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)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 15
2.7.2 臨床薬理試験 21
2.7.2.1 背景及び概観 21
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験のまとめ 21
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 22
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 25
2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験 25
2.7.2.2.1.1 単回及び反復漸増用量試験 (R2111 試験) 25
2.7.2.2.1.2 肺内薬物動態試験 (R2112 試験) 30
2.7.2.2.1.3 マスバランス試験 (R2114 試験) 34
2.7.2.2.2 患者における薬物動態 37
2.7.2.2.2.1 後期第 1 相肺炎患者対象 ELF 試験 (R2117 試験) 37
2.7.2.2.2.2 CREDIBLE CR 試験 (R2131 試験) 38
2.7.2.2.2.3 APEKS-cUTI 試験 (R2121 試験) 39
2.7.2.2.2.4 APEKS-NP 試験 (R2132 試験) 39
2.7.2.2.3 内因性要因を検討した薬物動態試験 40
2.7.2.2.3.1 腎機能障害試験 (R2113 試験) 40
2.7.2.2.4 外因性要因を検討した薬物動態試験 45
2.7.2.2.4.1 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (R2115 試験) 45
2.7.2.2.4.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118 試験) 50
2.7.2.2.5 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験 52
2.7.2.2.5.1 Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験) 52
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 55
2.7.2.3.1 血漿中薬物曝露 55
2.7.2.3.2 分布 57
2.7.2.3.3 代謝 58
2.7.2.3.4 排泄 59
2.7.2.3.5 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 59
2.7.2.3.5.1 年齢の影響 59
2.7.2.3.5.2 性別の影響 62
2.7.2.3.5.3 体重の影響 62
2.7.2.3.5.4 人種の影響 63
2.7.2.3.5.5 肝機能障害 67
2.7.2.3.5.6 腎機能障害 69
2.7.2.3.5.7 持続的腎代替療法 (CRRT) の影響 74
2.7.2.3.6 感染症患者における薬物動態 75

2.7.2.3.7 薬物相互作用 77
2.7.2.3.7.1 セフィデロコルの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響 77
2.7.2.3.7.2 他の薬剤の薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響 77
2.7.2.3.8 母集団薬物動態解析 78
2.7.2.3.8.1 母集団薬物動態解析 78
2.7.2.3.8.2 モデルに基づく肺移行性の評価 92
2.7.2.3.9 薬物動態/薬力学解析 94
2.7.2.3.10 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 103
2.7.2.4 薬理試験の概要文 112
2.7.2.4.1 薬理作用のまとめ 112
2.7.2.4.2 微量液体希釈法による感受性測定 119
2.7.2.4.2.1 鉄制限培地 (ID-CAMHB) の選択 119
2.7.2.4.2.2 セフィデロコルの in vitro 活性に及ぼす諸因子の影響 130
2.7.2.4.3 In vitro 抗菌活性 133
2.7.2.4.3.1 抗菌スペクトル 133
2.7.2.4.3.2 国際的サーベイランス試験 139
2.7.2.4.3.3 国内サーベイランス試験 148
2.7.2.4.3.4 臨床分離グラム陰性菌の分子生物学的性状解析 173
2.7.2.4.3.5 外部施設におけるセフィデロコルの MIC 測定 179
2.7.2.4.4 他の抗菌薬との併用効果 215
2.7.2.4.4.1 グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対するセフィデロコルと他の抗菌薬の併用効果：チェッカーボード法 215
2.7.2.4.4.2 グラム陰性菌に対するセフィデロコルと MEPM，AMK，CST の併用効果：微量液体希釈法 216
2.7.2.4.4.3 分子生物学的性状が明らかなグラム陰性菌に対するセフィデロコルと CAZ/AVI，CTLZ/TAZ の併用効果：微量液体希釈法 217
2.7.2.4.4.4 グラム陰性菌に対するセフィデロコルと MEPM，AMK，CPFX の併用効果：Time-Kill 試験 218
2.7.2.4.4.5 グラム陰性菌に対するセフィデロコルと MEPM，AMK，CPFX との併用効果：in vitro PD モデル 223
2.7.2.4.5 殺菌作用 228
2.7.2.4.5.1 最小殺菌濃度 (MBC) 228
2.7.2.4.5.2 Time-Kill 試験 231
2.7.2.4.5.3 In vitro PD 試験によるグラム陰性菌に対するセフィデロコルの殺菌活性評価 234
2.7.2.4.6 作用機序 239
2.7.2.4.6.1 ペニシリン結合タンパク質に対する結合親和性 239
2.7.2.4.6.2 *E. coli* 及び *P. aeruginosa* の形態変化に及ぼす影響 241

2.7.2.4.6.3 β-ラクタマーゼ 244
2.7.2.4.6.4 外膜透過性 252
2.7.2.4.7 耐性メカニズムに関する研究 258
2.7.2.4.7.1 国際的サーベイランス試験で収集されたグラム陰性臨床分離株の耐性メカニズム 260
2.7.2.4.7.2 耐性出現頻度 266
2.7.2.4.7.3 継代培養による耐性獲得 272
2.7.2.4.7.4 In vitro PD モデルを用いた in vitro 耐性獲得試験 277
2.7.2.4.8 In vivo 試験 279
2.7.2.4.8.1 マウス全身感染モデルにおける治療効果 283
2.7.2.4.8.2 好中球減少症マウス肺感染モデルにおける治療効果 284
2.7.2.4.8.3 免疫能正常マウス尿路感染モデルにおける治療効果 289
2.7.2.4.8.4 好中球減少症マウス皮下感染モデルにおける治療効果 294
2.7.2.4.8.5 好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおけるヒト曝露プロファイル下での各種評価 297
2.7.2.4.8.6 免疫能正常ラット肺感染モデルにおける 1 及び 3 時間点滴静注によるヒト曝露プロファイル下での治療効果 303
2.7.2.4.8.7 ラット髄膜炎モデルにおける薬物動態 311
2.7.2.4.9 非臨床 PK/PD 試験 311
2.7.2.4.9.1 好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおける生菌数減少と PK/PD パラメータの相関関係 311
2.7.2.4.9.2 好中球減少症マウス大腿部及び肺感染モデルで薬効に必要な PK/PD パラメータ値 312
2.7.2.4.9.3 母集団 PK モデルを用いたモンテカルロシミュレーションによる目標達成確率の算出 314
2.7.2.5 付録 315

表

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 22
表 2.7.2-2 臨床薬理試験の一覧 24
表 2.7.2-3 セフィデロコル単回点滴静注時 (1 時間点滴) の薬物動態パラメータ 26
表 2.7.2-4 セフィデロコル 10 日間反復点滴静注時 (1 時間点滴) の薬物動態パラメータ (Day 1 及び Day 10：単回投与，Day 2～9：8 時間ごとに反復投与) 29
表 2.7.2-5 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の気道上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中濃度並びに各時点での血漿中濃度に対する比 32

表 2.7.2-6 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の血漿中，気道上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中薬物動態パラメータ 33
表 2.7.2-7 [^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) を単回点滴静注時 (1 時間点滴) の血漿中及び全血中総放射能並びに血漿中セフィデロコルの薬物動態パラメータ 36
表 2.7.2-8 腎機能正常被験者及び腎機能障害患者におけるセフィデロコル 1 g 単回点滴静注後 (1 時間点滴) の薬物動態パラメータ 43
表 2.7.2-9 セフィデロコルの薬物動態に及ぼす腎機能の影響 44
表 2.7.2-10 フロセミドの薬物動態パラメータ及びフロセミドの薬物動態に及ぼすセフィデロコル併用投与の影響 46
表 2.7.2-11 メトホルミンの薬物動態パラメータ及びメトホルミンの薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響 48
表 2.7.2-12 ロスバスタチンの薬物動態パラメータ及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響 50
表 2.7.2-13 ミダゾラムの薬物動態パラメータ及びミダゾラムの薬物動態に及ぼすセフィデロコル併用投与の影響 51
表 2.7.2-14 セフィデロコル単回点滴静注時 (3 時間点滴) の薬物動態パラメータ 55
表 2.7.2-15 セフィデロコル 2 g を 1 時間又は 3 時間単回点滴静注及び 8 時間ごとに 1 時間反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ 57
表 2.7.2-16 単回及び反復投与試験 (R2111 試験) の日本人健康成人及び腎機能障害試験 (R2113 試験) の外国人腎機能正常被験者における，セフィデロコル 1 g を 1 時間単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ 64
表 2.7.2-17 腎機能障害患者におけるセフィデロコルの推奨用法用量 74
表 2.7.2-18 腎機能亢進患者におけるセフィデロコルの推奨用法用量 74
表 2.7.2-19 In vitro 透析実験における CRRT 施行時の膜透過クリアランス 74
表 2.7.2-20 健康成人並びに APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の感染症患者におけるセフィデロコルの血漿中トラフ濃度 75
表 2.7.2-21 セフィデロコルの母集団薬物動態解析対象被験者集団の背景情報 79
表 2.7.2-22 セフィデロコルの母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値 83
表 2.7.2-23 各被験者集団における腎機能別 (CrCL) の CL 推定値の要約 85
表 2.7.2-24 各背景因子の部分集団ごとの CL 及び V1 推定値の要約 86
表 2.7.2-25 感染症患者における腎機能に応じて用量調節したときの 1 日あたりの AUC 推定値の要約 (APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験，及び APEKS-NP 試験) 87
表 2.7.2-26 感染症患者における C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の要約 (APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) 88
表 2.7.2-27 セフィデロコルの肺移行薬物動態モデルのパラメータ推定値 93
表 2.7.2-28 第 3 相試験における PK/PD 解析対象集団の MIC 分布 95

表 2.7.2-29 感染部位ごと，腎機能群ごとの 75%，90%及び 100% $fT_{>MIC}$ 又は $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率 105
表 2.7.2-30 全ての腎機能群を統合したときの 75%，90%及び 100% $fT_{>MIC}$ 又は $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率 109
表 2.7.2-31 感染部位ごと，腎機能群ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値 110
表 2.7.2-32 体重 90～150 kg の患者における感染部位ごと，腎機能群ごとの 75% $fT_{>MIC}$ 達成確率 111
表 2.7.2-33 ID-CAMHB 培地調製法の概要 119
表 2.7.2-34 ブドウ糖非発酵菌に対するセフィデロコルの抗菌活性に及ぼす鉄濃度の影響 120
表 2.7.2-35 Enterobacterales に対するセフィデロコルの抗菌活性に及ぼす鉄濃度の影響 121
表 2.7.2-36 CAMHB 及び ID-CAMHB 培地で測定した MIC を用いた場合のセフィデロコルの薬効に必要な%$fT_{>MIC}$ 127
表 2.7.2-37 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治療効果に必要な%$fT_{>MIC}$ 128
表 2.7.2-38 微量液体希釈法におけるセフィデロコルの MIC エンドポイント判定基準 129
表 2.7.2-39 8 名の判定者による *A. baumannii* に対するセフィデロコルの MIC 129
表 2.7.2-40 ID-CAMHB を用いた微量液体希釈法におけるセフィデロコルの MIC 再現性 130
表 2.7.2-41 セフィデロコルの抗菌活性に及ぼす諸因子の影響 131
表 2.7.2-42 好気性グラム陰性菌及び好気性グラム陽性菌に対する抗菌スペクトル 134
表 2.7.2-43 *Salmonella*，*Campylobacter* 及び *Neisseria* spp.に対する抗菌スペクトル 137
表 2.7.2-44 嫌気性菌に対する抗菌スペクトル 138
表 2.7.2-45 臨床で分離された嫌気性菌に対するセフィデロコルの MIC のまとめ 139
表 2.7.2-46 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対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性 141
表 2.7.2-47 5 件の国際的サーベイランス試験 (SIDERO-WT-2014，-2015，-2016，-2018 及び Proteeae) において分離された CarbNS，MDR 及び XDR 株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性 145
表 2.7.2-48 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 (%) 146
表 2.7.2-49 国際的に収集された臨床分離 *Achromobacter* spp. 334 株に対するセフィデロコルの in vitro 活性 148
表 2.7.2-50 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 150
表 2.7.2-51 3 件の国内薬剤感受性サーベイランス試験 (2014 年，2016 年及び 2018 年) において国内で収集された CarbNS 株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性 152
表 2.7.2-52 3 件の国内薬剤感受性サーベイランス試験 (2014 年，2016 年及び 2018 年) において国内で収集された CST 耐性株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性 153
表 2.7.2-53 2 件の国内薬剤感受性サーベイランス試験 (2016 年及び 2018 年) において国内で収集された TGC 耐性株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性 154
表 2.7.2-54 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2014 年国内薬剤感受性サーベイランス 155
表 2.7.2-55 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2016 年国内薬剤感受性サーベイランス 161
表 2.7.2-56 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2018 年国内薬剤感受性サーベイランス 167
表 2.7.2-57 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネマーゼ産生カルバペネム非感性株に対する in vitro 抗菌活性 176
表 2.7.2-58 PER/VEB タイプ陽性のカルバペネム非感性 *Acinetobacter* spp. 株に対する MIC_{50} 及び MIC_{90} 179
表 2.7.2-59 Iaso Hospital においてギリシャ 18 病院の入院患者から収集されたカルバペネム耐性グラム陰性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性 180
表 2.7.2-60 Iaso Hospital においてギリシャ 18 病院の入院患者から収集された薬剤耐性株及び感性株におけるセフィデロコルの抗菌活性比較 182
表 2.7.2-61 University of Fribourg において世界中から収集されたカルバペネム耐性グラム陰性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性 183
表 2.7.2-62 University of Fribourg において世界中から収集された CST 耐性グラム陰性 Enterobacterales に対するセフィデロコルの抗菌活性 186
表 2.7.2-63 [redacted] において収集された CRE 125 株に対するセフィデロコルの抗菌活性 188
表 2.7.2-64 変異型 KPC 発現 *E. coli* に対するセフィデロコルの抗菌活性 188
表 2.7.2-65 University of Texas M.D. Anderson Cancer Center において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性 189
表 2.7.2-66 Louis Stokes Cleveland VA Medical Center 及び Antibacterial Resistance Leadership Group において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性 194
表 2.7.2-67 Louis Stokes Cleveland VA Medical Center 及び Antibacterial Resistance Leadership Group において収集された ESBL 及びカルバペネマーゼ産生

Enterobacterales に対するセフィデロコルの抗菌活性 196
表 2.7.2-68 Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación de Sevilla において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性 197
表 2.7.2-69 Public Health England において評価されたグラム陰性菌の薬剤耐性因子とセフィデロコルの MIC 分布 203
表 2.7.2-70 Public Health England において評価されたカルバペネム耐性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性 204
表 2.7.2-71 Antiinfectives Intelligence GmbH において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性のまとめ 206
表 2.7.2-72 Antiinfectives Intelligence GmbH において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性 207
表 2.7.2-73 Antiinfectives Intelligence GmbH において収集されたカルバペネマーゼ産生株に対するセフィデロコルの MIC 分布 213
表 2.7.2-74 グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対するセフィデロコルと CAZ/AVI, CTLZ/TAZ，CLDM，DAP，LZD，MNZ，TGC 及び VCM との併用効果：チェッカーボード法 216
表 2.7.2-75 カルバペネム非感性グラム陰性菌及び *S. aureus* に対するセフィデロコルと MEPM，AMK，CST の併用効果 217
表 2.7.2-76 グラム陰性菌に対するセフィデロコルと CAZ/AVI，CTLZ/TAZ の併用効果 218
表 2.7.2-77 KPC 産生 *K. pneumoniae* KAM に対するセフィデロコルと MEPM, CPFX あるいは AMK の併用効果 220
表 2.7.2-78 VIM-10 産生 *P. aeruginosa* NCTC 13437 に対するセフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK の併用効果 221
表 2.7.2-79 *A. baumannii* 1485247 に対するセフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK の併用効果 222
表 2.7.2-80 グラム陰性菌に対するセフィデロコル及び CAZ の MIC，$MBC_{99\%}$, $MBC_{99.9\%}$，及び MBC/MIC 比 229
表 2.7.2-81 In vitro PD 試験で用いたセフィデロコル，CST/AMK 及び MEPM の用法用量 235
表 2.7.2-82 In vitro PD モデルを用いた多剤耐性菌に対するセフィデロコル，MEPM 及び CST/AMK の殺菌活性比較 238
表 2.7.2-83 [^{14}C]-penicillin G を用いて評価した *E. coli*，*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* の PBP に対するセフィデロコルと CAZ の結合親和性 240
表 2.7.2-84 Bocillin^{TM} FL penicillin を用いて評価した *A. baumannii* ATCC 17978 の PBP に対するセフィデロコルと CAZ の結合親和性 240
表 2.7.2-85 各種 β-ラクタマーゼに対する安定性 (キネティックパラメータ) 245
表 2.7.2-86 NDM-1 に対する安定性 (相対加水分解速度) 246

表 2.7.2-87 OXA 型 β-ラクタマーゼに対する安定性 (キネティックパラメータ).....246
表 2.7.2-88 ダブルディスク拡散法により検出された *P. aeruginosa* 及び *E. cloacae* の AmpC 誘導.....247
表 2.7.2-89 β-ラクタマーゼ産生菌に対する MIC.....249
表 2.7.2-90 *P. aeruginosa* PAO1 由来の遺伝子欠損変異株に対する抗菌活性.....256
表 2.7.2-91 *P. aeruginosa* PAO1 変異株に対する抗菌活性.....258
表 2.7.2-92 *ompK35* 及び *ompK36* 遺伝子に変異のある *K. pneumoniae* 臨床分離株に対する抗菌活性.....258
表 2.7.2-93 国際的サーベイランス試験 SIDERO-WT-2014 においてセフィデロコルの MIC が 8 μg/mL 以上を示した臨床分離株.....261
表 2.7.2-94 国際的サーベイランス試験 SIDERO-WT-2014 においてセフィデロコルの MIC が 8 μg/mL 以上を示した臨床分離株に対する β-ラクタマーゼ阻害剤の併用効果.....263
表 2.7.2-95 臨床分離 PER 産生グラム陰性菌に対するセフィデロコルと CFPM の MIC.....265
表 2.7.2-96 セフィデロコル及び CAZ の耐性出現頻度.....267
表 2.7.2-97 MHA を用いた耐性頻度試験で分離した耐性株に対する MIC.....268
表 2.7.2-98 20 μmol/L アポトランスフェリン添加 MHA を用いた耐性頻度試験で分離した耐性株に対する MIC.....270
表 2.7.2-99 KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-384 の親株及び耐性変異株を用いた肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果.....271
表 2.7.2-100 NDM-1 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443 の親株及び耐性変異株を用いた肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果.....272
表 2.7.2-101 継代培養中のセフィデロコルの MIC.....273
表 2.7.2-102 継代培養 (10 日) 後の純培養した株に対するセフィデロコルの MIC.....275
表 2.7.2-103 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコルの耐性獲得の有無.....279
表 2.7.2-104 全身感染及び局所感染モデルを用いた in vivo 薬効試験デザインのまとめ.....280
表 2.7.2-105 グラム陰性菌によるマウス全身感染に対するセフィデロコルの治療効果.....283
表 2.7.2-106 グラム陰性菌によるマウス皮下感染に対する治療効果.....296
表 2.7.2-107 セフィデロコル 2 g を 1 日 3 回 (8 時間間隔) 投与時のヒト PK プロファイルをラットで再現した際に達成される%$fT_{>MIC}$ 値.....305
表 2.7.2-108 正常ラット及び *E. coli* SR200138 を感染菌とした髄膜炎ラットにおけるセフィデロコルの薬物動態パラメータ.....311
表 2.7.2-109 好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて Static effect, 1 $\log_{10}$ reduction 及び 2 $\log_{10}$ reduction を示すために必要な%$fT_{>MIC}$.....312
表 2.7.2-110 マウス大腿部感染及び肺感染モデルによる PK/PD 解析に用いた試験菌

株.....313
表 2.7.2-111 マウス大腿部感染と肺感染モデルにおける治療効果に必要な%$fT_{>MIC}$値の比較.....314
表 2.7.2-112 臨床薬理試験の要約 (健康成人における薬物動態) 315
表 2.7.2-113 臨床薬理試験の要約 (薬物動態に及ぼす内因性要因の影響).....317
表 2.7.2-114 薬物動態的薬物相互作用試験の要約.....318

図

図 2.7.2-1 セフィデロコル単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中濃度推移.....26
図 2.7.2-2 セフィデロコル単回点滴静注時の用量と$AUC_{0\text{-}inf}$の関係.....27
図 2.7.2-3 セフィデロコル単回点滴静注時の平均累積尿中排泄率.....27
図 2.7.2-4 セフィデロコル反復点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中濃度推移.....30
図 2.7.2-5 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中及び平均気道上皮被覆液中濃度推移.....31
図 2.7.2-6 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中及び平均肺胞マクロファージ中濃度推移.....31
図 2.7.2-7 [^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均全血中及び血漿中総放射能濃度推移.....34
図 2.7.2-8 [^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中セフィデロコル濃度及び平均血漿中総放射能濃度推移.....35
図 2.7.2-9 腎機能に応じた用法用量でセフィデロコルを 3 時間点滴静注したときの平均血漿中及び平均気道上皮被覆液中濃度推移.....38
図 2.7.2-10 腎機能正常被験者及び各腎機能障害患者群でのセフィデロコル単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中濃度推移.....41
図 2.7.2-11 末期腎不全患者における血液透析前後でのセフィデロコル単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中濃度推移.....42
図 2.7.2-12 フロセミド単独投与時及びセフィデロコル併用時のフロセミドの平均血漿中濃度推移.....46
図 2.7.2-13 メトホルミン単独投与時及びセフィデロコル併用時のメトホルミンの平均血漿中濃度推移.....47
図 2.7.2-14 ロスバスタチン単独投与時及びセフィデロコル併用時のロスバスタチンの平均血漿中濃度推移.....49
図 2.7.2-15 ミダゾラム単独投与時及びセフィデロコル併用時のミダゾラムの平均血漿中濃度推移.....51
図 2.7.2-16 セフィデロコル又はモキシフロキサシン投与時の QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時に対する差 (ΔΔQTcF) の推移.....53
図 2.7.2-17 血漿中セフィデロコル濃度と ΔΔQTcF との関係.....54

図 2.7.2-18 セフィデロコル 1 時間単回点滴静注したときの平均血漿中濃度推移 56
図 2.7.2-19 セフィデロコル 2 g を 1 時間又は 3 時間単回点滴静注したときの平均血漿中濃度推移 57
図 2.7.2-20 セフィデロコルのヒトにおける推定代謝経路 59
図 2.7.2-21 感染症患者における年齢群ごとの個々の CL 推定値と CrCL の関係 60
図 2.7.2-22 各試験での感染症患者における腎機能に基づく用量調節時の年齢と 1 日あたりの AUC 推定値の関係 61
図 2.7.2-23 感染症患者における体重と CL 及び V1 推定値の関係 63
図 2.7.2-24 単回及び反復投与試験 (R2111 試験) での日本人健康成人及び腎機能障害患者試験 (R2113 試験) での外国人腎機能正常被験者における，セフィデロコル 1 g を 1 時間単回点滴静注したときの個人ごとの血漿中濃度推移 64
図 2.7.2-25 感染症患者における人種と CL 及び V1 推定値の関係 65
図 2.7.2-26 感染症患者における人種ごとの CL 推定値と CrCL の関係 66
図 2.7.2-27 第 3 相 CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験) 及び APEKS-NP 試験 (R2132 試験) での感染症患者における人種と C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の関係 67
図 2.7.2-28 感染症患者におけるアルブミン濃度と C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の関係 68
図 2.7.2-29 個々の感染症患者における試験ごとの CL 推定値と CrCL の関係 69
図 2.7.2-30 各試験における腎機能と CL 推定値の関係 70
図 2.7.2-31 腎機能に基づく用量調節時の腎機能群ごとの 1 日あたりの AUC 推定値 (試験ごと) 73
図 2.7.2-32 各試験での感染部位ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値 (cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) 76
図 2.7.2-33 セフィデロコルが他剤の薬物動態に及ぼす影響 78
図 2.7.2-34 HAP/VAP/HCAP 患者における人工呼吸器の使用/不使用での C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の比較 90
図 2.7.2-35 生存例と死亡例との C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の比較 (CREDIBLE-CR 試験，APEKS-NP 試験，及び APEKS-cUTI 試験) 91
図 2.7.2-36 生存例と死亡例との C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の関係 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の併合) 91
図 2.7.2-37 肺移行薬物動態モデル 93
図 2.7.2-38 肺炎患者に腎機能に応じた用法用量で投与したときの定常状態での予測 ELF 中セフィデロコル濃度推移 94
図 2.7.2-39 $\%fT_{>MIC}$ と臨床効果，細菌学的効果及び生存率との関係 97
図 2.7.2-40 肺炎患者における $\%fT_{>MIC,ELF}$ と臨床効果，細菌学的効果及び生存率との関係 100

図 2.7.2-41 セフィデロコルの細胞透過と作用メカニズムの模式図 115
図 2.7.2-42 *P. aeruginosa* を感染菌としたマウス大腿部感染モデルを用いた用法用量分割試験による PK/PD パラメータの決定 124
図 2.7.2-43 *K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* によるマウス大腿部感染及び肺感染モデルにおける CAMHB 及び ID-CAMHB での MIC を用いたセフィデロコルの PK/PD 解析の比較 126
図 2.7.2-44 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治療効果に必要な%$fT_{>MIC}$ 127
図 2.7.2-45 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネム非感性株に対するセフィデロコルの MIC 分布 (N = 2401) 174
図 2.7.2-46 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネム非感性 Enterobacterales 臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC 分布 (N = 471) 174
図 2.7.2-47 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネム非感性 *P. aeruginosa* 臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC 分布 (N = 801) 175
図 2.7.2-48 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネム非感性 *Acinetobacter* spp. 臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC 分布 (N = 1129) 175
図 2.7.2-49 KPC 産生 *K. pneumoniae* KAM に対するセフィデロコルと MEPM, CPFX あるいは AMK の併用効果：Time-Kill 試験 219
図 2.7.2-50 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：NDM-1 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443 223
図 2.7.2-51 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：KPC-3 産生 *K. pneumoniae* KAM 224
図 2.7.2-52 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：VIM-11 産生 *P. aeruginosa* SR01332 225
図 2.7.2-53 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：PER-1 産生 *A. baumannii* SR01331 226
図 2.7.2-54 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：多剤耐性 *A. baumannii* 1485247 227
図 2.7.2-55 *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた Time-Kill 試験におけるセフィデロコル及び CAZ の殺菌活性 231
図 2.7.2-56 *K. pneumoniae* SR22291 を用いた Time-Kill 試験におけるセフィデロコル及び CAZ の殺菌活性 232
図 2.7.2-57 *P. aeruginosa* ATCC 27853 を用いた Time-Kill 試験におけるセフィデロコル及び CAZ の殺菌活性 233

図 2.7.2-58 *A. baumannii* ATCC 17978 を用いた Time-Kill 試験におけるセフィデロコル及び CAZ の殺菌活性 234
図 2.7.2-59 In vitro PD モデルを用いた *E. coli* DS474 に対するセフィデロコルの殺菌活性 236
図 2.7.2-60 In vitro PD モデルを用いた *A. baumannii* 8626 に対するセフィデロコルの殺菌活性 237
図 2.7.2-61 セフィデロコル又は CAZ を 1×MIC で 4 時間作用させた際の *E. coli* NIHJ JC-2 の位相差顕微鏡写真 242
図 2.7.2-62 セフィデロコル又は CAZ を 1×MIC で 6 時間作用させた際の *P. aeruginosa* ATCC 27853 の位相差顕微鏡写真 243
図 2.7.2-63 *P. aeruginosa* ATCC 27853 及び *E. cloacae* ATCC 13047 に対する発育阻止像 248
図 2.7.2-64 鉄キレート形成能 253
図 2.7.2-65 *P. aeruginosa* におけるセフィデロコル添加後のカルセイン AM の蛍光強度変化 254
図 2.7.2-66 鉄欠乏及び鉄過剰条件下における *P. aeruginosa* PAO1 の [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコル細胞内取り込み能 255
図 2.7.2-67 In vitro PD モデルにおける *K. pneumoniae* VA-384 の生菌数変化 277
図 2.7.2-68 In vitro PD モデルにおける *K. pneumoniae* NCTC 13443 の生菌数変化 278
図 2.7.2-69 In vitro PD モデルにおける *P. aeruginosa* SR24888 の生菌数変化 278
図 2.7.2-70 KPC 産生 *K. pneumoniae* SR08668 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 285
図 2.7.2-71 IMP-6 産生 *K. pneumoniae* NUBL-25 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 286
図 2.7.2-72 NDM-1 産生 *K. pneumoniae* AFR7 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 287
図 2.7.2-73 IMP-1 産生 *P. aeruginosa* NUBL-1122 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 288
図 2.7.2-74 OXA-58 及び IMP-1 産生 *A. baumannii* NUBL-7714 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 289
図 2.7.2-75 *E. coli* EC-14 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 290
図 2.7.2-76 IMP-6 産生 *K. pneumoniae* NUBL-25 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 291
図 2.7.2-77 KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-357 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 292
図 2.7.2-78 IMP-1 産生 *P. aeruginosa* NUBL-1122 (多剤耐性 *P. aeruginosa*) を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 293

図 2.7.2-79 CAZ 耐性 *P. aeruginosa* SR10163 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果 294
図 2.7.2-80 好中球減少症マウスを用いた大腿部感染モデルで再現した血漿中濃度推移 298
図 2.7.2-81 好中球減少症マウスを用いた大腿部感染モデルにおける種々の MIC を示す Enterobacterales に対するセフィデロコルの治療効果 299
図 2.7.2-82 好中球減少症マウスを用いた大腿部感染モデルにおける種々の MIC を示す *P. aeruginosa* に対するセフィデロコルの治療効果 300
図 2.7.2-83 好中球減少症マウスを用いた大腿部感染モデルにおける種々の MIC を示す *A. baumannii* に対するセフィデロコルの治療効果 301
図 2.7.2-84 *P. aeruginosa* によるマウス大腿部感染モデルにおけるセフィデロコル, MB-1 及び SMC-3176 の治療効果 303
図 2.7.2-85 セフィデロコル 2 g を 1 あるいは 3 時間点滴静注したヒト及びコンピュータ制御点滴ポンプを用いて投与したラットの血漿中濃度時間曲線 304
図 2.7.2-86 ヒト血漿中濃度推移を再現したラット肺感染モデルにおける *P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対するセフィデロコルの治療効果 306
図 2.7.2-87 ヒト血漿中濃度推移を再現したラット肺感染モデルにおける Enterobacterales に対するセフィデロコルの治療効果 307
図 2.7.2-88 ヒト血漿中濃度推移を再現したラット肺感染モデルにおける *S. maltophilia* に対するセフィデロコルの治療効果 308
図 2.7.2-89 カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* によるラット肺感染モデルに対するセフィデロコルの治療効果 310

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
A(1)	the drug amount in the central compartment	中心コンパートメント中の薬物量
A(2), A(3)	the drug amounts in peripheral compartments	末梢コンパートメントにおける薬物量
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
AMK	amikacin	アミカシン
AmpC	class C ampicillinase	(クラス C β-ラクタマーゼの一つ)
APB	3-aminophenylboronic acid	3-アミノフェニルボロン酸
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATAA	aminothiazole amide aldehyde	アミノチアゾールアミドアルデヒド
ATCC	american type culture collection	(標準的な参照微生物，細胞株，その他の研究開発用の資料を収集，保管，配布する非営利団体)
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6\ (8,16)}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 (8, 16) hours after the initiation of the infusion	時間 0 から点滴投与開始 6，8 及び 16 時間後までの血漿中濃度-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
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time point of the last measurable plasma concentration	投与時から血漿中濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval τ	時間 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUP	acute uncomplicated pyelonephritis	急性単純性腎盂腎炎
AVI	avibactam	アビバクタム

