同じであった [セフィデロコル群 2.7% (8/300 例)，IPM/CS 群 2.7% (4/148 例)]．投与期間が 14 日間を超えた被験者の割合は，セフィデロコル群 1.7% (5/300 例)，IPM/CS 群 1.4% (2/148 例) であった (2.7.4.1.2.1.2 項参照).

APEKS-NP 試験では, 全体で 298 例が治験薬の投与を受け, うち 148 例がセフィデロコル群, 150 例がメロペネム群であった．無作為割付けされた被験者のうち，メロペネム群の 2 例を除き，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた．治験を完了した被験者は，セフィデロコル群 71.6% (106/148 例)，メロペネム群 73.7% (112/152 例) であった．主な治験中止の理由は，死亡 [セフィデロコル群 26.4% (39/148 例)，メロペネム群 22.4% (34/152 例)]，被験者による同意撤回 [セフィデロコル群 1.4% (2/148 例)，メロペネム群 2.0% (3/152 例)] であった，有効性の欠如はセフィデロコル群の 1 例 (0.7%) で，有害事象による中止及び回復はメロペネム群で各 1 例 (0.7%) であった (2.7.4.1.2.1.1 項参照)．投与期間が 7～14 日間であった被験者の割合はセフィデロコル群の 65.5% (97/148 例)，メロペネム群の 73.3% (110/150 例) であった．14 日間を超えた被験者の割合はセフィデロコル群 22.3% (33/148 例)，メロペネム群 16.7% (25/150 例) で，5 日間未満であった被験者の割合はセフィデロコル群 9.5% (14/148 例)，メロペネム群 5.3% (8/150 例) であった (2.7.4.1.2.1.2 項参照).

また，日本人被験者は 3 試験合わせて 26 例が参加し (CREDIBLE-CR 試験 2 例，APEKS-cUTI 試験 15 例及び APEKS-NP 試験 9 例, 以下同順), 14 例がセフィデロコル (各試験で 1 例, 11 例, 2 例)，12 例が対照薬 (各試験で 1 例，4 例，7 例) の投与を受けた．CREDIBLE-CR 試験及び

APEKS-cUTI 試験では全ての被験者が治験を完了したが，APEKS-NP 試験でセフィデロコル群及びメロペネム群の各群 1 例が死亡により治験を中止した (2.7.4.1.2.1.1 項参照). 全ての試験のセフィデロコル群の全被験者が 7～14 日間の投与を受け，14 日間を越えてセフィデロコルの投与を受けた被験者はいなかった (2.7.4.1.2.1.2 項参照).

表 2.5-24 セフィデロコル及び対照薬への曝露期間 (安全性解析対象集団)

Duration of Exposure (days) [a]	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
< 5	8 (7.9)	3 (6.1)	8 (2.7)	4 (2.7)	14 (9.5)	8 (5.3)	30 (5.5)	15 (4.3)
5 =< to < 7	7 (6.9)	4 (8.2)	10 (3.3)	1 (0.7)	4 (2.7)	7 (4.7)	21 (3.8)	12 (3.5)
7 =< to =< 14	61 (60.4)	31 (63.3)	277 (92.3)	141 (95.3)	97 (65.5)	110 (73.3)	435 (79.2)	282 (81.3)
14 < to =< 21	16 (15.8)	9 (18.4)	5 (1.7)	2 (1.4)	31 (20.9)	24 (16.0)	52 (9.5)	35 (10.1)
> 21	9 (8.9)	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	11 (2.0)	3 (0.9)
Total person days	---	---	---	---	---	---	5519	3514

BAT = best available therapy.
The number of subjects was presented.
[a] Cumulative number of days of exposure was calculated for each subject.
出典: 2.7.4.1.2.1.2 項, 表 2.7.4-5

2.5.5.4 対象被験者集団 (安全性解析対象集団)

セフィデロコルは，好気性グラム陰性菌に起因する全ての感染症の治療において有効性が期待できる．しかし，カルバペネム耐性菌による感染症は重篤で，薬剤耐性機序を克服できる抗菌薬が限られているため，治療が非常に困難であると考えられる．カルバペネム耐性感染症の患者は，一般に，同じ病原菌，同じ感染部位のカルバペネム感性感染症の患者に比べて病状が重く，併発症状が多い [52]．これを反映するため，CREDIBLE-CR 試験は，カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症のエビデンスが認められ，抗菌薬の静注治療のために入院を要する患者を対象に実施した．投与前の臨床的診断に基づいて組み入れ可能とした感染症は，HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis 又は cUTI であり，安全性解析対象集団において，HAP/VAP/HCAP 被験者の割合は 44.7% (67/150 例)，BSI/sepsis 被験者の割合は 31.3% (47/150 例)，cUTI 被験者の割合は 24.0% (36/150 例) であった．投与群別では，HAP/VAP/HCAP 被験者はセフィデロコル群 44.6% (45/101 例)，BAT 群 44.9% (22/49 例)，BSI/sepsis 被験者はセフィデロコル群 29.7% (30/101 例)，BAT 群 34.7% (17/49 例)，cUTI 被験者はセフィデロコル群 25.7% (26/101 例)，BAT 群 20.4% (10/49 例) であった．このうち，日本人被験者は，BSI/sepsis 被験者の 2 例 (セフィデロコル群及び BAT 群に各 1 例) であった (2.7.4.1.3.1.1 項参照).

CREDIBLE-CR 試験の安全性解析対象集団の年齢の中央値は BAT 群よりもセフィデロコル群で高かった (セフィデロコル群 69.0 歳, BAT 群 62.0 歳). 65 歳以上の被験者は BAT 群 (44.9%, 22/49 例) よりもセフィデロコル群 (63.4%, 64/101 例) で多かった．両投与群とも男性の被験者の割合が高かった [セフィデロコル群 65.3% (66/101 例)，BAT 群 71.4% (35/49 例)]．人種分布は両投与群間で同様であり, 両投与群合わせて白人 63.3% (95/150 例), アジア人 28.7% (43/150 例),

その他の人種 8.0% (12/150 例) であった (2.7.4.1.3.1.1 項参照).

APEKS-cUTI 試験に組み入れられる被験者も，セフィデロコルによる治療の対象となる治療の難しい感染症を反映するよう計画し選択した．すなわち，APEKS-cUTI 試験は，多剤耐性感染症のリスクのある cUTI 患者を対象に実施したが，カルバペネム耐性が明らかになっている患者は除外し，一方で，急性単純性腎盂腎炎の症例を制限し，抗菌薬の経口療法への切り替えを不可とすることによって，本治験の治験対象集団が，他剤で実施されている cUTI 患者を対象とした試験に比べ治療がより困難な集団になるようにした [53].

APEKS-cUTI 試験では，安全性解析対象集団全体の年齢の中央値はいずれの投与群も 65.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合はいずれの投与群も 52.7%であった．全体において，ほとんどの被験者は白人 (95.8%)，非ヒスパニック系 (98.4%) であった．このうち，日本人被験者はセフィデロコル群 11 例，IPM/CS 群 4 例であった (2.7.4.1.3.1.2 項参照).

APEKS-NP 試験では，グラム陰性菌による致命的な感染症のうち最も重篤なものの 1 つとして知られる HAP/VAP/HCAP 患者を対象に実施した．院内感染肺炎 (HABP)，人工呼吸器関連肺炎 (VABP) 又は医療ケア関連肺炎 (HCABP) に定義される肺炎がグラム陰性菌によるものである場合の転帰は特に重篤であり，死亡率は 60%に迫る [54-56]．無作為割付け時点でカルバペネム耐性であることが明らかである患者は除外した.

APEKS-NP 試験では，安全性解析対象集団全体の年齢の中央値はセフィデロコル群とメロペネム群で同程度であった (それぞれ 67.0 歳及び 68.0 歳)．65 歳以上の被験者は，セフィデロコル群 56.1% (83/148 例)，メロペネム群 61.3% (92/150 例) であった．両投与群とも男性の被験者の割合が高かった (セフィデロコル群 68.2% [101/148 例]，メロペネム群 69.3% [104/150 例]). 人種は両投与群間で同様であり，全体で白人 67.8% (両群を併せて 202/298 例)，アジア人 29.5% (88/298 例)，黒人・アフリカ系アメリカ人 0.3% (1/298 例)，その他の人種 2.0% (6/298 例) であった (2.7.4.1.3.1.3 項参照).

2.5.5.5 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.5.1 全ての有害事象

3 試験全体では，有害事象の発現率はセフィデロコル群 62.7% (344/549 例)，対照薬群 72.6% (252/347 例) でセフィデロコル群の方が対照薬群よりも発現率が低かった．セフィデロコル群において 5%を超える被験者で報告された有害事象は下痢 (セフィデロコル群 8.2%，対照薬群 8.1%，以下同順) 及び低カリウム血症 (5.5%，9.8%) であった．3 試験を併合したいずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，セフィデロコル群での発現率が対照薬群と比較して 1%以上高い事象は，ALT 増加 (3.5%，1.7%)，AST 増加 (3.5%，2.0%)，γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加 (2.2%，0.9%)，低マグネシウム血症 (2.6%，1.4%)，胸水 (3.8%，2.3%)，咳嗽 (2.0%，0.6%)，呼吸困難 (2.0%，0.6%) であった．このうち，低マグネシウム血症，咳嗽，及び呼吸困難については，治験責任 (分担) 医師によって治験薬投与との関連ありと判断された症例はなく，胸水 2 例，AST 増加 5 例，ALT 増加及び γ-GTP 増加の各 6 例がセフィデロコルとの関連ありと判断された (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照)

日本人被験者においては，併合したいずれかの投与群で 2 例以上の日本人被験者で報告され

た有害事象は，嘔吐 [セフィデロコル群 21.4% (3/14 例)，対照薬群 8.3% (1/12 例)，以下同順]，低カリウム血症 [14.3% (2/14 例)，25.0% (3/12 例)]，悪心 [14.3% (2/14 例)，0% (0/12 例)]，下痢 [7.1% (1/14 例)， 41.7% (5/12 例)] ，発熱及び便秘 [それぞれ 7.1% (1/14 例)，16.7% (2/12 例)]，不眠症，頭痛，及び尿路感染 [それぞれ 0% (0/14 例)，16.7% (2/12 例)] であった．このうち治験責任 (分担) 医師によって治験薬投与と関連ありと判断された有害事象はセフィデロコル群の嘔吐及び下痢の各 1 例であった (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照).

CREDIBLE-CR 試験では，ほとんどの被験者 (92.7%，139/150 例) で治験中に少なくとも 1 件の有害事象が認められ，発現率は投与群間で同程度であった [セフィデロコル群で 91.1% (92/101 例)，BAT 群で 95.9% (47/49 例)，以下同順]．セフィデロコル群において最も高頻度で報告された有害事象は下痢であった [18.8% (19/101)，12.2% (6/49 例)]．いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，BAT 群と比較してセフィデロコル群での発現率が 5%以上高い有害事象は，下痢，ALT 増加，AST 増加，胸水，及び胸痛であった．セフィデロコル群と比較して BAT 群での発現率が 5%以上高い有害事象は，低カリウム血症，高カリウム血症，発疹，及びうつ病であった (2.7.4.2.1.1.1.1 項参照).

CREDIBLE-CR 試験全体での重症度別の有害事象の発現率は，軽度が 21.3% (32/150 例)，中等度が 28.0% (42/150 例)，高度が 43.3% (65/150 例) であった．いずれかの投与群の被験者の 5%以上で認められた高度の有害事象は，敗血症性ショック [12.9% (13/101 例)，12.2% (6/49 例)] 及び肺炎 [5.9% (6/101 例)，0% (0/49 例)] であった．その他に，セフィデロコル群の 3 例以上で報告された高度の有害事象は，心停止，発熱，敗血症，AST 増加，代謝性アシドーシス，急性腎不全，呼吸不全，低血圧であったが，AST 増加の 1 例を除き，治験薬との関連なしと判断された (2.7.4.2.1.1.2.1 項参照).

APEKS-cUTI 試験では，有害事象の発現率はセフィデロコル群 40.7% (122/300 例)，IPM/CS 群 51.4% (76/148 例) であった．両投与群において最も高頻度で報告された有害事象は下痢であり，発現率はいずれも同程度であった [セフィデロコル群 4.3% (13/300 例)，IPM/CS 群 6.1% (9/148 例)，以下同順]．いずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，IPM/CS 群よりもセフィデロコル群において発現率が高い有害事象は咳嗽 [2.3% (7/300 例)，0.7% (1/148 例)] 及び嘔吐 [2.0% (6/300 例)，1.4% (2/148 例)] のみであった (2.7.4.2.1.1.1.2 項参照).

APEKS-cUTI 試験全体での重症度別の有害事象の発現率は，軽度が 25.2% (113/448 例)，中等度が 16.5% (74/448 例)，高度が 2.5% (11/448 例) であった．いずれかの投与群において 2 例以上で報告された高度の有害事象はなかった (2.7.4.2.1.1.2.2 項参照).