略号	英語	日本語
AZM	azithromycin	アジスロマイシン
AZT	aztreonam	アズトレオナム
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BALF	bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
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
bpm	beats per minute	拍/分
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
C(ELF)	the ELF concentration of the drug	ELF コンパートメント中の薬物濃度
CAB	chromeazurol B	—
C_{AM}	cefiderocol concentration in AM	肺胞マクロファージ中セフィデロコル濃度
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 non-susceptible	カルバペネム非感性
CAZ	ceftazidime	セフタジジム
C_{ELF}	cefiderocol concentration in ELF	気道上皮被覆液中セフィデロコル濃度
CFPM	cefepime	セフェピム
CFU	colony forming unit	コロニー形成単位
CL	total clearance	全身クリアランス
CLDM	clindamycin	クリンダマイシン
CL_{HD}	clearance with haemodialysis	血液透析時の全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
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	最高血漿中濃度
CMS	colistin methanesulfonate	コリスチンメタンスルホン酸
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CR	carbapenem-resistant	カルバペネム耐性
CrCL	creatinine clearance estimated by Cockcroft-Gault equation	Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス
CRE	carbapenem-resistant Enterobacterales	カルバペネム耐性 Enterobacterales
CRRT	continuous renal replacement therapy	持続的腎代替療法
CS	cilastatin	シラスタチン

略号	英語	日本語
CST	colistin	コリスチン
CT-ISB	Chelex®-treated Iso-Sensitest broth	(キレックス処理イソーセンシテストブロス)
CTLZ	ceftolozane	セフトロザン
CTRX	ceftriaxone	セフトリアキソン
cUTI	complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CVVH	continuous venovenous haemofiltration	持続的静静脈血液濾過
CVVHD	continuous venovenous haemodialysis	持続的静静脈血液透析
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DAP	daptomycin	ダプトマイシン
DPA	dipicolinic acid	ジピコリン酸
DRPM	doripenem	ドリペネム
ED_{50}	50% effective dose	50%有効量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過速度
ELF	epithelial lining fluid	気道上皮被覆液
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
$Feu_{0\text{-}48}$	fraction of dose excreted in urine over 48 hours	投与後 48 時間までの尿中排泄率
FRC	fraction of ELF to total plasma concentration	血漿中濃度に対する ELF 中濃度比
$fT_{>MIC}$	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
$fT_{>MIC,ELF}$	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
f_u	unbound fraction	タンパク非結合型分率
GES	Guiana extended-spectrum β-lactamase	(クラス A β-ラクタマーゼの一つ)
HA(B)P	hospital acquired pneumonia	院内肺炎
HCA(B)P	health-care associated pneumonia	医療ケア関連肺炎
HD	haemodialysis	血液透析
HR	heart rate	心拍数
ΔΔHR	placebo-subtracted change from baseline in heart rate	プラセボ補正後のベースラインからの心拍数の変化
ΔΔHR	placebo-subtracted change from baseline in heart rate	プラセボ補正後のベースラインからの心拍数の変化
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICU	intensive care unit	集中治療室

略号	英語	日本語
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)
IMP	imipenemase	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)
IPM	imipenem	イミペネム
K	first-order rate constant of elimination	消失の 1 次速度定数
K12, K21, K13, K31, KE0, KE1	first-order transfer rate constants between compartments	コンパートメント間の 1 次速度定数
k_{cat}	catalytic constant	触媒定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase	(クラス A カルバペネマーゼの一つ)
LZD	linezolid	リネゾリド
MATE	multidrug and toxin extrusion	(有機カチオン/H^+交換輸送体)
MBC	minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MBL	metallo-β-lactamase	メタロ型 β-ラクタマーゼ
MDR	multidrug-resistant	多剤耐性
MDRA	multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*	多剤耐性 *Acinetobacter baumannii*
MDRD	modification of diet in renal disease	(腎機能推定方法の一つ)
MDRP	multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*	多剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa*
MEPM	meropenem	メロペネム
MHA	Mueller Hinton agar	(ミューラーヒントン寒天培地)
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
$MIC_{50\ (90)}$	MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited	90% (50%) の菌株の発育を阻止する抗菌薬の濃度
MLST	multi-locus sequence typing	(細菌の必須遺伝子 7 種に対する DNA 解析)
MNZ	metronidazole	メトロニダゾール
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRSA	methicillin‐resistant Staphylococcus aureus	メシチリン耐性黄色ブドウ球菌
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NDM	New Delhi metallo-β-lactamase	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)
NE	not estimated	推定せず
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド

略号	英語	日本語
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OprD	outer membrane protein D	外膜タンパク質 D
OXA	oxacillinase	(クラス D カルバペネマーゼの一つ)
PAPM	panipenem	パニペネム
PBP	penicillin-binding protein	ペニシリン結合タンパク質
PCBA	pyrrolidine chlorobenzamide	ピロリジンクロロベンズアミド
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PER	*Pseudomonas* extended resistant enzyme	(クラス Aβ-ラクタマーゼの一つ)
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PIPC	piperacillin	ピペラシリン
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態/薬力学
Q2, Q3	apparent intercompartmental clearance,	みかけのコンパートメント間のクリアランス
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
QC	quality control	(品質管理)
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 補正 QTc (間隔)
ΔΔQTcF	time-matched placebo- and baseline adjusted QTcF	同時刻におけるプラセボ及びベースライン補正後の QTcF
ΔΔQTcF	time-matched placebo- and baseline adjusted QTcF	同時刻におけるプラセボ及びベースライン補正後の QTcF
R^2	coefficient of determination	決定係数
R_{AUC}	ratio for AUC	AUC 比
$R_{C,A/P}$	cefiderocol concentration ratios of AM to plasma	血漿中セフィデロコル濃度に対する肺胞マクロファージ中濃度の比
$R_{C,E/P}$	cefiderocol concentration ratios of ELF to plasma	血漿中セフィデロコル濃度に対する気道上皮被覆液中濃度比
R_{Cmax}	ratio for C_{max}	最高血漿中濃度比
REL	relebactam	—
RSE	relative standard error	標準誤差との相対値
RSS	residual sum of squares	残差平方和
$t_{½,z}$	terminal elimination half-life	終末層消失半減期

略号	英語	日本語
TAZ	tazobactam	タゾバクタム
TGC	tigecycline	チゲサイクリン
T_{max}	time to the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UTI	urinary tract infection	尿路感染症
V1	volume of distribution in the central compartment	中央コンパートメント分布容積
V2, V3	volume of distribution in the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
VA(B)P	ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VBT	vaborbactam	バボルバクタム
VCM	vancomycin	バンコマイシン
VEB	Vietnamese extended-spectrum β-lactamase	(クラス A β-ラクタマーゼの一つ)
VIM	Verona integron-encoded metallo-β-lactamase	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)
V_z	volume of distribution during the terminal elimination phase	終末相における分布容積
XDR	extensively drug-resistant	広範囲耐性

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験のまとめ

セフィデロコルの代謝及び分布に関与する可能性のある代謝酵素及びトランスポーターについて，非臨床薬物動態試験を実施し，主なシトクロム P450 (CYP) の基質，阻害剤，誘導剤，又は腎臓及び肝臓のトランスポーターに対するセフィデロコルの薬物相互作用ポテンシャルを評価した．ヒト生体試料を用いたセフィデロコルの in vitro 試験は，表 2.7.2-1 に示す．これらヒト生体試料を用いた in vitro 試験結果を基に，本邦の「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」 [1] に従って，臨床薬物相互作用試験を実施するかどうかについて判断した．これら試験の概要はこの項に記載し，詳細は 2.6.4 項に記載した．

1～1000 μg/mL の濃度における [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの血漿タンパク結合率を検討した結果，40.8%～60.4%であった．1～1000 μg/mL の濃度における [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの血球移行性を検討した結果，1.3%～5.8%であった．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．ヒト肝細胞で検出された全ての代謝物あるいは分解物は，非臨床毒性試験で用いられた 1 種あるいは複数種の動物の肝細胞で検出された．

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 CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 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．

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験で，セフィデロコルの推奨用法用量 (1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注) における最高血漿中濃度 (C_{max}) 134 μmol/L (101 μg/mL) (2.6.4.9 及び 2.7.2.3.8.1 項参照) と同程度の評価濃度において，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ため，CYP3A 基質薬の薬物動態へのセフィデロコルの誘導効果を調べることを目的に臨床薬物相互作用試験を実施した．

トランスポーター発現細胞，Caco-2 細胞，又は胆汁酸排出トランスポーター (BSEP) 発現ベシクルを用いた in vitro トランスポーター阻害試験において，セフィデロコルの有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，multidrug and toxin extrusion (MATE) 1，P-糖タンパク質 (P-gp)，乳がん耐性タンパク質 (BCRP) 及び BSEP に対する 50%阻害濃度 (IC_{50}) は，全て 4700 μmol/L (3540 μg/mL) よりも高かった．以上の結果から，セフィデロコルはこれらトランスポーターの基質薬と併用投与しても，併用薬の薬物動態に対し影響を及ぼさないと考えられる．セフィデロコルによる有機アニオントランスポーター (OAT) 1，OAT3，有機カチオントランスポーター (OCT) 1，OCT2，OATP1B3 及び MATE2-K の IC_{50} は，それぞれ 141，292，1550，2170，2570 及び 1230 μmol/L であった．推奨用法用量である 1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注した場合のセフィデロコルの薬物相互作用ポテンシャルを，本邦の「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」 [1] に従って評価した結果，セフィデロコルは OAT1，OAT3 及び MATE2-K の基質薬と薬物相互作用を起こすことが示唆された．これらトランスポーターに対する基質薬の薬物動態へのセフィデロコルの阻害効果を調べるため，臨床薬物相互作用

試験を実施した．また，トランスポーターの発現細胞を用いた in vitro 基質試験において，セフィデロコルは，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，P-gp 及び BCRP の基質ではなかった．したがって，これらトランスポーターの阻害剤と併用投与しても，セフィデロコルの薬物動態に対する影響はないと考えられる．

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

Plasma Protein Binding	
R-649266-PF-037-L	In vitro Plasma/Blood Cell Partitioning and Protein Binding of [Thiazole-^{14}C]-RSC-649266 (GSK2696266) sodium Drug Product
Metabolism	
[redacted]	An In Vitro Investigation of the Hepatic Metabolism of [Catechol-^{14}C]GSK2696266 (RSC-649266) in the Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human
Drug-Drug Interaction	
S-649266-PF-065-L	CYP450 (Enzyme) Inhibition of S-649266 (GSK2696266) sodium Drug Product in Human Liver Microsomes
S-649266-PF-135-N	CYP450 Induction by S-649266 sodium Drug Product in Cultured Human Hepatocytes
S-649266-PF-415-N	CYP3A4 Induction of S-649266 sodium Drug Product in Human Hepatocytes
S-649266-PF-067-N	Substrate and Inhibitor Assessments for Human P-glycoprotein of S-649266 (GSK2696266) sodium Drug Product in Caco-2 Cells
S-649266-PF-074-N	Substrate and Inhibitor Assessments for Human Kidney Transporters of S-649266 (GSK2696266) sodium Drug Product
S-649266-PF-127-N	Inhibitor Assessment for Human Transporters of S-649266 sodium Drug Product
S-649266-PF-128-N	Substrate Assessment for Human MATE1 and MATE2-K of S-649266 sodium Drug Product

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-2 に示す．

健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (R2111 試験)，肺移行性試験 (R2112 試験)，マスバランス試験 (R2114 試験)，フロセミド (OAT1 及び OAT3 基質)，メトホルミン (OCT1，OCT2 及び MATE2-K 基質) 及びロスバスタチン (OATP1B3 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)，腎機能障害患者薬物動態 (PK) 試験 (R2113 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 を単回投与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) におい

ては，7 例の患者に腎機能に応じた用量 (1～2 g，3 時間点滴)，投与間隔 (6～8 時間) 及び投与回数 (3～6 回あるいは 6～9 回) で反復投与した．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．

また，多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある複雑性尿路感染症 (cUTI) 患者を対象とした第 2 相試験 (R2121；以降 APEKS-cUTI 試験)，カルバペネム耐性 (CR) グラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした第 3 相試験 (R2131 試験；以降 CREDIBLE-CR 試験) 並びに入院中のグラム陰性菌による院内肺炎 (HAP)/人工呼吸器関連肺炎 (VAP)/医療ケア関連肺炎 (HCAP) 患者を対象とした第 3 相試験 (R2132 試験；以降 APEKS-NP 試験) において，セフィデロコルの患者における薬物動態を検討した．第 2 相 APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル 2 g を 1 時間の点滴静注として 8 時間ごとに，第 3 相試験 2 試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) では 2 g を 3 時間の点滴静注として 8 時間ごとに投与した．セフィデロコルの用法用量は，APEKS-cUTI 試験では腎機能及び/又は体重に基づいて，CRDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では腎機能に基づいて調節された．

健康成人での単回及び反復投与試験並びに腎機能障害患者 PK 試験 (R2111 試験及び R2113 試験), 第 2 相 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薬力学 (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．また，この規定された PD パラメータ値での有効性について，ヒトでの経時的な薬物濃度を再現したラット肺感染モデルでの薬効評価試験により確認した (2 項参照)．

第 3 相試験 2 試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) において，構築した母集団薬物動態モデルに基づくベイジアン推定薬物動態パラメータ値と原因菌の MIC データを用いて算出した$\%fT_{>MIC}$ は，97%の患者で 100%であった．

推奨用法用量の妥当性を検討する目的で，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結果，患者の腎機能に応じた推奨用法用量 (2.7.2.3.5.6 項参照) でセフィデロコルを点滴静注したとき，目標である 75% $fT_{>MIC}$ の達成確率は，MIC 4 μg/mL に対して 97.3%以上，MIC 8 μg/mL に対して 80.6%以上であると推定された．また，目標 75% $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率は，MIC 2 μg/mL に対して 99.6%以上，MIC 4 μg/mL に対して 87.7%以上であると推定された (2.7.2.3.10 項参照)．

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の一覧

治験の略名	試験番号	用法用量	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
健康成人における薬物動態試験					
第 1 相 単回及び反復漸増用量試験	R2111	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	日本	評価	5.3.3.1-01
第 1 相 肺内 PK 試験	R2112	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	日本	評価	5.3.3.1-02
第 1 相マスバランス試験	R2114	[^{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	米国	評価	5.3.3.1-03
患者における薬物動態試験					
後期第 1 相肺炎患者対象 ELF 試験	R2117	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	米国	評価	5.3.3.2-01
内因性要因を検討した薬物動態試験					
第 1 相 腎機能障害試験	R2113	コホート 1，2，3，及び 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：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	米国	評価	5.3.3.3-01
外因性要因を検討した薬物動態試験					
第 1 相 トランスポーター基質との薬物相互作用試験	R2115	パート 1：セフィデロコル (2 g，3 時間の点滴静注) 併用下又は非併用下でのフロセミド (OAT1 及び OAT3 基質) (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) 併用下又は非併用下でのメトホルミン (OCT1，OCT2 及び MATE2-K 基質) (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) 併用下又は非併用下でのロスバスタチン (OATP1B3 基質) (10 mg 経口)	米国	評価	5.3.3.4-01
第 1 相 ミダゾラムとの薬物相互作用試験	R2118	セフィデロコル (2 g，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)	米国	評価	5.3.3.4-02
健康成人での薬力学 (PD) 試験及び薬物動態 (PK) /PD 試験					
第 1 相 Thorough QT/QTc 試験	R2116	パート 1：セフィデロコル 3 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 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 単回経口投与	米国	評価	5.3.4.1-01

治験の略名	試験番号	用法用量	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
申請する適応症に関する比較対照試験					
第 3 相 CREDIBLE-CR 試験	R2131	セフィデロコル：2 g を 8 時間ごと点滴静注 [a] (3 時間) BAT：治験責任医師の判断に基づく各地域の標準治療の範囲内で，各実施医療機関が準備	北米及び南米，欧州，アジア太平洋，イスラエル，トルコ	評価	5.3.5.1-01
第 2 相 APEKS-cUTI 試験	R2121	セフィデロコル：2 g を 8 時間ごと点滴静注 [b] (1 時間) イミペネム/シラスタチン：1 g を 8 時間ごと点滴静注 (1 時間)	米国，欧州，日本	評価	5.3.5.1-02
第 3 相 APEKS-NP 試験	R2132	セフィデロコル：2 g を 8 時間ごと点滴静注 [a] (3 時間) メロペネム：2 g を 8 時間ごと点滴静注 (3 時間) 両群：MRSA への対処として，全ての被験者にリネゾリド 600 mg を 12 時間ごとに静脈内投与	北米及び南米，欧州，アジア太平洋，イスラエル	評価	5.3.5.1-03

BAT = 既存薬を用いた最善の治療；ELF = 気道上皮被覆液；HD = 血液透析；MRSA = メチシリン耐性 Staphylococcus aureus；PK = 薬物動態；QTc = 心拍数補正 QT 間隔
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 (0.75～2 g) 又は投与間隔 (6～8 時間) を調節

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験

2.7.2.2.1.1 単回及び反復漸増用量試験 (R2111 試験)

添付資料 5.3.3.1-01

単一施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験において，70 例の日本人及び白人健康成人を対象に，セフィデロコル単回及び反復投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した．単回投与コホート (各投与群 8 例：実薬 6 例，プラセボ 2 例) では，100 mg，250 mg，500 mg，1 g 及び 2 g を 1 時間単回点滴静注した．反復投与コホート (各投与群 10 例：実薬 8 例，プラセボ 2 例) では, セフィデロコル 1 g 又は 2 g を 1 時間の点滴時間で, Day 1 に 1 日 1 回, その後 Day 2～9 に 8 時間ごとに 8 日間，Day 10 に 1 日 1 回点滴静注した．単回，反復投与ともに空腹時投与とした．

単回投与時の各用量群 (100 mg～2 g の 5 用量) でのセフィデロコルの薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に，平均血漿中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.2-1 に示す．C_{max}，投与時から血漿中濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-last}}$) 及び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 ($AUC_{0\text{-inf}}$) は，100 mg～2 g の用量範囲で用量に比例して増大した．用量と $AUC_{0\text{-inf}}$ の関係を，回帰分析の結果 ($AUC_{0\text{-inf}} = e^{-1.88} \times$ 用量 $^{1.03}$) とともに図 2.7.2-2 に示す．終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) 及び全身クリアランス (CL) の幾何平均値は，100 mg～2 g の用量範囲でそれぞれ 1.98～2.74 時間及び 4.60～5.96 L/hr であった．

各用量群におけるセフィデロコルの平均累積尿中排泄率を図 2.7.2-3 に示す. セフィデロコル 100 mg～2 g を単回投与後 48 時間までのセフィデロコル尿中排泄率 ($Feu_{0\text{-}48}$) の幾何平均値は

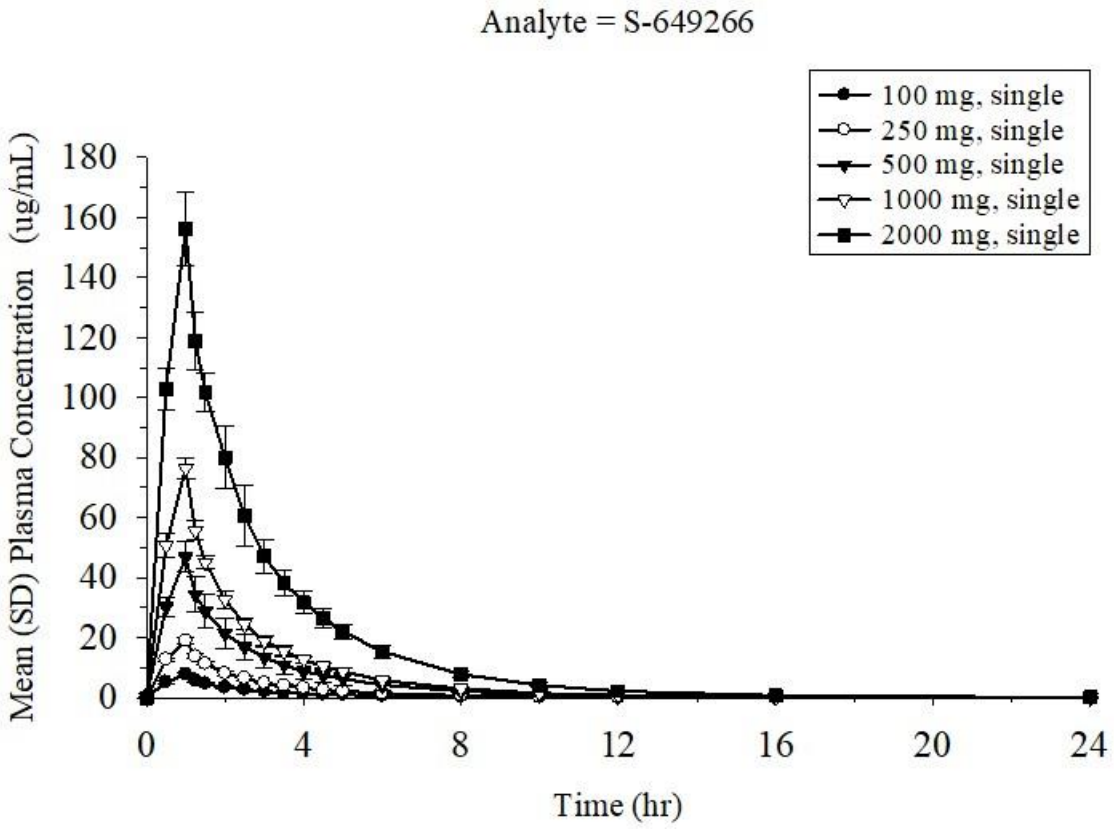
61.5%～68.4%であり，そのほとんどは投与後 12 時間以内に排泄された.

表 2.7.2-3 セフィデロコル単回点滴静注時 (1 時間点滴) の薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%幾何変動係数)				
	100 mg	250 mg	500 mg	1000 mg	2000 mg
例数	6	6	6	6	6
C_{max} (µg/mL)	7.76 (7.8)	18.9 (4.9)	46.6 (10.7)	76.4 (4.6)	156 (7.9)
T_{max}[a] (hr)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	17.03 (8.5)	41.41 (6.3)	108.0 (22.5)	167.3 (6.9)	388.9 (9.0)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (µg·hr/mL)	17.49 (8.5)	41.94 (6.3)	108.6 (22.7)	168.1 (7.0)	389.7 (9.0)
$t_{½,z}$ (hr)	2.00 (4.4)	1.98 (5.5)	2.12 (15.5)	2.26 (5.8)	2.74 (10.2)
CL (L/hr)	5.72 (8.5)	5.96 (6.3)	4.60 (22.7)	5.95 (7.0)	5.13 (9.0)
MRT (hr)	2.23 (3.9)	2.18 (6.2)	2.34 (15.2)	2.24 (4.4)	2.51 (4.7)
$Feu_{0\text{-}48}$ (%)	68.4 (3.2)	64.0 (5.4)	65.8 (16.2)	68.3 (6.0)	61.5 (10.6)
CL_R (L/hr)	3.91 (8.8)	3.81 (10.7)	3.03 (38.3)	4.06 (11.2)	3.16 (16.8)

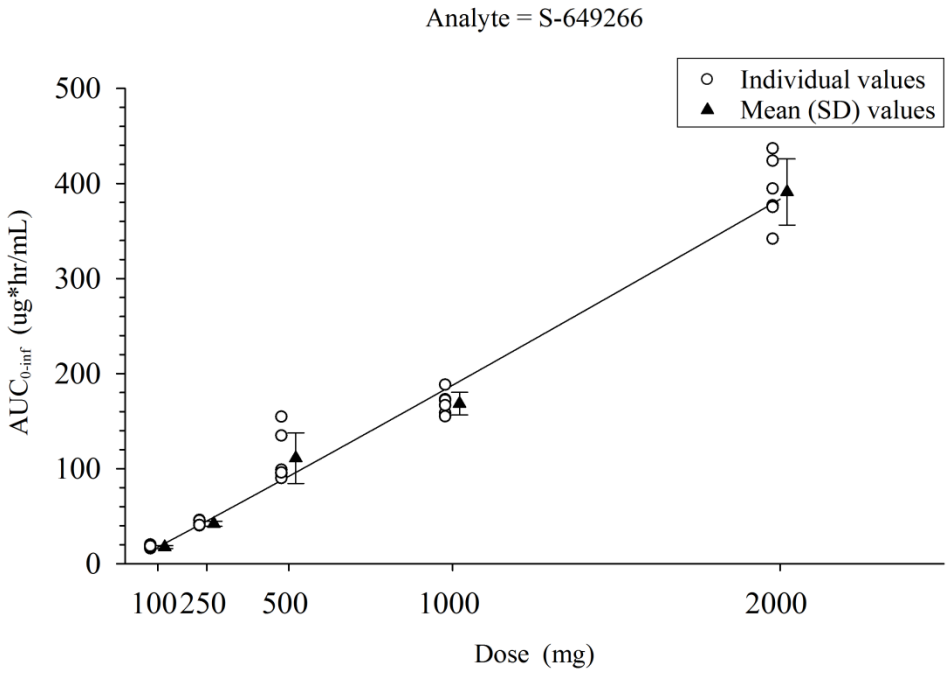
a 中央値 (最小値，最大値).
出典：R2111 試験 CSR_Table 11.4.1-1

図 2.7.2-1 セフィデロコル単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中濃度推移



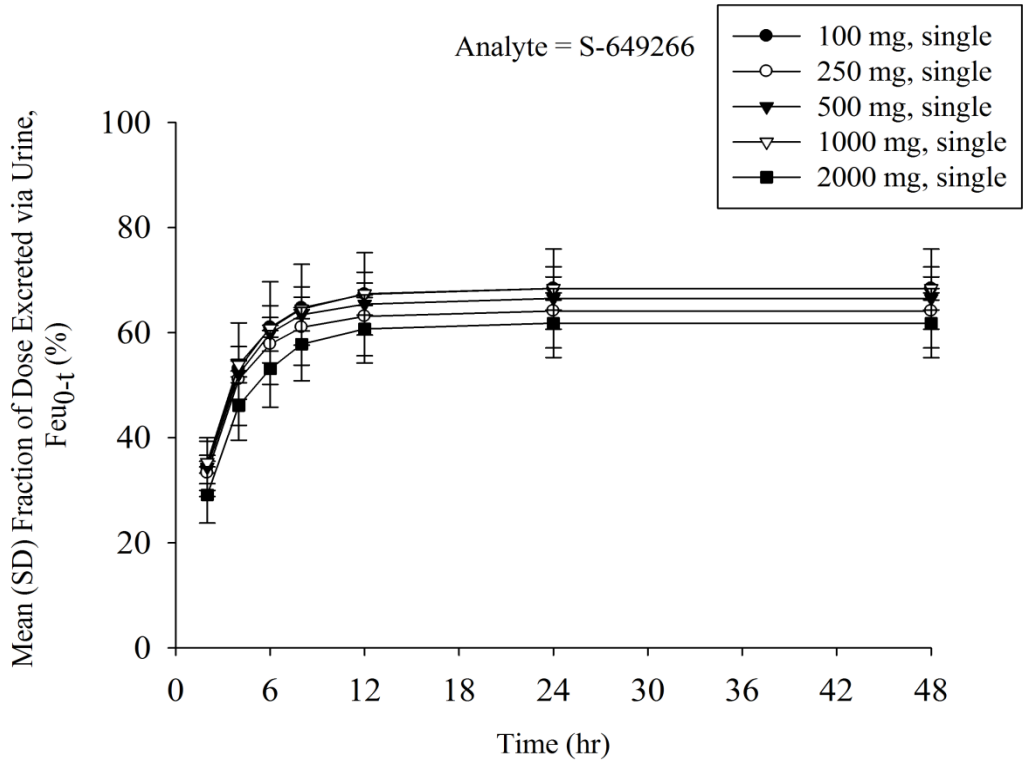
算術平均値±標準偏差．6 例/群.
S-649266：セフィデロコル.
出典：R2111 試験 CSR_Figure 11.4.1-1 (改変).

図 2.7.2-2 セフィデロコル単回点滴静注時の用量と $AUC_{0\text{-}inf}$ の関係



○：個々の値．▲：算術平均値±標準偏差．6 例/群．－：回帰曲線 ($AUC_{0\text{-}inf} = e^{-1.88} \times$ 用量 $^{1.03}$)．
S-649266：セフィデロコル．
出典：R2111 試験 CSR_Figure 11.4.1-4

図 2.7.2-3 セフィデロコル単回点滴静注時の平均累積尿中排泄率



算術平均値±標準偏差．6 例/群．

S-649266：セフィデロコル
出典：R2111 試験 CSR_Figure 11.4.1-2

Part 2 開始時に治験薬 (ロット番号:[redacted]) が 0.36%のヨウ素を含んでいることが判明した．発疹はヨウ素とセファロスポリン系抗生物質の両者の副作用であることが知られていることから，ヨウ素の発疹発現に対する影響を除外するため，Part 2 ではヨウ素を含まない治験薬 (ロット番号：[redacted]) を用いたグループ (8時間ごとの 1 g 投与) を追加で実施した．

セフィデロコル 1 g (ヨウ素混入又は非混入) 及び 2 g のそれぞれの投与群で算出されたセフィデロコルの薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示す．各群における平均血漿中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.2-4 に示す．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た．

セフィデロコル (ヨウ素非混入) 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の Day 1 に対する Day 10 の C_{max} の蓄積比 (R_{Cmax}) の幾何平均値は 1.069～1.084，$AUC_{0-\tau}$ の蓄積比 [R_{AUC}：Day 1 の投与 8 時間後までの AUC (AUC_{0-8}) に対する Day 10 の投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) の比] の幾何平均値は 1.053～1.164 であった．セフィデロコルの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大し，反復投与による薬物動態の変化はなかった．

表 2.7.2-4 セフィデロコル 10 日間反復点滴静注時 (1 時間点滴) の薬物動態パラメータ (Day 1 及び Day 10：単回投与，Day 2～9：8 時間ごとに反復投与)

パラメータ	幾何平均値 (%幾何変動係数)					
	1 g (iodide-contaminated)		1 g (iodide-free)		2 g (iodide-free)	
例数	8	8	8	7 [a]	8	8
Day	1	10	1	10	1	10
C_{max} (μg/mL)	72.2 (12.0)	69.8 (13.3)	68.1 (16.2)	72.2 (11.5)	141 (22.7)	153 (12.9)
T_{max} [b] (hr)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (1.00, 1.25)
$AUC_{0\text{-}8}$ (μg·hr/mL)	165.5 (10.7)	NE	160.9 (10.5)	NE	314.8 (14.9)	NE
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	176.4 (11.0)	NE	171.0 (10.6)	NE	337.2 (15.6)	NE
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	177.4 (10.9)	NE	172.0 (10.6)	NE	338.5 (15.5)	NE
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (μg·hr/mL)	NE	160.5 (13.5)	NE	168.6 (11.0)	NE	366.5 (14.0)
$t_{½,z}$ (hr)	2.37 (11.4)	2.35 (18.5)	2.25 (8.8)	2.19 (4.3)	2.40 (13.2)	2.72 (21.6)
CL (L/hr)	5.64 (10.9)	6.23 (13.5)	5.81 (10.6)	5.93 (11.0)	5.91 (15.5)	5.46 (14.0)
MRT (hr)	2.49 (12.1)	NE	2.50 (6.8)	NE	2.53 (13.5)	NE
Feu [c] (%)	70.9 (6.7)	70.0 (6.1)	63.8 (12.3)	64.7 (12.8)	67.7 (4.7)	71.4 (5.3)
CL_R (L/hr)	4.02 (14.8)	4.36 (12.8)	3.73 (14.9)	3.85 (17.8)	4.02 (17.2)	3.89 (15.1)

NE：Not estimated.

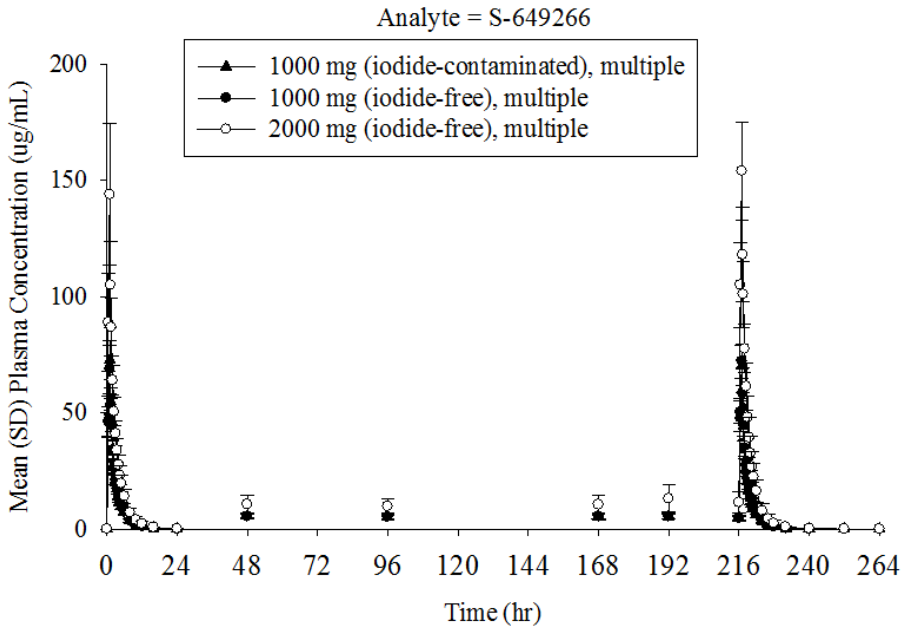
a Feu 及び CL_R では 6 例.

b 中央値 (最小値，最大値).

c Day 1 は 0~24 時間，Day 10 は 0~8 時間.

出典：R2111 試験 CSR_Table 11.4.1-3

図 2.7.2-4 セフィデロコル反復点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中濃度推移



算術平均値±標準偏差. 8 例/群.
S-649266：セフィデロコル.
出典：R2111 試験 CSR_Figure 11.4.1-5

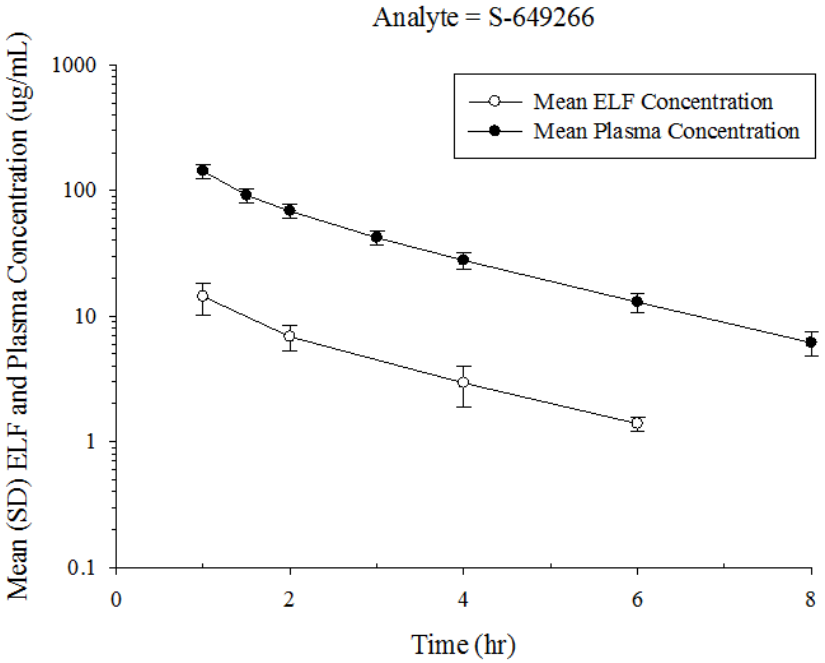
2.7.2.2.1.2 肺内薬物動態試験 (R2112 試験)

添付資料 5.3.3.1-02

単一施設非盲検試験において，20 例の日本人健康成人男性を対象として，セフィデロコル 2 g を 1 時間単回点滴静注後に，気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄 (BAL) によって得られた ELF 及び肺胞マクロファージ (AM) 中のセフィデロコル濃度を評価した. 20 例の被験者から点滴開始後 1，2，4 又は 6 時間のいずれかに気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取した.

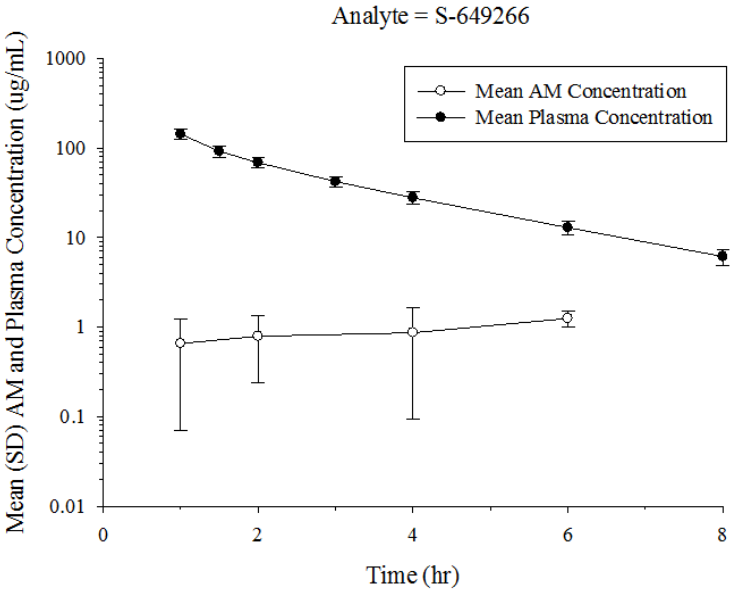
平均血漿中及び平均 ELF 中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.2-5 に示す. ELF 中濃度は，血漿中濃度と並行した推移を示した. また，平均血漿中及び平均 AM 中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.2-6 に示す.

図 2.7.2-5 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中及び平均気道上皮被覆液中濃度推移



算術平均値±標準偏差．血漿中濃度：20 例/群．気道上皮被覆液 (ELF) 中濃度：5 例/時点．
S-649266：セフィデロコル．
出典：R2112 試験 CSR_Figure 11.4.1-1

図 2.7.2-6 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中及び平均肺胞マクロファージ中濃度推移



算術平均値±標準偏差．血漿中濃度：20 例/群．肺胞マクロファージ (AM) 中濃度：5 例/時点．
S-649266：セフィデロコル．
出典：R2112 試験 CSR_Figure 11.4.1-2

各時点での ELF 中及び AM 中セフィデロコル濃度，並びに血漿中セフィデロコル濃度に対す

る ELF 中及び AM 中セフィデロコル濃度の比 (それぞれ $R_{C,E/P}$ 及び $R_{C,A/P}$) を表 2.7.2-5 に示す. 点滴開始後 1，2，4 及び 6 時間における ELF 中濃度の幾何平均値は，それぞれ 13.8，6.69，2.78 及び 1.38 μg/mL であった．点滴開始後 1～6 時間での $R_{C,E/P}$ の幾何平均値は，0.0927～0.116 であった．また，点滴開始後 1～6 時間での AM 中濃度の幾何平均値は 0.713～1.23 μg/mL，$R_{C,A/P}$ の幾何平均値は 0.00496～0.104 であった.

表 2.7.2-5　　セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の気道上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中濃度並びに各時点での血漿中濃度に対する比

Time (hr)	例数	C_{ELF} (μg/mL)	$R_{C,E/P}$	C_{AM} (μg/mL)	$R_{C,A/P}$
1	5	13.8 (26.9)	0.0955 (31.9)	0.713 (65.7)[a]	0.00496 (74.0)[a]
2	5	6.69 (23.1)	0.0927 (33.4)	0.940 (36.4)[a]	0.0133 (46.8)[a]
4	5	2.78 (37.2)	0.0936 (46.1)	0.925 (72.8)[a]	0.0314 (58.7)[a]
6	5	1.38 (11.8)	0.116 (13.2)	1.23 (19.2)	0.104 (36.7)

C_{AM} = 肺胞マクロファージ中セフィデロコル濃度；C_{ELF} = 気道上皮被覆液中セフィデロコル濃度；$R_{C,A/P}$ = 血漿中セフィデロコル濃度に対する肺胞マクロファージ中濃度の比；$R_{C,E/P}$ = 血漿中セフィデロコル濃度に対する気道上皮被覆液中濃度の比
幾何平均値 (%幾何変動係数).
a　4 例/群.
出典：R2112 試験 CSR_Table 11.4.1-1

血漿中，ELF 中及び AM 中でのセフィデロコルの薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す. 血漿中に対する ELF 中及び AM 中の AUC の比は，それぞれ 0.101 及び 0.0177 であり，セフィデロコルの血漿中のタンパク非結合型分率 (f_u = 0.422) を用いて算出した血漿中遊離型濃度に基づく比は，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，セファロスポリン系抗菌薬であるセフタジジム (セフタジジムの 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 [2, 3].

表 2.7.2-6 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の血漿中，気道上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中薬物動態パラメータ

検体	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr) [a]	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}6}$ (μg·hr/mL)	λ_z (hr^{-1})	$t_{½,z}$ (hr)	AUC ratio (total)[b]	AUC ratio (free)[c]
血漿	20	142 (13.2)	1.0 (1.0, 1.0)	312.6 (11.4)	328.5 (11.7)	294.5 (11.3)	0.3864 (7.9)	1.79 (7.9)	N/A	N/A
ELF	5	13.8	1.0	29.62	33.12	N/A	0.3946	1.76	0.101	0.239
AM	5	1.23	6.0	5.203	NE	N/A	NE	NE	0.0177	0.0419

N/A = not applicable；NE = not estimated

幾何平均値 (%幾何変動係数).

a 中央値 (最小値，最大値).

b 気道上皮被覆液中又は肺胞マクロファージ中 $AUC_{0\text{-}last}$ と血漿 $AUC_{0\text{-}6}$ の比．.

c 気道上皮被覆液中又は肺胞マクロファージ中 $AUC_{0\text{-}last}$ と $f_u = 0.422$ を用いてフリー体換算した血漿中 $AUC_{0\text{-}6}$ の比.

注釈：血漿中 $AUC_{0\text{-}6}$ と $AUC_{0\text{-}8}$ で算出した ELF 中/血漿中 AUC 比に差は無かった.

出典：R2112 試験 CSR_Table 11.4.1-2 及び S-649266-CB-095-N，Table 2

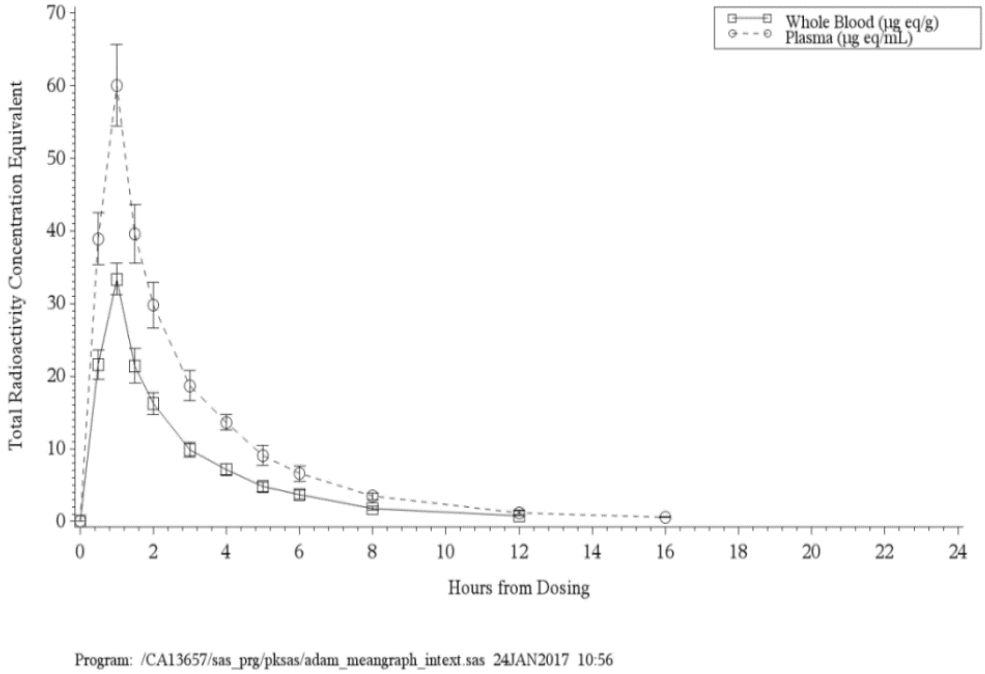
2.7.2.2.1.3 マスバランス試験 (R2114 試験)

添付資料 5.3.3.1-03

外国人健康成人男性 6 例を対象に，[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi = 3.7 MBq 相当，カテコール基に放射性標識) を 1時間単回点滴静注し，セフィデロコルの分布，代謝及び排泄経路を検討した.

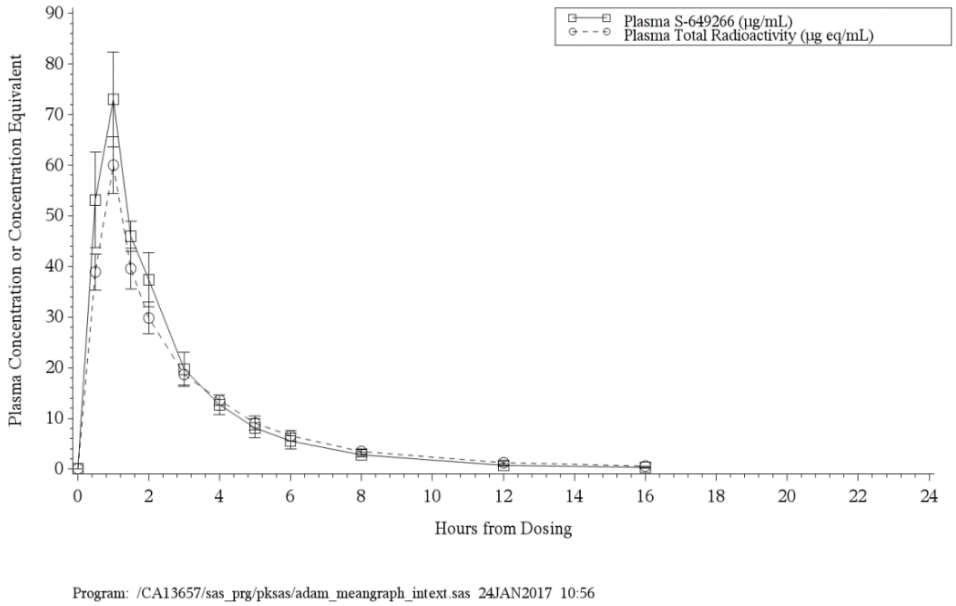
総放射能濃度は，全血中と血漿中で類似した形状で推移したが，全ての検体採取時点を通じて，総放射能の平均血漿中濃度は全血中濃度の約 2 倍であった (図 2.7.2-7). また，平均血漿中セフィデロコル濃度の最高値は，平均血漿中総放射能濃度の最高値よりも若干高値であったものの，濃度推移はほぼ類似していた (図 2.7.2-8).

図 2.7.2-7 [^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均全血中及び血漿中総放射能濃度推移



算出平均値±標準偏差. 6 例.
出典：R2114 試験 CSR_Figure 11-1

図 2.7.2-8 [^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中セフィデロコル濃度及び平均血漿中総放射能濃度推移



Program: /CA13657/sas_prg/pksas/adam_meangraph_intext.sas 24JAN2017 10:56

算出平均値±標準偏差．6 例.
S-649266：セフィデロコル.
出典：R2114 試験 CSR_Figure 11-4

セフィデロコルと総放射能の血漿中薬物動態パラメータはおおむね同程度であったことから，血漿中放射能はほぼ全てセフィデロコル未変化体であり，代謝物の寄与はごくわずかであることが示された (表 2.7.2-7)．液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析で測定した血漿中セフィデロコルの C_{max} 及び AUC は，総放射能に比べて若干低値になると予測されたが，実際には，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は，総放射能よりもセフィデロコルの方が若干高値であった (C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のセフィデロコル/総放射能の比はそれぞれ 1.219 及び 1.086).

全血中における総放射能の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は，血漿中総放射能でのパラメータのおよそ半分の値であった (表 2.7.2-7)．この比率は生理的な血漿/血液容積比にほぼ等しく，また，点滴開始後 1 及び 4 時間における総放射能の赤血球中への平均移行率はほぼ 0%であることから，投与した放射能の大部分が血漿中に存在し，赤血球にセフィデロコルが移行しないことが示された.

表 2.7.2-7 [^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 µCi) を単回点滴静注時 (1 時間点滴) の血漿中及び全血中総放射能並びに血漿中セフィデロコルの薬物動態パラメータ

パラメータ	全血中放射能	血漿中放射能	血漿中セフィデロコル
例数	6	6	6
C_{max} (µg/mL)[a]	33.3 (6.5)	59.8 (9.3)	72.9 (12.4)
T_{max} (hr)[b]	0.98 (0.98, 1.00)	0.99 (0.98, 1.01)	0.97 (0.50, 1.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)[c]	79.26 (8.7)	155.4 (10.0)	170.8 (8.4)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (µg·hr/mL)[c]	84.26 (8.9)	158.0 (9.8)	171.7 (8.4)
$t_{½,z}$ (hr)	2.14 (15.1)	2.73 (14.5)	2.29 (9.5)
CL (L/hr)	10.8 (6.9)	5.73 (7.6)	5.28 (7.3)
V_z (L)	33.2 (16.8)	22.6 (14.9)	17.5 (13.9)
Ratio C_{max}[d]	NC	NC	1.219 (15.3)
Ratio AUC[e]	NC	NC	1.086 (4.5)

NC = not calculated
幾何平均値 (%幾何変動係数).
a 血漿中放射能の時は (µg·eq/mL), 全血中放射能の時は (µg·eq/g).
b 中央値 (最小値, 最大値).
c 血漿中放射能の時は (µg·eq·hr/mL), 全血中放射能の時は (µg·eq·hr/g).
d 血漿中セフィデロコルの C_{max} と血漿中放射能の C_{max} の比.
e 血漿中セフィデロコルの $AUC_{0\text{-inf}}$ と血漿中放射能の $AUC_{0\text{-inf}}$ の比.
出典：R2114 試験 CSR_Table 11-3

尿中及び糞中の総放射能の回収率は投与量の 101.44% (幾何平均値) であり，総放射能は主に尿中に排泄され (98.59%)，糞中への排泄はわずかであった (2.79%)．総放射能の大部分は点滴開始後 24 時間以内に排泄され (尿中と糞中排泄率を合わせて 96.06%)，96 時間までには完全に排泄された．

代謝物検索

血漿及び尿中で検出された放射能の大部分は，未変化体のセフィデロコルであった．セフィデロコル関連の 21 成分 (M1～M21；代謝物，不純物又は分解生成物として) が，血漿，尿又は糞中で検出された．血漿中では，総放射能の時間 0 から点滴投与開始 16 時間後までの濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}16}$) に対するセフィデロコルの $AUC_{0\text{-}16}$ の割合は，92.27%であった．総放射能の $AUC_{0\text{-}16}$ に対する分解生成物である pyrrolidine chlorobenzamide (PCBA；同定) の $AUC_{0\text{-}16}$ の割合は，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．尿中では，投与された放射能の 90.57%が未変化体のセフィデロコルであり，2 つの異なるメチル化された PCBA のグルクロン酸抱合体 (推定) 及びメチル化された PCBA の硫酸抱合体 (推定) もそれぞれ投与量の 1%～3%検出された．その他の代謝物又は分解生成物は，いずれも投与量の 1%未満であった．糞中では，PCBA が主な放射能成分であり，投与量の 2%未満であった．その他の代謝物又は分解生成物は，いずれも投与量の 1%未満であった．

2.7.2.2.2 患者における薬物動態

2.7.2.2.2.1 後期第 1 相肺炎患者対象 ELF 試験 (R2117 試験)

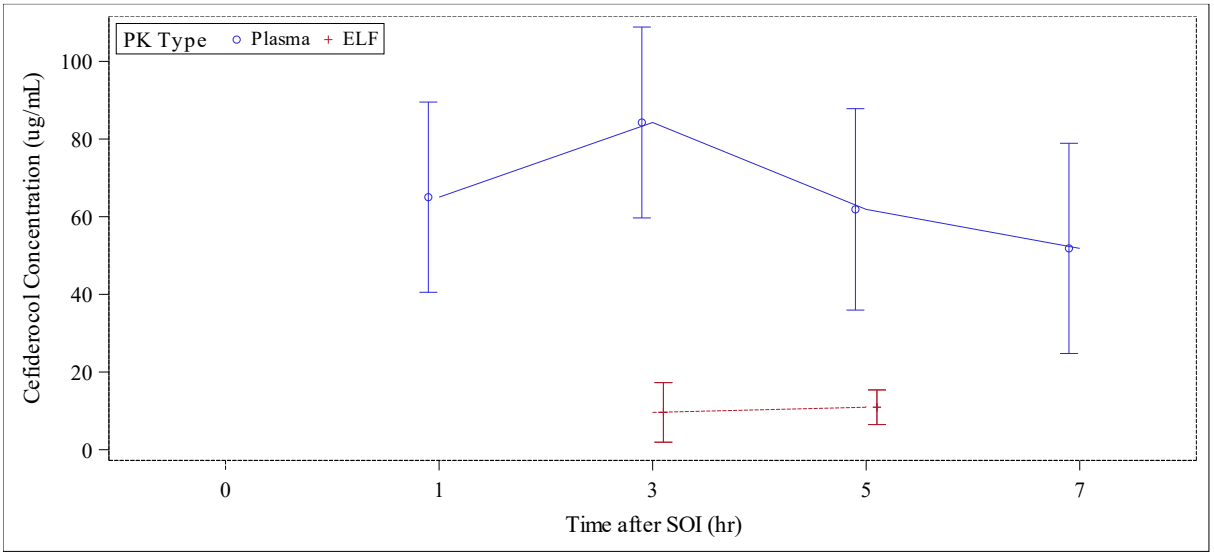
添付資料 5.3.3.2-01

標準治療として抗生物質を服薬中で，人工呼吸器を要する細菌性肺炎入院患者又はその疑いのある入院患者における，定常状態での ELF 中セフィデロコル濃度を評価することを目的として，多施設共同単群非盲検試験を実施した．選択基準を満たした患者に，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．腎機能が正常又は亢進している患者及び軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者には，セフィデロコルを最低 3 回最高 6 回まで，また，高度の腎機能障害を有する患者には最低 6 回最高 9 回まで投与した．

BAL は，3 回目の投与時 (又は高度腎機能障害を有する患者では 6 回目の投与時) に実施した．3 回目の投与時 (高度腎機能障害では 6 回目の投与時) に，BAL を実施することが，患者や治験実施施設にとって困難な場合は，4，5 又は 6 回目の投与時 (高度腎機能障害患者では 7，8 又は 9 回目の投与) を代替の評価時点とした．

登録された 8 例の患者のうち，7 例がセフィデロコルの投与を受け，試験を完了した．血漿中セフィデロコル濃度データは全 7 例から得られ，ELF 中セフィデロコル濃度データは，点滴開始後 3 時間 (点滴終了時点) に 4 例から，点滴開始後 5 時間 (点滴終了後 2 時間) に 3 例から得られた．セフィデロコルの平均血漿中及び ELF 中濃度の推移を図 2.7.2-9 に示す．点滴開始 1，3，5 及び 7 時間後の血漿中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値，最大値) は，それぞれ 60.3 (25.2，104) µg/mL，80.8 (43.6，116) µg/mL，56.3 (20.7，102) µg/mL 及び 44.6 (12.9，99.3) µg/mL であり，点滴終了時点及び点滴終了後 2 時間の ELF 中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値，最大値) は，それぞれ 7.63 (3.10，20.7) µg/mL 及び 10.4 (7.19，15.9) µg/mL であった．また，点滴終了時点及び点滴終了後 2 時間の血漿中濃度に対する ELF 中濃度比の幾何平均値 (最小値，最大値) は，それぞれ 0.0893 (0.0379，0.178) 及び 0.231 (0.187，0.347) であった．

図 2.7.2-9 腎機能に応じた用法用量でセフィデロコルを 3 時間点滴静注したときの平均血漿中及び平均気道上皮被覆液中濃度推移



算術平均値±標準偏差.
血漿中濃度：7 例．気道上皮被覆液 (ELF) 中濃度：点滴終了時点は 4 例，点滴終了後 2 時間は 3 例.
SOI = 点滴開始
出典：R2117 試験 CSR_Figure 11-2

2.7.2.2.2.2 CREDIBLE CR 試験 (R2131 試験)

添付資料 5.3.5.1-01

カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症の治療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) の有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 3 相多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験を実施した．対照群である 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，原因菌，及びその時点の最善の診療に基づき決定した.

選択基準を満たし，かつ治験責任医師が入院下での 7～14 日間の静注治療が必要であると判断した患者を，セフィデロコル群と BAT 群に 2:1 の割合で無作為に割付けた．セフィデロコルは 2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注し，中等度以上の腎機能障害患者及び腎機能亢進患者では用量調節を行った．152 例の患者のうち，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 例は未投与であった．そのうち，セフィデロコル群では 68.3% (69/101 例)，BAT 群では 74.5% (38/51 例) が，試験を完了した．セフィデロコルの薬物動態評価用採血を，Day 3 の点滴開始直前，点滴開始 1 時間後，点滴終了時，及び点滴終了 1 時間後の 4 時点で実施した．薬物濃度解析対象集団は 91 例であった.

Day 3 における点滴静注開始直前，開始 1 時間後，点滴静注終了時及び終了後 1 時間での血漿中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値，最大値) は，それぞれ 42.4 (7.28，224) µg/mL，80.5 (19.3，1110) µg/mL，91.2 (16.4，1220) µg/mL 及び 74.0 (13.3，303) µg/mL であった．このとき，全ての用法用量 [2 g q8h, 2 g 6 時間ごと (q6h)，1.5 g 12 時間ごと (q12h)，1.5 g q8h，1 g q8h 及び 750 mg q12h] を統合して要約した.

試験期間中に腎機能検査値の変動により用法用量 (投与量又は投与間隔) を変更した患者については，変更後の投与開始 24～72 時間以内に，上記と同じ 4 時点で追加の採血を実施した．点滴静注開始直前，開始 1 時間後，点滴静注終了時及び終了後 1 時間での血漿中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値, 最大値) は, それぞれ 49.2 (16.9, 131) µg/mL, 77.3 (41.5, 166) µg/mL, 88.0 (68.3，135) µg/mL 及び 83.8 (19.6，166) µg/mL であった．

本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及び PK/PD 解析を実施した (2.7.2.3.8.1 項及び 2.7.2.3.9 項参照).

2.7.2.2.2.3 APEKS-cUTI 試験 (R2121 試験)

添付資料 5.3.5.1-02

多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある複雑性尿路感染症 (cUTI，腎盂腎炎の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎 (AUP) 患者を対象に，セフィデロコルの有効性をイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) と比較すること及び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 相多施設共同二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験を実施した．無作為に割付けられた 452 例のうち，448 例がセフィデロコル (300 例) もしくは IPM/CS (148 例) の投与を受け，セフィデロコル群で 93.4% (283/303 例)，IPM/CS 群で 92.6% (138/149 例) の計 421 例が，試験を完了した．腎機能正常患者又は軽度腎機能障害患者には，セフィデロコル 2 g 又は IPM/CS 1 g を 8 時間間隔で 1 日 3 回，1 時間点滴静注した．中等度以上の腎機能障害患者では，IPM/CS の用法用量に基づき，Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス (CrCL) 及び体重により両薬剤の用法用量を調節した．本試験では，セフィデロコル投与群 303 例中 293 例から血漿中又は尿中セフィデロコル濃度を得た．

Day 3 における点滴開始前，点滴終了時，及び点滴終了後 1 時間での平均 (範囲) 血漿中セフィデロコル濃度は，それぞれ 18.0 (0～147)，141 (6.70～1930)，及び 70.2 (11.7～235) µg/mL であった．点滴開始後 2 時間及び 6 時間における尿中セフィデロコル濃度 (8 例) の平均 (範囲) は，それぞれ 2710 (953～5520) µg/mL 及び 1520 (336～4220) µg/mL であった．

本試験で得られた血漿中セフィデロコル濃度データに基づき，母集団薬物動態及び PK/PD 解析を実施した (2.7.2.3.8.1 項及び 2.7.2.3.9 項参照).

2.7.2.2.2.4 APEKS-NP 試験 (R2132 試験)

添付資料 5.3.5.1-03

グラム陰性菌による院内肺炎患者を対象に，セフィデロコルの有効性をメロペネム (MEPM) と比較すること及び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 相多施設共同二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験を実施した．選択基準を満たし，かつ治験責任医師が入院下での 7～14 日間の静注治療が必要であると判断した患者を，セフィデロコル群及び高用量長時間投与の MEPM 群に 1:1 の割合で無作為に割付けた．セフィデロコル及び MEPM は，2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注し，中等度以上の腎機能障害患者及び腎機能亢進患者では用量調節を行った．メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の治療の担保，盲検性の維持及びセフィデロコル群ではグラム陽性菌の治療の担保のため，リネゾリドを両群の患者に少なく

とも 5 日間投与した．300 例の患者のうち，148 例及び 150 例がそれぞれセフィデロコル及び MEPM の治療を受け, そのうち, セフィデロコル群では 71.6% (106/148 例), MEPM 群では 73.7% (112/152 例) が, 試験を完了した. MEPM 群に割付けられた 2 例は, MEPM の治療を受けなかった．セフィデロコルの薬物動態評価用採血は，Day 3 又は Day 4 の点滴開始直前，点滴静注開始後 1 時間，点滴終了前及び点滴終了後 1 時間の 4 時点で実施した．セフィデロコル投与群 148 例中 128 例から血漿中セフィデロコル濃度を得た.

Day 3 における点滴開始直前，開始 1 時間後，終了時及び終了後 1 時間の血漿中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値, 最大値) は, それぞれ 30.7 (0, 267) µg/mL, 67.9 (12.6, 325) µg/mL, 80.2 (14.0，1900) µg/mL 及び 58.1 (10.5，231) µg/mL であった．このとき，全ての用法用量 (2 g q8h，2 g q6h，1.5 g q12h，1.5 g q8h，1 g q8h 及び 750 mg q12h) を統合して要約した.

試験期間中に腎機能検査値の変動により用法用量 (投与量又は投与間隔) を変更した患者は, 変更後の投与開始 24～72 時間以内に，上記と同じ 4 時点で追加の採血を実施した．点滴静注開始直前, 開始 1 時間後, 終了時及び終了後 1 時間の血漿中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値, 最大値) は, それぞれ 44.9 (4.13，211) µg/mL，73.6 (4.94，923) µg/mL，77.3 (4.98，221) µg/mL 及び 68.2 (4.84，239) µg/mL であった.

本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及び PK/PD 解析を実施した (2.7.2.3.8.1 項及び 2.7.2.3.9 項参照).