APEKS-NP 試験では，有害事象の発現率はセフィデロコル群では 87.8% (130/148 例)，メロペネム群では 86.0% (129/150 例) であった．両投与群において最も高頻度で報告された有害事象は尿路感染 [セフィデロコル群 15.5% (23/148 例)，メロペネム群 10.7% (16/150 例)] であった．いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，5%以上の群間差がある事象は低血圧 [1.4% (2/148 例)，6.7% (10/150 例)] であった (2.7.4.2.1.1.1.3 項参照).

APEKS-NP 試験全体での重症度別の有害事象の発現率は，軽度が 23.5% (70/298 例)，中等度が 29.5% (88/298 例)，高度が 33.9% (101/298 例) であった．いずれかの投与群の被験者の 5%以上で認められた高度の有害事象はなかった．いずれかの投与群で 5 例以上発現した高度の有害事象は，心停止 [セフィデロコル群 4.7% (7/148 例)，メロペネム群 3.3% (5/150 例)，以下同順]，肺炎 [4.7% (7/148 例)，2.0% (3/150 例)]，急性呼吸不全 [4.1% (6/148 例)，0.7% (1/150 例)] 及び脳浮腫 [0.7% (1/148 例)，3.3% (5/150 例)] であった．このうち，全体で 7 例 (セフィデロコル群 2 例，メロペネム群 5 例) で治験薬との因果関係ありと判断されたが，2 例以上発現した高度の副作用は AST 増加 (セフィデロコル群及びメロペネム群の各 1 例) のみであった (2.7.4.2.1.1.2.3 項参照).

臨床薬理試験において，セフィデロコルの忍容性はおおむね良好であった．治験薬投与後の有害事象は比較的低頻度であり，ほとんどが軽度で，ほぼ全てが無処置で回復した．認められた有害事象の発現率及び種類について，用量依存的な傾向は認められなかった (2.7.4.2.1.1.1.5 項参照).

2.5.5.5.2 副作用

3 試験全体では，副作用発現率はセフィデロコル群 10.2% (56/549 例)，対照薬群 13.0% (45/347 例) であり，セフィデロコル群と対照薬群で同程度であった．併合したいずれかの投与群で 2%を超える被験者で報告された副作用は，下痢のみであった [セフィデロコル群 1.6% (9/549 例)，対照薬群 2.3% (8/347 例)]．セフィデロコル群において 2 例以上の被験者で報告されたその他の副作用は，ALT 増加及び γ-GTP 増加 (各 6 例)，AST 増加 (5 例)，悪心 (3 例)，並びに末梢性浮腫，注入部位疼痛，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，口腔カンジタ症，カンジダ尿，トランスアミナーゼ上昇，肝機能検査値上昇，味覚異常，胸水，及び発疹 (各 2 例) であった (表 2.5-25 参照).

副作用の種類は，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験でおおむね同様であり，特定の副作用の発現率に関して，注目すべき群間差は認められなかった．また，併合したいずれかの投与群で 2 例以上の日本人被験者で報告された副作用はなかった (2.7.4.2.1.1.3.4 項参照).

CREDIBLE-CR 試験における副作用の発現率は，BAT 群と比較してセフィデロコル群で低かった [セフィデロコル群 14.9% (15/101 例)，BAT 群 22.4% (11/49 例)]．各事象の副作用発現率は低く，いずれかの投与群において 3 例以上で報告された副作用はセフィデロコル群の ALT 増加及び AST 増加 (各 3 例)，並びに BAT 群の急性腎不全 (4 例) のみであった (2.7.4.2.1.1.3.1 項参照)．肝機能に関連した事象については，2.7.4.2.1.5.2.4 項で考察した．

APEKS-cUTI 試験における副作用の発現率は IPM/CS 群よりもセフィデロコル群で低かった [セフィデロコル群 9.0% (27/300 例)，IPM/CS 群 11.5% (17/148 例)]．各事象の副作用発現率は低く，いずれかの投与群で 3 例以上報告された副作用は，セフィデロコル群では，下痢，γ-GTP 増加，及び悪心のみであり，IPM/CS 群ではクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，下痢，及び頭痛のみであった．クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は，セフィデロコル群 (0.3%) より

も IPM/CS 群 (2.7%) で報告頻度が高かった．その他の点では，特定の副作用における注目すべき群間差は認められなかった (2.7.4.2.1.1.3.2 項参照).

APEKS-NP 試験における副作用の発現率は，セフィデロコル群 9.5% (14/148 例)，メロペネム群 11.3% (17/150 例) であった．各事象の副作用発現率は低く，いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は，下痢のみであった (2.7.4.2.1.1.3.3 項参照).

臨床薬理試験において，副作用の発現率及び種類について，用量依存的な傾向は認められなかった．ほとんどの副作用は軽度であり，回復した (2.7.4.2.1.1.3.5 項参照).

表 2.5-25 セフィデロコル及び対照薬の副作用 (安全性解析対象集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
System Organ Class - Preferred Term	**Cefiderocol N=101 n (%)**	**BAT N=49 n (%)**	**Cefiderocol N=300 n (%)**	**Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)**	**Cefiderocol N=148 n (%)**	**Meropenem N=150 n (%)**	**Cefiderocol N=549 n (%)**	**Comparator N=347 n (%)**
Subjects with any Treatment Related Adverse Events	15 (14.9)	11 (22.4)	27 (9.0)	17 (11.5)	14 (9.5)	17 (11.3)	56 (10.2)	45 (13.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (0.6)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心臓障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 頻脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 耳不快感	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
胃腸障害	4 (4.0)	1 (2.0)	9 (3.0)	5 (3.4)	3 (2.0)	5 (3.3)	16 (2.9)	11 (3.2)
- 下痢	2 (2.0)	0	4 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (3.3)	9 (1.6)	8 (2.3)
- 悪心	0	0	3 (1.0)	1 (0.7)	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 上腹部痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 腹水	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 便秘	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 口内乾燥	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 口内炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 上部消化管出血	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 嘔吐	0	1 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	2 (0.6)
- 口唇浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0)	0	5 (1.7)	0	0	2 (1.3)	7 (1.3)	2 (0.6)
- 末梢性浮腫	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 注入部位疼痛	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 熱感	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 浮腫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 発熱	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 注入部位紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 高熱	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 肝不全	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 肝機能異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 肝細胞損傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (1.3)	6 (4.1)	3 (2.0)	6 (4.0)	9 (1.6)	14 (4.0)
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)	4 (2.7)	0	0	2 (0.4)	4 (1.2)
- 口腔カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- カンジダ尿	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 敗血症	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 真菌感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 敗血症性ショック	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 全身性カンジダ	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 腟感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 真菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- シュードモナス感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- カンジダ感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
臨床検査	8 (7.9)	2 (4.1)	5 (1.7)	2 (1.4)	4 (2.7)	4 (2.7)	17 (3.1)	8 (2.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (1.1)	1 (0.3)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	6 (1.1)	1 (0.3)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n (%)	All Studies Cefiderocol N=549 n (%)	All Studies Comparator N=347 n (%)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.3)
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 肝機能検査値上昇	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 血圧上昇	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.9)
- 血中クレアチン増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 低カリウム血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 代謝性アシドーシス	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 筋肉痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	4 (2.7)	3 (2.0)	0	5 (0.9)	5 (1.4)
- 味覚異常	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 浮動性めまい	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 頭痛	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	3 (0.9)
- 錯感覚	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
精神障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	0	5 (10.2)	0	0	0	0	0	5 (1.4)
- 腎障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 急性腎障害	0	4 (8.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 胸水	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 喘息	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 呼吸停止	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	7 (1.3)	1 (0.3)
- 発疹	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 薬疹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 手掌紅斑	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- そう痒症	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
血管障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 高血圧	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

BAT = best available therapy

Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

出典: 2.7.4.2.1.1.3.4 項, 表 2.7.4-21

2.5.5.6 死亡

臨床薬理試験では，死亡は認められなかった (2.7.4.2.1.2 項参照).

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験のセフィデロコル群全体で 3 例以上の被験者で発現した死亡に至った有害事象は，敗血症性ショック，肺炎，心停止，多臓器機能不全症候群，敗血症，心肺停止であった．対照薬群全体で 3 例以上の被験者で発現した死亡に至った有害事象は，心停止，多臓器機能不全症候群，脳浮腫，敗血症性ショック，心不全，呼吸不全であった．これらのうち，治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された事象で 2 例以上発現したものは，いずれの投与群にもなかった (2.7.4.2.1.2.4 項参照).

日本人被験者における死亡に至った有害事象は，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-cUTI 試験では認められなかった．APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で高度で重篤な腸管虚血，メロペネム群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) でいずれも高度で重篤な播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が認められた．セフィデロコル群の 1 例は治験薬との関連なしと判断された (2.7.4.2.1.2 項参照).

CREDIBLE-CR 試験では，死亡に至った重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 33.7% (34/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例) であった．セフィデロコル群では，治験責任 (分担) 医師及び治験依頼者により治験薬との関連ありと判断された死亡例はなかった．BAT 群では，1 例 (被験者 ID : [redacted]) が，治験薬 (コリスチン及びホスホマイシン) との関連ありと判断された重篤な有害事象 (代謝性アシドーシス，呼吸停止，及び急性腎不全) のため死亡した.

全被験者 (感染部位全体) の全死因死亡率は, Day 14 ではセフィデロコル群 18.8% (19/101 例), BAT 群 12.2% (6/49 例)，Day 28 ではセフィデロコル群 24.8% (25/101 例)，BAT 群 18.4% (9/49 例)，EOS 来院時ではセフィデロコル群 29.7% (30/101 例)，BAT 群 18.4% (9/49 例) であり，いずれの時点でもセフィデロコル群の全死因死亡率は BAT 群より高かった. EOS は被験者ごとに期間が異なるため，固定された時点として Day 49 時点での全死因死亡率も評価した．Day 49 時点での全被験者 (感染部位全体) の全死因死亡率は，セフィデロコル群 33.7% (34/101 例)，BAT 群 20.4% (10/49 例) であった.

感染部位別では，HAP/VAP/HCAP 被験者及び BSI/sepsis 被験者の各時点における全死因死亡率は，いずれも BAT 群に比べてセフィデロコル群で高かったが，cUTI 被験者の各時点における全死因死亡率は，セフィデロコル群に比べて BAT 群で高かった．投与群間における全死因死亡率の不均衡は, 主に HAP/VAP/HCAP 被験者におけるセフィデロコル群の死亡率が高いことに起因するものであったが, BSI/sepsis 被験者でも死亡率の差がみられた (2.7.4.2.1.2.1 項, 表 2.7.4-23 参照).

効果安全性評価委員会 (Data Safety Monitoring Board，DSMB) において，定期的かつ個々の症例の死亡時ごとに非盲検下で有効性及び安全性に関する被験者情報が検討されたが，セフィデロコルによる副作用に起因する死亡はなく, 試験実施に変更は不要であると結論付けた. DSMB は，死亡評価のあらゆる段階で，感染症の重症度と併存疾患の分布が群間で異なったことにより，死亡の発生頻度に群間で偏りが出たと判断した.