2.7.2.2.3 内因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.3.1 腎機能障害試験 (R2113 試験)

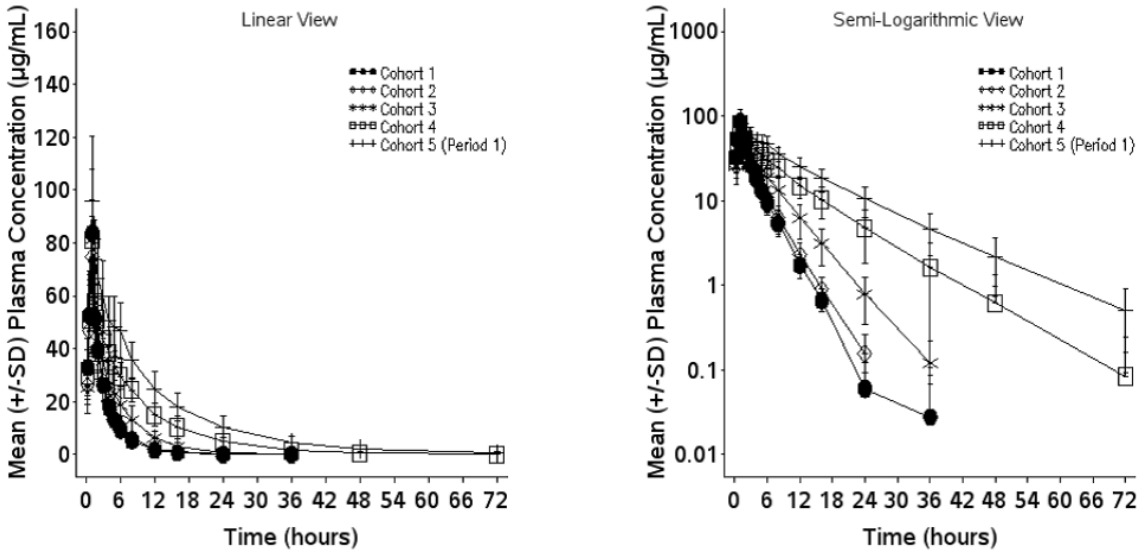
添付資料 5.3.3.3-01

多施設共同非盲検非無作為化試験において，外国人腎機能障害患者及び腎機能正常被験者を対象に，セフィデロコルの薬物動態，安全性及び忍容性を評価した．軽度，中等度もしくは高度腎機能障害患者又は血液透析を必要とする末期腎不全患者にセフィデロコル 1 g を 1 時間単回点滴静注したときの薬物動態を，中等度腎機能障害患者に年齢，体格指数及び性別を一致させた腎機能正常被験者での薬物動態と比較した．また，末期腎不全患者での血液透析前後の血漿中濃度データに基づき，血液透析によるセフィデロコルのクリアランスを評価した．Day 1 の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い，血液透析前後の薬物動態を評価した．腎機能は，スクリーニング時点で，腎機能正常被験者は CrCL に基づき (≥ 90 mL/min)，腎機能障害患者は推算糸球体濾過速度 [eGFR，modification of diet in renal disease (MDRD) 式] に基づき分類した (軽度：60～< 90 mL/min/1.73 m^2，中等度：30～< 60 mL/min/1.73 m^2，高度：< 30 mL/min/1.73 m^2).

各腎機能群でのセフィデロコル単回点滴静注後の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-10 に，末期腎不全患者における血液透析前後での単回点滴静注後の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-11 に示す．また，各群の薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に示す．腎機能正常被験者，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) での $t_{1/2,z}$ は, それぞれ 2.82, 2.98, 4.13, 6.91 及び 9.60 時間であり，セフィデロコルの消失が腎機能障害の程度に依存して遅延すること

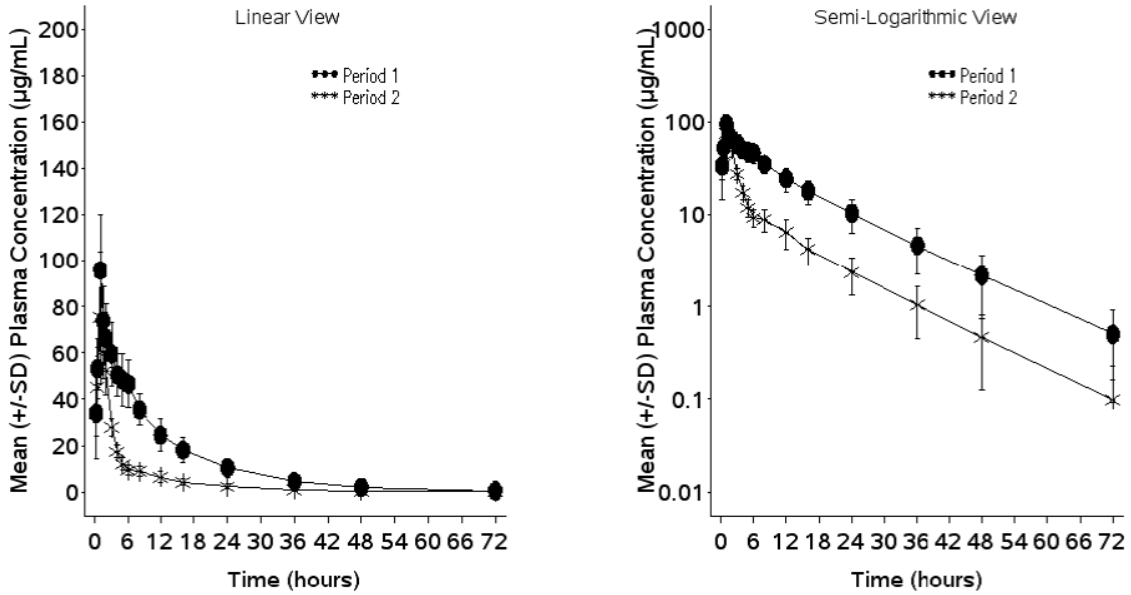
が示唆された．また，血液透析により，セフィデロコルの 62.3%が除去された．点滴開始後 1 及び 8 時間で測定した f_u は，各腎機能群間で同程度であった．腎機能正常被験者と各腎機能障害患者群の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2-9 に示す．軽度，中等度，高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者 (透析後投与) での $AUC_{0\text{-}inf}$ の腎機能正常被験者での $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する幾何最小二乗平均比 (90%信頼区間) は，それぞれ 1.0 (0.8～1.3)，1.5 (1.2～1.9)，2.5 (2.0～3.3) 及び 4.1 (3.3～5.2) であった．一方，腎機能障害患者群の C_{max} は，腎機能正常被験者群と同程度であった．

図 2.7.2-10 腎機能正常被験者及び各腎機能障害患者群でのセフィデロコル単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中濃度推移



Cohort 1：腎機能正常被験者．Cohort 2：軽度腎機能障害患者．Cohort 3：中程度腎機能障害患者．Cohort 4：高度腎機能障害患者．Cohort 5 (Period 1)：血液透析が必要な末期腎不全患者 (透析後投与).
算術平均値±標準偏差．左図：通常軸．右図：片対数軸.
8 例/群．ただし，Cohort 3 (中程度腎機能障害患者) は 7 例/群．Cohort 4 (高度腎機能障害患者) は 6 例/群.
出典：R2113 試験 CSR_Figure 11-1

図 2.7.2-11 末期腎不全患者における血液透析前後でのセフィデロコル単回点滴静注時 (1時間点滴) の平均血漿中濃度推移



Period 1：透析後投与．Period 2：透析前投与．
算術平均値±標準偏差．左図：通常軸．右図：片対数軸．8 例/群．
出典：R2113 試験 CSR_Figure 11-2

表 2.7.2-8 腎機能正常被験者及び腎機能障害患者におけるセフィデロコル 1 g 単回点滴静注後 (1 時間点滴) の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能群					
	正常	軽度	中程度	高度	末期腎不全 (透析後投与)	末期腎不全 (透析前投与)
例数	8	8	7	6	8	8
C_{max} (μg/mL)	81.0 (27.4)	73.4 (21.3)	78.0 (31.1)	80.1 (19.8)	93.0 (27.8)	75.4 (31.1)
T_{max} (hr) [a]	1.00 (1.00, 1.03)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.07)	1.00 (1.00, 1.02)	1.00 (1.00, 1.53)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	212.0 (26.7)	217.8 (22.2)	311.0 (38.6)	540.3 (23.6)	872.5 (23.9)	314.9 (20.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	213.4 (26.5)	218.7 (22.2)	312.3 (38.4)	543.2 (23.6)	880.7 (24.2)	318.1 (20.3)
$t_{½,z}$ (hr)	2.82 (16.5)	2.98 (8.4)	4.13 (12.6)	6.91 (30.6)	9.60 (33.4)	9.45 (32.8)
CL (L/hr)	4.69 (26.5)	4.57 (22.2)	3.20 (38.4)	1.84 (23.6)	1.14 (24.2)	3.14 (20.3)
V_{ss} (L)	13.5 (30.2)	14.8 (17.7)	15.4 (28.7)	16.4 (23.4)	14.2 (22.5)	26.6 (33.5)
$Feu_{0\text{-}72}$ (%)	68.6 (17.3)	68.3 (14.0)	55.5 (19.6)	26.0 (43.6)	0.988 (143534.8)	0.513 (2245033.7)
CL_R (L/hr)	3.24 (28.0)	3.14 (30.3)	1.78 (41.9)	0.409 (76.5)	0.0122 (175476.0)	0.0125 (24562503.9)
CL_{HD} (L/hr)	–	–	–	–	–	7.47 (9.8)
f_u (1 hr)	0.420 (12.7)	0.372 (43.5)	0.353 (38.9)	0.360 (31.4)	0.424 (26.6)	0.466 (19.8)
f_u (8 hr)	0.437 (9.8)	0.419 (19.1)	0.448 (18.5)	0.436 (10.1)	0.367 (27.0)	0.422 (21.5)

幾何平均値 (%幾何変動係数).

a 中央値 (最小値, 最大値).

CL_{HD} = 血液透析時の全身クリアランス；CL_R = 腎クリアランス；$Feu_{0\text{-}72}$ = 投与 72 時間後までの尿中排泄率；f_u = 血漿中タンパク非結合型分率

出典：R2113 試験，Table 11-3，Table 11-4 及び Table 11-5

表 2.7.2-9 セフィデロコルの薬物動態に及ぼす腎機能の影響

パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)			
	軽度/正常	中程度/正常	高度/正常	末期腎不全 (透析後投与)/正常
C_{max}	0.905 (0.729 - 1.124)	0.962 (0.769 - 1.204)	0.989 (0.783 - 1.249)	1.148 (0.925 - 1.425)
$AUC_{0\text{-last}}$	1.027 (0.818 - 1.290)	1.467 (1.159 - 1.857)	2.549 (1.993 - 3.260)	4.116 (3.278 - 5.169)
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.025 (0.817 - 1.287)	1.464 (1.157 - 1.852)	2.546 (1.992 - 3.254)	4.128 (3.289 - 5.181)
λ_z	0.945 (0.786 - 1.137)	0.683 (0.564 - 0.827)	0.407 (0.334 - 0.497)	0.293 (0.244 - 0.353)
$t_{½,z}$	1.058 (0.879 - 1.272)	1.465 (1.210 - 1.773)	2.454 (2.010 - 2.996)	3.409 (2.834 - 4.100)
CL	0.975 (0.777 - 1.224)	0.683 (0.540 - 0.864)	0.393 (0.307 - 0.502)	0.242 (0.193 - 0.304)
V_{ss}	1.096 (0.891 - 1.348)	1.138 (0.918 - 1.410)	1.211 (0.968 - 1.514)	1.048 (0.852 - 1.289)
CL_R	0.970 (0.323 - 2.912)	0.552 (0.177 - 1.722)	0.149 (0.045 - 0.488)	0.004 (0.001 - 0.015)

8 例/群．ただし中程度腎機能障害患者は 7 例/群．高度腎機能障害患者は 6 例/群.

出典：R2113 試験 CSR_Table 11-6

2.7.2.2.4 外因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.4.1 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (R2115 試験)

添付資料 5.3.3.4-01

外国人健康成人 38 例を対象とした非盲検無作為化 2 群 2 期のクロスオーバー試験において，薬物トランスポーター基質の薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響を検討した．パート 1 では OAT1 及び OAT3 トランスポーターの基質であるフロセミド (12 例)，パート 2 では OCT1，OCT2 及び MATE2-K トランスポーターの基質であるメトホルミン (13 例)，パート 3 では OATP1B3 トランスポーターの基質であるロスバスタチン (13 例) の薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響を検討した．

フロセミド

1 及び 2 期のいずれかに，フロセミド 20 mg 単回経口投与 (投与 A)，もしくはフロセミド 20 mg 単回経口投与とセフィデロコル 2 g 点滴静注 (3 時間点滴) の併用投与 (投与 B) を行った．投与 B では，セフィデロコル 2 g を Day 1 に 8 時間ごとに計 3 回，それぞれ 3 時間点滴静注した．2 期目の投与開始は 1 期目投与開始から 2 日間以上の間隔をあけて実施した．

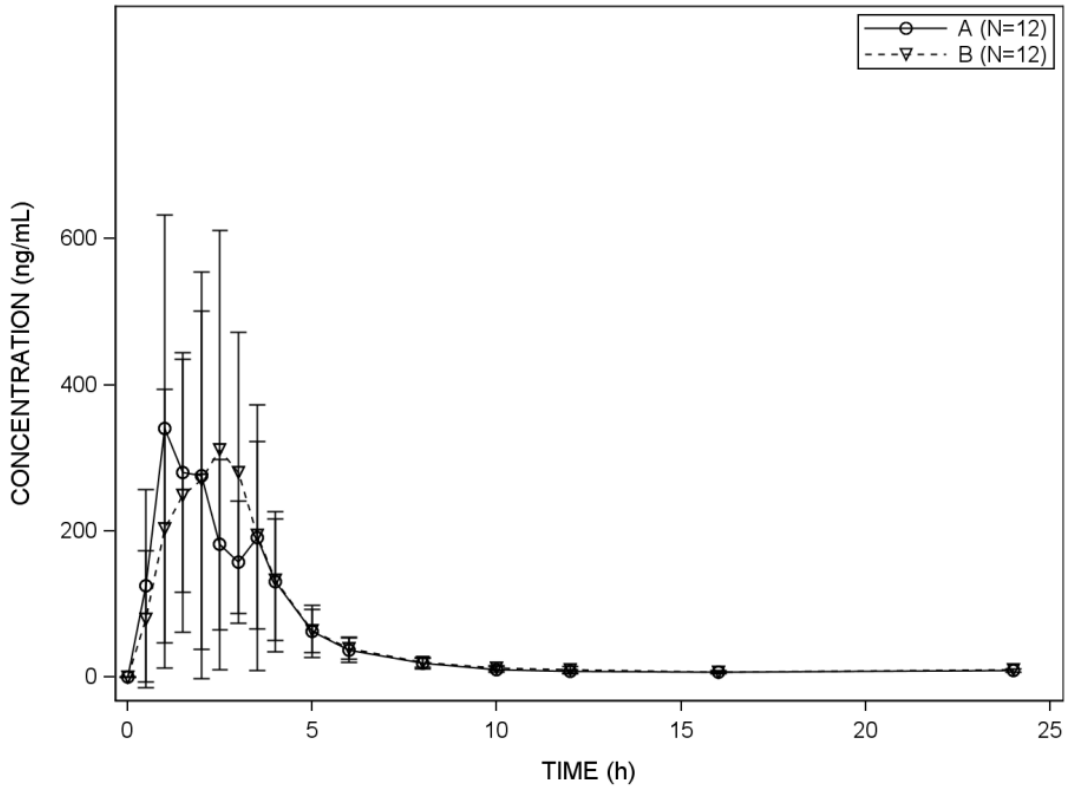
フロセミド単独投与時及びセフィデロコル併用時の血漿中フロセミド濃度推移を図 2.7.2-12 に，フロセミドの薬物動態パラメータ並びにその単独投与と併用投与間での比較を表 2.7.2-10 に示す．

フロセミドの血漿中濃度推移は，フロセミド単独投与時，セフィデロコル併用投与時ともに変動が大きかったものの，いずれにおいてもフロセミドは速やかに吸収され，両投与でのフロセミドの血漿中濃度推移はほぼ同様であった (図 2.7.2-12)．

フロセミドの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (フロセミドとセフィデロコルの併用/フロセミド単独) 及び 90%信頼区間は，それぞれ 1.00 (0.71～1.42)，1.01 (0.88～1.15) 及び 0.92 (0.73～1.16) であった (表 2.7.2-10)．投与間で T_{max} に差が認められたが，セフィデロコル併用の影響ではなく，フロセミド吸収のばらつきによるものと考えられる．フロセミドの薬物動態において，特に C_{max} に比較的大きなばらつきが認められたが，C_{max} の幾何最小二乗平均の比は約 1.00 であり，セフィデロコル併用時におけるフロセミド $AUC_{0\text{-}inf}$ の減少はわずか (10%) であったことから，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

したがって，セフィデロコルの併用により，OAT1 及び OAT3 トランスポーター基質の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えた．

図 2.7.2-12 フロセミド単独投与時及びセフィデロコル併用時のフロセミドの平均血漿中濃度推移



算術平均値±標準偏差．12 例/群．
A：フロセミド単独投与．B：セフィデロコル併用時．
出典：R2115 試験 CSR_Figure 11.1

表 2.7.2-10 フロセミドの薬物動態パラメータ及びフロセミドの薬物動態に及ぼすセフィデロコル併用投与の影響

パラメータ	幾何平均値 (%幾何変動係数)				幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
	例数	フロセミド単独投与	例数	フロセミドとセフィデロコル併用	フロセミドとセフィデロコル併用/フロセミド単独投与
C_{max} (ng/mL)	12	488 (61.5)	12	490 (41.2)	1.0038 (0.7086, 1.4220)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	12	1019 (29.0)	12	1025 (37.9)	1.0060 (0.8783, 1.1524)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	10	1093 (26.4)	11	1006 (33.2)	0.9169 (0.7278, 1.1552)
$t_{½,z}$ (hr)	10	2.42 (30.7)	11	2.98 (43.0)	1.2459 (0.9749, 1.5923)
T_{max}[a] (hr)	12	1.50 (1.00, 3.50)	12	2.00 (1.00, 3.50)	---

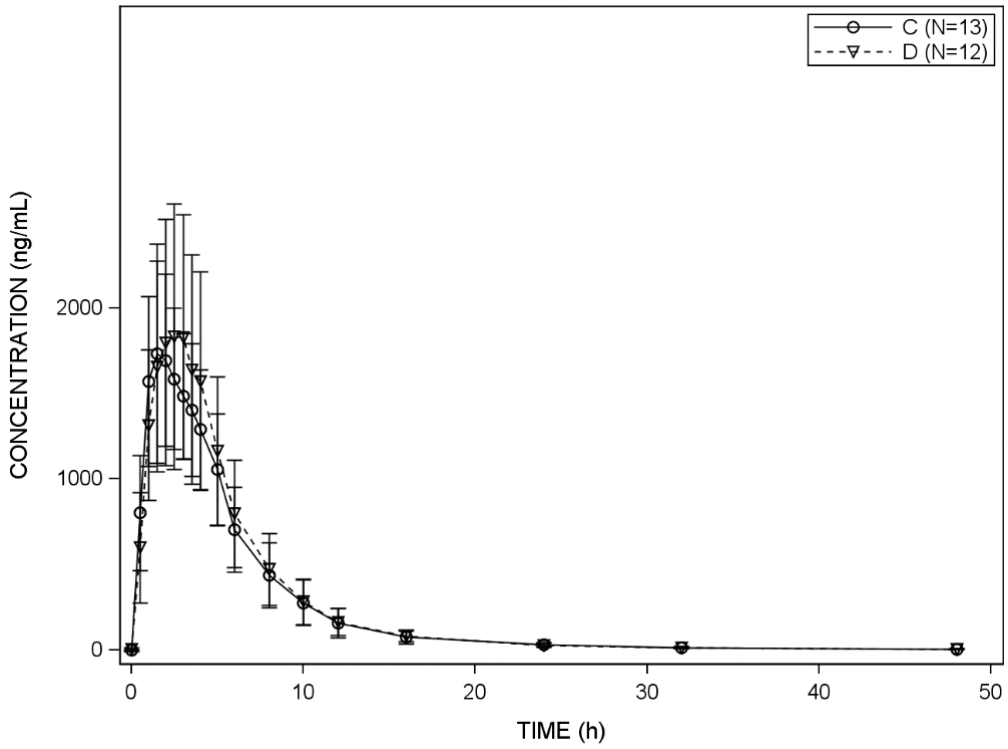
a 中央値 (最小値，最大値).
出典：R2115 試験 CSR_Table 11.5，Table 14.2.10 及び Table 14.2.11

メトホルミン

1 及び 2 期のいずれかに，メトホルミン 1 g 単回経口投与 (投与 C)，もしくメトホルミン 1 g 単回経口投与と，セフィデロコル 2 g 点滴静注 (3 時間点滴) の併用投与 (投与 D) を行った．投与 D では，セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに合計 6 回投与した．2 期目の投与開始は 1 期目投与開始から 6 日間以上の間隔をあけて実施した．

メトホルミンの血漿中濃度推移は，メトホルミン単独投与時とセフィデロコル併用時で同様であった (図 2.7.2-13).

図 2.7.2-13 メトホルミン単独投与時及びセフィデロコル併用時のメトホルミンの平均血漿中濃度推移



算術平均値±標準偏差.
C：メトホルミン単独投与時．D：セフィデロコル併用時.
メトホルミン単独投与群は 13 例．メトホルミンとセフィデロコル併用投与群は 12 例.
出典：R2115 試験 CSR_Figure 11.2

メトホルミン単独投与時及びセフィデロコルとの併用投与時のメトホルミンの薬物動態パラメータ，並びにその比較を表 2.7.2-11 に示す．メトホルミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (メトホルミンとセフィデロコル併用/メトホルミン単独) 及び 90%信頼区間は，それぞれ 1.09 (0.92～1.28)，1.04 (0.93～1.15) 及び 1.03 (0.93～1.15) であった．メトホルミン C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間の上限のみが，事前に定めた判断基準 (0.8～1.25) をごくわずかに上回ったが，メトホルミン単独投与時とセフィデロコル併用投与時でのメ

トホルミン薬物動態パラメータの差は小さく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

したがって，セフィデロコルの併用により，OCT1，OCT2 及び MATE2-K トランスポーター基質の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えた．

表 2.7.2-11 メトホルミンの薬物動態パラメータ及びメトホルミンの薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響

パラメータ	幾何平均値 (%幾何変動係数)				幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
	例数	メトホルミン単独投与	例数	メトホルミンとセフィデロコル併用	メトホルミンとセフィデロコル併用/メトホルミン単独投与)
C_{max} (ng/mL)	13	1800 (29.4)	12	1960 (32.3)	1.0858 (0.9216, 1.2793)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	13	10550 (28.4)	12	11080 (33.0)	1.0365 (0.9335, 1.1509)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	13	10690 (27.8)	12	11190 (32.6)	1.0337 (0.9323, 1.1461)
$t_{½,z}$ (hr)	13	9.78 (62.2)	12	8.62 (38.4)	0.9319 (0.7252, 1.1975)
T_{max}[a] (hr)	13	1.50 (1.00, 3.50)	12	2.25 (1.00, 4.00)	---

a 中央値 (最小値，最大値).

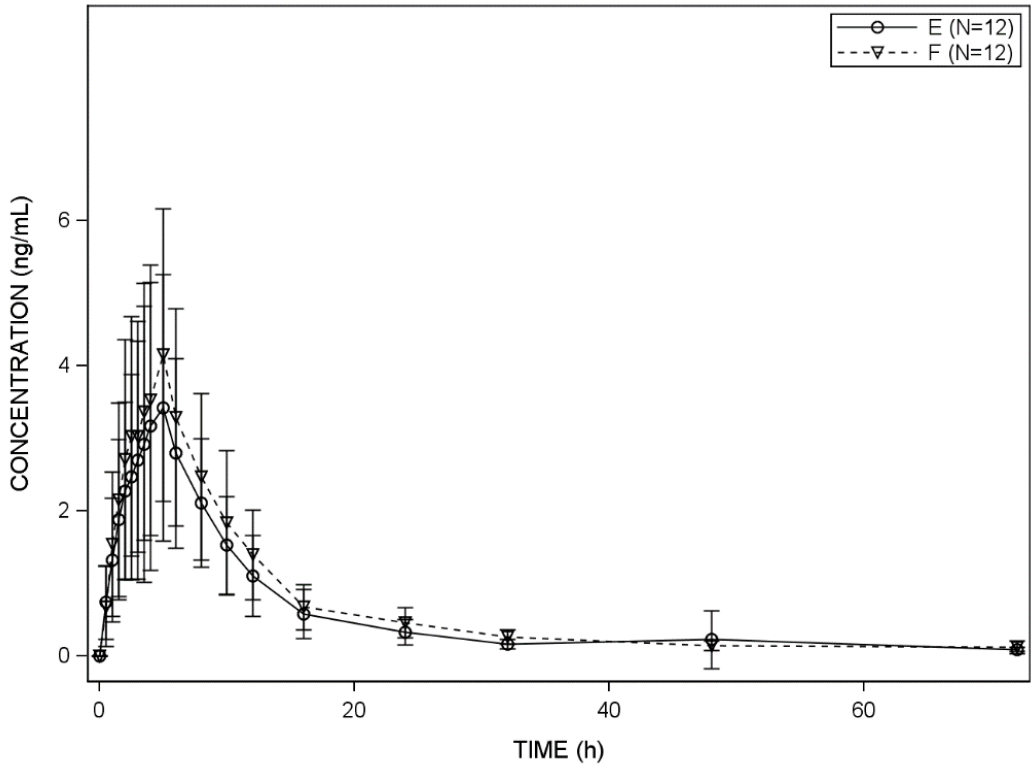
出典：R2115 試験 CSR_Table 11.6，Table 14.2.13 及び Table 14.2.14

ロスバスタチン

1 及び 2 期のいずれかに，ロスバスタチン 10 mg 単回経口投与 (投与 E)，もしくはロスバスタチン 10 mg 単回経口投与とセフィデロコル 2 g 点滴静注 (3 時間点滴) の併用投与 (投与 F) を行った．投与 F では，セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに合計 9 回，それぞれ 3 時間点滴静注した．2 期目の投与開始は 1 期目投与開始から 6 日間以上の間隔をあけて実施した．

セフィデロコル併用時のロスバスタチンの血漿中濃度推移は，ロスバスタチン単独投与時に比べてわずかに高かった (図 2.7.2-14).

図 2.7.2-14 ロスバスタチン単独投与時及びセフィデロコル併用時のロスバスタチンの平均血漿中濃度推移



算術平均値±標準偏差．12 例/群.
E：ロスバスタチン単独投与時．F：セフィデロコル併用時.
出典：R2115 試験 CSR_Figure 11.3

ロスバスタチン単独投与時及びセフィデロコルとの併用投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータ, 並びにその比較を表 2.7.2-12 に示す. ロスバスタチンの C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均の比 (ロスバスタチンとセフィデロコル併用/ロスバスタチン単独投与) 及び 90%信頼区間は，それぞれ 1.28 (1.12～1.46)，1.24 (1.10～1.40) 及び 1.21 (1.08～1.35) であった．C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間の上限は，事前に定めた判断基準 (0.8～1.25) を超えたもののいずれも 1.5 未満であり, また, 併用時の C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の増大はそれぞれ 28%，24%及び 21%であったことから，セフィデロコル併用投与によるロスバスタチンの薬物動態パラメータの変化は，臨床的に意味のある差ではないと判断した.

これらの結果から，セフィデロコル併用投与が OATP1B3 トランスポーター基質の薬物動態に与える影響は小さいと考えられた.

表 2.7.2-12 ロスバスタチンの薬物動態パラメータ及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響

パラメータ	幾何平均値 (%幾何変動係数)				幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
	例数	ロスバスタチン単独投与	例数	ロスバスタチンとセフィデロコル併用	ロスバスタチンとセフィデロコル併用/ロスバスタチン単独投与
C_{max} (ng/mL)	12	3.18 (44.0)	12	3.97 (42.6)	1.2787 (1.1170, 1.4637)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	12	35.84 (42.0)	12	41.99 (41.5)	1.2430 (1.0999, 1.4047)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	10	38.48 (37.3)	12	45.27 (42.6)	1.2080 (1.0783, 1.3532)
$t_{½,z}$ (hr)	10	13.5 (55.4)	12	16.4 (51.3)	1.1853 (0.8424, 1.6677)
T_{max}[a] (hr)	12	5.00 (2.00, 6.00)	12	5.00 (2.00, 5.00)	---

a 中央値 (最小値，最大値).
出典：R2115 試験 CSR_Table 11.7，Table 14.2.16 及び Table 14.2.17

2.7.2.2.4.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118 試験)

添付資料 5.3.3.4-02

外国人健康成人 14 例を対象とした非盲検クロスオーバー試験において，CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響を検討した.

Day −1 にミダゾラム 5 mg を単独単回経口投与し，Day 1～16 にセフィデロコル 2 g を 3 時間の点滴時間で 8 時間ごとに 15 又は 16 日間 (計 45 回) の反復点滴静注し，Day 15 にミダゾラム 5 mg を単回経口投与した.

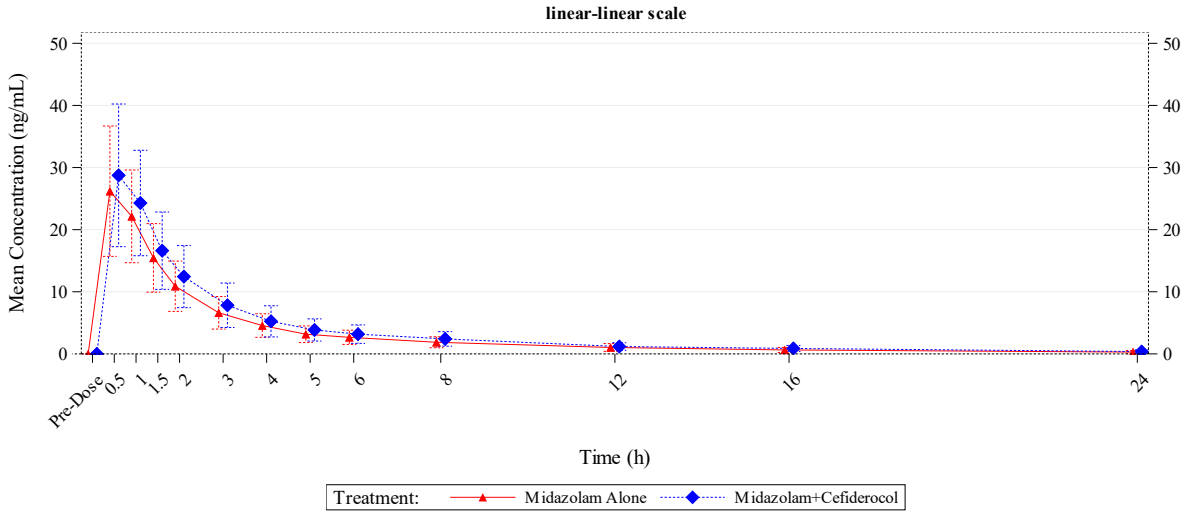
ミダゾラム単独投与時及びセフィデロコル併用時の血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.2-15 に，ミダゾラムの薬物動態パラメータ並びにその単独投与と併用投与間での比較を表 2.7.2-13 に示す.

ミダゾラムの血漿中濃度推移は，ミダゾラム単独投与時，セフィデロコル併用投与時ともにミダゾラムは速やかに吸収され，両投与でのミダゾラムの血漿中濃度推移はほぼ同様であった (図 2.7.2-15).

ミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均の比 (ミダゾラムとセフィデロコルの併用/ミダゾラム単独投与) 及び 90%信頼区間は，それぞれ 1.09 (0.97～1.21)，1.12 (0.98～1.28) 及び 1.12 (0.99～1.28) であった (表 2.7.2-13). ミダゾラム単独投与時に対するセフィデロコル併用時のミダゾラムの幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間が，C_{max} では 0.8～1.25 の範囲に含まれたこと，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ ではその範囲をわずかに外れていたものの AUC がミダゾラム単独投与時と比べ約 10%の増大とわずかな変化であったことから，ミダゾラムの薬物動態に及ぼすセフィデロコル併用の影響は臨床的に意味のあるものではないと判断した.

したがって，セフィデロコルの併用により，CYP3A 基質の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えた.

図 2.7.2-15 ミダゾラム単独投与時及びセフィデロコル併用時のミダゾラムの平均血漿中濃度推移



算術平均値±標準偏差．ミダゾラム単独投与 14 例，ミダゾラムとセフィデロコル併用投与 12 例.
Midazolam alone: single 5-mg dose of midazolam alone (Day -1)
Midazolam + cefiderocol: single 5-mg dose of midazolam + 2 g cefidericol (Day 15)
出典：R2118 試験 CSR_Figure 11.4-1

表 2.7.2-13 ミダゾラムの薬物動態パラメータ及びミダゾラムの薬物動態に及ぼすセフィデロコル併用投与の影響

パラメータ	幾何平均値 (%幾何変動係数)				幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
	例数	ミダゾラム 単独投与	例数	ミダゾラム セフィデロコル併用	ミダゾラムとセフィデロコル併用/ミダゾラム単独投与
C_{max} (ng/mL)	14	25.3 (45.3)	12	28.8 (35.0)	1.0865 (0.9724, 1.2141)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	14	66.13 (46.3)	12	77.37 (44.2)	1.1174 (0.9784, 1.2762)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	14	68.69 (47.8)	12	81.07 (45.6)	1.1239 (0.9887, 1.2776)
$t_{½,z}$ (hr)	14	5.39 (33.7)	12	6.10 (41.7)	---
T_{max}[a] (hr)	14	0.51 (0.50, 1.00)	12	0.51 (0.50, 1.07)	---

a 中央値 (最小値，最大値).
出典：R2118 試験 CSR_Table 11.4-1 及び Table 11.4-3

2.7.2.2.5 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験

2.7.2.2.5.1 Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験)

添付資料 5.3.4.1-01

本試験は，2 つのパートで実施した.

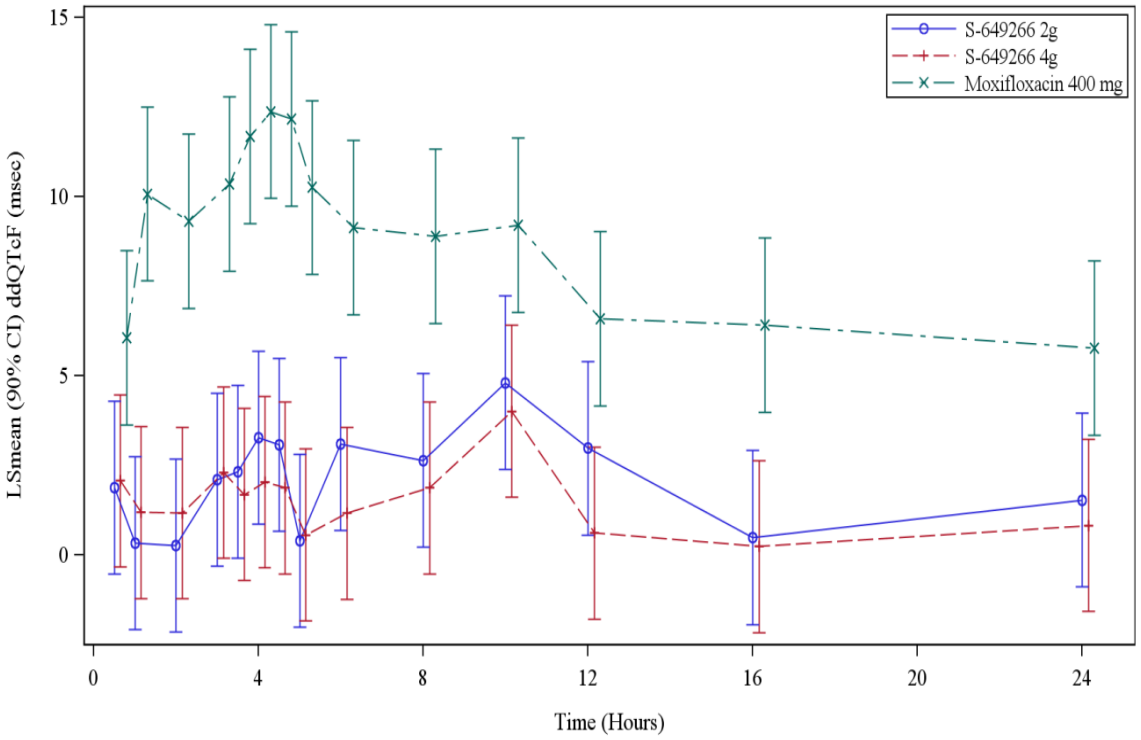
パート 1 は, Thorough QT/QTc 評価実施に先立ち, 外国人健康成人 (各投与群 8 例:実薬 6 例, プラセボ 2 例) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照単回漸増投与法により，セフィデロコル 3 g 及び 4 g をそれぞれ 3 時間単回点滴静注したときの安全性及び忍容性を評価した. パート 1 においてセフィデロコル 3 g 及び 4 g 単回点滴静注の安全性を確認し，パート 2 へ移行した.

パート 2 では，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 期クロスオーバー法により，外国人健康成人を対象に，QTc 間隔に及ぼすセフィデロコル 2 g (臨床用量) 及び 4 g (臨床用量を超える用量) をそれぞれ 3 時間かけて単回点滴静注したときの影響を評価した．陽性対照としてはモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した．48 例の被験者が無作為に割付けられ，40 例が治験を完了した．QT/QTc 評価対象集団は 48 例，薬物動態評価対象集団は 45 例であった.

Thorough QT/QTc 評価 (パート 2)

QTc 間隔への影響は，混合効果モデルを用いて，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) に基づいて評価した．セフィデロコル 2 g 及び 4 g を 3 時間単回点滴静注したときの 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 を下回った (図 2.7.2-16). 一方, モキシフロキサシン投与時には, 投与後 1～10 時間の全ての時点で QTcF 間隔の延長 (ΔΔQTcF 最小二乗平均値の 90%信頼区間の下限が 5 msec 超) が認められ，本試験において，QTcF 間隔に対する延長作用評価の感度が担保されていることが確認された．以上の結果から，セフィデロコル 2 g 及び 4 g の単回投与は，QT 間隔に影響を及ぼさず，ICH E14 ガイドライン [4] に従って QT/QTc 評価試験の結果は陰性であると判定した.

図 2.7.2-16 セフィデロコル又はモキシフロキサシン投与時の QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時に対する差 (ΔΔQTcF) の推移



最小二乗平均±90%信頼区間.
S-649266：セフィデロコル．ddQTcF：ΔΔQTcF.
出典：R2116 試験 CSR_ Figure 11-2

セフィデロコルの点滴開始後又はモキシフロキサシン投与後の各時点における QTcF 間隔の評価を行ったところ，QTcF 間隔は，いずれの被験者のいずれの時点においても 480 msec を超えなかった．また，450 msec を超える値はまれであり，その分布はランダムであった．QTcF 間隔のベースラインからの変化量は，評価された全ての投与期の全ての時点において，いずれの被験者においても 60 msec を超えなかった．30 msec を超える QTcF 間隔の延長が認められたのは，セフィデロコル 2 g の投与を受けた 1 例における 1 時点のみであった (3.5 時間時点で 40 msec).

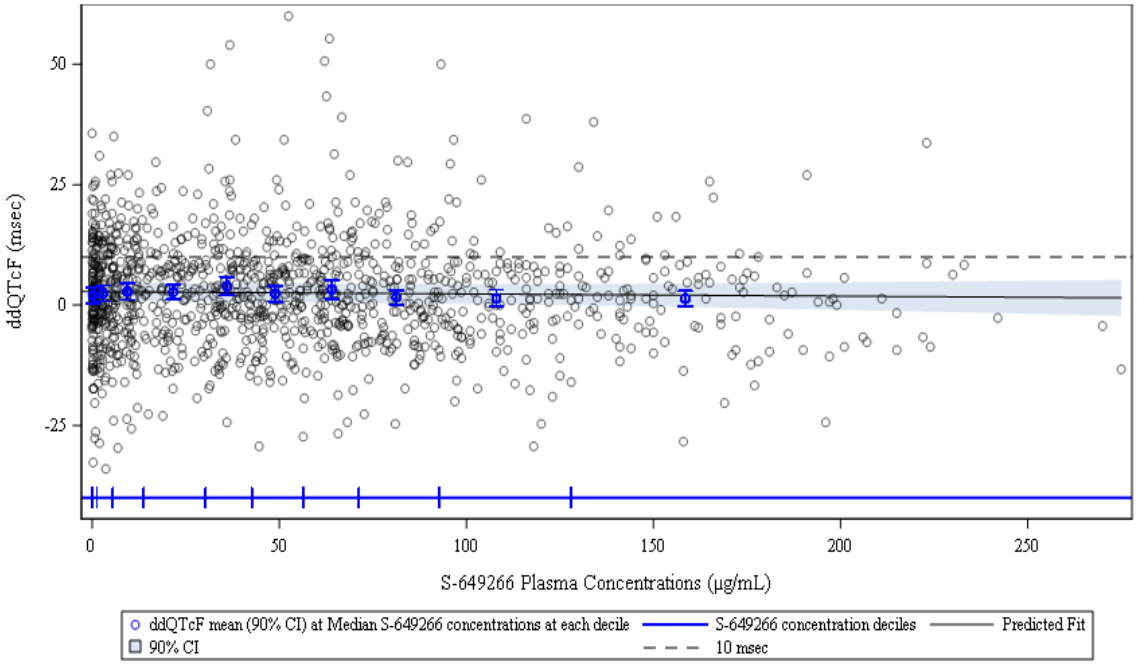
セフィデロコル 2 g 又は 4 g 投与後における，プラセボ補正後のベースラインからの心拍数の変化 (ΔΔHR) は小さく，両用量で同程度であった．一方，モキシフロキサシン投与時は，わずかに ΔΔHR 値の増加傾向がみられた．セフィデロコル 2 g 投与時に，100 拍/分 (bpm) を超える HR は認められなかったが，セフィデロコル 4 g 投与時では，2 時点において HR 値が 100 bpm を超えた (点滴開始後 6 及び 12 時間で，それぞれ 103 及び 106.7 bpm)．しかし，これらの増加は，プラセボ投与時に認められた HR の日内変動の範囲内であり，臨床的に重要なものではないと判断した.

PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差は，全ての実薬投与時において小さく，臨床的に重要な変化はなかった．全評価時点を通じて，投薬後に PR 間隔が 200 msec を超えた被験者の割合は 0%～12.8%であり，その発現頻度及び分布は，実薬投与

時とプラセボ投与時で同程度であった．また，投薬後に QRS 間隔が 110 msec を超えた被験者の割合は 2.3%～11.9%であり，その発現頻度及び分布は実薬投与時とプラセボ投与時で同程度であった．

線形混合効果モデルを用いて ΔΔQTcF と血漿中セフィデロコル濃度との関係について検討した．血漿中セフィデロコル濃度と ΔΔQTcF との関係を図 2.7.2-17 に示す．また併せて，血漿中濃度の各十分位数の中点に対する各濃度範囲での実測 ΔΔQTcF の平均値を，90%信頼区間並びに十分位数の上限及び下限とともにプロットした．血漿中濃度-ΔΔQTcF モデルにおいて，わずかな負の傾き (−0.0046) が認められたが，統計学的に有意ではなかったことから，血漿中セフィデロコル濃度と ΔΔQTcF の間に有意な関係はないことが示された．なお，このモデルに基づくセフィデロコル 2 g 及び 4 g 投与時の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF 推定値は，いずれもわずかに負の値となった．

図 2.7.2-17　　血漿中セフィデロコル濃度と ΔΔQTcF との関係



S-649266：セフィデロコル．ddQTcF：ΔΔQTcF．
出典：R2116 試験 CSR_Figure 11-8

薬物動態の要約 (パート 1 及びパート 2)

セフィデロコル 3 g 及び 4 g (パート 1) 並びに 2 g 及び 4 g (パート 2) を 3 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パラメータを表 2.7.2-14 に示す．セフィデロコルの C_{max} 及び AUC は，用量に比例して増大した．

表 2.7.2-14 セフィデロコル単回点滴静注時 (3 時間点滴) の薬物動態パラメータ

Part	用量 (g)	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (μg·hr/mL)	$t_{½,z}$ (hr)	CL (L/hr)	V_z (L)
1	3	6	132 (25.5)	2.86 (2.00, 2.90)	524.9 (28.5)	525.9 (28.4)	2.29 (19.3)	5.70 (28.3)	18.9 (21.7)
	4	6	186 (28.4)	2.90 (2.90, 2.93)	722.2 (13.3)	723.3 (13.2)	2.71 (9.8)	5.53 (13.2)	21.6 (20.6)
2	2	43	89.7 (20.5)	2.90 (2.08, 4.58)	384.8 (17.3)	386.1 (17.2)	2.41 (14.0)	5.18 (17.2)	18.0 (18.1)
	4	44	183 (17.3)	2.90 (2.08, 2.97)	790.5 (17.1)	791.6 (17.1)	2.57 (7.5)	5.05 (17.1)	18.8 (18.5)

幾何平均値 (%幾何変動係数).
a 中央値 (最小値, 最大値).
出典：R2116 試験 CSR_Table 11-5 及び Table 11-6

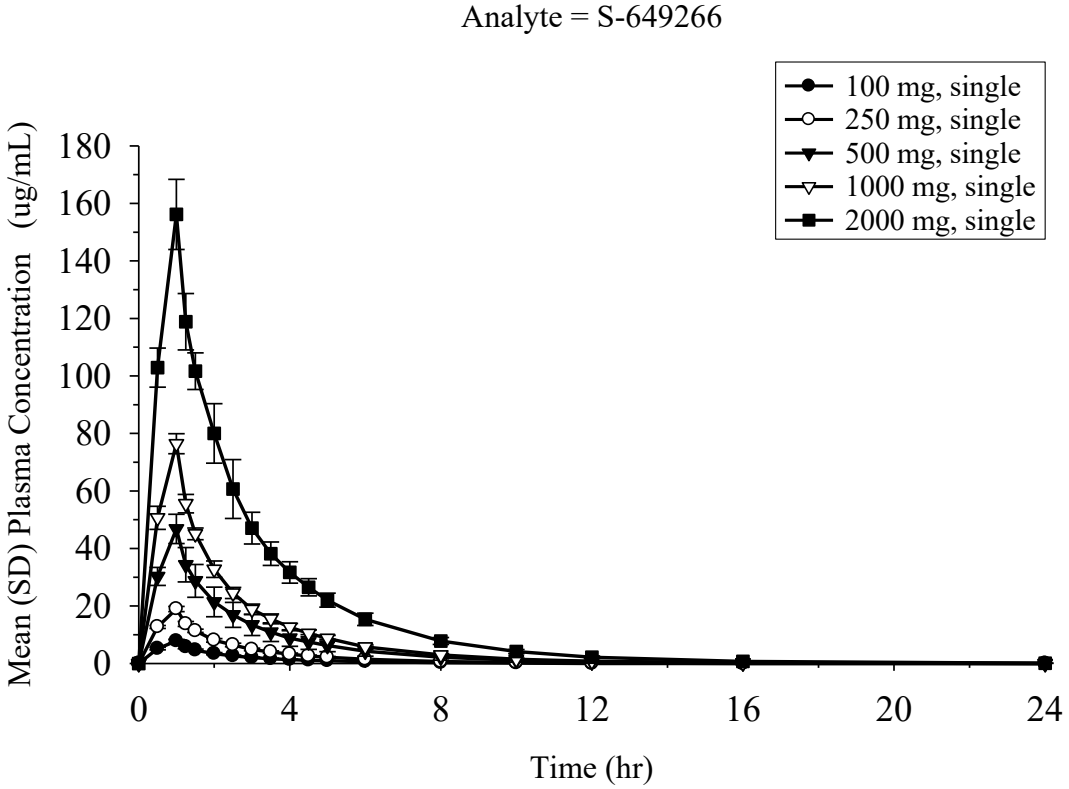
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 血漿中薬物曝露

日本人健康成人各 6 例にセフィデロコル 100 mg，250 mg，500 mg，1 g，2 g を 1 時間単回点滴静注したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2-18 に示す．セフィデロコルの C_{max} 及び AUC は，用量に比例して増大した．

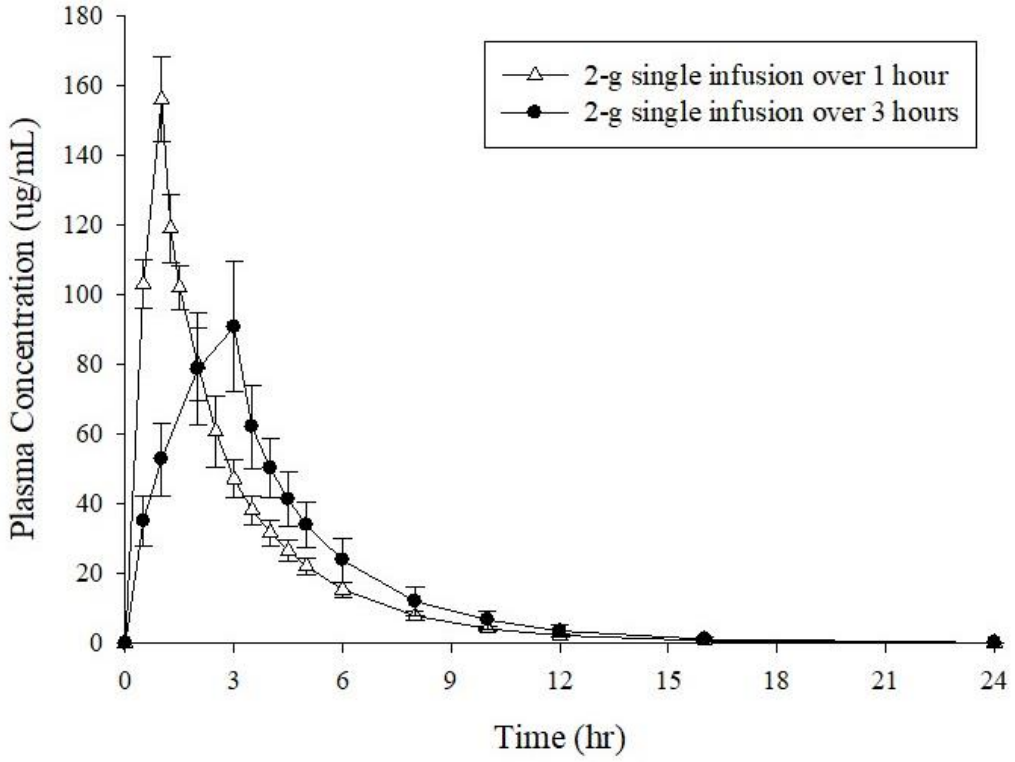
日本人及び外国人健康成人にセフィデロコル 2 g を 1 時間又は 3 時間単回点滴静注した時のそれぞれの血漿中濃度推移を図 2.7.2-19 に示す．また，セフィデロコル 2 g を 1 時間又は 3 時間単回点滴静注，及び 8 時間ごとに 1 時間反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2-15 に示す．1 時間点滴と 3 時間点滴で AUC 及び半減期が同程度であり，点滴時間により薬物動態が変化しないことを確認した．また，血漿中セフィデロコル濃度は反復投与開始後 1 日以内に定常状態に達し，反復投与後の体内動態は単回投与時とほとんど変わらず，蓄積性は認められなかった (2.7.2.2.1.1 項及び 2.7.2.2.1.3 項参照).

図 2.7.2-18 セフィデロコル 1 時間単回点滴静注したときの平均血漿中濃度推移



S-649266：セフィデロコル．算術平均値±標準偏差．6 例/群．
出典：R2111 試験データより作成．

図 2.7.2-19 セフィデロコル 2 g を 1 時間又は 3 時間単回点滴静注したときの平均血漿中濃度推移



算術平均値±標準偏差．1 時間点滴静注：日本人健康成人 6 例．3 時間点滴静注：外国人健康成人 43 例．
出典：R2111 試験及び R2116 試験データより作成．

表 2.7.2-15 セフィデロコル 2 g を 1 時間又は 3 時間単回点滴静注及び 8 時間ごとに 1 時間反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ

用法用量	点滴時間 (hr)	例数	C_{max} (μg/L)	AUC (μg·hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)
2 g 単回投与 [a]	1	6	156 (7.9)	389.7 (9.0)	2.74 (10.2)
2 g 単回投与 [b]	3	43	89.7 (20.5)	386.1 (17.2)	2.41 (14.0)
2 g q8h [c]	1	8	153 (12.9)	366.5 (14.0)	2.72 (21.6)

幾何平均値 (%幾何変動係数).
a R2111 試験.
b R2116 試験.
c R2111 試験，反復投与 10 日目.
出典：R2111 試験及び R2116 試験データより作成.

2.7.2.3.2 分布

1～1000 μg/mL の濃度における [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの血漿タンパク結合率を検討した結果，40.8%～60.4%であった．1～1000 μg/mL の濃度における [thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの血球移行性を検討した結果，1.3%～5.8%であった (R-649266-PF-037-L 試験).

セフィデロコル 2 g を 3 時間単回点滴静注後，終末消失相における分布容積 (V_z) の幾何平均値 (%幾何変動係数) は 18.0 L (18.1%) であった (R2116 試験).

[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) を 1 時間単回点滴静注後 (R2114 試験) の全血中における総放射能は，血漿中総放射能の半分の値であり，おおむね血漿/血液比に等しく，さらに，点滴開始後の 1 時間及び 4 時間で検討した総放射能の赤血球中への平均移行率はほぼ 0%であり，セフィデロコル及び関連物質は赤血球へ移行しないことが示された．

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して推移した．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 AM 中の AUC 比は，それぞれ 0.239 及び 0.0419 であった (R2112 試験).

肺炎治療において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 中濃度は，点滴開始 3 時間後 (点滴終了時) で 3.10～20.7 μg/mL，点滴開始 5 時間後 (点滴終了 2 時間後) で 7.19～15.9 μg/mL であった．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 であった (R2117 試験)．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 (R2112 試験) 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．

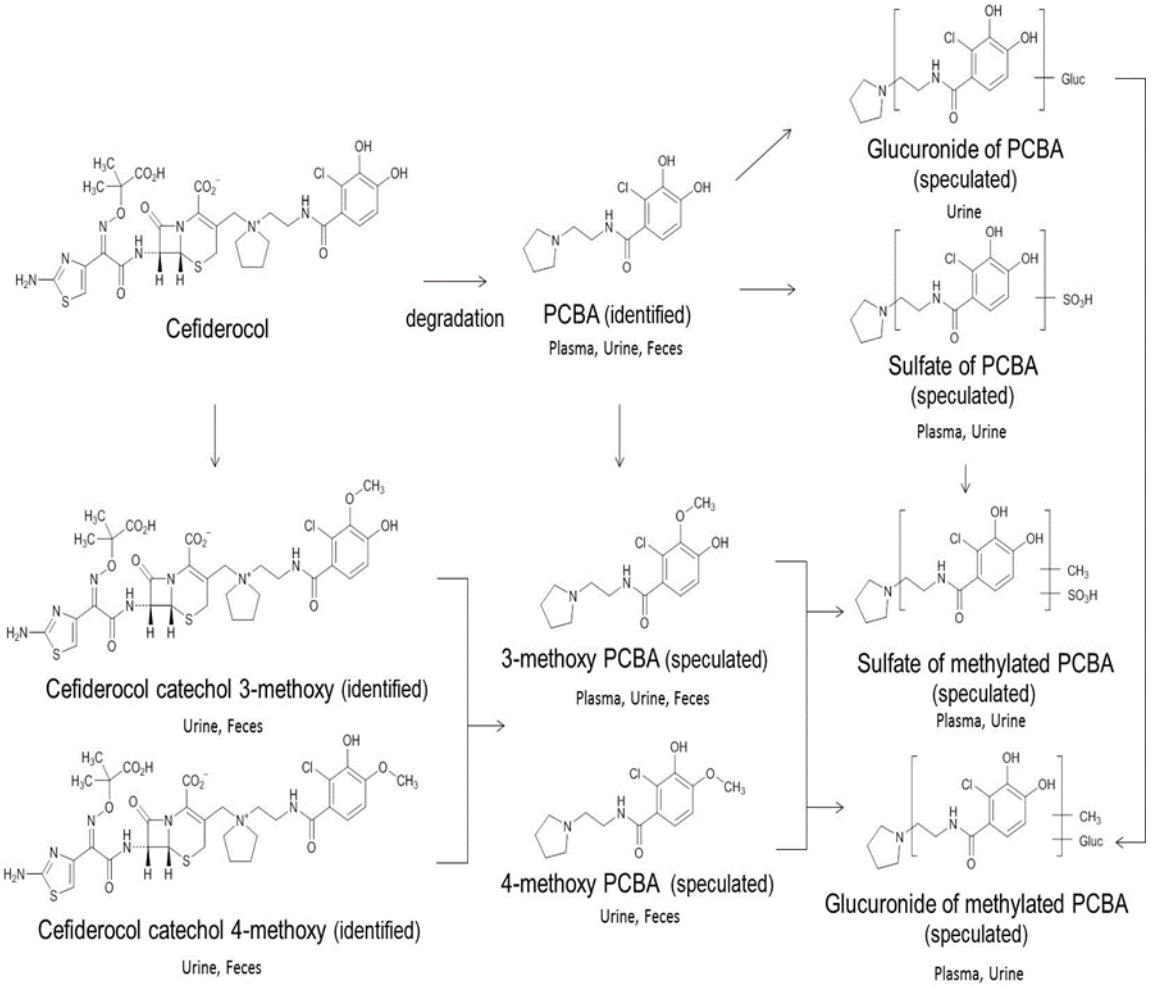
健康成人及び肺炎患者から得られた ELF 中濃度を用いて薬物動態モデルを構築し，セフィデロコルの肺移行性を評価した結果，肺炎患者におけるセフィデロコルの ELF への移行性は，健康成人と比べて 1.4 倍であった (2.7.2.3.8.2 項参照).

2.7.2.3.3 代謝

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．代謝物として，セフィデロコルカテコール 3-メトキシが同定され，分解生成物として，PCBA 及び aminothiazole amide aldehyde (ATAA) が同定された．また，PCBA の代謝物 (推定) も検出された (2.6.4.5.1.1 項参照).

血漿中では，総放射能の $AUC_{0\text{-}16}$ に対するセフィデロコルの $AUC_{0\text{-}16}$ の割合は，92.27%であった．総放射能の $AUC_{0\text{-}16}$ に対する分解生成物である PCBA の $AUC_{0\text{-}16}$ の割合は，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 (R2114 試験)．セフィデロコルのヒトにおける in vivo 推定代謝経路 (PCBA への分解を含む) を図 2.7.2-20 に示す.

図 2.7.2-20 セフィデロコルのヒトにおける推定代謝経路



PCBA = pyrrolidine chlorobenzamide
出典: R2114 試験 CSR_Figure 11-7 より作成.

2.7.2.3.4 排泄

健康成人におけるセフィデロコルの $t_{1/2,z}$ は 2～3 時間であった (R2111 試験及び R2116 試験). 健康成人におけるセフィデロコルの CL の幾何平均値 (%幾何変動係数) は 5.18 L/hr (17.2%) であった (R2116 試験). [^{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で尿中に排泄され (総放射能の 98.6%が尿中に排泄され，そのうち未変化体が 90.6%を占めた)，糞中への排泄量はわずか (総放射能の 2.8%) であった (R2114 試験). また，第 1 相試験 (R2111 試験及び R2113 試験) において，セフィデロコルの 60%～70%が未変化体で尿中に排泄されることが示された．これらの結果から，セフィデロコルの主要排泄経路は，未変化体の腎排泄であることが示された.

2.7.2.3.5 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

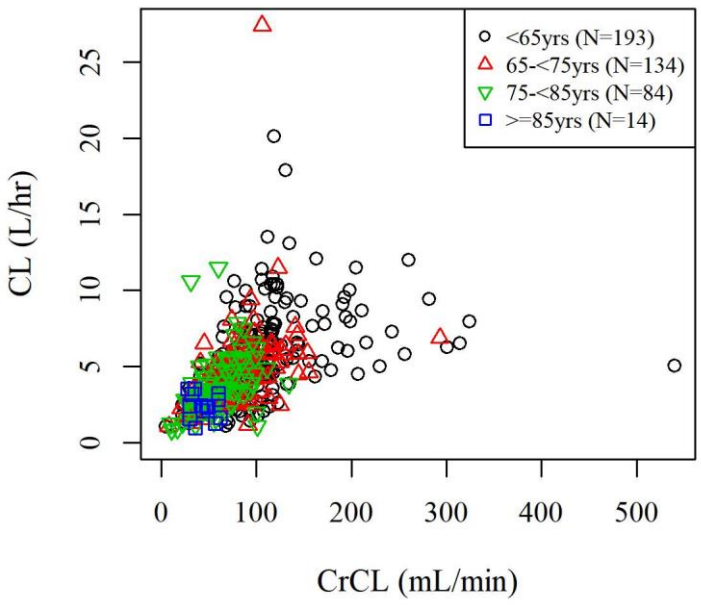
2.7.2.3.5.1 年齢の影響

母集団薬物動態解析において年齢の影響を検討した結果，年齢は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 (2.7.2.3.8.1 項参照).

ベイジアン法を用いて推定した CL の 65 歳未満，65～75 歳未満，75～85 歳未満及び 85 歳以上の各年齢区分での幾何平均値は, それぞれ 5.02, 3.94, 3.31 及び 2.24 L/hr であり (表 2.7.2-24), 高年齢群ほど CL が低下することが示唆された．年齢と腎機能の間には負の相関性が認められるため，年齢群間における CL の差は腎機能の差によるものと考えられた．年齢により層別化した (65 歳未満，65～75 歳未満，75～85 歳未満及び 85 歳以上), 個々の感染症患者でのベイジアン推定 CL 値と CrCL の関係を図 2.7.2-21 に示す．年齢群間で CL と CrCL の関係に差はないことが示唆された.

図 2.7.2-21 感染症患者における年齢群ごとの個々の CL 推定値と CrCL の関係

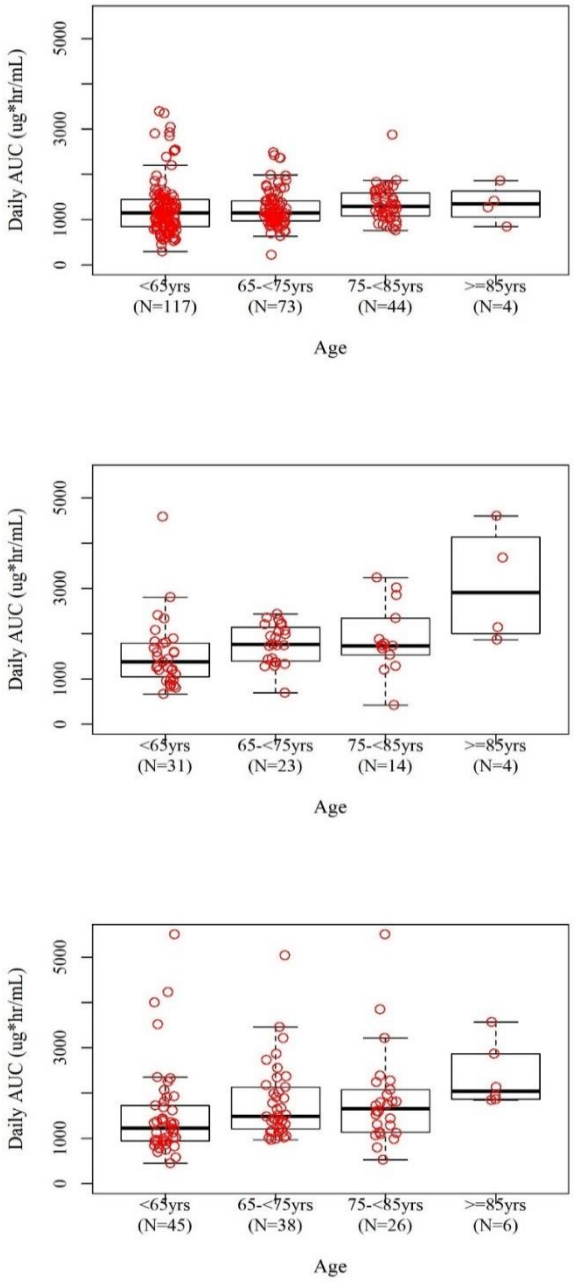


出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 21

第 2 相 APEKS-cUTI 試験，第 3 相 CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の各試験において，CrCL に基づき調節した用法用量でセフィデロコルを投与したときの 1 日あたりの AUC 推定値の年齢区分ごとのボックスプロットを図 2.7.2-22 に示す．85 歳以上の患者数は限られているものの (第 3 相試験 2 試験で計 10 例)，75～85 歳未満及び 85 歳以上の感染症患者における 1日あたりの AUC 推定値の幾何平均値は，65 歳未満の患者と比べて，それぞれ 1.4 倍及び 2 倍であった．APEKS-cUTI 試験において 1 日あたりの AUC は，年齢区分間で明らかな違いはなかった. CREDIBLE-CR 試験において 85 歳以上の 2 例での AUC が他の年齢区分と比べて高かったが，2 つの第 3 相試験において，個々の感染症患者の 1 日あたりの AUC 推定値の範囲は，年齢区分間で重なっており，CrCL に基づいた投与により，年齢に依存せず同程度の曝露が得られ

ることが示唆された.