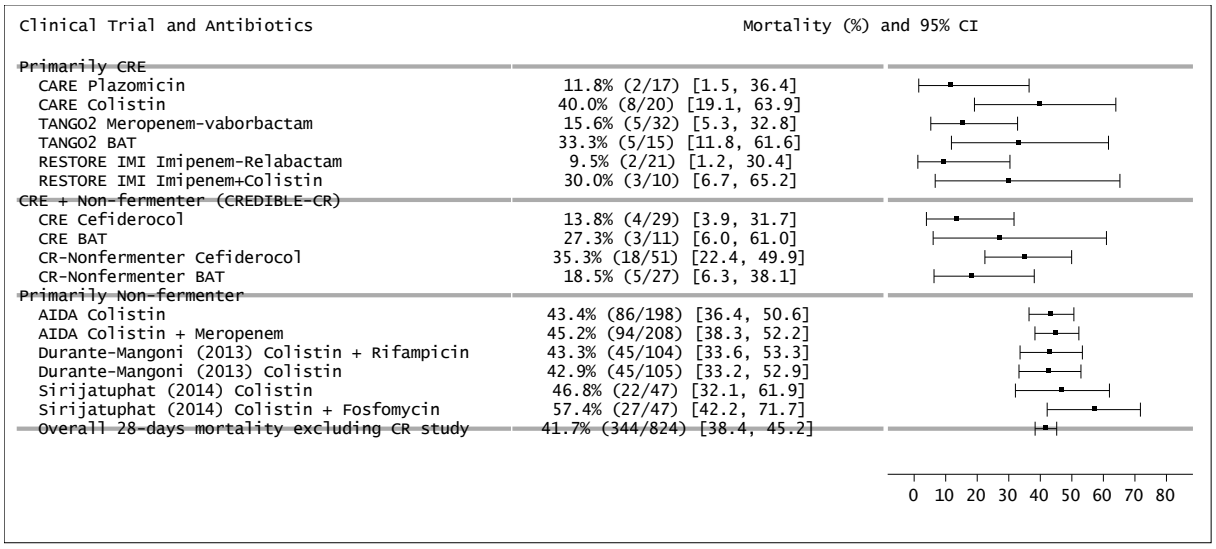
また，CREDIBLE-CR 試験は非盲検試験であるため，投与群を盲検化した資料に基づいて外部の独立盲検下判定委員会 (Blinded Adjudication Committee) にて 43 例全ての死亡 (セフィデロコル群 34 例，BAT 群 9 例) を評価し，死亡例を分類することによって死因の解析を行った．盲検化された情報に基づいて各被験者のデータを検討し，カテゴリー1「本治験の対象疾患であるグラム陰性菌感染症と関連しない死亡」，あるいはカテゴリー2「本治験の対象疾患であるグラム陰性菌感染症に直接関連した死亡」のいずれであるかを判定した結果，カテゴリー1 に分類された症例は，セフィデロコル群 16 例，BAT 群 4 例であり，カテゴリー1 [セフィデロコル群 47.1% (16/34 例)，BAT 群 44.4% (4/9 例)] とカテゴリー2 [セフィデロコル群 52.9% (18/34 例)，BAT 群 55.6% (5/9 例)] の死亡について，セフィデロコル群と BAT 群の死亡率の差はそれぞれ同程度であった．以上の評価より，いずれの群でも，約半数は原疾患と関連しない死亡 (合併症によるもの) であることが示唆された．独立盲検下判定委員会はこの評価に加えて，本治験で報告された 43 例の死亡を全て個々に評価し，治験薬と関連のある有害事象による死亡はないと結論付けた．

さらに，死亡率の差の原因を探索するため，細菌感染症の予後に影響を与え得る様々な背景因子を説明変数に含めたロジスティック回帰分析を実施した結果，投与群間でみられた全死因死亡率の差の原因を説明する単一要因は特定されなかった．また，細菌性感染症の治療効果に影響を与える要因として，上記因子の他にレスキュー治療の影響が考えられた．レスキュー治療を受けた被験者の割合は，BAT 群はセフィデロコル群よりも約 10%高く [セフィデロコル群 12.9% (13/101 例)，BAT 群 22.4% (11/49 例)]，BAT 群の被験者はセフィデロコル群よりもより早期にレスキュー治療を受けており，頻度も高かった．このことは，当該試験が非盲検試験であったため，被験者評価及び後レスキュー治療に両投与群間で差が生じ，予後に影響を与えたことを示している可能性があると考えられた．

死亡リスク因子 (*Acinetobacter* spp. による感染症，無作為割付け時点又は割付け 1 ヵ月以内のショックの発現，ICU への入室，又は非常に重症なため治療の有無にかかわらず生存の可能性が低いと DSMB で判断された症例) についてベースラインで不均衡がみられたことから，セフィデロコル群の被験者の方がより重症度が高く，このことが本治験での死亡率の差に寄与した可能性があると考えられた (詳細は 2.7.4.2.1.2.1 項参照).

CREDIBLE-CR 試験における死亡率を，同種の感染症を対象に実施された複数の前向き臨床試験と比較した (図 2.5-4). 主にブドウ糖非発酵病原菌を組み入れた試験は，CREDIBLE-CR 試験と最もよく似ているため，そのような試験と CREDIBLE-CR 試験を比較することにより最も意味のある情報が得られると考えられる．*A. baumannii* 感染症 (主に VAP 及び BSI) の患者を組み入れたのは，AIDA 試験，Durante-Mangoni 試験及び Sirijatuphat 試験であり，小規模な CARE 試験，TANGO II 試験及び RESTORE IMI-1 試験では，CRE 感染症のみを組み入れるという点が異なっていた．これらのデータから，CREDIBLE-CR 試験のブドウ糖非発酵病原菌における死亡率は，セフィデロコル群では他の試験と同程度であるが，BAT 群では，他試験よりも低いことが判明した．また CREDIBLE-CR 試験の CRE における死亡率は，セフィデロコル群は他の新薬と同程度であり，BAT 群も他試験の BAT 群又はコリスチン群と同程度であった．

図 2.5-4　CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) と，特定の病原菌を対象にした他の臨床試験との死亡率の比較



BAT = best available therapy; CI = confidence interval; CR = carbapenem-resistant; CRE = carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

CREDIBLE-CR 試験の CR Nonfementer には，CRE とブドウ糖非発酵病原菌の重複感染症例も含む.

出典: CARE study – McKinnell et al, 2017 [57]; TANGO2 (TANGO II) study – Wunderink et al, 2018 [58]; RESTORE IMI-1 study – Motsch et al, 2018 [59]; AIDA study - Paul et al 2018 [60]; Durante-Mangoni et al, 2013 [61]; Sirijatuphat et al, 2014 [62]

2:1 で無作為割付けを行う小規模試験では，死亡に影響を及ぼす全てのリスク因子について層別化を行うことは不可能である．各被験者の複雑性，併存症状，異なる感染部位及び原因菌，治療への反応などの様々な要因が感染症と死亡の関係を評価する上で重要な役割を果たしている．これらの詳細を示すため，全ての被験者について，死亡の転帰だけではなく，症例の記述及び症例経過表を示した (CREDIBLE-CR 試験 CSR，14.3.3 項参照).

APEKS-cUTI 試験では，セフィデロコル群の 1 例が心肺停止のために死亡し，これは治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断された (2.7.4.2.1.2.2 項参照).

APEKS-NP 試験では，死亡に至った重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群 26.4% (39/148 例)，メロペネム群 23.3% (35/150 例) であり，両投与群間で同程度であった．治験薬との関連ありと判断された死亡に至った有害事象は，全体で 3 例 (セフィデロコル群の 1 例及びメロペネム群の 2 例) に発現した．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は，重篤な敗血症が発現し，死亡に至った．この事象は治験薬の最終投与 24 日後に発現した．本被験者では治験薬投与後に多剤耐性菌による HAP が再発したため, HAP の再発は治験薬 (セフィデロコル) と関連ありと判断された．メロペネム群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は，重篤なシュードモナス感染が発現し，治験薬との関連ありと判断された．また，メロペネム群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は，重篤な播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が発現し，いずれも治験薬又はリネゾリドと関連ありと判断され，被験者の死亡に至った．その他の被験者の死亡は，いずれの投与群でも，治験責任 (分担) 医師又は治験依頼者により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった (2.7.4.2.1.2.3 項参照). *Acinetobacter* spp. 感染症の有無別の EOS 来院時の全死

因死亡率は，*Acinetobacter* spp. 感染被験者ではセフィデロコル群 36.0% (9/25 例)，メロペネム群 33.3% (9/27 例) で，*Acinetobacter* spp. 以外の感染被験者ではセフィデロコル群 25.0% (30/120 例)，メロペネム群 20.5% (25/122 例) であり，いずれの投与群でも，*Acinetobacter* spp. 以外の感染被験者よりも *Acinetobacter* spp. 感染被験者で死亡率が高く，また，両投与群間の死亡率の不均衡は認められなかった (2.7.4.2.1.2.3 項，表 2.7.4-35 参照)．なお，*Acinetobacter* spp. 感染被験者のベースライン特性は，例数が少なく厳密な比較はできないものの，ショックの発現や ICU への入院などの因子に偏りは認められなかった (2.7.4.2.1.2.3 項，表 2.7.4-36 参照).

2.5.5.7　　重篤な有害事象

臨床薬理試験では，重篤な有害事象の報告はなかった．CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験の 3 試験のセフィデロコル群全体で 3 例以上報告された重篤な有害事象は，敗血症性ショック (16 例)，肺炎 (12 例)，心停止 (11 例)，急性呼吸不全 (7 例)，敗血症及び多臓器機能不全症候群 (6 例)，誤嚥性肺炎 (5 例)，菌血症，心肺停止，呼吸不全，急性腎障害及び発熱 (4 例)，尿路感染，心不全，肺動脈血栓症，肝機能検査異常及び肝機能検査値上昇 (3 例) であった．対照薬群全体で 3 例以上の被験者で報告された重篤な有害事象は，敗血症性ショック及び心停止 (7 例)，急性腎障害及び多臓器機能不全症候群 (6 例)，脳浮腫及び肝酵素上昇 (5 例), 肺炎及び心不全 (4 例), 呼吸不全, 肺動脈血栓症及び肝機能検査異常 (3 例) であった．3 試験のセフィデロコル群全体で 2 例以上の被験者で報告された重篤な副作用は，トランスアミナーゼ上昇 (2 例) のみであり，対照薬群全体で 2 例以上の被験者で報告された重篤な副作用は，急性腎障害 (2 例) のみであった (2.7.4.2.1.3.4 項参照).

日本人被験者における重篤な有害事象は, CREDIBLE-CR 試験では認められなかった. APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群の 1 例 [9.1% (1/11 例)] で尿管結石症, IPM/CS 群の 1 例 [25.0% (1/4 例)] で前立腺膿瘍が認められたが, いずれも治験薬との関連なしと判断された．APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群の 1 例 (50.0%, 1/2 例) で腸管虚血, メロペネム群で 1 例 [14.3% (1/7 例)] に播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が認められた．このうちメロペネム群で発現した播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群以外は，治験薬との関連なしと判断された (2.7.4.2.1.3.4 項参照).

CREDIBLE-CR 試験における重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 49.5% (50/101 例)，BAT 群で 46.9% (23/49 例) で同程度であった．いずれかの投与群で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は，敗血症性ショック [セフィデロコル群 11.9% (12/101 例)，BAT 群 12.2% (6/49 例). 以下同順], 肺炎 [5.0% (5/101 例), 2.0% (1/49 例)], 心停止 [4.0% (4/101 例), 4.1% (2/49 例)], 急性腎障害，肝機能検査異常 [いずれも 3.0% (3/101 例)，4.1% (2/49 例)]，敗血症，菌血症，発熱 [いずれも 3.0% (3/101 例)，0% (0/49 例)]，多臓器機能不全症候群 [2.0% (2/101 例)，4.1% (2/49 例)] であった. 重篤な副作用は, セフィデロコル群の 1 例 (トランスアミナーゼ上昇) 及び BAT 群の 5 例 (てんかん重積状態，アナフィラキシー反応，急性腎障害，敗血症性ショックが各 1 例, 代謝性アシドーシス, 呼吸停止, 及び急性腎障害が 1 例) に発現した (2.7.4.2.1.3.1 項参照).

APEKS-cUTI 試験における重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群 4.7% (14/300 例)，IPM/CS 群 8.1% (12/148 例) であった．いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事

象はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎であり，セフィデロコル群で 0.3% (1/300 例)，IPM/CS 群で 1.4% (2/148 例) に発現した．このうち両投与群各 1 例は治験薬と関連ありと判断されたが，セフィデロコル群の 1 例は治験薬の処置なしに転帰は回復，IPM/CS 群の 1 例は治験薬の処置は不明であったものの転帰は回復であった．これら 2 例以外に重篤な副作用は報告されなかった (2.7.4.2.1.3.2 項参照).

APEKS-NP 試験における重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群では 36.5% (54/148 例)，メロペネム群では 30.0% (45/150 例) であった．いずれかの投与群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は，心停止 [セフィデロコル群 4.7% (7/148 例)，メロペネム群 3.3% (5/150 例)．以下同順]，肺炎 [4.1% (6/148 例)，2.0% (3/150 例)]，急性呼吸不全 [4.1% (6/148 例)，0.7% (1/150 例]，多臓器機能不全症候群 [2.7% (4/148 例)，2.7% (4/150 例)]，敗血症性ショック [2.7% (4/148 例)，0.7% (1/150 例)]，肺動脈血栓症 [2.0% (3/148 例)，2.0% (3/150 例)]，敗血症，誤嚥性肺炎，心肺停止 [各事象で 2.0% (3/148 例)，1.3% (2/150 例)]，心不全，呼吸不全 [各事象で 1.4% (2/148 例)，2.0% (3/150 例)]，脳浮腫，肝酵素上昇 [各事象で 0.7% (1/148 例)，3.3% (5/150 例)]，及び急性腎障害 [0.7% (1/148 例)，2.0% (3/150 例)] であった．いずれの投与群でも，発現率が 5%以上の重篤な有害事象は認められなかった．重篤な副作用は，セフィデロコル群では 2.0% (3/148 例，ALT 増加及び AST 増加，急性呼吸不全，胸水及び敗血症，トランスアミナーゼ上昇が各 1 例)，メロペネム群では 3.3% (5/150 例，肝酵素上昇，全身性カンジダ，シュードモナス感染，AST 増加，播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が各 1 例) に認められた (2.7.4.2.1.3.3 項参照).

2.5.5.8 治験薬の投与中止に至った有害事象

セフィデロコル投与を受けた被験者のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は，CREDIBLE-CR 試験で 10 例，APEKS-cUTI 試験で 5 例，APEKS-NP 試験で 12 例，臨床薬理試験で 6 例であった (2.7.4.2.1.4 項参照)．全体として，有害事象による中止の件数は少なく，セフィデロコル群と対照薬群でおおむね同程度であった．

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-cUTI 試験の日本人被験者では，中止に至った有害事象は認められなかった．APEKS-NP 試験では，メロペネム群で播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が 1 例に認められた．播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群は治験薬との関連ありと判断され，転帰は死亡であった (2.7.4.2.1.4.1.4 項参照).

CREDIBLE-CR 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 9.9% (10/101 例)，BAT 群で 6.1% (3/49 例) であった．いずれかの投与群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は敗血症性ショックで，セフィデロコル群のみで 4 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された (2.7.4.2.1.4.1.1 項参照).

APEKS-cUTI 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 1.7% (5/300 例)，IPM/CS 群で 2.0% (3/148 例) であった．いずれかの投与群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象はなかった (2.7.4.2.1.4.1.2 項参照).

APEKS-NP 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 8.1% (12/148 例)，メロペネム群で 9.3% (14/150 例) であった．いずれかの投与群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は，ALT 増加 (2 例，いずれもセフィデロコル群) 及び肝酵素

上昇 (5 例，いずれもメロペネム群) であった．中止に至った有害事象のうち，セフィデロコル群の 2 例 (ALT 増加が 1 例，ALT 増加，AST 増加及び肝不全が 1 例)，及びメロペネム群の 2 例 (肝酵素上昇が 1 例，播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が 1 例) が治験薬と関連ありと判断された．このうちメロペネム群の肝酵素上昇の 1 例は赤血球輸血とも関連ありと判断された．播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群の 1 例は，いずれもリネゾリドとも関連ありと判断された (2.7.4.2.1.4.1.3 項参照).

2.5.5.9 注目すべき有害事象

2.5.5.9.1 クロストリジオイデス・ディフィシル関連及び下痢

クロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢 (偽膜性大腸炎として報告される場合もある) は，抗菌薬に共通のリスクである．CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のいずれにおいても，セフィデロコル投与に伴うクロストリジオイデス・ディフィシル関連の有害事象の発現率は低かった (2.7.4.2.1.5.2.1 項参照).

クロストリジオイデス･ディフィシル関連の有害事象として, MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「偽膜性大腸炎」の狭域に該当する事象の発現例数は，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のセフィデロコル群では，クロストリジウム・ディフィシレ感染が 5 例，クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎が 2 例，及び偽膜性大腸炎が 1 例であり，対照群では，クロストリジウム･ディフィシレ感染が 3 例，クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎が 5 例，及び偽膜性大腸炎が 1 例であった. セフィデロコル群では，重篤と判断されたのは APEKS-cUTI 試験で認められたクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の 1 例のみであり，その他の事象は全て非重篤であった．重篤例を含めて 8 例中 4 例が本剤との関連ありと判断された (2.7.4.2.1.5.2.1 項参照)．また，下痢は，併合解析においてセフィデロコル群の 5%を超える被験者で報告された有害事象であったが，発現率は対照薬群と同程度であった (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照).

クロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢は，抗菌薬に共通の副作用として認識されている．これは，多くの地域において高頻度で報告される院内感染症でもある．二次的なクロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢のリスクを低下させるために，可能であれば狭域抗生物質を用いることが望ましい [63]．対照群と比較して発現率や重症度で大きな差は認められなかったものの，重篤例を含め本剤との関連ありと判断された事象が集積されていること，偽膜性大腸炎，クロストリジオイデス・ディフィシル関連下痢は，抗生物質の使用に伴い予期される事象であること，下痢等の症状がみられた際には投薬中止を考慮する等の適切な処置が必要であり，重大な転帰に至る可能性もある事象であることから，偽膜性大腸炎は，医薬品リスク管理計画 (RMP) においてセフィデロコルの投与に伴う重要な特定されたリスクとし，添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する．

2.5.5.9.2 過敏症

その他の β-ラクタム系抗生物質と同様に，セフィデロコル投与に伴い過敏症が発現するおそれがある. CREDIBLE-CR 試験, APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験における SMQ「過敏症」

(狭域) 全体の有害事象発現率は，いずれの試験でもセフィデロコル群と対照薬群で同程度であった．また，最も高頻度に報告された事象は発疹であったが，発現率は対照薬群と比較して大きな違いはみられなかった．セフィデロコル群では，重篤なショックが CREDIBLE-CR 試験で 1 例に認められたが，SMQ「過敏症」の狭域に該当する事象として取り上げられたものの，全身状態の悪化によるものであり，本剤への過敏症によるショックとは考えられず，本剤との関連なしと判断された．その他の事象は全て非重篤であった (2.7.4.2.1.5.2.2 項参照).

過敏症反応 (ショック，アナフィラキシー等) は，RMP において，セフィデロコルの投与に伴う重要な特定されたリスクとした.

セフィデロコルと関連ありと判断された重篤なショックやアナフィラキシー等は報告されていないが，セフィデロコルと関連ありと判断された非重篤な過敏症反応は報告されている．また，セファロスポリン系抗生物質をはじめ，過敏症反応は抗生物質に共通のリスクである．以上のことから，本剤投与によりショック，アナフィラキシー等の過敏症反応が起こる可能性があるため，添付文書の「禁忌」,「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起する.

2.5.5.9.3 痙攣発作及びてんかん

セファロスポリン系抗生物質及びその他の β-ラクタム系抗生物質の使用に伴う痙攣発作が報告されている [64]. β-ラクタム系抗生物質の神経作用の機序には，γ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体が関与しており，これは β-ラクタム構造と GABA が類似しているためである．セフィデロコルの非臨床試験において痙攣が認められたが，このときの薬物曝露量はヒトの曝露の 12.7 倍であった (2.5.5.1 項参照).

SMQ「痙攣」の狭域に該当する有害事象の発現例数は，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のいずれの試験でも少なく，発現率は対照薬群と同程度であった. セフィデロコル群では重篤なてんかん重積状態が APEKS-NP 試験の 1 例で認められたが，本剤との関連なしと判断された．その他の事象は全て非重篤であった (2.7.4.2.1.5.2.3 項参照).

セフィデロコル群で治験薬との関連ありと判断された事象はなく，非臨床試験からも十分な安全域が示されている (2.4.4.2 項参照) ことから，痙攣発作及びてんかんに関するリスクは低いと考えられる．しかし，セファロスポリン系抗生物質は痙攣誘発のリスクを有しており，臨床試験でも関連事象が認められていること，痙攣発作が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることから，RMP において痙攣発作をセフィデロコルの重要な特定されたリスクとし，添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項において注意喚起する.

2.5.5.9.4 肝機能関連の事象

セファロスポリン系抗生物質は肝機能に影響を及ぼすと報告されている [65]. SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」の広域に該当する有害事象の発現率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群が高かったが，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では対照薬群と同程度であった.

CREDIBLE-CR 試験において, SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」(広域) 全体では, 有害事象の発現率はセフィデロコル群 29.7% (30/101 例), BAT 群 14.3% (7/49 例) で, セフィデロコル群の方が高かった. 最も多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は, AST 増加 [セフィデロコル群 7.9% (8/101 例), BAT 群 2.0% (1/49 例), 以下同順], ALT 増加 [6.9% (7/101 例), 0% (0/49 例)] で, セフィデロコル群の発現率が高かった. その他の事象については, 生化学検査及び凝固検査を含めて肝障害関連の有害事象の発現率に投与群間で顕著な差は認められなかった. いずれかの投与群で 2 例以上発現した重篤な有害事象は, 肝機能検査異常 [3.0% (3/101 例), 4.1% (2/49 例)] のみであった. 重篤な副作用は, セフィデロコル群の 1 例のトランスアミナーゼ上昇のみであった. Hy's law [66] 又は薬剤誘発性肝障害に関する基準に該当する被験者は認められなかった.

APEKS-cUTI 試験において, SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」全体では, 有害事象の発現率はセフィデロコル群 3.0% (9/300 例), IPM/CS 群 2.7% (4/148) 例であった. いずれかの投与群で, 5%以上みられた事象はなかった. 最も多く認められた有害事象は, γ-GTP 増加 [セフィデロコル群 1.7% (5/300 例), IPM/CS 群 0.7% (1/148 例)] であった. これらのほとんどは治験薬との関連ありと判断された [セフィデロコル群 1.3% (4/300 例), IPM/CS 群 0.7% (1/148 例)] が, いずれの投与群でも重篤な有害事象は認められなかった. Hy's law 又は薬剤誘発性肝障害に関する基準に該当する被験者は認められなかった.

APEKS-NP 試験において, SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」全体では, 有害事象の発現率はセフィデロコル群 21.6% (32/148 例), メロペネム群 26.7% (40/150 例) であった. 最も多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は, AST 増加 [セフィデロコル群 6.8% (10/148 例), メロペネム群 4.0% (6/150 例), 以下同順], ALT 増加 [6.1% (9/148 例), 4.0% (6/150 例)], 肝酵素増加 [2.7% (4/148 例), 6.7% (10/150 例)], 低アルブミン血症 [3.4% (5/148 例), 5.3% (8/150 例)] であった. 生化学検査及び凝固検査を含めて肝臓関連の有害事象の発現には, 投与群間で顕著な差は認められなかった. いずれかの投与群で 2 例以上発現した重篤な有害事象は, 肝機能検査値上昇 [1.4% (2/148 例), 0% (0/150 例)], 肝酵素上昇 [0.7% (1/148 例), 3.3% (5/150 例)] であった. 重篤な副作用は, セフィデロコル群でトランスアミナーゼ上昇が 1 例, ALT 増加及び AST 増加が 1 例, メロペネム群で AST 増加が 1 例, 肝酵素上昇が 1 例報告された. Hy's law 又は薬剤誘発性肝障害に関する基準に該当する被験者は認められなかった (2.7.4.2.1.5.2.4 項参照).

以上の結果から, 肝酵素の変化は概して軽度又は中等度であり, いずれもセフィデロコル投与を継続あるいは中止により回復に至った. 大多数の症例では, 被験者の基礎的な病歴又は併用薬の使用が認められたことから, 別の原因も示唆された. また, Hy's law 又は薬剤誘発性肝障害の基準に該当する症例は認められなかった. しかし, セフィデロコル群で肝機能障害に関連する重篤な副作用が報告されており, 肝機能障害は, 適切な処置が行われず重症化した場合, 重大な転帰に至る可能性があることから, RMP において肝機能障害をセフィデロコルの重要な特定されたリスクとし, 添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する. また, その他のセファロスポリン系抗生物質と同様に, セフィデロコル投与中に可逆性の肝酵素上昇が発現する可能性を否定することはできないことから, 添付文書の「その他の副作用」の項にて注意喚起

する.

2.5.5.9.5 骨髄抑制

β-ラクタム系抗生物質の使用に伴う骨髄抑制が報告されている [67]. SMQ「造血障害による血球減少症」の広域に該当する有害事象の発現率は，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のいずれの試験でもセフィデロコル群と対照薬群で同程度であった．骨髄抑制の有害事象は報告されなかった．また，骨髄抑制を示唆する臨床検査値に特定の傾向は認められなかった.

いずれかの試験のセフィデロコル群で 3 例以上で報告された骨髄抑制を示唆する有害事象は，貧血及び血小板減少症のみであった [貧血：CREDIBLE-CR 試験におけるセフィデロコル群の 8/101 例 (7.9%)，BAT 群の 2/49 例 (4.1%)，APEKS-NP 試験におけるセフィデロコル群の 12/148 例 (8.1%)，メロペネム群 12/150 例 (8.0%)，血小板減少症 : CREDIBLE-CR 試験におけるセフィデロコル群の 6/101 例 (5.9%)，BAT 群 4/49 例 (8.2%)]. セフィデロコル群での重篤な有害事象は，CREDIBLE-CR 試験の発熱性好中球減少症，APEKS-cUTI 試験の貧血，APEKS-NP 試験の血小板減少症の各 1 例であった．いずれの試験においても，セフィデロコル群で重篤かつ治験薬との関連ありと判断された事象はなかった (2.7.4.2.1.5.2.5 項参照).

以上の結果から，セフィデロコル群で骨髄抑制を示唆する有害事象の発現率は低いものの，β-ラクタム系抗生物質では骨髄抑制が報告されていることに加え，好中球減少症については，CREDIBLE-CR 試験で重篤な発熱性好中球減少症が認められており，海外市販後でも重篤な好中球減少症が認められている (2.7.4.7 項参照). これらを踏まえ，RMP において好中球減少症をセフィデロコルの重要な特定されたリスクとし，添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する.