図 2.7.2-22 各試験での感染症患者における腎機能に基づく用量調節時の年齢と 1 日あたりの AUC 推定値の関係



上段：第 2 相 APEKS-cUTI 試験．中段：第 3 相 CREDIBLE-CR 試験．下段：第 3 相 APEKS-NP 試験．
箱の中央線 = 中央値．箱 =25%値～75%値 (interquartile range [IQR])．ひげ =IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 22

ベイジアン法により推定した中央コンパートメント分布容積 (V1) の幾何平均値は，65 歳未

満，65～75 歳未満，75～85 歳未満及び 85 歳以上の各年齢区分において，それぞれ 11.2，11.4，11.3 及び 11.9 L であった (表 2.7.2-24).

以上の結果から，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，高齢者において，年齢によるセフィデロコル用量調節の必要はないと判断した.

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.

2.7.2.3.5.2 性別の影響

母集団薬物動態解析において性別の影響を評価した結果，性別は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 (2.7.2.3.8.1 項参照).

ベイジアン法により推定した CL の男性及び女性での幾何平均値は，それぞれ 4.32 L/hr 及び 4.00 L/hr，V1 の幾何平均値はそれぞれ 12.1 L 及び 10.4 L であった (表 2.7.2-24). また，ベイジアン法により推定した C_{max} の男性及び女性での幾何平均値は，それぞれ 95.3 μg/mL 及び 106 μg/mL, 1 日あたりの AUC 推定値の幾何平均値は, それぞれ 1493 μg·hr/mL 及び 1722 μg·hr/mL であった (表 2.7.2-26).

セフィデロコルの薬物動態パラメータに，臨床的に意味のある性差はないことから，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.

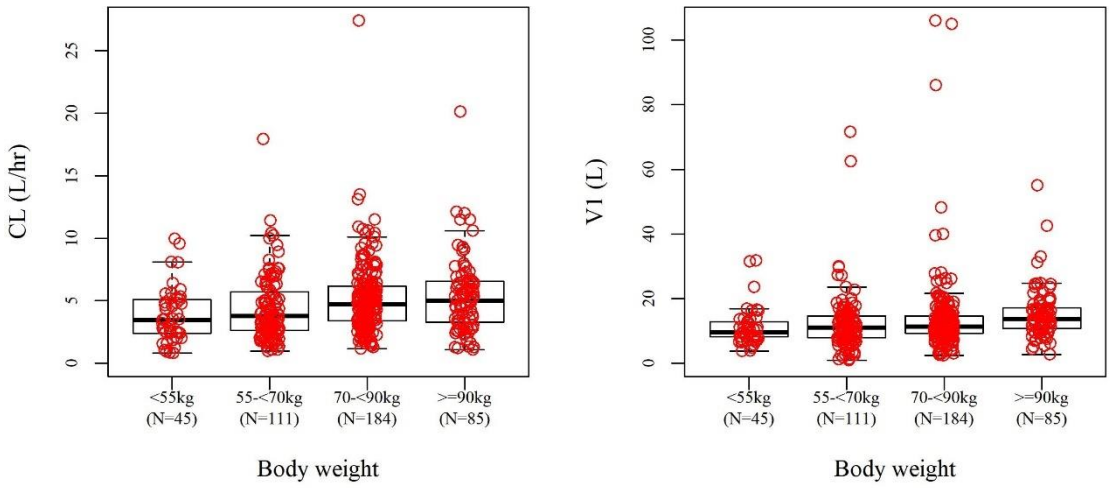
2.7.2.3.5.3 体重の影響

母集団薬物動態解析において体重の影響を評価した結果，体重はセフィデロコルの V1 の有意な変動要因であった (2.7.2.3.8.1 項).

ベイジアン法により推定した CL 及び V1 の体重区分別のボックスプロットを図 2.7.2-23 に示す. 体重 55 kg 未満，55～70 kg 未満，70～90 kg 未満及び 90 kg 以上の各体重区分における CL 推定値の幾何平均値は，それぞれ 3.20，3.75，4.54 及び 4.61 L/hr であり，平均値としては体重が大きくなるに従って，高くなる傾向が認められたが (表 2.7.2-24)，個人ごとの推定値の分布は大部分で重なり合っていた (図 2.7.2-23). V1 推定値の幾何平均値についても，上記体重区分でそれぞれ 10.0，9.94，11.6 及び 13.6 L であり，体重 90 kg 以上の患者で，90 kg 未満の患者に比べて高かったが (表 2.7.2-24), CL と同様に個人ごとの推定値の分布は大部分で重なり合っていた (図 2.7.2-23). また，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 (表 2.7.2-32).

これらのことから，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.

図 2.7.2-23 感染症患者における体重と CL 及び V1 推定値の関係

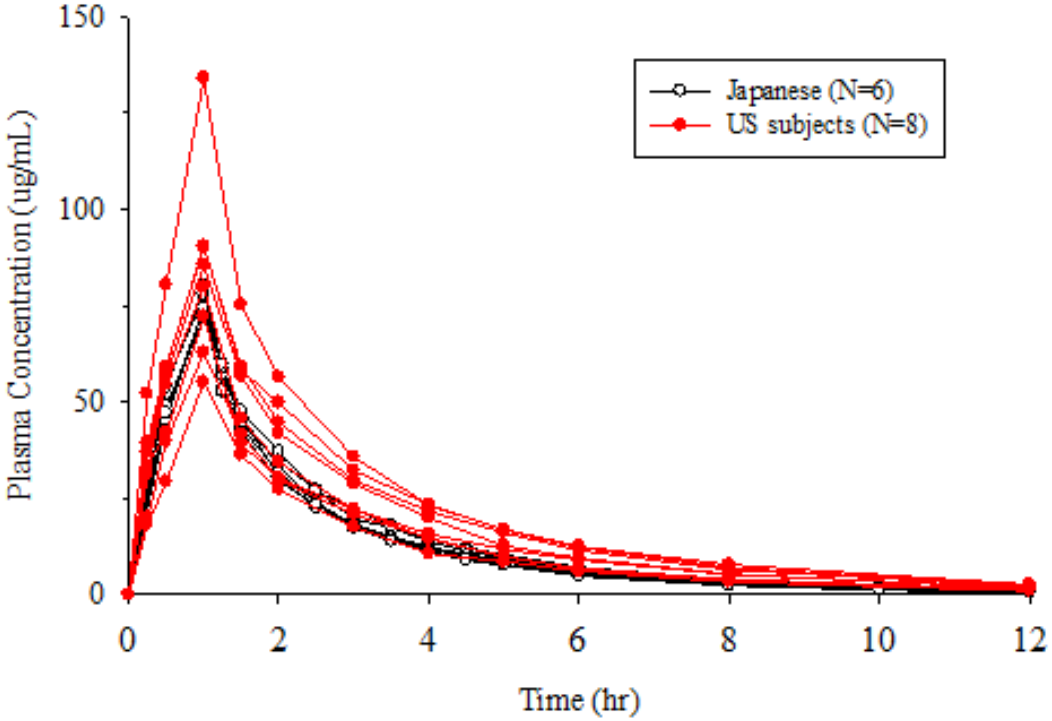


箱の中央線 = 中央値．箱 =25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ =IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 19

2.7.2.3.5.4 人種の影響

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 (白人 3 例，黒人又はアフリカ系アメリカ人 4 例及びネイティブアメリカン又はアラスカネイティブ 1 例) (R2113 試験) 間で比較した (図 2.7.2-24). 日本人及び外国人の健康成人におけるセフィデロコルの薬物動態パラメータを表 2.7.2-16 に示す．日本人と外国人の健康成人間で，セフィデロコルの薬物動態は類似していた.

図 2.7.2-24 単回及び反復投与試験 (R2111 試験) での日本人健康成人及び腎機能障害患者試験 (R2113 試験) での外国人腎機能正常被験者における，セフィデロコル 1 g を 1 時間単回点滴静注したときの個人ごとの血漿中濃度推移



出典：R2111 試験及び R2113 試験結果より作成.

表 2.7.2-16 単回及び反復投与試験 (R2111 試験) の日本人健康成人及び腎機能障害試験 (R2113 試験) の外国人腎機能正常被験者における，セフィデロコル 1 g を 1 時間単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	日本人健康成人 [a]	外国人腎機能正常被験者 [b]
例数	6	8
C_{max} (μg/mL)	76.4 (4.6)	81.0 (27.4)
T_{max} (hr)[c]	1.0 (1.0, 1.0)	1.00 (1.00, 1.03)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	167.3 (6.9)	212.0 (26.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	168.1 (7.0)	213.4 (26.5)
$t_{½,z}$ (hr)	2.26 (5.8)	2.82 (16.5)
CL (L/hr)	5.95 (7.0)	4.69 (26.5)

幾何平均値 (%幾何変動係数).

A 単回及び反復投与試験 (R2111 試験) における日本人健康成人．年齢，体重，eGFR 及び CrCL の平均値 (範囲) はそれぞれ 28.8 (25～36) 歳，65.47 (58.1～73.2) kg，112.5 (98～137) mL/min/1.73m^2 及び 147.5 (120～174) mL/min.

b 腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験) における外国人腎機能正常被験者．年齢，体重，eGFR 及び CrCL の平均値 (範囲) はそれぞれ 56.5 (44～67) 歳，83.2 (54.4～102.7) kg，98.5 (81～124) mL/min/1.73m^2 及び 113.5 (98～136) mL/min.

c T_{max}：中央値 (範囲).

出典：R2111 試験，Table 11.4.1-1；R2113 試験，Table 11-3

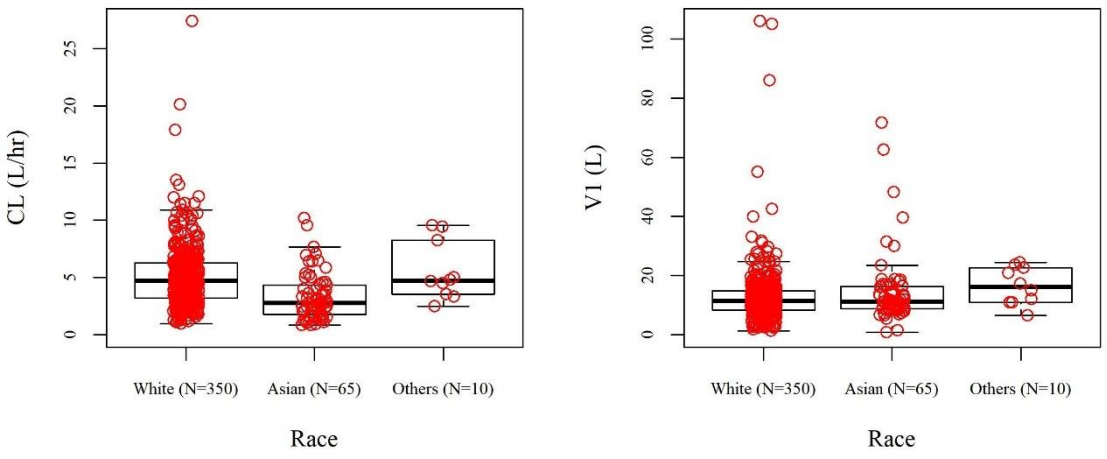
母集団薬物動態解析において人種 (「白人」又は「白人以外」) の影響を評価した結果, セフィデロコルの薬物動態の有意な変動要因ではなかった (2.7.2.3.8.1 項参照).

ベイジアン法により推定した CL 及び V1 の人種別のボックスプロットを図 2.7.2-25 に示す. 白人, アジア人及びその他の人種における CL 推定値の幾何平均値は, それぞれ 4.47, 2.80 及び 5.06 L/hr であり, アジア人の CL が白人及びその他の人種に比べて低値であった (表 2.7.2-24). 感染症患者個人ごとの CL ベイジアン推定値と CrCL を人種により層別化して図 2.7.2-26 に示す. アジア人では CrCL 及び CL 推定値が低値であり, 人種間で, CL と CrCL の関係に差は認められなかった. アジア人とアジア人以外の被験者 (白人及びその他の人種) の CL の差は, これらの群間での腎機能の差に起因すると考えられる.

白人, アジア人及びその他の人種における, ベイジアン法により推定した V1 の幾何平均値は, それぞれ 11.1, 11.9, 及び 15.2 L であった (表 2.7.2-24). V1 推定値は白人とアジア人で同程度であり, その他の人種では, 白人及びアジア人の 1.28～1.37 倍であった.

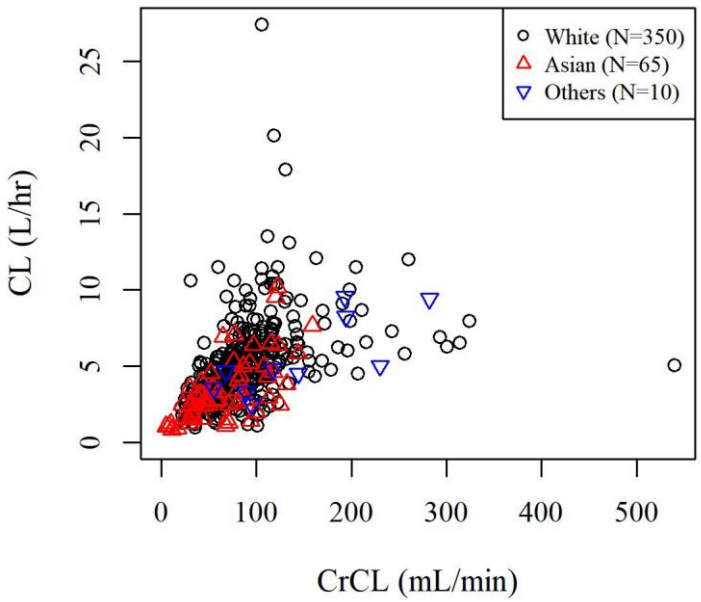
CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験において, アジア人及びその他の人種の 1 日あたりの AUC 推定値の幾何平均値は, それぞれ白人の 1.24 倍及び 0.843 倍であった (表 2.7.2-26). 各第 3 相試験での C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の人種ごとのボックスプロットを図 2.7.2-27 に示す. 感染症患者個人ごとの C_{max} 及び AUC 推定値の範囲は, 両試験とも人種間で重なっていた.

図 2.7.2-25 感染症患者における人種と CL 及び V1 推定値の関係



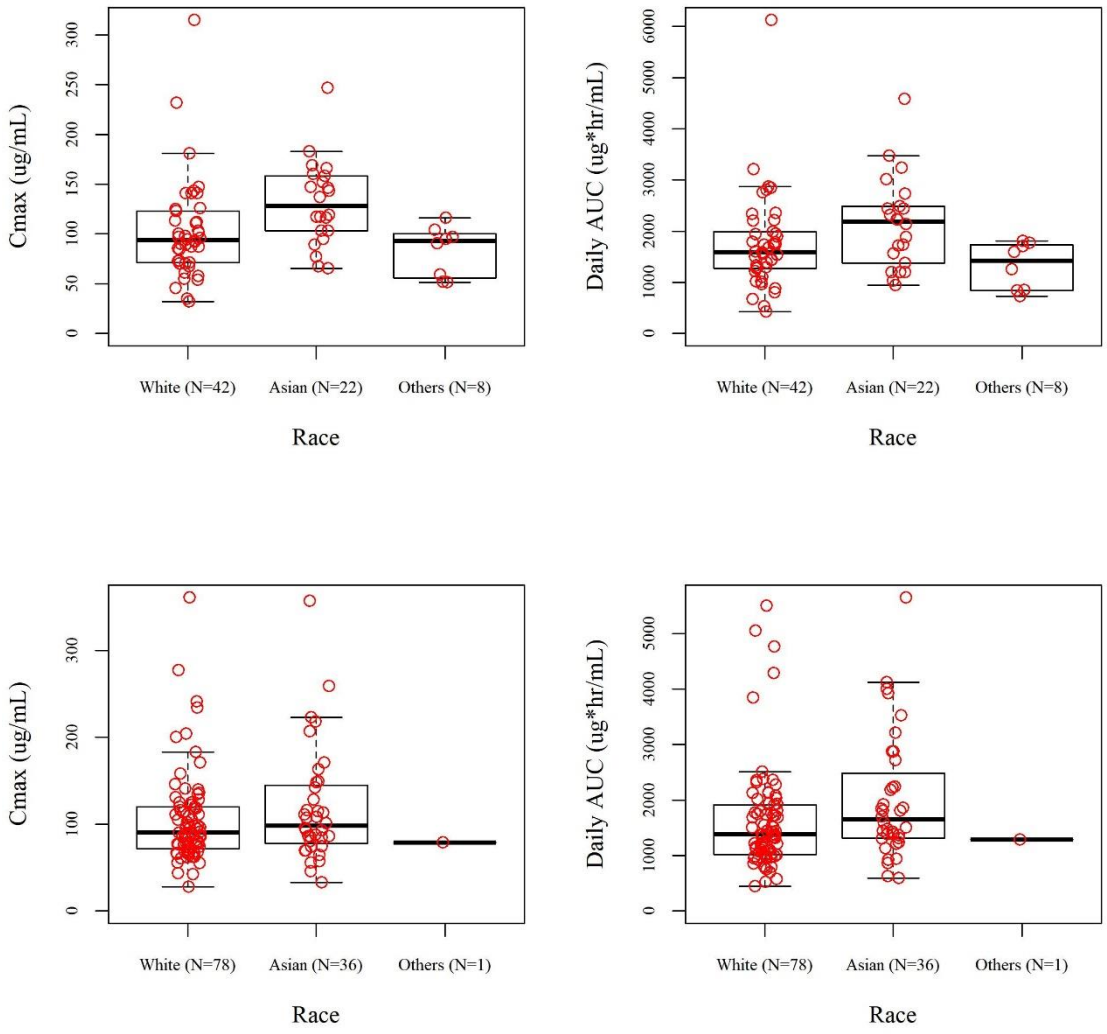
箱の中央線 = 中央値. 箱 = 25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ = IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験, Figure 24

図 2.7.2-26 感染症患者における人種ごとの CL 推定値と CrCL の関係



出典：S-649266-CPK-004-B 試験， Figure 25

図 2.7.2-27 第 3 相 CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験) 及び APEKS-NP 試験 (R2132 試験) での感染症患者における人種と C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の関係



上段：CREDIBLE CR 試験．下段：APEKS-NP 試験．
箱の中央線 ＝ 中央値．箱 ＝25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ ＝IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 26

以上の結果から，人種間で，セフィデロコルの薬物動態パラメータに臨床的に意味のある差はないことが示唆された．さらに，セフィデロコルは主に腎臓により未変化体として排泄される (2.7.2.3.4 項参照)．これらのことから，人種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．

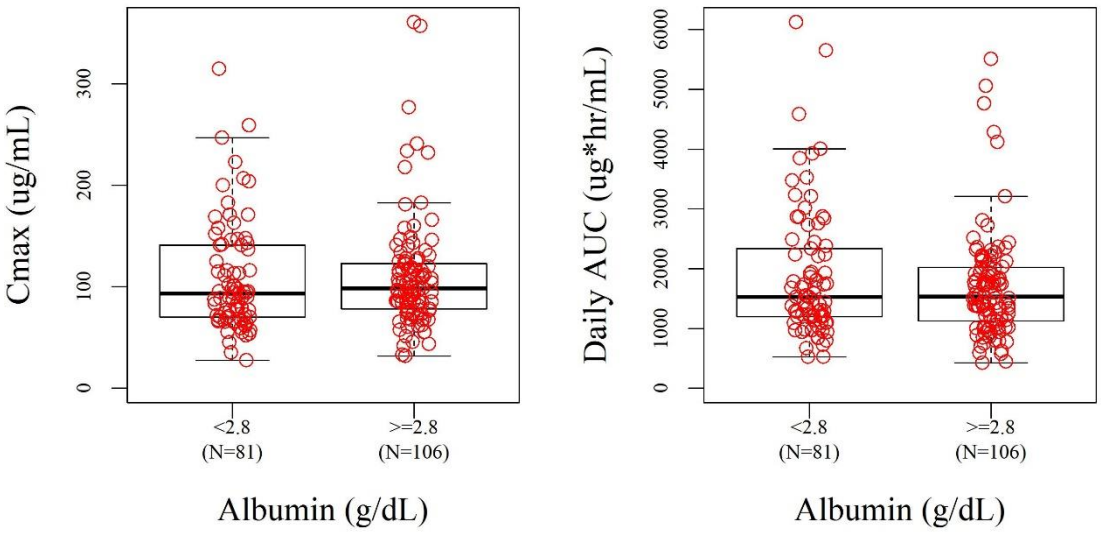
2.7.2.3.5.5 肝機能障害

[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 μCi) 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%)，糞中への排泄はわずか (2.79%) であった (R2114 試験)．代謝物検索の結果から，セフィデロコルの未変化体が，総放射能の血漿中 AUC の約 92.3%を占め，尿中では投与量の約 90%を占めることが示された．また，血漿中又は尿中で 10%を超える代謝物は認められなかった．単回及び反復投与試験 (R2111 試験) 及び腎機能障害患者 PK 試験 (R2113 試験) からも，セフィデロコルが主に腎排泄により消失することが示された．単回及び反復投与試験 (R2111 試験) では，血漿中又は尿中において主要な代謝物は認められなかったが，セフィデロコル未変化体の尿中排泄率 (投与量の 60%～70%) はマスバランス試験の推定値よりも低値であった．また，ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験 (2.6.4.5.1.1 項参照) において，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．以上から，セフィデロコルの CL は，肝機能障害により影響を受けないことが予測される．

母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.8.1 項参照) において，アルブミンはセフィデロコルの V1 の有意な変動要因であった．しかし，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た場合にも (アルブミン濃度 ＜2.8 又は ≥2.8 g/dL) 同程度であったことから (図 2.7.2-28)，アルブミンの影響は臨床的に重要なものではないと考えられた．

図 2.7.2-28 感染症患者におけるアルブミン濃度と C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の関係



箱の中央線 ＝ 中央値．箱 ＝25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ ＝IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 28

これらのことから，肝機能障害はセフィデロコルの薬物動態に影響しないと考えられるため，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．

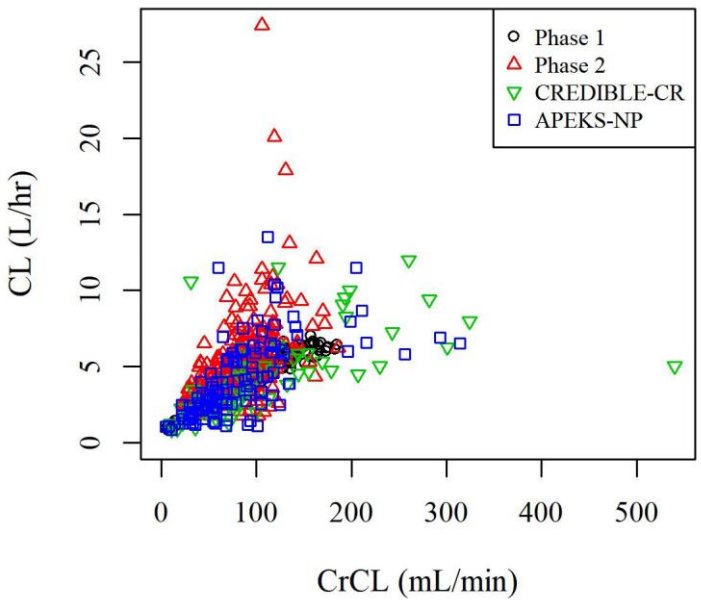
2.7.2.3.5.6 腎機能障害

セフィデロコルは主に腎臓からセフィデロコル未変化体として排泄される (R2114 試験).

セフィデロコルの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討するため，軽度 (eGFR 60～< 90 mL/min/1.73 m^2)，中等度 (eGFR 30～< 60 mL/min/1.73 m^2)，高度 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) 腎機能障害患者又は血液透析を必要とする末期腎不全患者でのセフィデロコルの薬物動態を腎機能正常被験者 (CrCL≥ 90 mL/min) と比較した (R2113 試験). 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) にセフィデロコルを投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ の腎機能正常被験者に対する幾何最小二乗平均の比は，それぞれ 1.0，1.5，2.5 及び 4.1 であり，中等度及び高度腎機能障害患者並びに末期腎不全患者では，腎機能正常被験者と比較してセフィデロコルの曝露量が増大した．一方，C_{max} は腎機能に関わらず同程度であった．また，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.

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 (2.7.2.3.8.1 項参照). 個人ごとの CL のベイジアン推定値と CrCL の関係を試験ごとに層別化して図 2.7.2-29 に示す. また，各試験で腎機能群ごとの CL 推定値の幾何平均値 (%幾何変動係数) を表 2.7.2-23 に，ボックスプロットを図 2.7.2-30 に示す. いずれの試験においても，CL 推定値は CrCL に依存した.

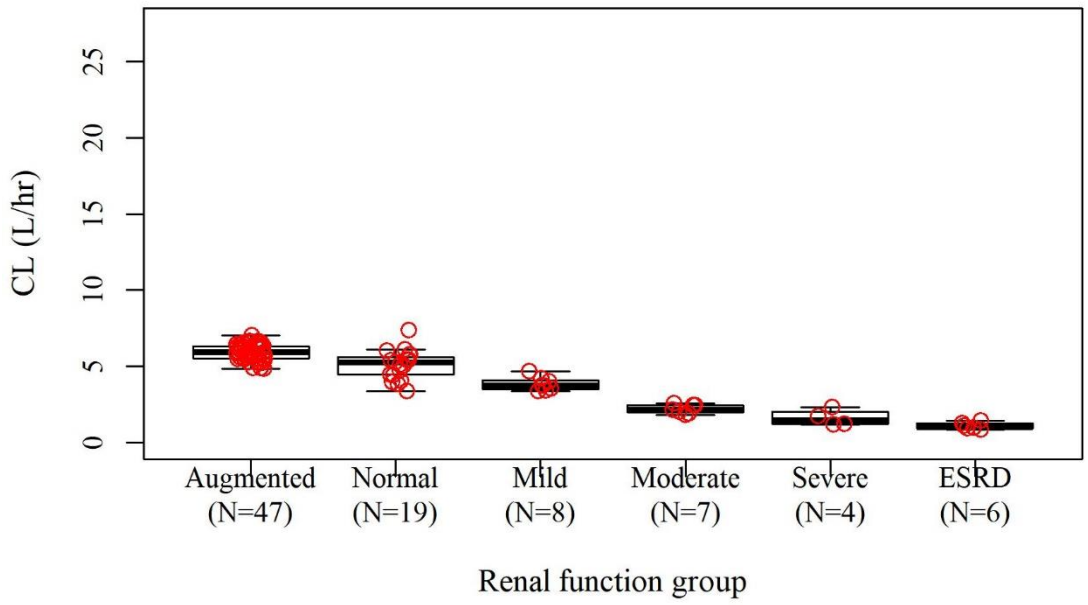
図 2.7.2-29 個々の感染症患者における試験ごとの CL 推定値と CrCL の関係



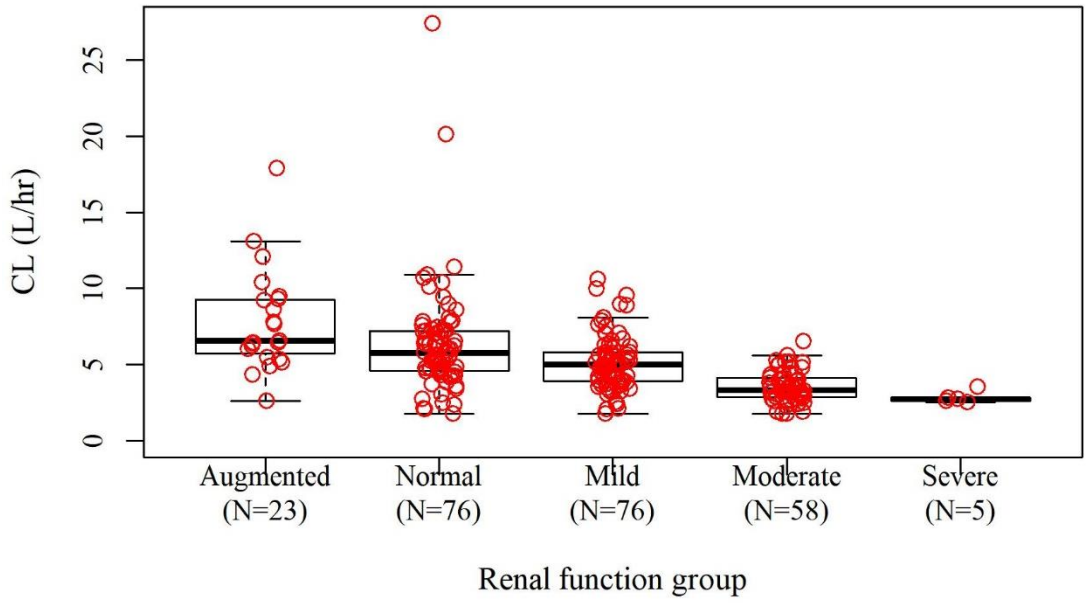
Phase 2；第 2 相 APEKS-cUTI 試験.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 16