2.5.5.9.6 鉄ホメオスタシス

セフィデロコルはカテコール基を有し，これが遊離鉄と錯体を形成することでグラム陰性菌への輸送を促進する．そのため，探索的な安全性評価項目として，鉄ホメオスタシスに関連する臨床検査値を調査した.

いずれかの試験のセフィデロコル群において 3 例以上で報告された鉄ホメオスタシスへの影響を示唆する有害事象は，貧血及び鉄欠乏性貧血のみであった [貧血 : CREDIBLE-CR 試験におけるセフィデロコル群の 8/101 例 (7.9%)，BAT 群の 2/49 例 (4.1%) ，APEKS-NP 試験におけるセフィデロコル群の 12/148 例 (8.1%)，メロペネム群 12/150 例 (8.0%)，鉄欠乏性貧血 : APEKS-NP 試験におけるセフィデロコル群の 3/148 例 (2.0%)，メロペネム群 0/150 例 (0%)]. いずれの試験においても，セフィデロコル群で重篤かつ治験薬との関連ありと判断された事象はなかった．また，いずれの試験でも鉄ホメオスタシスに関連する臨床検査値の推移において，投与群間で明らかな差が認められなかった (2.7.4.2.1.5.2.6 項参照).

以上の結果から，鉄輸送に関連したセフィデロコルの作用機序によって，安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられる.

2.5.5.10 サブグループにおける有害事象

併合データセットを用いて，年齢 (< 65 歳，≥ 65～< 75 歳，≥ 75～< 85 歳，≥ 85 歳)，性別 (男性，女性)，人種 (白人，黒人/アフリカ系米国人，アジア人，ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民，その他)，地域 [北米，南米，欧州，アジア太平洋 (日本人及びその他)]，感染症の種類 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，cUTI)，及び腎機能障害の重症度 (CrCL ≥ 120 mL/min，> 80～< 120 mL/min，> 50～≤ 80 mL/min，≥ 30～≤ 50 mL/min，< 30 mL/min) に基づくサブグループ別の有害事象を分析した．2.7.4.5.1 項に示すように，年齢又は性別がセフィデロコルの安全性に臨床的に重要な影響を及ぼすというエビデンスは得られなかった．ほとんどの人種及び地域サブグループは例数が少なかったため，セフィデロコルの安全性に及ぼす人種及び地域の影響についての結論は，限定的なものである．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における，白人とアジア人の有害事象の発現率は同程度であった．一方で，APEKS-cUTI 試験では白人と比較してアジア人で有害事象の発現率が高かったが，対照薬群でも同様の傾向がみられた．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における，欧州とアジア太平洋の被験者での有害事象の発現率は同程度であった．一方で，APEKS-cUTI 試験では欧州と比較してアジア太平洋の被験者で有害事象の発現率が高かったが，対照薬群でも同様の傾向がみられた．有害事象の報告頻度は cUTI 被験者に比べて HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis 被験者で高く，これは感染症の種類による重症度の差を反映していると考えられた．腎機能障害の程度に応じて用法用量を調節することで，腎機能障害の重症度がセフィデロコルの安全性に臨床的に重要な影響を及ぼすというエビデンスは得られなかった (2.7.4.5.1 項参照).

R2113 試験の結果を考慮すると，軽度腎機能障害患者におけるセフィデロコル用量調節は不要である (2.7.2.2.3.1 項参照)．中等度又は高度腎機能障害患者及び ESRD 患者，又は血液透析を受けている患者では，用量及び/又は投与頻度の調節が必要である．さらに，腎機能亢進患者 (CrCL ≥ 120 mL/min) でも，投与間隔を短縮することにより用法用量を調節することとした．

2.7.2.2.1.3 項に示すように，マスバランス試験 (R2114 試験) から，総放射能の大部分 (98.6%) はセフィデロコルが未変化のまま尿中に排泄され，便中への排泄量は無視できる程度 (総放射能の 2.8%) であることが示された．したがって，セフィデロコルの PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価することを目的とした試験は不要であると考えられた．肝機能障害患者における用量調節は不要である．

2.5.5.11 有害事象を予防，軽減，又は管理する方法

セフィデロコルの各種非臨床試験及び臨床試験成績，並びに類薬の添付文書を参考に，以下の特定の集団に対して本剤を投与する場合の注意，及び特定の有害事象の予防，軽減，管理方法について以下のように考察した．

2.5.5.11.1 妊娠及び授乳

2.5.5.11.1.1 妊婦

これまでに妊婦へのセフィデロコル投与は報告されていない．

非臨床試験では，催奇形性のエビデンスは認められなかった．また，[^{14}C]-標識セフィデロコ

ル由来放射能は，妊娠ラットの胎盤を通過したが，その量は少なかった (2.7.4.5.4.1 項参照)．しかしながら，臨床試験において妊婦への投与経験はないため，妊婦におけるセフィデロコルの潜在的リスクは不明である．したがって，セフィデロコルは，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妊婦に投与することを添付文書上で注意喚起する．

2.5.5.11.1.2 授乳婦

セフィデロコルがヒト母乳中に移行するか否かは不明である．しかし，[thiazole-^{14}C]-セフィデロコルを授乳中のラットに静脈内投与後，[^{14}C]-標識セフィデロコル由来放射能がラット母乳に移行したことから (2.7.4.5.4.2 項参照)，新生児/乳児へのリスクを否定することはできない．また，母乳を摂取した小児又は母乳産生に及ぼすセフィデロコルの影響についての情報は得られていない．したがって，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を添付文書上で注意喚起する．

2.5.5.11.2 過量投与

セフィデロコル群における過量投与は合計 9 件 (CREDIBLE-CR 試験 4 件，APEKS-NP 試験 5 件) で報告されたが，いずれの被験者でも過量投与に関連する有害事象は発現しなかった (過量投与とは，治験実施計画書で割付けられた用量を上回る用量が投与された場合と定義)．

セフィデロコルの過量投与に伴う他覚所見及び自覚症状に関する情報はない．

R2116 試験で，健康成人被験者にセフィデロコル 3 g 及び 4 g (それぞれ臨床用量の 1.5 倍及び 2 倍) を 3 時間の点滴静注として単回投与したところ，C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加したが，安全性パラメータ (心電図，バイタルサイン測定値，臨床検査値，又は TEAE) に用量依存的な異常傾向は認められなかった．

血液透析を要する ESRD 患者を対象にした臨床試験 (R2113 試験) において，セフィデロコルの 62.3%が血液透析により除去された (2.7.4.5.5 項参照)．このことから，セフィデロコルの過量投与時には血液透析により血漿中から除去可能であることについて添付文書上に記載する．

2.5.5.11.3 依存性，反跳現象，及び乱用の可能性

セフィデロコル投与時の離脱症状又は反跳現象の可能性に関する情報は得られていない．β-ラクタム系抗生物質による離脱症状又は反跳現象に関連したクラスエフェクトは明らかになっていない．

セフィデロコルは乱用の可能性に関連すると考えられる中枢神経系関連の受容体に活性を示さない (詳細は 2.7.4.5.6 項参照)．β-ラクタム系抗生物質の乱用又は同薬剤への依存の発現を示唆するクラスエフェクトも明らかになっていない．

このことから，セフィデロコルの離脱症状又は反跳現象，乱用，又は依存性に関して，予期される懸念はないと判断した．

2.5.5.11.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

セフィデロコルは CNS に作用しないため，自動車運転及び機械操作に影響を及ぼさないと予

測される．これまでに実施された非臨床試験及び臨床試験で得られたデータによると，自動車運転及び機械操作に影響を及ぼしたり，被験者の精神機能に何らかの影響を及ぼしたりするような神経学的又は精神学的他覚所見又は自覚症状のエビデンスは得られていない．

2.5.5.12 コンパッショネートユース

生命を脅かす重篤な状態のグラム陰性菌感染症のうち，カルバペネム系やコリスチンを含む既存の抗菌薬では有効性が期待できない，あるいは忍容性の問題により使用できないことが確認され，かつ，臨床試験に参加できない患者に対して，セフィデロコルが必要と判断した担当医は，指定した書式に患者の年齢，体重，推定 CrCL，臨床検査データ，患者の感染診断の簡単な説明，診断日又は発症日等の情報を記載し，この情報を基に提供可否の判断を行った．提供可と判断した場合は，セフィデロコルの推奨する用法用量 (セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注，腎機能に応じて調整) の情報とともに提供した．また，セフィデロコルの投与を受けた患者に重篤な有害事象が発生した場合は，早急に報告することを求めた．その他の情報については，標準化された患者情報の収集は行っていないため，臨床試験と比較して得られるデータが限定的である．

2016 年 4 月より 2021 年 5 月 13 日までに，コンパッショネートユースとして塩野義製薬から提供許可を受け，各国の規制下でセフィデロコルが投与された患者は [redacted] 人日と推定される．

死亡は 43 例報告されたが，いずれもセフィデロコルとの関連なしと判断された．

重篤な有害事象は 66 例で 102 件報告され，このうち 13 例で発現した 15 件が重篤な副作用と判断された．2 例以上報告された重篤な副作用は，急性腎障害 (3 例)，好中球減少症 (2 例) であった．コンパッショネートユースのもとで報告された事象から，新たな安全性上の懸念はみられなかった (2.7.4.6 項参照)．

2.5.5.13 国際的な市販後の使用経験

本剤は，米国で 2018 年 12 月 14 日に適応症「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性尿路感染症治療」にて FDA に新薬承認申請し，2019 年 11 月 14 日に初めて承認され，2020 年 2 月 24 日に上市された．その後，2020 年 3 月 27 日に「グラム陰性菌による院内肺炎治療」の適応追加申請を行い，2020 年 9 月 25 日に承認された．また，欧州では 2019 年 3 月 7 日に感染部位を限定しない適応症として「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」で EMA に医薬品販売承認申請し，2020 年 4 月 23 日に承認された．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．

海外における 2019 年 11 月 14 日 (本剤の国際誕生日) から 2021 年 5 月 13 日までの本剤の市販後投与例は，累積で [redacted] 人日 [コンパッショネートユース以外の Managed Access Program (European Early Access Program，France cATU) を含む] と推定されている．本剤の市販後の副作用として，2 例以上報告された副作用は着色尿，病原体耐性が各 4 例，死亡，急性腎障害，好中球減少症が各 3 例，肝機能検査値上昇，痙攣発作，好酸球増加症，血小板減少症，治療不成功が各 2 例であった．このうち重篤な副作用として報告されたものは死亡，急性腎障害の各 3 例，

好中球減少症，痙攣発作の各 2 例，肝機能検査値上昇の 1 例であった．

米国で上市されてから定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER) は 2 報作成されている (2021 年 8 月 31 日時点) (2.7.4.7 項参照).

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症は，様々な臓器部位で起こる可能性がある．最も頻度が高いのは，肺炎である．また，入院中の患者，人工呼吸器を使用している患者，及び慢性疾患 (嚢胞性線維症や気管支拡張症など) の患者の感染においては多剤耐性菌による可能性が高まる．カルバペネム耐性菌による感染は，尿路感染症，腹腔内感染症，心内膜炎，骨髄炎，髄膜炎，手術部位感染症，褥瘡性潰瘍感染症，及び慢性創傷感染症などとして現れるが，肺炎を含めた全ての感染症は，菌血症及び敗血症性ショックを併発する可能性を有する．

カルバペネム耐性菌による感染症は，病状が重症で，長期入院や合併症により治療費が高額となることに加えて，グラム陰性菌におけるカルバペネム耐性の影響を評価した複数の研究から (菌血症を含めた Enterobacterales 感染症における死亡率を比較した 9 試験の併合解析)，感染症が CRE によって引き起こされた場合，死亡率が 2 倍超になることも報告されている [68].

2.5.6.1.2 現行の治療

カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する最適な治療戦略については，無作為化対照試験から得られた高いエビデンスがないため，コンセンサスが得られていない．海外の 100 件を超える病院を対象とした最近の調査では，回答者のほぼ半数 (54/111，48.6%) が，カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症の治療に関するガイドラインがないと回答し，99%の病院では，有効性を確保し，カルバペネム耐性を予防するために，複数薬剤を用いた治療法 (通常は，コリスチン及びカルバペネム又はアミノグリコシドを含む) が広く使用されているが，その治療法を支持するエビデンスはないと報告されている [69].