図 2.7.2-30 各試験における腎機能と CL 推定値の関係

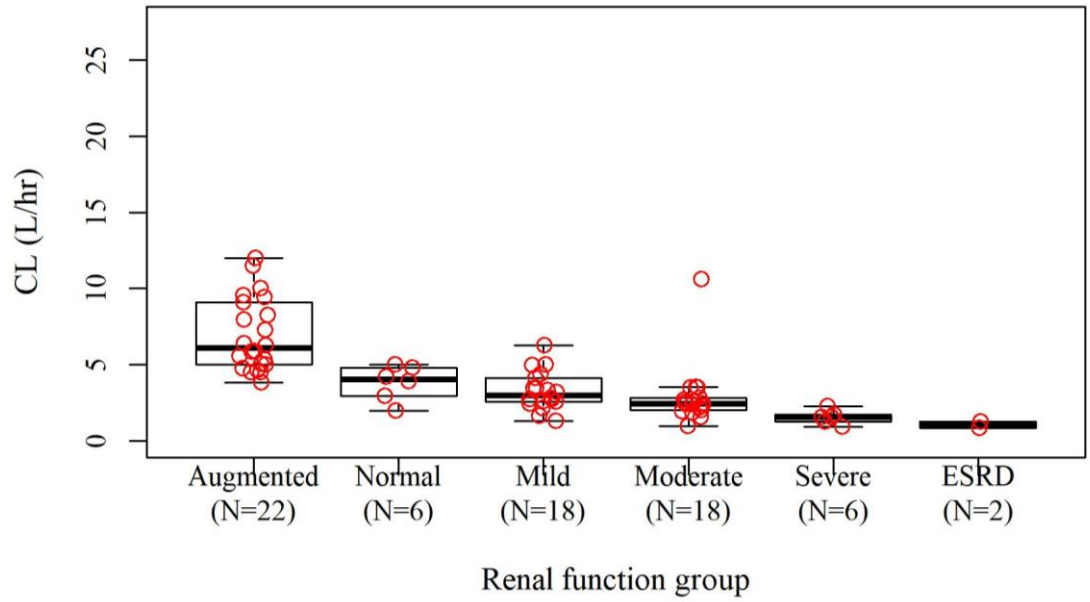
(a) 第 1 相試験



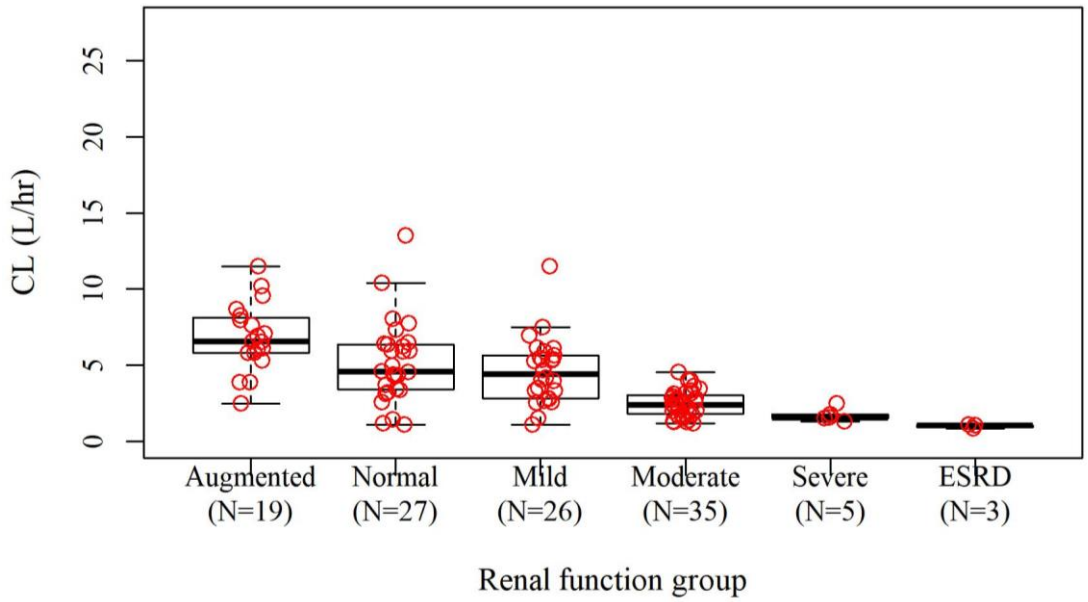
(b) 第 2 相 APEKS-cUTI 試験



(c) 第 3 相 CREDIBLE-CR 試験



(d) 第 3 相 APEKS-NP 試験



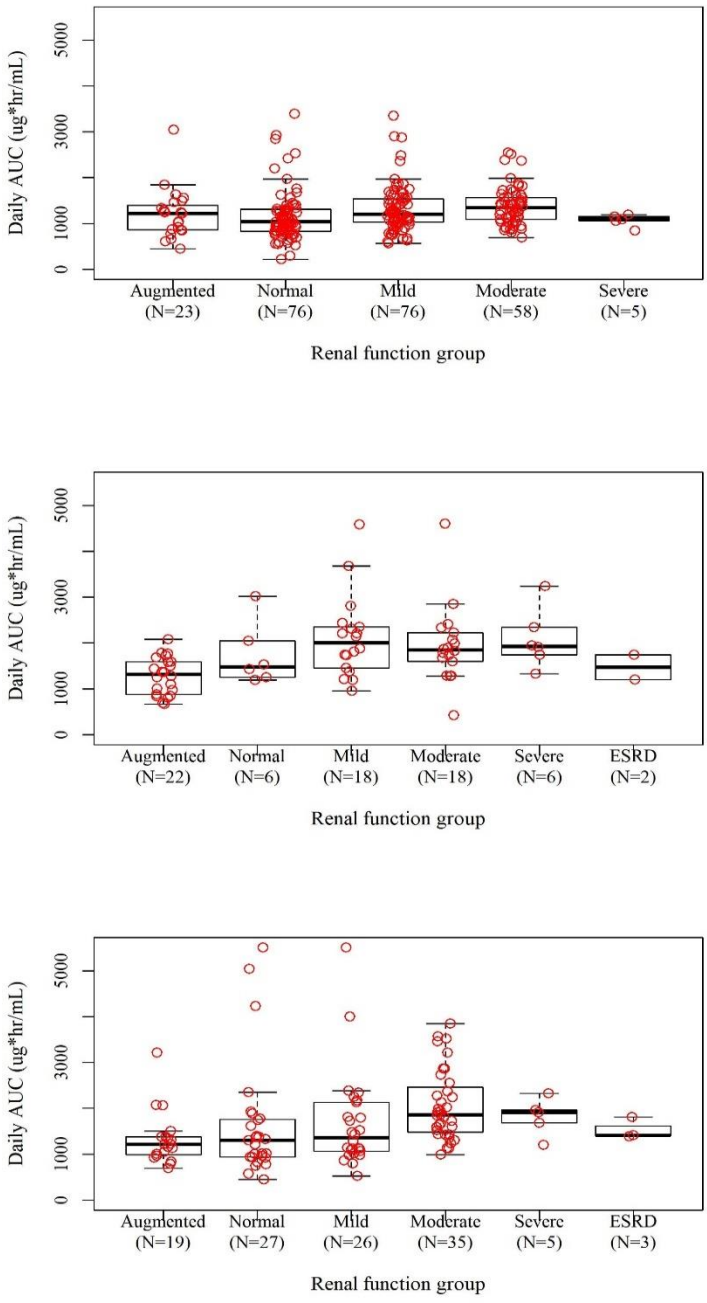
箱の中央線 ＝ 中央値．箱 ＝25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ ＝IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 17

以上の結果から，セフィデロコルの薬物動態に明確な腎機能の影響があることが示され，腎機能に応じた用量調節が必要であると判断した (2.7.2.2.3.1 項，2.7.2.3.8.1 項及び 2.7.2.3.10 項参

照)．腎機能に応じた推奨用法用量を表 2.7.2-17 及び表 2.7.2-18 に示した．

第 2 相 APEKS-cUTI 試験，第 3 相 CREDIBLE-CR 試験，及び APEKS-NP 試験において，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 推定値を腎機能群別に図 2.7.2-31 に示す．第 2 相 APEKS-cUTI 試験での 1 日あたりの AUC 推定値は，腎機能群間で同程度であった．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では，各群での例数が少なく，患者間でのばらつきが大きいことから，腎機能亢進患者群及び腎機能障害患者群の腎機能正常患者群に対する幾何平均値の比は，それぞれ 0.74～1.22 及び 0.92～1.44 と若干の差が認められた (表 2.7.2-25)．一方で，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，推奨用法用量で投与した場合，1 日あたりの AUC 推定値が低かった腎機能亢進患者においても他の腎機能群と同様，高い目標 $fT_{>MIC}$ 達成確率が得られることが示された (表 2.7.2-29)．これらのことから，CrCL に基づく腎機能の程度に応じて用量調節することにより，腎機能亢進及び腎機能障害患者において適切な曝露量が得られることが示唆された．

図 2.7.2-31 腎機能に基づく用量調節時の腎機能群ごとの 1 日あたりの AUC 推定値 (試験ごと)



上段：APEKS-cUTI 試験．中段：CREDIBLE-CR 試験．下段：APEKS-NP 試験．
箱の中央線 = 中央値．箱 =25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ =IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 18

表 2.7.2-17 腎機能障害患者におけるセフィデロコルの推奨用法用量

腎機能	用量[a]	投与間隔
正常腎機能 (CrCL 90 to < 120 mL/min)	2 g	8 時間ごと
軽度腎機能障害 (CrCL 60 to < 90 mL/min)	2 g	8 時間ごと
中程度腎機能障害 (CrCL 30 to < 60 mL/min)	1.5 g	8 時間ごと
高度腎機能障害 (CrCL 15 to < 30 mL/min)	1 g	8 時間ごと
血液透析の実施の有無に関わらない末期腎不全 (CrCL < 15 mL/min)[b]	750 mg	12 時間ごと

CrCL = Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス
a 3 時間持続点滴静注.
b セフィデロコルは血液透析によって除去されるため，セフィデロコル投与開始前に血液透析を完了する.

表 2.7.2-18 腎機能亢進患者におけるセフィデロコルの推奨用法用量

腎機能	用量[a]	投与間隔
腎機能亢進 (CrCL ≥ 120 mL/min)	2 g	6 時間ごと

CrCL = Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス
a 3 時間持続点滴静注.

2.7.2.3.5.7 持続的腎代替療法 (CRRT) の影響

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)]，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 (S-649266-CF-323-N 試験). 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 (表 2.7.2-19). 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.

表 2.7.2-19 In vitro 透析実験における CRRT 施行時の膜透過クリアランス

CRRT の種類	膜の種類	ろ過液もしくは透析液の流入速度 (L/hr)	CL_{TM} (L/hr)
CVVH	HF1400	2	1.873
		4	3.107
	M150	2	1.742
		4	3.129
CVVHD	HF1400	2	1.881
		4	3.355
	M150	2	1.768
		4	2.503

CL_{TM} = 膜透過クリアランス；CVVH = 持続的静静脈血液濾過；CVVHD = 持続的静静脈血液透析

出典：S-649266-CF-323-N，Table 10

2.7.2.3.6 感染症患者における薬物動態

健康成人 (R2111 試験) 並びに APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験，及び APEKS-NP 試験での感染症患者に対し，セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに投与したときのセフィデロコルの血漿中トラフ濃度の幾何平均値を表 2.7.2-20 に示す．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における血漿中での非結合型セフィデロコルのトラフ濃度は (f_u = 0.422)，それぞれ 19.1 及び 9.66 µg/mL であり，MIC 8 µg/mL より高かった．

表 2.7.2-20 健康成人並びに APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の感染症患者におけるセフィデロコルの血漿中トラフ濃度

用法用量	2 g を 8 時間ごとに 1 時間点滴静注		2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注	
被験者集団	健康成人	APEKS-cUTI 試験患者	CREDIBLE-CR 試験患者	APEKS-NP 試験患者
例数	8	140	35	59
C_{trough} (µg/mL)	10.8 (35.1)[a]	10.7 (105.9)	45.3 (74.1)	22.9 (158.5)
$C_{trough,\ free}$ (µg/mL)[b]	4.56	4.52	19.1	9.66

C_{trough} = 血漿中トラフ濃度；$C_{trough,\ free}$ = 血漿中非結合型トラフ濃度

幾何平均値 (%幾何変動係数).

a 初回投与から 216 時間後.

b C_{trough} の幾何平均値 × 血漿 f_u (0.422).

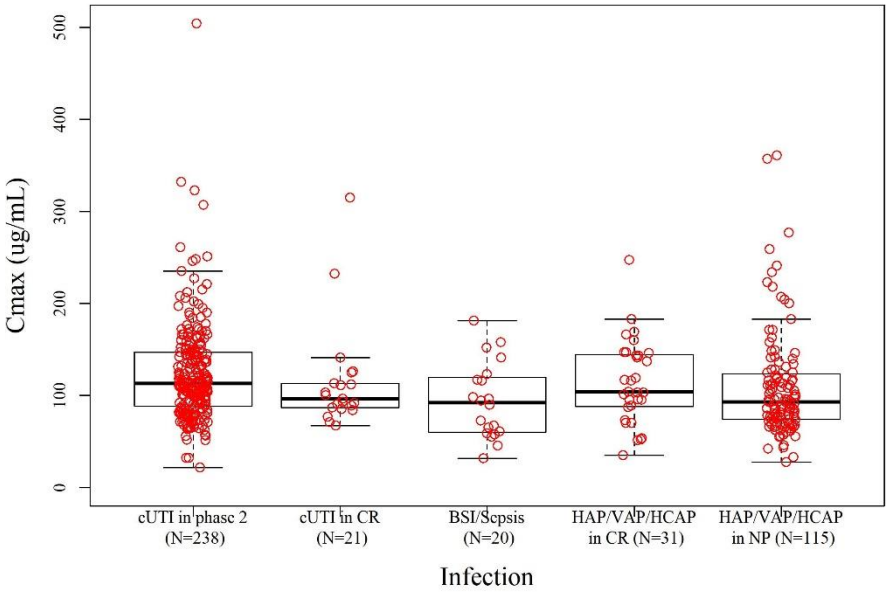
出典：R2111 試験 CSR_Table 14.2-8；R2121 試験 CSR_Table 14.4.1；R2131 試験 CSR_Table 14.4.1；R2132 試験 CSR_Table 14.4.1

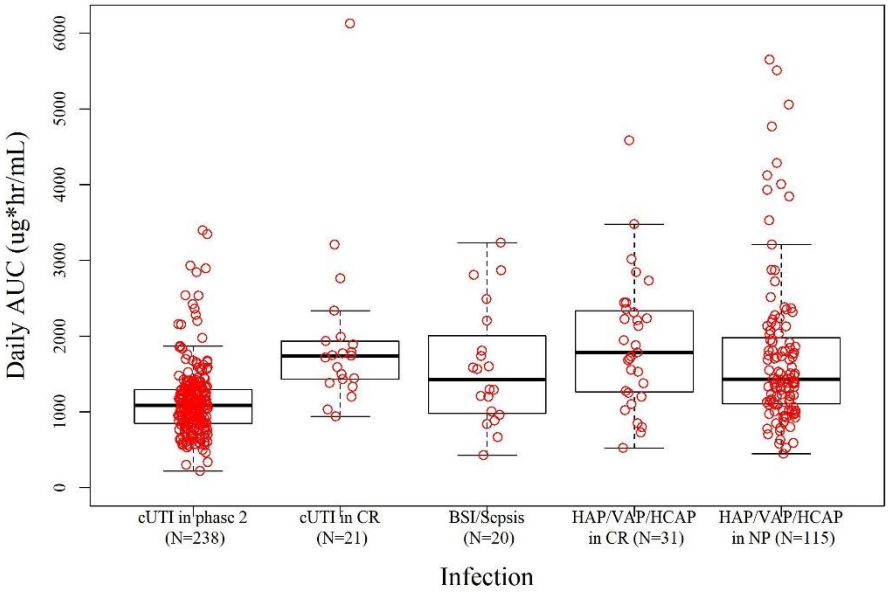
母集団薬物動態解析の結果，感染部位は，セフィデロコルの薬物動態の統計学的に有意な変動要因であった (2.7.2.3.8.1 項参照). 第 2 相 APEKS-cUTI 試験における cUTI/AUP 患者の CL は第 1 相試験での被験者である非感染被験者よりも 27%高かった．一方，CREDIBLE-CR 試験における cUTI 患者，血流感染症/敗血症 (BSI/sepsis) 患者及び HAP/VAP/HCAP 患者の CL は，非感染被験者と同程度であった．また，感染症患者の V1 は非感染被験者よりも 39%高かった．各試験での感染症ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC のベイジアン推定値を図 2.7.2-32に示す．CREDIBLE-CR 試験における cUTI 患者，BSI/sepsis 患者及び HAP/VAP/HCAP 患者の 1 日あたりの AUC 推定値は，第 2 相 APEKS-cUTI 試験における cUTI 患者での AUC と比べて若干高かったが，個人ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の分布は全ての患者群で大部分が重なっていた．

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における感染症患者の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値を表 2.7.2-26 に要約した．セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注した時の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の幾何平均値は，それぞれ 101 µg/mL 及び 1494 µg·hr/mL であった．Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験) で健康成人にセフィデロコル 2 g を 3 時間単回点滴静注したときの C_{max} は 89.7 µg/mL，1 日あたりの AUC は 1158 (= $AUC_{0\text{-}inf}$ 386.1 × 3) µg·hr/mL

であった (表 2.7.2-14). 感染症患者の C_{max} は健康成人と同程度であったが，1 日あたりの AUC は 1.3 倍であった.

図 2.7.2-32 各試験での感染部位ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値 (cUTI 試験, CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験)





BSI = 血流感染症；CR = CREDIBLE-CR 試験；cUTI = 複雑性尿路感染症；HAP = 院内肺炎；HCAP = 医療ケア関連肺炎；NP = APEKS-NP 試験；VAP = 人工呼吸器関連肺炎
箱の中央線 = 中央値. 箱 = 25%値～75%値 (interquartile range [IQR]). ひげ = IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験, Figure 27

2.7.2.3.7 薬物相互作用

2.7.2.3.7.1 セフィデロコルの薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響

セフィデロコルは，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，P-gp 及び BCRP の基質ではなかった (2.6.4.7.2 項参照).

ヒトマスバランス試験 (R2114 試験) の結果，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，これら代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用によりセフィデロコルの薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考えられる．

2.7.2.3.7.2 他の薬剤の薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響

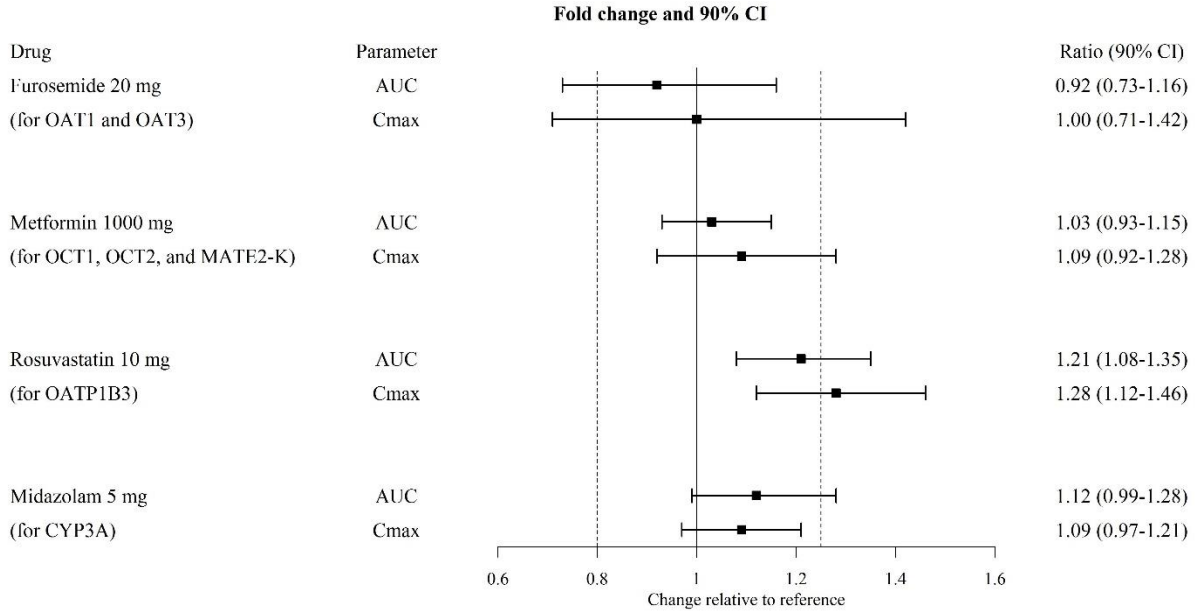
ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において, セフィデロコル (濃度: 13.3～1330 μmol/L, CYP2C8 のみ 133～5320 μmol/L) は CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4 に対して, 可逆的あるいは時間依存的阻害を示さなかった (2.6.4.5.4.2 項参照).

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)．したがって，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，OAT1，OAT3 及び MATE2-K に対する阻害能が認められた．したがって，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作用を評価する臨床薬物相互作用試験を実施した．その結果，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 (図 2.7.2-33). OCT1, OCT2, MATE1, OATP1B1，OATP1B3，P-gp，BCRP 及び BSEP に対して，in vitro トランスポーター阻害試験を実施した結果，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能は認められなかった (2.6.4.9 項参照).

以上の結果から，セフィデロコルは CYP 酵素及びトランスポーターに対しては，DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる．

図 2.7.2-33 セフィデロコルが他剤の薬物動態に及ぼす影響



CI = 信頼区間

出典：R2115 試験及び R2118 試験データより作成.

2.7.2.3.8 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.8.1 母集団薬物動態解析

添付資料 5.3.3.5-01

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 (S-649266-CPK-004-B 試験). 516 例 [非感染症被験者 : 91例, 感染症患者：APEKS-cUTI 試験 238 例，CREDIBLE-CR 試験 72 例及び APEKS-NP 試験 115 例] から得られた計 3427 ポイントの血漿中セフィデロコル濃度に基づき, NONMEM®を用いて解析した．表 2.7.2-21 に解析対象となった被験者の背景情報を示す．構造モデルとして 3-コンパートメントモデルを選択し，個体間変動は指数誤差モデル，個体内変動は比例誤差モデルを用いた.

表 2.7.2-21 セフィデロコルの母集団薬物動態解析対象被験者集団の背景情報

(a) 試験ごと

試験	背景因子	平均値 (標準偏差)	中央値 (範囲)
第 1 相試験 (91 例)	体重 (kg)	73.4 (17.3)	68.4 (45.1 - 124.1)
	年齢 (歳)	40.6 (15.7)	36.0 (20 - 74)
	eGFRadj (mL/min/1.73 m^2)	86.3 (38.9)	99.0 (4 - 146)
	eGFRabs (mL/min)	89.8 (38.6)	99.0 (5 - 144)
	CrCL (mL/min)	108.3 (48.2)	121.0 (7 - 185)
	アルブミン値 (g/dL)	4.2 (0.3)	4.2 (3.1 - 4.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)	20.7 (8.1)	18.0 (10 - 45)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)	20.6 (10.4)	18.0 (5 - 51)
	総ビリルビン (mg/dL)	0.78 (0.38)	0.78 (0.20 - 2.00)
	性別 (男性 : 女性) [a]	75 (82.4%) : 16 (17.6%)	
	人種/民族 (白人 : 非白人) [a]	23 (25.3%) : 68 (74.7%)	
	(アジア人 : 白人 : 黒人又はアフリカ系アメリカ人 : ネイティブアメリカン又はアラスカネイティブ : その他) [a]	49 (53.9%) : 23 (25.3%) : 17 (18.7%) : 1 (1.1%) : 1 (1.1%)	
	感染部位 (非感染 : 感染) [a]	91 (100.0%) : 0 (0.0%)	
第 2 相 APEKS-cUTI 試験 (238 例)	体重 (kg)	77.8 (16.1)	76.4 (46.3. - 138.0)
	年齢 (歳)	60.5(16.3)	65.0 (18 - 93)
	eGFRadj (mL/min/1.73 m^2)	70.8 (24.5)	72.0 (14 - 142)
	eGFRabs (mL/min)	77.2 (27.2)	78.0 (16 - 148)
	CrCL (mL/min)	83.0 (31.9)	83.0 (25 - 186)
	アルブミン値 (g/dL)	4.1 (0.5)	4.2 (2.5 - 5.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)	19.7 (11.5)	18.0 (6 - 101)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)	20.1 (16.6)	15.0 (4 - 111)

試験	背景因子	平均値 (標準偏差)	中央値 (範囲)
	総ビリルビン (mg/dL)	0.60 (0.30)	0.53 (0.19 - 2.88)
	性別 (男性 : 女性) [a]	108 (45.4%) : 130 (54.6%)	
	人種/民族 (白人 : 非白人) [a]	230 (96.6%) : 8 (3.4%)	
	(アジア人 : 白人 : 黒人又はアフリカ系アメリカ人 :	7 (2.9%) : 230 (96.6%) : 0 (0.0%) :	
	ネイティブアメリカン又はアラスカネイティブ : その他) [a]	0 (0.0%) : 1 (0.4%)	
	感染部位 (非感染 : cUTI/AUP) [a]	0 (0.0%) : 238 (100.0%)	
第 3 相 CREDIBLE-CR 試験 (72 例)	体重 (kg)	70.3 (23.3)	68.4 (25.0 - 156.0)
	年齢 (歳)	60.7 (19.6)	67.5 (21 - 92)
	eGFRadj (mL/min/1.73 m^2)	97.7 (70.6)	82.0 (15 - 507)
	eGFRabs (mL/min) [b]	100 (76.6)	81.0 (13 - 533)
	CrCL (mL/min)	98.4 (83.6)	73.0 (10 - 540)
	アルブミン値 (g/dL) [c]	2.7 (0.6)	2.7 (1.6 - 4.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L) [b]	47.6 (49.0)	36.0 (10 - 367)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)	38.3 (31.2)	26.5 (6 - 153)
	総ビリルビン (mg/dL) [d]	1.21 (2.32)	0.56 (0.15 - 15.20)
	性別 (男性 : 女性) [a]	48 (66.7%) : 24 (33.3%)	
	人種/民族 (白人 : 非白人) [a]	42 (58.3%) : 30 (41.7%)	
	(アジア人 : 白人 : 黒人又はアフリカ系アメリカ人 :	22 (30.6%) : 42 (58.3%) : 0 (0.0%) :	
	ネイティブアメリカン又はアラスカネイティブ : その他) [a]	0 (0.0%) : 8 (11.1%)	
	感染部位 (非感染 : cUTI/AUP : HAP/VAP/HCAP : BSI/Sepsis) [a]	0 (0.0%) : 21 (29.2%) : 31 (43.1%) : 20 (27.8%)	
第 3 相 APEKS-NP 試験 (115 例)	体重 (kg)	74.9 (19.0)	72.0 (28.9 - 130.0)
	年齢 (歳)	65.8 (13.7)	68.0 (18 - 91)
	eGFRadj (mL/min/1.73 m^2)	78.0 (42.7)	72.0 (6 - 225)
	eGFRabs (mL/min)	84.8 (50.3)	76.0 (4 - 283)
	CrCL (mL/min)	82.5 (54.4)	69.0 (5 - 306)

試験	背景因子	平均値 (標準偏差)	中央値 (範囲)
	アルブミン値 (g/dL) [e]	3.0 (0.7)	3.0 (1.2 - 4.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L) [f]	35.2 (24.5)	27.6 (3 - 139)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L) [f]	34.6 (23.2)	26.4 (4 - 116)
	総ビリルビン (mg/dL) [f]	0.76 (0.48)	0.64 (0.10 - 2.26)
	性別 (男性 : 女性) [a]	78 (67.8%) : 37 (32.2%)	
	人種/民族 (白人 : 非白人) [a]	78 (67.8%) : 37 (32.2%)	
	(アジア人 : 白人 : 黒人又はアフリカ系アメリカ人 : ネイティブアメリカン又はアラスカネイティブ : その他) [a]	36 (31.3%) : 78 (67.8%) : 0 (0.0%) : 0 (0.0%) : 1 (0.9%)	
	感染部位 (非感染 : cUTI/AUP : HAP/VAP/HCAP : BSI/Sepsis) [a]	0 (0.0%) : 0 (0.0%) : 115 (100.0%) : 0 (0.0%)	

AUP = 急性単純性腎盂腎炎 ; BSI = 血流感染症 ; CrCL = Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス ; cUTI = 複雑性尿路感染症 ; eGFRabs = 絶対推算糸球体濾過速度 (MDRD 式及び個々の体表面積を用いて推定した糸球体濾過速度) ; eGFRadj = 体表面積補正推算糸球体濾過速度 (MDRD 式により推定した体表面積 1.73 m^2 あたりの糸球体濾過速度) ; HAP = 院内肺炎 ; HCAP = 医療ケア関連肺炎 ; VAP = 人工呼吸器関連肺炎

[a] 症例数 (割合). [b] 71 例. [c] 69 例. [d] 68 例. [e] 112 例. [f] 113 例.

出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Table 2

(b) 全体

試験	背景因子	平均値 (標準偏差)	中央値 (範囲)
全体	体重 (kg)	75.3 (18.3)	72.6 (25.0 - 156.0)
	年齢 (歳)	58.2 (18.2)	62.0 (18 - 93)
	eGFRadj (mL/min/1.73 m^2)	78.9 (41.5)	76.0 (4 - 507)
	eGFRabs (mL/min)	84.3 (45.0)	81.0 (4 - 533)
	CrCL (mL/min)	89.5 (50.9)	83.0 (5 - 540)
	アルブミン値 (g/dL)	3.7 (0.8)	3.9 (1.2 - 5.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (U/L)	27.2 (25.2)	19.5 (3 - 367)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/L)	25.9 (21.4)	18.0 (4 - 153)
	総ビリルビン (mg/dL)	0.75 (0.93)	0.59 (0.10 - 15.20)
	性別 (男性 : 女性) [a]	309 (59.9%) : 207 (40.1%)	
	人種/民族 (白人 : 非白人) [a]	373 (72.3%) : 143 (27.7%)	
	(アジア人 : 白人 : 黒人又はアフリカ系アメリカ人 : ネイティブアメリカン又はアラスカネイティブ : その他) [a]	114 (22.1%) : 373 (72.3%) : 17 (3.3%) : 1 (0.2%) : 11 (2.1%)	
	感染部位 (非感染 : cUTI/AUP : HAP/VAP/HCAP : BSI/Sepsis) [a]	91 (17.6%) : 259 (50.2%) : 146 (28.3%) : 20 (3.9%)	

AUP = 急性単純性腎盂腎炎 ; BSI = 血流感染症 ; CrCL = Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス ; cUTI = 複雑性尿路感染症 ; eGFRabs = 絶対推算糸球体濾過速度 (MDRD 式及び個々の体表面積を用いて推定した糸球体濾過速度) ; eGFRadj = 体表面積補正推算糸球体濾過速度 (MDRD 式により推定した体表面積 1.73 m^2 あたりの糸球体濾過速度) ; HAP = 院内肺炎 ; HCAP = 医療ケア関連肺炎 ; VAP = 人工呼吸器関連肺炎

[a] 症例数 (割合).