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国内で承認された．この薬剤は，ESBL 産生菌や一部のカルバペネム耐性菌には有効であるが，特に海外で分離頻度が高く蔓延が警戒されている NDM 産生菌や KPC 産生菌には効果が不十分であり，カルパペネム耐性 *P. aeruginosa*，*A. baumannii* 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 [70]. 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 [71]. 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 MBL (Ambler クラス B) や OXA (Ambler クラス D) 産生株に対し活性を示さない [72]．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 [71]．また，カルバペネム系抗生物質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，そのような場合，現状では，チゲサイクリンもしくはコリスチンが使用されている．しかし，これらの薬剤には課題が多く，チゲサイクリンは投与時に悪心・嘔吐が高頻度で発現することが知られており [73]，また *P. aeruginosa* に対しては活性を有さない．更に，チゲサイクリンは呼吸器感染症，尿路感染症，敗血症などに対する適応症を有していない．

コリスチンは，チゲサイクリンと異なり，各種感染症に対する適応を取得しており，カルバペネム耐性感染症の治療に用いられる頻度が高い薬剤である．コリスチンは，腎毒性の発現率が高いため使用が中止されていたにもかかわらず，近年はグラム陰性菌におけるカルバペネム耐性の発現が増加しているため，再び臨床で使用されるようになった薬剤である．米国の患者を対象にしたコリスチンに関する 5 年間の後向き研究では，43%の患者で用量依存的な腎機能不全が報告され，5 mg/kg/日以上を必要とする患者ではその発現率が 69%に上昇したとの報告がある [74]．高度敗血症又は敗血症性ショックのためにコリスチンの投与を受けた 70 例についての前向き研究では，急性腎不全の発現率は 44%であったとの報告がある [75]．

さらに，コリスチンの使用増加によって，コリスチン耐性に関する懸念も浮上している．カルバペネム耐性感染症に対するコリスチンの使用増加に伴い，特に欧州において，コリスチン耐性が急速に増加しつつあり，カルバペネム耐性 *K. pneumoniae* の 28%はコリスチンに耐性を示している [76]．また，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌株の間でコリスチン耐性が報告されており，これはコリスチンの使用が増加している地域及び国で急速に発現するおそれがある [76-80]．さらに，2015 年以降，細菌間でより容易にコリスチン耐性を伝達できる伝達性プラスミド介在性コリスチン耐性遺伝子 (mcr1～5) が発見され，これによりコリスチン耐性が蔓延するリスクが高まっている [81]．

このように，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対して，既存の治療薬では十分な効果が期待できないことが現状であり，有効かつ安全性に優れる新たな治療薬の開発が必要とされている．

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　各種感染症での有効性が示された

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，従来の感染部位ごとの効能・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．

以下の PK 及び PK/PD 解析の結果からも，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 $fT_{>MIC}$ 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 減少させるために必要な $fT_{>MIC}$ (PD 目標) は平均で 75%であった.
- 第 1 相試験 (R2111 試験及び R2113 試験)，APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験から得られた血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った結果，患者の PK は感染部位 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis 及び cUTI/AUP) で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，腎機能に基づいて調整した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 97%以上と高かった.

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て実施した.

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 BAT 群と同程度又はそれより高い臨床効果の有効率及び細菌学的効果の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 患者は, 除外基準として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は対象として除かれていたが，その他複数の重篤感染症を含んでおり，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の感染症が含まれていた. これらの原発感染部位別の臨床効果は 2.7.3.3.3.7 項に示す通りであり，いずれの感染部位においても，有効率は 50%以上であった.

cUTI 患者を対象とした APEKS-cUTI 試験では，TOC 時の細菌学的効果と臨床効果との複合エンドポイントの有効率に関して，事前に定められた IPM/CS に対する非劣性の基準を満たした．群間差 (セフィデロコル－IPM/CS) の 95% CI 下限は，事前に定められた－20%及び－15%のマージン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% CI 下限が 0 を上回ったことから, 事前に優越性の仮説を定めていれば, 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，深在性皮膚感染症，感染性心内膜炎，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．これらの多岐にわたる感染部位による感染症患者が本剤のコンパッショネートユースに参加したことは，実臨床での本剤のニーズの高さを支持するものであり，その結果は様々な感染部位による感染症に対する本剤の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，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されていると考える．

2.5.6.2.2　　カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する治療効果が示された

セフィデロコルはカルバペネム耐性を示す種々のグラム陰性菌にも抗菌活性を有する．

カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした無作為化対象試験である CREDIBLE-CR 試験では，各地域の標準治療に従い既存薬を用いた 1，2，又は 3 種類の抗菌薬で構成される最善の治療 (BAT) を対照群とし評価を実施した．

CR Micro-ITT 集団のうち，セフィデロコル群では 82.5% (66/80 例) がセフィデロコル単剤投与だったのに対し，BAT 群で単剤投与は 28.9% (11/38 例) であったにもかかわらず，CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，いずれの時点 (EOT，TOC，及び FU) でも，セフィデロコル群では BAT 群より高い臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率が示された．また，全ての感染部位 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，及び cUTI) において，いずれの時点 (EOT，TOC，及び FU) でも，セフィデロコル群では BAT 群と同程度又はそれより高い臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率が示された (2.5.4.1.3.1 項参照).

さらに，臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント，及び「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイントにおいても，セフィデロコル群は BAT 群と同程度又はそれより高い有効率を示した (2.7.3.2.1.12 項参照).

2.5.1 項に記載したように，カルバペネム耐性グラム陰性菌による細菌感染症を治療できる新たな抗菌薬は，高いアンメットメディカルニーズが存在する．特に，過去 10 年間にカルバペネム耐性を獲得したグラム陰性菌が急速に広まってきている状況にも関わらず，耐性菌に対する有効な新規抗菌薬が開発されていないことから，世界的に喫緊の対応が必要になっている．CREDIBLE-CR 試験の結果は，カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対してセフィデロコルが高い治療効果を有することを示したことから，本剤が新しい治療選択肢として社会的ニーズを満たすことができると考えられる．

2.5.6.2.3　　グラム陰性菌における主要な β-ラクタム系抗生物質耐性機序の全てに対応できる

セフィデロコルは，主に 2 つの点で他の β-ラクタム系抗生物質と異なる．第一に，セフィデロコルは，IMP-1，VIM-2，L1，KPC-3，OXA-23，OXA-24/40，OXA-48，及び NDM-1 のようなカルバペネマーゼを含めて，クラス A～D の 4 種類の β-ラクタマーゼに対して安定である (2.7.2.4.6.3 項参照)．さらに，セフィデロコルは *E. cloacae* の染色体性 AmpC に対しても高度に

安定であり，*P. aeruginosa* 及び *E. cloacae* における染色体性 AmpC の誘導能は低かった (2.7.2.4.6.3 項参照)．さらに，国際的サーベイランス試験由来の臨床分離株のうち，種々のカルバペネマーゼ産生株に対して抗菌活性評価を行ったところ，セフィデロコルは強い in vitro 活性を示し，カルバペネマーゼ産生株のうち 96%以上の株に対し 4 μg/mL 以下の MIC を示した (2.7.2.4.3.4 項参照)．このような β-ラクタマーゼに対する安定性プロファイルにより，セフィデロコルは全てのクラスの様々な β-ラクタマーゼ産生菌に対して強力な抗菌活性を示す．

第二に，セフィデロコルは，3 位側鎖にカテコール基を有するため，鉄イオンとの錯体を形成し，細菌の鉄取り込み機構を利用した特有の菌体細胞内侵入メカニズムにより，β-ラクタム系抗生物質の主要な透過経路であるポーリンチャネル変異のような外膜透過性が低下する耐性メカニズムや，多種多様な抗菌薬に対する主要な耐性要因である多剤排出ポンプの過剰産生を克服することができる．外膜タンパク質欠損株及び薬剤排出ポンプ過剰産生株等を用いた抗菌活性評価において，他の抗菌薬の MIC は親株と比較して上昇したが，セフィデロコルの MIC は変動しないことが示された (2.7.2.4.6.4 項参照)．

このような特徴により，セフィデロコルはほぼ全てのグラム陰性菌に対して強力な抗菌活性を示すと考えられる (2.5.3.6 項参照)．

臨床試験では，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のベースラインの原因菌について，カルバペネマーゼ (メタロ型 β-ラクタマーゼ，NDM，KPC，OXA-48) の産生，ポーリンチャネルの変異，及び ESBL の産生の有無を検査し，これらの耐性機構のある菌を持つ被験者におけるサブグループ解析を行った結果，評価症例数は少ないものの，いずれの耐性機序に対してもセフィデロコル群の有効性が示された (2.7.3.3.3.4 項参照)．

このように，セフィデロコルは，既知の全てのクラスの β-ラクタマーゼに対する安定性が実証されていることに加えて，ポーリンチャネル変異及び薬剤排出ポンプの発現亢進による耐性獲得を克服する新たな細胞取り込み機序を有することから，グラム陰性菌における主要な β-ラクタム系抗生物質耐性機序の全てに対応できる画期的な薬剤である．

2.5.6.2.4　　コリスチン，チゲサイクリン無効例に対する効果が示唆された

カルバペネム系抗生物質に対し耐性を獲得した菌は，他の系統の抗菌薬に対しても耐性を獲得していることが多いことが知られているが [82]，多剤耐性グラム陰性菌感染症の治療薬は選択肢が少なく，国内ではコリスチン又はチゲサイクリンが使用されている．しかし，2.5.6.1.2 項に記載したように，いずれの薬剤もカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対して，十分な効果が期待できないこと，安全性の問題があること，そして耐性化が問題視されていること等の多くの課題がある．海外ではコリスチン耐性菌の出現も報告されており，問題となっている．また，海外での本剤のコンパッショネートユースでは，コリスチン及びチゲサイクリンを含む各系統の抗生物質では有効性が期待できない，あるいは原因菌が耐性であることが判明している場合に限って提供を行ってきた．そのコンパッショネートユースで提供対象となる症例が多く存在していることからも明らかなように，薬剤耐性グラム陰性菌感染症に対して，既存品の治療薬では十分な効果が期待できず，有効かつ安全性に優れる治療の選択肢が存在しないのが現状である．

in vitro 試験において，コリスチン又はチゲサイクリン耐性株に対するセフィデロコルの抗菌活性を評価した．ギリシャの 18 病院の ICU 施設から集めた *A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* において，コリスチン耐性株 (それぞれ 45 及び 91 株) に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，それぞれ 0.5 及び 1 μg/mL であり，いずれもコリスチン感性株 (それぞれ 62 及び 153 株) に対する MIC_{90} と同値であった．チゲサイクリン非感性 *K. pneumoniae* 24 株に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 1 μg/mL であり，チゲサイクリン感株 *K. pneumoniae* 217 株に対する MIC_{90} と同値であった．コリスチン耐性株並びにチゲサイクリン非感性株に対して，セフィデロコルは良好な抗菌活性を示した (2.7.2.4.3.5 項参照)．また，2000～2016 年に世界中の病院から収集されたコリスチン耐性遺伝子 mcr-1 保有株 15 株を含む 74 株のコリスチン耐性株について，セフィデロコルの抗菌活性を評価した結果，コリスチン耐性 Enterobacterales に対するセフィデロコルの MIC_{90} 値は 1 μg/mL であり，良好な抗菌活性を示した．さらに，3 件 (2014 年，2016 年及び 2018 年) の国内サーベイランス試験において収集されたコリスチン耐性株及び 2 件 (2016 年及び 2018 年) の国内サーベイランス試験において収集されたチゲサイクリン耐性株を対象に感受性解析を実施した (2.7.2.4.3.3 項参照)．コリスチン耐性株を対象とした解析においては，981 株の Enterobacterales，149 株の *S. maltophilia* に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，いずれも 0.125 μg/mL であり，*Acinetobacter* spp. に対しては，セフィデロコルは 0.25 μg/mL 以下の濃度で 7 株全ての発育を阻止した．チゲサイクリン耐性株を対象とした解析においては，659 株の Enterobacterales，60 株の *S. maltophilia* 及び 18 株の *Acinetobacter* spp. に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，それぞれ 0.125，0.125，0.5 μg/mL であった．これらの結果は，セフィデロコルが，コリスチン耐性株及びチゲサイクリン耐性株に対しても良好な in vitro 抗菌活性を有することを示唆している．

臨床試験では，CREDIBLE-CR 試験のベースラインで同定されたグラム陰性菌のうち，コリスチン耐性菌又はチゲサイクリン耐性菌に対するセフィデロコルの臨床効果及び細菌学的効果を確認した結果，コリスチン耐性の *Klebsiella pneumoniae* やチゲサイクリン耐性の *A. baumannii* や *P. aeruginosa* において，セフィデロコル群では，BAT 群と同程度の臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率が認められた (2.7.3.3.3.5 項参照)．

さらに，コンパッショネートユースにおいてコリスチン及びチゲサイクリンの MIC が 2 μg/mL 以上の患者を対象に臨床効果を確認した結果，コリスチン及びチゲサイクリンに対して耐性を示す菌による感染症においても，高い臨床効果の有効率が示された (2.7.3.3.4 項参照)．

以上の，非臨床試験結果，CREDIBLE-CR 試験結果，コンパッショネートユースのデータより，セフィデロコルは，コリスチン及びチゲサイクリンに耐性を示す菌による感染症に対しても有効であることが示された．

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　全般的な安全性

セフィデロコル投与時の忍容性は概して良好であった．安全性プロファイルは既存の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．セフィデロコル投与に伴う副作用の発現率は低く，併合したいずれかの投与群で 2%を超える被験者で報告された副作用は，下痢のみであった [セフィデロコル群 1.6% (9/549 例) 及び対照薬群 2.3% (8/347 例)] (表 2.5-25 参照).

CREDIBLE-CR 試験では, 死亡率は BAT 群 (18.4%, 9/49 例) よりもセフィデロコル群 (33.7%, 34/101 例) で高かった．本治験に組み入れられた被験者の多くは，生命を脅かす深刻な状態を背景に持った細菌感染症であった．上記の死亡はいずれも，治験責任 (分担) 医師，治験依頼者及び DSMB により治験薬と関連なしと判断された．本治験は非盲検試験であるため，治療群を盲検化した資料に基づいて外部の独立盲検下判定委員会である Blinded Adjudication Committee で 43 例全ての死亡例の評価を行った結果, 治験薬と関連のある有害事象による死亡はないと結論付けた (2.7.4.2.1.2.1 項参照). また, CREDIBLE-CR 試験の死亡率は, セフィデロコル群では, 同様の集団及び病原菌を対象にした最近の前向き臨床試験と同程度であり，BAT 群ではおおむね他の試験よりも低かった (2.5.5.6 項参照)．さらに，全死因死亡率に関する追加の回帰分析が行われたが，投与群間の全死因死亡率の不均衡の原因を説明できる単一要因は特定されなかった．CREDIBLE-CR 試験における死亡率の不均衡は，本試験が非盲検試験であることにより被験者の背景因子が複雑に偏ったことに起因した可能性が高く，本剤の効果の欠如あるいは毒性によるものではないと考えられた (詳細は 2.7.4.2.1.2.1 項参照)．二重盲検比較試験である cUTI 患者を対象とした APEKS-cUTI 試験及び肺炎患者を対象とした APEKS-NP 試験では，死亡率の偏りはみられていないことから，本剤の安全性プロファイルは，既存のセファロスポリン系抗生物質と同様であると考えている．

2.5.6.3.2 特記すべき事象とその管理方法

セフィデロコルの RMP では，重要な特定されたリスクとして「偽膜性大腸炎」,「過敏症反応 (ショック，アナフィラキシー等)」,「肝機能障害」,「痙攣発作」及び「好中球減少症」，有効性に関する検討事項として「アシネトバクター属による感染症患者における有効性」,「中枢神経系の感染症 (髄膜炎等) に対する有効性」及び「薬剤耐性」を設定している．これらのリスクについては，臨床試験データに基づき，以下の通り，適切に注意喚起を行うことで，予防又は軽減等の管理ができると考えた．これらのリスク及びこれらを予防又は最小限に抑える方法は，RMP に詳細に記載する．

(1) 偽膜性大腸炎

クロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢 (偽膜性大腸炎として報告される場合もある) は, 抗菌薬に共通のリスクであり, 臨床試験での発現状況や発現した場合の転帰を考慮し，偽膜性大腸炎をセフィデロコルの重要な特定されたリスクとした．CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験における SMQ「偽膜性大腸炎」の狭域に該当する事象の発現率は，対照群と比較して大きな差は認められなかった．セフィデロコル群では，重篤と判断されたのは APEKS-cUTI 試験で認められたクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の 1 例の

みであり，その他の事象は全て非重篤であった．重篤例を含めて 8 例中 4 例が本剤との関連ありと判断された．また，下痢は，併合解析においてセフィデロコル群の 5%を超える被験者で報告された有害事象であったが，発現率は対照薬群と同程度であった．

クロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢は，抗菌薬に共通の副作用として認識されている．これは，多くの地域において高頻度で報告される院内感染症でもある．二次的なクロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢のリスクを低下させるために，可能であれば狭域抗生物質を用いることが望ましい [63]．対照群と比較して発現率や重症度で大きな差は認められなかったものの，重篤例を含め本剤との関連ありと判断された事象が集積されていること，偽膜性大腸炎，クロストリジオイデス・ディフィシル関連下痢は，抗生物質の使用に伴い予期される事象であること，下痢等の症状がみられた際には投薬中止を考慮する等の適切な処置が必要であり，重大な転帰に至る可能性もある事象であることから，添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する．

(2) 過敏症反応 (ショック，アナフィラキシー等)

その他の β-ラクタム系抗生物質と同様に，セフィデロコル投与に伴い過敏症が発現するおそれがあり，過敏症反応をセフィデロコルの重要な特定されたリスクとした．CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験における SMQ「過敏症」(狭域) 全体の有害事象発現率は，いずれの試験でもセフィデロコル群と対照薬群で同程度であった．また，最も高頻度で報告された事象は発疹であったが，発現率は対照薬群と比較して大きな違いはみられなかった．セフィデロコル群では，重篤なショックが CREDIBLE-CR 試験で 1 例のみ認められたが，SMQ「過敏症」に該当する事象として取り上げられたものの，全身状態の悪化によるものであり、本剤への過敏症によるショックとは考えられず，本剤との関連なしと判断された．その他の事象は全て非重篤であった．

本剤との関連ありと判断された重篤なショックやアナフィラキシー等は報告されていないが，非重篤な過敏症反応は報告されている．また，セファロスポリン系抗生物質をはじめ，過敏症反応は抗生物質に共通のリスクである．以上のことから，本剤投与によりショック，アナフィラキシー等の過敏症反応が起こる可能性があるため，添付文書の「禁忌」,「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起する．

(3) 肝機能障害

肝機能障害は，臨床試験での発現状況や発現した場合の転帰を考慮し，セフィデロコルの重要な特定されたリスクとした．CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験における SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」の広域に該当する有害事象の発現率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群が高かったが，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では対照薬群と同程度であった. CREDIBLE-CR 試験で最も多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は, AST 増加 [セフィデロコル群 7.9% (8/101 例), BAT 群 2.0% (1/49 例), 以下同順], ALT 増加 [6.9% (7/101 例), 0% (0/49 例)] で，セフィデロコル群の発現率が高かった．重篤な副作用は，セフィデロコル群の 1 例のトランスアミナーゼ上昇のみであった．

APEKS-cUTI 試験では，いずれかの投与群で，5%以上にみられた有害事象はなかった．APEKS-NP 試験で最も多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は，AST 増加 [セフィデロコル群 6.8% (10/148 例)，メロペネム群 4.0% (6/150 例)，以下同順]，ALT 増加 [6.1% (9/148 例)，4.0% (6/150 例)]，肝酵素増加 [2.7% (4/148 例)，6.7% (10/150 例)]，低アルブミン血症 [3.4% (5/148 例)，5.3% (8/150 例)] であった．重篤な副作用は，セフィデロコル群でトランスアミナーゼ上昇が 1 例，ALT 増加及び AST 増加が 1 例，メロペネム群で AST 増加が 1 例，肝酵素上昇が 1 例報告された．

臨床試験で認められた肝酵素の変化は概して軽度又は中等度であり，いずれもセフィデロコル投与を継続又は中止により回復に至った．大多数の症例では，被験者の基礎的な病歴又は併用薬の使用が認められたことから，別の原因も示唆された．また，Hy's law 又は薬剤誘発性肝障害の基準に該当する症例は認められなかった．しかし，セフィデロコル群で肝機能障害に関連する重篤な副作用が報告されており，肝機能障害は，適切な処置が行われず重症化した場合，重大な転帰に至る可能性があることから，RMP において肝機能障害をセフィデロコルの重要な特定されたリスクとし，添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する．また，その他のセファロスポリン系抗生物質と同様に，セフィデロコル投与中に可逆性の肝酵素上昇が発現する可能性を否定することはできないことから，添付文書の「その他の副作用」の項で注意喚起する．

(4) 痙攣発作

痙攣発作はセファロスポリン系抗生物質の既知のクラスエフェクトであり，臨床試験でも関連事象が認められていることからセフィデロコルの重要な特定されたリスクとした．CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験における，SMQ「痙攣」(狭域) の有害事象発現例数はいずれの試験でも少なく，発現率は対照薬群と同程度であった．セフィデロコル群では重篤なてんかん重積状態が APEKS-NP 試験の 1 例で認められたが，本剤との関連なしと判断された．その他の事象は全て非重篤であった．

セフィデロコル群で治験薬との関連ありと判断された事象はなく，非臨床試験からも十分な安全域が示されていることから，本リスクは低いものと考えられる．しかし，上述の通り，セファロスポリン系抗生物質は痙攣誘発のリスクを有しており，臨床試験でも関連事象が認められていることから，添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起する．

(5) 好中球減少症

好中球減少症はセフィデロコルの重要な特定されたリスクとした．CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験における SMQ「造血障害による血球減少症」(広域) に該当する有害事象の発現率は，いずれの試験でもセフィデロコル群と対照薬群で同程度であった．セフィデロコル群での重篤な事象は，CREDIBLE-CR 試験の発熱性好中球減少症，APEKS-cUTI 試験の貧血，APEKS-NP 試験の血小板減少症の各 1 例であった．いずれの試験においても，セフィデロコル群で重篤かつ治験薬との関連ありと判断された事象はなかった (2.7.4.2.1.5.2.5

項参照).

臨床試験において, セフィデロコル群で骨髄抑制を示唆する有害事象の発現率は低いものの, β-ラクタム系抗生物質では骨髄抑制が報告されていることに加え，好中球減少症については，CREDIBLE-CR 試験で重篤な発熱性好中球減少症が認められており，海外市販後でも重篤な好中球減少症が認められている (2.7.4.7 項参照). これらを踏まえ，RMP において好中球減少症をセフィデロコルの重要な特定されたリスクとし，添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する.

(6) アシネトバクター属による感染症患者における有効性

CREDIBLE-CR 試験において，原因不明であるものの，セフィデロコル群の *Acinetobacter* spp. による感染症患者で BAT 群より死亡率が高くなる傾向が認められたことを踏まえ (2.7.4.2.1.2.1 項参照), 国内における *Acinetobacter* spp. による感染症患者でのセフィデロコルの有効性を確認するため，有効性に関する検討事項として設定した.

(7) 中枢神経系の感染症 (髄膜炎等) に対する有効性

非臨床データからセフィデロコルの中枢移行性は他臓器と比べて低いことが示唆されていること，臨床試験では中枢神経系感染症 (髄膜炎等) の患者は除外されており，セフィデロコルの有効性データは限られていることから，国内における中枢神経系感染症患者に対する有効性を確認するため，有効性に関する検討事項として設定した.

(8) 薬剤耐性

国内における本剤の感受性及び耐性菌出現状況の把握のため，有効性に関する検討事項として薬剤耐性を設定した.

非臨床試験では，*E. coli* 1 株，*E. cloacae* 1 株，*K. pneumoniae* 4 株及び *P. aeruginosa* 2 株の耐性の出現頻度を 10 × MIC の濃度のセフィデロコル又はセフタジジム存在下で評価した結果，セフィデロコルの耐性頻度は 10^{-6}～$< 10^{-8}$ であり，セフタジジムと同程度であった (2.7.2.4.7.2 項参照). 続いてセフィデロコルの耐性頻度試験で分離した耐性株について MIC を測定したところ，*P. aeruginosa*，*K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* では，セフィデロコルの MIC 上昇 (8 倍以上) が認められたが，MIC は 8 μg/mL 以下であった. しかし，選択培地としてアポトランスフェリン含有寒天培地を用いた同じ実験では，セフィデロコルの MIC が高い株が *K. pneumoniae* において 3 株同定された. これら 3 株では，MIC は 4～8 倍以上に上昇し，セフィデロコルの MIC は 16 μg/mL 以上であった (2.7.2.4.7.2 項参照). しかしながら，これらの耐性株はセフィデロコルを 2 g，1 日 3 回 (8 時間間隔)，3 時間点滴静注により投与したときに得られる血漿中遊離型濃度時間曲線をシミュレートして 3 日間曝露させた際には出現しなかった (2.7.2.4.7.4 項参照). また，*P. aeruginosa* 2 株及び *K. pneumoniae* 3 株の耐性獲得について，CAMHB 及び鉄制限した培地 CT-ISB を用いて 10 日間連続継代培養して評価した結果，いずれの培地においてもこれらの試験菌株に対するセフィデロコルの MIC が有意に上昇することはなかった (8 倍以下) (2.7.2.4.7.3 項参照).

本剤の臨床試験 3 試験においてベースラインで同定されたグラム陰性菌 (同一株) が, セフィデロコル投与後 (規定外検査時も含む) に, セフィデロコルの MIC が 4 倍以上かつ MIC 4 μg/mL を超える被験者について調査した結果，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では，該当する症例はおらず，CREDIBLE-CR 試験の 4 例の被験者でのみ，投与前に同定されたグラム陰性菌に対するセフィデロコルの MIC が，投与後に 4 倍以上に上昇し，かつセフィデロコル投与開始後のセフィデロコルの MIC の最大値が 4 μg/mL を超えていた．これら 4 例の TOC 時の臨床効果は 2 例が有効, 2 例が無効であり, MIC と臨床効果の間に相関は認められなかった (2.7.3.3.3.6 項参照).

これらの結果から，セフィデロコルの曝露による耐性変異株の出現リスクは低いと考えられるが，他の抗菌薬と同様に，本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現を防ぐために，本剤に感性と考えられる細菌感染に対して，感染の重症度や部位，症状などから必要な投与期間で使用することが重要であることから, 耐菌薬耐性の発現については添付文書の「重要な基本的注意」の項にて注意喚起する.

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

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 *K. pneumoniae* 及び *E. coli*) 並びにブドウ糖非発酵菌 *P. aeruginosa*，*S. maltophilia*，及び *A. 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た.

セフィデロコルはシデロフォアセファロスポリン系抗生物質である．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．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を有する重症患者に対して使用されるべきものであると考えている．このような患者は，通常，感染症専門医による治療を受け，入院下で注意深くモニタリングされる．セフィデロコルの使用は，各医療機関の抗菌薬管理規則及びモニタリングによって厳密に管理されることになると考えられる．したがって，セフィデロコルが不適切に使用されることは少ないと予想する．セフィデロコルの薬物動態学的特徴として，臨床上懸念される薬物相互作用はなく，腎機能に基づく用量調節の予測性が高いため，血漿中薬物濃度のモニタリングは不要である．

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．

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 PK/PD 非臨床解析，並びに CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験で示された有効性及び安全性のデータは，高いアンメットメディカルニーズのある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を示す説得力のあるエビデンスを示していると考える．

したがって，申請者は，本申請で提出するエビデンスから，セフィデロコルの良好なリスク-ベネフィットプロファイルが示されたと考える．

2.5.7 参考文献

1. O'Neill, J. 'Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations'. Review on Antimicrobial Resistance. May 2016.
   https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf <アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 2019; 19(1): 56-66.
3. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats In The United States, 2013
   http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf <アクセス日:2021 年 9 月 6 日>
4. World Health Organization. World Health Day 2011. Combat Antimicrobial Resistance.
5. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015, ISBN 978 92 4 150976 3.
   https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736 <アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
6. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.
7. Diene SM, Rolain JM. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter species. Clin Microbiol Infect. 2014;20(9):831-8.
8. Denton M, Kerr KG. Microbiological and Clinical Aspects of Infection Associated with Stenotrophomonas maltophilia. Clin Microb Rev 1998; 11: 57-80.
9. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, et al. Stenotrophomonas maltophilia Infections in a General Hospital: Patient Characteristics, Antimicrobial Susceptibility, and Treatment Outcome. PLoS ONE 2012;7:1-7.
10. Brooke JS. Stenotrophomonas maltophilia: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. Clin Microb Rev 2012; 25: 2-41.
11. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. Infect Control Hosp Epidemiol 2020; 41(1): 1-18.
12. European Center for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2018.
    https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf <アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
13. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 公開情報 2020 年 1 月～12 月年報 院内感染対策サーベイランス 検査部門
    https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2020/3/1/ken_Open_Report_202000.pdf<アクセス日：2021 年 9 月 6 日>

14. 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国際感染症センター．医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌の持ち込み対策に関するガイダンス．平成 31 年 2 月 12 日．
http://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource05.pdf <アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
15. 国立感染症研究所．韓国からの持ち込み例を端緒とした多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* によるアウトブレイク事例．IASR；2010 年 7 月；Vol. 31：197-198.
https://idsc.niid.go.jp/iasr/31/365/dj3654.html <アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
16. 公益社団法人日本化学療法学会，一般社団法人日本感染症学会，一般社団法人日本臨床微生物学会，ほか．新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」．平成 26 年 5 月 1 日．
http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/souyakusokusin_1.pdf <アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
17. 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」．平成 28 年 4 月 5 日．
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf<アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
18. AMR アライアンス・ジャパン提言「薬剤耐性 (AMR) 対策に向け日本政府が果たすべき役割」．2019 年 7 月 5 日．
https://hgpi.org/wp-content/uploads/45784f59cfe7e503f053b64fc31d7267.pdf <アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
19. Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. Curr Opin Microbiol 2017;39:106-12.
20. Bush K. Past and Present Perspectives on β-Lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2018;62(10): pii. E01076-18. doi. 10.1128/AAC. 01076-18.
21. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of Gram-negative Pathogens. Korean J Intern Med 2012;27: 28-42.
22. Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2015;28(2):337-418.
23. Casals-Pascual C, Vergara A, Vila J. Intestinal microbiota and antibiotic resistance: perspectives and solutions. Human Microbiome Journal 2018;9:11-5.
24. Infectious Diseases Society of America. The 10 x ’20 Initiative Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. Clinical Infectious Diseases 2010: 50 (8), 1081-3.
25. Infectious Diseases Society of America. Promoting Anti-Infective Development and Antimicrobial Stewardship through the U.S. Food and Drug Administration Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) Reauthorization Before the House Committee on Energy and Commerce Subcommittee on Health March 8, 2012.
26. Infectious Diseases Society of America. IDSA commented on the Senate HELP Committee's "Incentivizing New Antibiotic Development" March 29, 2012 draft for stakeholder discussion.
27. European Medicine Agency. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). 24

October 2013 EMA/CHMP/351889/2013.

28. European Medicine Agency. Concept Paper on revision of the points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products (CHMP/EWP/2655/99) and conversion to a CHMP guideline. February 2014.
29. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Antibacterial Therapies for Patients with Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases. July 2013.
30. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. Intensive Care Medicine 2004;30(5):989-91.
31. CEPTAZ® ceftazidime for injection Product Information 29 March 2002 available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/050646s014lbl.pdf. Accessed: January 2019.CLSI, Oct 2008.
32. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価，ICH-E14，2005 年 10 月
33. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26(1):1-10.
34. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am 2009;23(4):791-815.
35. 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター，国立感染症研究所感染症疫学センター，全国地方衛生研究所．カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) 病原体サーベイランス，2017 年 Infectious Agents Surveillance Report. 2018;39(9):162-3.
36. Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by Gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. J Clin Microbiol 2003;41:5407–5413.
37. Zamorano L, Moyá B, Juan C, Oliver A. Differential beta-lactam resistance response driven by ampD or dacB (PBP4) inactivation in genetically diverse *Pseudomonas aeruginosa* strains. J Antimicrob Chemother 2010;65(7):1540-2.
38. Leoni L, Orsi N, Lorenzo V, Visca P. Functional Analysis of PvdS, an Iron Starvation Sigma Factor of *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol 2000;182(6):1481-91.
39. Jordan LD, Zhou Y, Smallwood CR. Energy-dependent motion of TonB in the Gram-negative bacterial inner membrane. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110(28): 11553-8.
40. Slauch JM, Garrett S, Jackson DE, et al. EnvZ functions through OmpR to control porin gene expression in Escherichia coli K-12. J Bacteriol 1988;70(1):439-41.
41. Nishino K, Nikaido E, Yamaguchi A. Regulation of multidrug efflux systems involved in multidrug and metal resistance of Salmonella enterica serovar Typhimurium. J Bacteriol 2007;189(24):9066-75.
42. Monogue ML, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Nicolau DP. Efficacy of humanized exposures of cefiderocol (S-649266) against a diverse population of Gram-negative bacteria in a murine thigh

infection model. Antimicrob Agents Chemother 2017;61(11): pii: e01022-17. doi: 10.1128/AAC.01022-17.

43. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, et al. Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(4):2322-8.
44. López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: analysis of a multicentre prospective cohort. J Antimicrob Chemother 2014;69:3119-26.
45. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BS, et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing Klebsiella pneumoniae: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2108-13.
46. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: the state of the art. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11(2):159-77.
47. Dudley MN, Ambrose PG, Bhavnani SN, et al. Background and Rationale for Revised Clinical Laboratory and Standards Institute Interpretive Criteria (Breakpoints) for Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: I. Cephalosporins and Aztreonam. Clin Infect Dis 2013;56(9):1301-9.
48. Vazquez JA, González Patzán LD, Stricklin D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. Curr Med Res Opin 2012;28(12):1921-31.
49. Soto SM. Importance of biofilms in urinary tract infections: new therapeutic approaches. Adv Biol 2014;13:543974.
50. Hancock V, Ferrières L, Klemm P. The ferric yersiniabactin uptake receptor FyuA is required for efficient biofilm formation by urinary tract infectious Escherichia coli in human urine. Microbiology 2008;154:167-75.
51. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens : a phase 2 randomised, double-blind, no-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018 ;18(12) :1319-28.
52. Cai B, Echols R, Magee G, et al. Prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative infections in the United States predominated by Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. Open Forum Infect Dis 2017; 4(3):ofx176.
53. Bass A, Echols R, Portsmouth S, Howell A. Heterogeneity of recent Phase 3 cUTI clinical trials. Open Forum Infectious Diseases 2018;5(suppl 1):S472. doi: 10.1093/ofid/ofy210.1350.
54. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
55. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated

Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. June 2020.

56. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2006; 27(1): 158-64.
57. McKinnell J, Connolly L, Pushkin R, et al. Improved Outcomes with Plazomicin (PLZ) Compared with Colistin (CST) in Patients with Bloodstream Infections (BSI) Caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): Results from the CARE Study. Poster abstract #1853, Session: Clinical Study with New Antibiotics and Antifungals. October 07, 2017. Open Forum Infectious Diseases Volume 4, Issue suppl_1: S531.
58. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem–vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. Infect Dis Ther 2018; 7(4):439-55.
59. Motsch J, de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE IMI 1: A multicenter, randomized, double-blind, comparator-controlled trial comparing the efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patient with imipenem-non-susceptible bacterial infections. 28th ECCMID. 22 Apr 2018. Abstract 451.
60. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2018;18(4):391-400.
61. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii: a multicenter, randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2013; 57(3):349-58.
62. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. Antimicrob agents chemother 2014; 58(9): 5598-601.
63. National Institute for Health and Care Excellence. Clostridium difficile infection: risk with broad spectrum antibiotics. Evidence summary. Published: 17 March 2015. nice.org.uk/guidance/esmpb1
64. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review. Neurology 2015; 85.15: 1332-41.
65. Alqahtani SA, Kleiner DE, Ghabril M, et al. Identification and characterization of cefazolin-induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(7):1328-36.
66. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009.
67. Loo AS, Gerzenshtein L, Ison MG. Antimicrobial drug-induced thrombocytopenia: a review of the literature. In: Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers 2012: 818-29.
68. Falagas WE, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KS. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Emerging Infectious Diseases. 2014;20(7):1170-5.
69. Papst L, Beovic B, Pulcini C, et al. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant

Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. Clin Microbiol Infect 2018;24(10): 1070-76.

70. Falagas ME, Skalidis T, Vardakas KZ, et al. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. J Antimicrob Chemother 2017; 72 (6): 1704-8.
71. レカルブリオ配合点滴静注用 審査報告書. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 令和 3 年 3 月 11 日.
72. Mushtaq S, Meunier D, Vickers A, et al. Activity of imipenem/relebactam against Pseudomonas aeruginosa producing ESBLs and carbapenemases. J Antimicrob Chemother 2021; 76: 434–42
73. 公益社団法人 日本化学療法学会 チゲサイクリン適正使用のための手引き 作成委員会. チゲサイクリン適正使用のための手引き 2014. 日本化学療法学会雑誌 2014 年 5 月； Vol. 62 : 311-66.
http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/chigesaikurin2014.html <アクセス日：2021 年 9 月 6 日>
74. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. Clin Infect Dis 2011;53(9):879-84.
75. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJ, et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients. A step toward a better renal care? A prospective cohort study. Clin Infect Dis 2015; 61(12):1771-7.
76. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. Lancet Infect Dis 2017;17:153-63.
77. Mezzatesta ML, Gona F, Caio C, et al. Outbreak of KPC-3-producing, and colistin-resistant, Klebsiella pneumoniae infections in two Sicilian hospitals. Clin Microbiol Infect 2011;17(9):1444-7.
78. Parisi SG, Bartolini A, Santacatterina E, et al. Prevalence of Klebsiella pneumoniae strains producing carbapenemases and increase of resistance to colistin in an Italian teaching hospital from January 2012 To December 2014. BMC Infect Dis 2015;15:244.
79. Monaco M, Giani T, Raffone M, et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. Euro Surveill [Internet]. 2014; 19(42):[pii=20939 p.].
80. Bathoorn E, Tsioutis C, da Silva Voorham JM, et al. Emergence of panresistance in KPC-2 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in Crete, Greece: a close call. J Antimicrob Chemother. Epub 2016 Jan 26.
81. ECDC, 2016b. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm.
82. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, et al. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Carbapenem-Nonsusceptible and Multidrug-Resistant Isolates of Gram-Negative Bacilli Collected Worldwide in 2014 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62(2):e01968-17.