出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Table 2

モデルの構築にあたり，CL に対する共変量は，年齢，体重，性別 (男性又は女性)，アルブミン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，総ビリルビン，腎機能マーカー (ベースラインの CrCL 及び経時的 CrCL)，人種/民族 (「白人」又は「白人以外」)，感染部位 (非感染，HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，CREDIBLE-CR 試験での cUTI，又は第 2 相 APEKS-cUTI 試験での cUTI/AUP) 及び人工呼吸器の使用/未使用を候補として検討した．また，中央コンパートメントの分布容積 (V1) に対しては，年齢，体重，性別，アルブミン，人種/民族，感染部位及び人工呼吸器の使用/不使用を検討した．コンパートメント間のクリアランス (Q2) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V2) に対しては，体重を共変量候補とした．

構築した母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-22 に示す．CrCL (経時的な CrCL) は CL の最も重要な共変量であった．また，体重は V1 及び V2 に対する有意な共変量であった．第 2 相 APEKS-cUTI 試験における cUTI/AUP 患者の CL は，非感染被験者と比べて 27%高かった．一方，CREDIBLE-CR 試験における cUTI，BSI/sepsis 又は HAP/VAP/HCAP 患者の CL は，非感染被験者と同程度であった．また，感染症患者の V1 は，非感染被験者と比べて 39%高く，アルブミン濃度は V1 の有意な共変量であった．

表 2.7.2-22 セフィデロコルの母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値 (%RSE)
CL (L/hr)	
CL	4.04 (1.8)
CrCL の効果	0.682 (4.0)
HAP/VAP/HCAP の効果	0.981 (4.1)
BSI/sepsis の効果	1.08 (10.4)
APEKS-cUTI 試験患者における cUTI/AUP の効果	1.27 (3.1)
CREDIBLE-CR 試験患者における cUTI の効果	0.872 (6.4)
V1 (L)	
V1	7.78 (5.2)
体重の効果	0.580 (12.2)
アルブミンの効果	-0.617 (10.9)
感染症の効果	1.39 (6.7)
Q2 (L/hr)	6.19 (5.7)
V2 (L)	
V2	5.77 (3.2)
体重の効果	0.580 (12.2)
Q3 (L/hr)	0.127 (14.1)
V3 (L)	0.798 (6.4)

個体間変動	
CL の個体間変動 (%)	37.5 (10.4)
V1 の個体間変動 (%)	56.9 (19.8)
V2 の個体間変動 (%)	33.6 (35.0)
個体内変動	
対数誤差モデルの残差誤差 (%)	20.5 (5.1)

AUP = 急性単純性腎盂腎炎；CL = 全身クリアランス；CrCL = Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス；cUTI = 複雑性尿路感染症；CV = 変動係数；HAP = 院内肺炎；HCAP = 医療ケア関連肺炎；Q2 及び Q3 = みかけのコンパートメント間のクリアランス；RSE = 標準誤差との相対値 (%)；V1 = 中央コンパートメントの分布容積；V2 及び V3 = 末梢コンパートメントの分布容積；VAP = 人工呼吸器関連肺炎

CrCL < 150 mL/min の場合：$CL = 4.04 \times (CrCL/83.0)^{0.682} \times 0.981^{HAP/VAP/HCAP} \times 1.08^{BSI/sepsis} \times 1.27^{cUTI/AUP,cUTI} \times 0.872^{cUTI,CR}$

CrCL ≥ 150 mL/min の場合 $CL = 4.04 \times (150/83.0)^{0.682} \times 0.981^{HAP/VAP/HCAP} \times 1.08^{BSI/sepsis} \times 1.27^{cUTI/AUP,cUTI} \times 0.872^{cUTI,CR}$

$V1 = 7.78 \times (体重/72.6)^{0.580} \times (アルブミン/3.9)^{-0.617} \times 1.39^{infection}$

$V2 = 5.77 \times (体重/72.6)^{0.580}$

出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Table S1

各被験者集団において，腎機能群ごとに CL のベイジアン推定値を表 2.7.2-23 に要約する．また，各背景因子の部分集団ごとに CL 及び V1 のベイジアン推定値を表 2.7.2-24 に要約する．セフィデロコルの薬物動態に及ぼす各背景因子 (年齢，性別，体重，人種/民族，腎機能，肝機能，及び感染症) の影響については，2.7.2.3.5 項及び 2.7.2.3.6 項で考察する．

表 2.7.2-23 各被験者集団における腎機能別 (CrCL) の CL 推定値の要約

対象集団	腎機能群 (mL/min)	例数	CL (L/hr)
非感染症被験者	亢進 (≥ 120)	47	5.89 (8.9)
	正常 (90 to < 120)	19	5.02 (19.1)
	軽度 (60 to < 90)	8	3.82 (11.2)
	中等度 (30 to < 60)	7	2.18 (14.1)
	高度 (15 to < 30)	4	1.55 (32.1)
	末期腎不全 (< 15)	6	1.07 (20.2)
第 2 相 cUTI 試験患者	亢進 (≥ 120)	23	7.20 (42.4)
	正常 (90 to < 120)	76	5.71 (47.7)
	軽度 (60 to < 90)	76	4.85 (36.7)
	中等度 (30 to < 60)	58	3.40 (29.9)
	高度 (15 to < 30)	5	2.83 (13.7)
第 3 相 CREDIBLE-CR 試験患者	亢進 (≥ 120)	22	6.57 (34.6)
	正常 (90 to < 120)	6	3.64 (36.3)
	軽度 (60 to < 90)	18	3.06 (40.9)
	中等度 (30 to < 60)	18	2.53 (49.8)
	高度 (15 to < 30)	6	1.50 (30.5)
	末期腎不全 (< 15)	2	1.04 (26.7)
第 3 相 APEKS-NP 試験患者	亢進 (≥ 120)	19	6.46 (38.0)
	正常 (90 to < 120)	27	4.48 (66.0)
	軽度 (60 to < 90)	26	4.10 (54.3)
	中等度 (30 to < 60)	35	2.33 (37.2)
	高度 (15 to < 30)	5	1.69 (25.0)
	末期腎不全 (< 15)	3	0.983 (14.8)

最終モデルからベイジアン法により推定した CL の幾何平均値 (%幾何変動係数).
出典：S-649266-CPK-004-B, Table 6

表 2.7.2-24 各背景因子の部分集団ごとの CL 及び V1 推定値の要約

被験者集団	背景	部分集団	例数	CL (L/hr)	V1 (L)
非感染症被験者	---	全被験者	91	4.28 (57.8)	7.66 (23.1)
感染症患者 (APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験，及び APEKS-NP 試験)	年齢	65 歳未満	193	5.02 (59.7)	11.2 (70.2)
		65 歳以上 75 歳未満	134	3.94 (52.1)	11.4 (58.7)
		75 歳以上 85 歳未満	84	3.31 (56.7)	11.3 (56.5)
		85 歳以上	14	2.24 (40.8)	11.9 (24.1)
	体重	55kg 未満	45	3.20 (69.0)	10.0 (47.7)
		55kg 以上 70kg 未満	111	3.75 (61.6)	9.94 (76.8)
		70kg 以上 90kg 未満	184	4.54 (53.5)	11.6 (59.8)
		90kg 以上	85	4.61 (62.3)	13.6 (50.1)
	性別	男性	234	4.32 (62.9)	12.1 (62.7)
		女性	191	4.00 (57.6)	10.4 (61.1)
	人種/民族	白人	350	4.47 (55.9)	11.1 (60.5)
		アジア人	65	2.80 (66.5)	11.9 (74.9)
		その他	10	5.06 (48.1)	15.2 (45.4)
	感染症	APEKS-cUTI 試験における cUTI/AUP	238	4.81 (47.3)	10.6 (53.3)
		CREDIBLE-CR 試験における cUTI	21	3.01 (58.6)	12.3 (47.0)
		BSI/sepsis	20	3.86 (82.7)	15.5 (46.6)
		HAP/VAP/HCAP	146	3.50 (69.7)	11.8 (78.7)

最終モデルを用いて推定したパラメータの幾何平均値 (%幾何変動係数).
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Table 7

第 2 相 APEKS-cUTI 試験，第 3 相 CREDIBLE-CR 試験，及び APEKS-NP 試験の患者において，腎機能に応じた推奨用法用量で投与したときの 1 日あたりの AUC ベイジアン推定値を表 2.7.2-25 に要約する．また，各背景因子 (感染症，年齢，体重，性別，用量群，人工呼吸器の使用/不使用，アルブミン値，人種/民族及び生存/死亡) の部分集団ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC ベイジアン推定値の幾何平均値 (%幾何変動係数) を表 2.7.2-26 に示す．セフィデロコルの曝露量に及ぼす各背景因子 (年齢，性別，体重，人種/民族，腎機能，肝機能，及び感染症) の影響については，2.7.2.3.5 項及び 2.7.2.3.6 項で考察する．

表 2.7.2-25 感染症患者における腎機能に応じて用量調節したときの 1 日あたりの AUC 推定値の要約 (APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験，及び APEKS-NP 試験)

患者集団	腎機能群	例数	AUC (μg·hr/mL)
第 2 相試験における cUTI/AUP 患者	腎機能亢進 (CrCL ≥ 120 mL/min)	23	1111 (42.4)
	正常腎機能 (CrCL 90 to < 120 mL/min)	76	1050 (47.7)
	軽度腎機能障害 (CrCL 60 to < 90 mL/min)	76	1238 (36.7)
	中等度腎機能障害 (CrCL 30 to < 60 mL/min)	58	1325 (29.9)
	高度腎機能障害 (CrCL 15 to < 30 mL/min)	5	1061 (13.6)
CREDIBLE-CR 試験における HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis 患者	腎機能亢進 (CrCL ≥ 120 mL/min)	22	1218 (34.5)
	正常腎機能 (CrCL 90 to < 120 mL/min)	6	1650 (36.3)
	軽度腎機能障害 (CrCL 60 to < 90 mL/min)	18	1962 (40.9)
	中等度腎機能障害 (CrCL 30 to < 60 mL/min)	18	1781 (49.8)
	高度腎機能障害 (CrCL 15 to < 30 mL/min)	6	2007 (30.6)
	末期腎不全 (CrCL < 15 mL/min)	2	1444 (26.7)
APEKS-NP 試験における HAP/VAP/HCAP 患者	腎機能亢進 (CrCL ≥ 120 mL/min)	19	1238 (38.0)
	正常腎機能 (CrCL 90 to < 120 mL/min)	27	1340 (65.9)
	軽度腎機能障害 (CrCL 60 to < 90 mL/min)	26	1463 (54.3)
	中等度腎機能障害 (CrCL 30 to < 60 mL/min)	35	1934 (37.2)
	高度腎機能障害 (CrCL 15 to < 30 mL/min)	5	1776 (24.9)
	末期腎不全 (CrCL < 15 mL/min)	3	1526 (14.8)

幾何平均値 (%幾何変動係数)
出典：S-649266-CPK-004-B 試験， Table 9

表 2.7.2-26 感染症患者における C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の要約 (APEKS-cUTI 試験，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験)

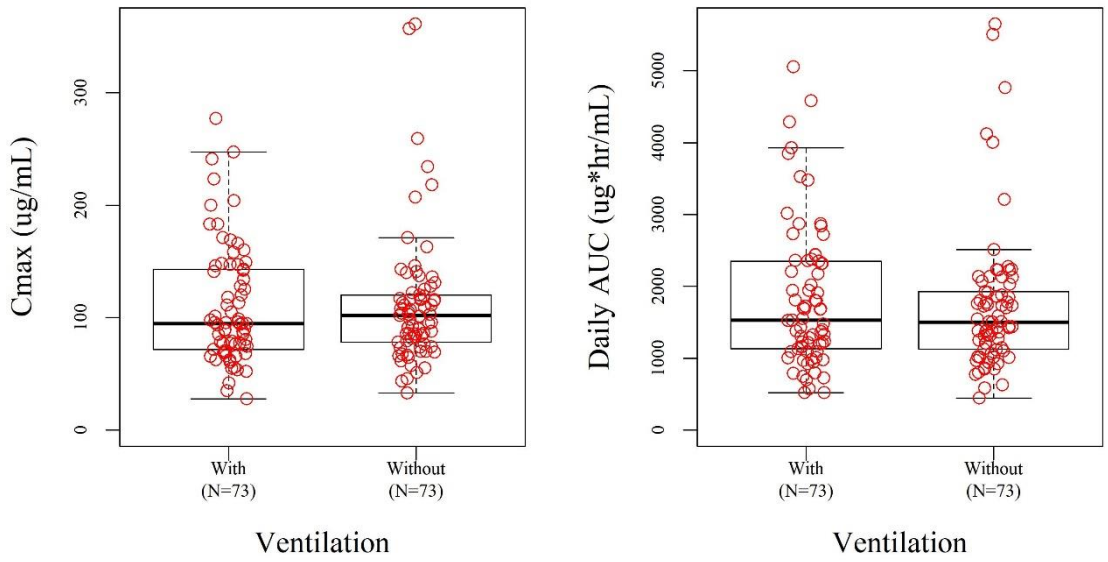
対象試験	背景情報	部分集団	例数	C_{max} (μg/mL)	Daily AUC (μg·hr/mL)
APEKS-cUTI 試験の患者	---	全被験者	238	114 (41.5)	1062 (40.3)
CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の患者	感染症	HAP/VAP/ HCAP	146	99.7 (46.9)	1560 (53.0)
		BSI/sepsis	20	85.4 (48.6)	1402 (55.9)
		cUTI	21	106 (37.8)	1768 (42.5)
	年齢	65 歳未満	76	86.7 (47.2)	1314 (51.6)
		65 歳以上 75 歳未満	61	101 (36.2)	1629 (40.2)
		75 歳以上 85 歳未満	40	111 (50.8)	1793 (56.5)
		85 歳以上	10	147 (37.3)	2656 (42.7)
	体重	55kg 未満	31	115 (37.2)	1826 (43.9)
		55kg 以上 70kg 未満	49	106 (48.3)	1695 (52.5)
		70kg 以上 90kg 未満	70	93.9 (45.4)	1467 (53.3)
		90kg 以上	37	86.8 (48.0)	1395 (52.9)
	性別	男性	126	95.3 (48.3)	1493 (53.7)
		女性	61	106 (41.2)	1722 (47.9)
	投与条件	2 g q6h	34	81.8 (38.7)	1365 (47.3)
		2 g q8h	96	101 (51.6)	1494 (58.4)
		1.5 g q8h	37	115 (40.2)	1930 (41.9)
		1 g q8h	15	95.2 (30.1)	1778 (35.0)
		0.75 g12h	5	79.3 (16.1)	1377 (17.7)
	HAP/VAP/ HCAP における人工呼吸器	あり	73	98.7 (48.9)	1591 (55.6)
		なし	73	101 (45.3)	1530 (50.6)
	アルブミン	< 2.8 g/dL	81	97.0 (48.5)	1635 (55.2)
		≥ 2.8 g/dL	106	100 (44.7)	1512 (49.9)
	人種/民族	白人	120	94.6 (45.5)	1475 (51.5)
		アジア人	58	112 (47.0)	1830 (51.8)
		その他	9	79.3 (31.7)	1244 (36.8)
		白人 (CREDIBLE-CR)	42	92.9 (46.9)	1560 (52.6)
		アジア人 (CREDIBLE-CR)	22	124 (34.4)	1972 (44.0)
		その他 (CREDIBLE-CR)	8	79.4 (34.0)	1239 (39.5)
		白人 (APEKS-NP)	78	95.6 (45.1)	1431 (51.1)
		アジア人 (APEKS-NP)	36	105 (53.0)	1748 (56.4)

対象試験	背景情報	部分集団	例数	C_{max} (μg/mL)	Daily AUC (μg·hr/mL)
		その他 (APEKS-NP)	1	79.0	1284
	生存/死亡	生存	143	96.7 (44.8)	1514 (49.4)
		死亡	44	106 (50.9)	1739 (60.2)
		生存 (CREDIBLE-CR)	54	92.5 (39.4)	1495 (42.5)
		死亡 (CREDIBLE-CR)	18	125 (52.2)	2130 (63.3)
		生存 (APEKS-NP)	89	99.3 (47.8)	1526 (53.6)
		死亡 (APEKS-NP)	26	94.4 (46.9)	1511 (53.6)

最終モデルを用いて推定したパラメータの幾何平均値 (%幾何変動係数).
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Table 8

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における HAP/VAP/HCAP 患者の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値を人工呼吸器使用/不使用で比較した (図 2.7.2-34). また，各患者群での C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の幾何平均値 (%幾何変動係数) を表 2.7.2-26 に示す. HAP/VAP/HCAP 患者における C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値は人工呼吸器使用/不使用で同程度であり，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る.

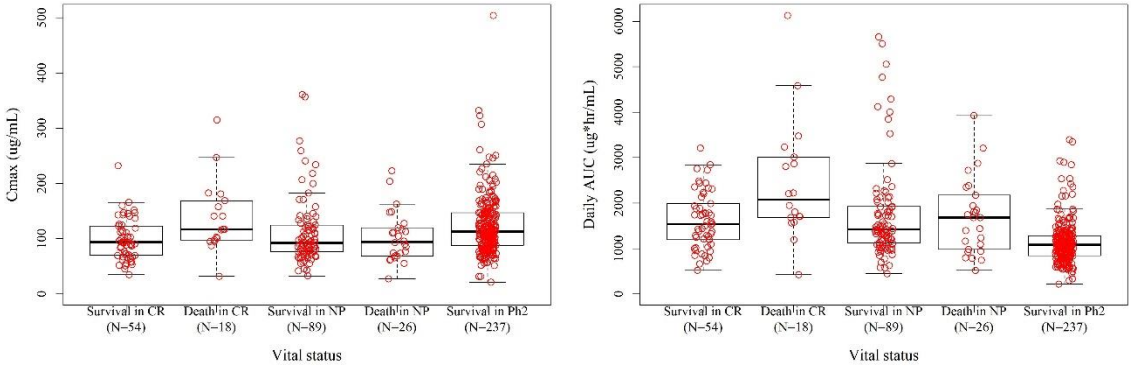
図 2.7.2-34 HAP/VAP/HCAP 患者における人工呼吸器の使用/不使用での C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の比較



箱の中央線 = 中央値．箱 =25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ =IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 29

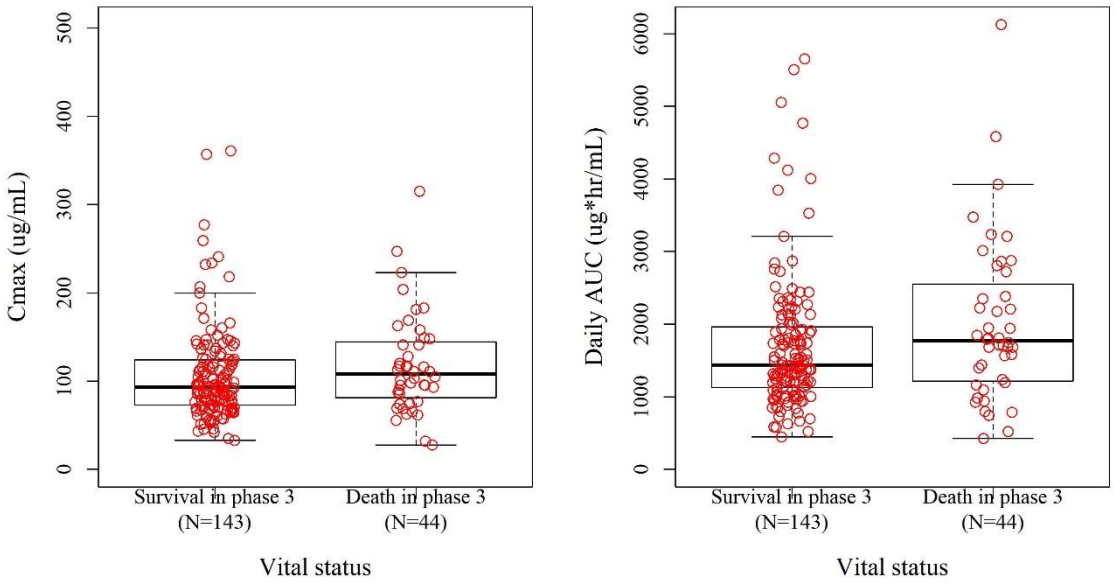
CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値を生存例と死亡例とで比較した (図 2.7.2-35). 第 2 相 APEKS-cUTI 試験の生存例の推定値も同時に示す．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における死亡例と生存例，また第 2 相 APEKS-cUTI 試験における生存例の個人ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値は大部分が重なっていた．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における生存例と死亡例の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の幾何平均値 (%幾何変動係数) を表 2.7.2-26 に示す．CREDIBLE-CR 試験の死亡例 (18 例) における C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の幾何平均値は, CREDIBLE-CR 試験の生存例に比べて 1.4 倍であった．また，CREDIBLE-CR 試験の死亡例のうちの 1 例 (人工呼吸器使用の HAP/VAP/HCAP 群の患者，軽度腎機能障害) での 1 日あたりの AUC 推定値は，第 2 相 APEKS-cUTI 試験の生存例における AUC の最大値よりも高かった．一方，APEKS-NP 試験においては，生存例と死亡例の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値はともに同程度であった．また，2 つの第 3 相試験を併合して，生存例と死亡例を比較したところ，C_{max} 及び 1日あたりの AUC 推定値ともに同程度であった (図 2.7.2-36)．これらの結果から，生存例と死亡例で薬物曝露量に大きな違いはないことが示唆された.

図 2.7.2-35 生存例と死亡例との C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の比較（CREDIBLE-CR 試験，APEKS-NP 試験，及び APEKS-cUTI 試験）



箱の中央線 ＝ 中央値．箱 ＝25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ ＝IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
Ph2 = APEKS-cUTI 試験；CR = CREDIBLE CR 試験；NP = APEKS-NP 試験
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 32(a)

図 2.7.2-36 生存例と死亡例との C_{max} 及び 1 日あたりの AUC 推定値の関係 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の併合)



箱の中央線 ＝ 中央値．箱 ＝25%値～75%値 (interquartile range [IQR]).
ひげ ＝IQR の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値までの範囲.
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Figure 32(b)

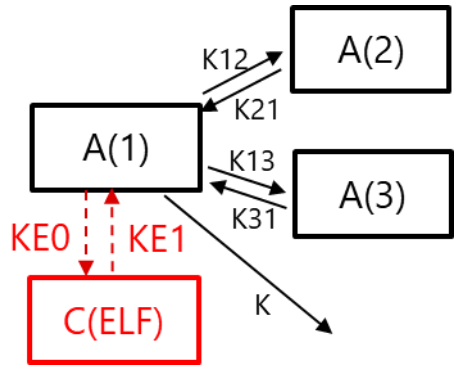
2.7.2.3.8.2 モデルに基づく肺移行性の評価

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．ELF 中セフィデロコル濃度は，27 例 (健康成人 : 20 例，肺炎患者 : 7 例) から得られた計 27 ポイントを用いて解析した．

モデル構築にあたり，各被験者の血漿中薬物動態パラメータは，母集団薬物動態モデル (2.7.2.3.8.1 項参照) に基づくベイジアン推定値を用いた．肺炎患者では，血漿から ELF への分布に時間的な遅れが認められたことから (R2117 試験)，肺炎患者の ELF 中濃度は，母集団薬物動態モデルの中心コンパートメントに ELF コンパートメントを結合したモデル (図 2.7.2-37) を用いて解析した. 中心及び ELF コンパートメント間の移行を表す一次速度定数として KE0 及び KE1，並びに定常状態時の ELF/血漿中濃度比として FRC を定義した．したがって，FRC = KE0/KE1 の関係が成り立つことから, KE1 及び FRC を推定し, KE0 は FRC × KE1 で算出した．また，FRC を健康成人と患者とで比較するため，FRC に対する肺炎患者の効果をモデル解析により検討した．なお，ELF 中濃度を記述するコンパートメント中の薬物量は，血漿コンパートメントと比較して非常に少ないと考えられることから，モデルにおいて，ELF 中濃度は血漿中薬物動態に影響しないと仮定した．一方，健康成人の ELF 中濃度は，血漿中濃度と同様の推移 (R2112 試験) を示したことから，血漿中濃度と FRC の積として解析した．個体間変動は指数誤差モデルを用いた．個体内変動については，1 被験者 1 ポイントの ELF 中濃度データでの解析であるため推定できないことから，非常に小さい値 (0.00001) で固定し解析した．

構築した肺移行薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-27 に示す．また，肺炎患者に腎機能に応じた用法用量 (表 2.7.2-17 及び表 2.7.2-18 参照) でシミュレートしたときの，定常状態における予測 ELF 中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.2-38 に示す．健康成人の FRC は 0.103，肺炎患者の FRC は 0.143 (= 0.103 × 1.39) と算出され，肺炎患者におけるセフィデロコルの ELF への移行性は，健康成人と比べて 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．これらの結果より，肺炎患者における肺移行性は健康成人に比べ高いことが示唆された．

図 2.7.2-37 肺移行薬物動態モデル



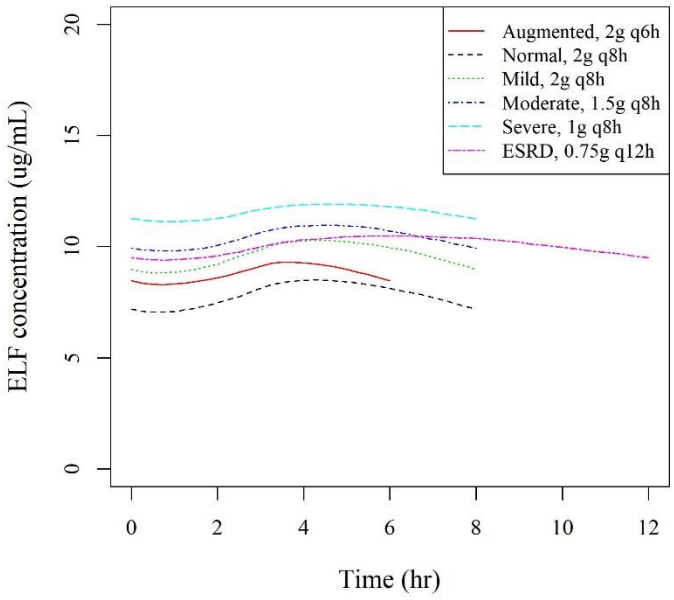
A(1) = 中心コンパートメント中の薬物量；A(2)及び A(3) = 末梢コンパートメントにおける薬物量；C(ELF) = ELF コンパートメント中の薬物濃度；ELF = 気道上皮被覆液；K = 消失の 1 次速度定数；K12, K21, K13, K31, KE0 及び KE1 = コンパートメント間の 1 次速度定数；FRC = ELF/血漿中濃度比
KE0 = FRC × KE1.
出典：S-649266-CPK-005-C 試験，Figure T1

表 2.7.2-27 セフィデロコルの肺移行薬物動態モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値 (%RSE)
FRC (θ1)	0.103 (6.2)
FRC に対する肺炎患者の効果 (θ2)	1.39 (19.6)
KE1 (hr^{-1})	0.151 (63.4)
個体間変動	
FRC の個体間変動 (%)	34.6 (34.9)

FRC = ELF/血漿中濃度比；KE1 = ELF コンパートメントから中央コンパートメントの 1 次速度定数；RSE = 標準誤差との相対値 (%)
$FRC = \theta1 \times \theta2^{PT}$ (健康成人：PT = 0，患者：PT = 1)
出典：S-649266-CPK-005-C 試験，Table 2

図 2.7.2-38 肺炎患者に腎機能に応じた用法用量で投与したときの定常状態での予測 ELF 中セフィデロコル濃度推移



各予測条件に対して 1000 例の患者をシミュレーションしたときの中央値.
Augmented = 腎機能亢進患者 [CrCL ≥ 120 mL/min (120 to < 150 = 50%; ≥ 150 = 50%)]；ELF = 気道上皮膜液；
ESRD = 末期腎不全患者 (CrCL 5 to < 15 mL/min)；Normal = 腎機能正常被験者 (CrCL 90 to < 120 mL/min)；
Mild = 軽度腎障害患者 (CrCL 60 to < 90 mL/min)；Moderate = 中程度腎障害患者 (CrCL 30 to < 60 mL/min)；
Severe = 高度腎障害患者 (CrCL 15 to < 30 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.
FRC の個体間変動は 34.6%を仮定.
出典：S-649266-CPK-005-C 試験，Figure 3

2.7.2.3.9 薬物動態/薬力学解析

Pseudomonas aeruginosa による好中球減少マウス大腿感染モデルを用いた PK/PD 試験の成績から，有効性と最もよく相関する PK/PD 指標は $fT_{>MIC}$ であることが示された．種々のグラム陰性菌 (Enterobacterales，*P. aeruginosa*，*Acinetobacter baumannii* 及び *Stenotrophomonas maltophilia*) による好中球減少マウス大腿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，菌量を少なくとも 1 $\log_{10}$ CFU 減少させるために必要な $\%fT_{>MIC}$ は平均値として 75%であった (2.7.2.4.9 項).

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 (2.7.2.3.8.1 項参照) 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，血漿中遊離セフィデロコル濃度が原因菌の MIC を超える時間の投与間隔に対する割合 ($\%fT_{>MIC}$) を算出した．また，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における肺炎患者について，肺移行薬物動態モデル (2.7.2.3.8.2 項参照) に基づいてベイジアン法により推定したパラメータを用いて，ELF 中遊離セフィデロコル濃度が原因菌の MIC を超える時間の投与間隔に対する割合

(%$fT_{>MIC,ELF}$) を算出した.

検討に用いた CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の患者 (PK/PD 解析集団) における MIC 分布を表 2.7.2-28 に示す. 各試験での PK/PD 解析集団における原因菌の MIC の中央値及び 90 パーセンタイル値はそれぞれ CREDIBLE-CR 試験で 0.25 及び 4 μg/mL, APEKS-NP 試験で 0.25 及び 2 μg/mL であった.

%$fT_{>MIC}$ 及び%$fT_{>MIC,ELF}$ を 0%以上 50%未満, 50%以上 75%未満, 75%以上 100%未満, 及び 100%の範囲ごとに判定時点での臨床効果の有効率 (有効の割合), 細菌学的効果の有効率 (消失の割合) 及び生存率をそれぞれ図 2.7.2-39 (%$fT_{>MIC}$) 及び図 2.7.2-40 (%$fT_{>MIC,ELF}$) に示す. 各%$fT_{>MIC}$ 又は%$fT_{>MIC,ELF}$ の範囲での患者数も図中に併せて示した. %$fT_{>MIC}$ 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 (肺炎患者のみ), APEKS-NP 試験では 98%の肺炎患者で, 100%であった. 目標とした 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. %$fT_{>MIC}$ 及び%$fT_{>MIC,ELF}$ は多くの患者で高値であり, 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.

表 2.7.2-28 第 3 相試験における PK/PD 解析対象集団の MIC 分布

1. CREDIBLE-CR 試験

原因菌種	MIC (μg/mL)									
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	16	64
ACINETOBACTER BAUMANNII	0	4	5	7	2	5	1	1	1	0
ACINETOBACTER NOSOCOMIALIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ACINETOBACTER RADIORESISTENS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CHRYSEOBACTERIUM INDOLOGENES	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ENTEROBACTER CLOACAE	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ESCHERICHIA COLI	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0
KLEBSIELLA OXYTOCA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	0	1	2	4	3	7	2	4	0	0
KLEBSIELLA VARIICOLA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	0	1	4	2	4	1	0	1	0	0
SERRATIA MARCESCENS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0

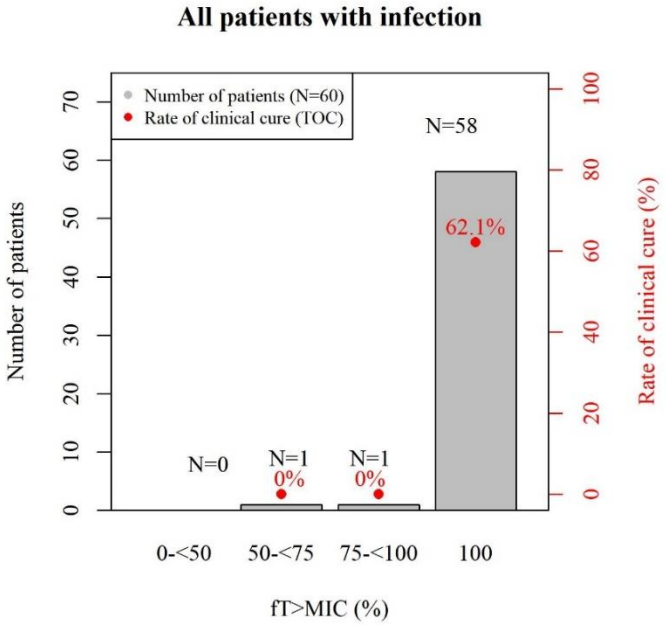
2. APEKS-NP 試験

原因菌種	MIC (μg/mL)									
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	16	64
ACINETOBACTER BAUMANNII	1	0	3	3	6	2	2	1	0	1
ACINETOBACTER NOSOCOMIALIS	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
ACINETOBACTER PITTII	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
BURKHOLDERIA CEPACIA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CITROBACTER FREUNDII	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
CITROBACTER KOSERI	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
ENTEROBACTER AEROGENES	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0
ENTEROBACTER ASBURIAE	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
ENTEROBACTER CLOACAE	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
ENTEROBACTER (NON-SPECIATED)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ESCHERICHIA COLI	5	4	2	1	4	1	0	0	0	0
HAEMOPHILUS INFLUENZAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HAEMOPHILUS PARAHAEMOLYTICUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HAFNIA ALVEI	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
KLEBSIELLA OXYTOCA	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	7	3	0	3	8	7	6	2	0	0
MORAXELLA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MORAXELLA CATARRHALIS	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
MORGANELLA MORGANII	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
PROTEUS MIRABILIS	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	1	3	7	5	3	1	0	0	0	0
RHIZOBIUM RADIOBACTER	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
SERRATIA MARCESCENS	1	0	0	4	1	0	0	0	0	0
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

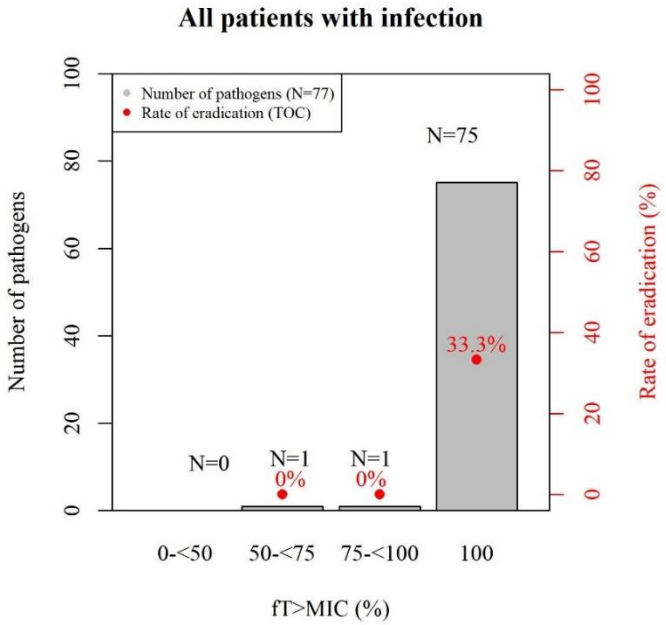
出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Table 10

図 2.7.2-39 $\%fT_{>MIC}$ と臨床効果，細菌学的効果及び生存率との関係

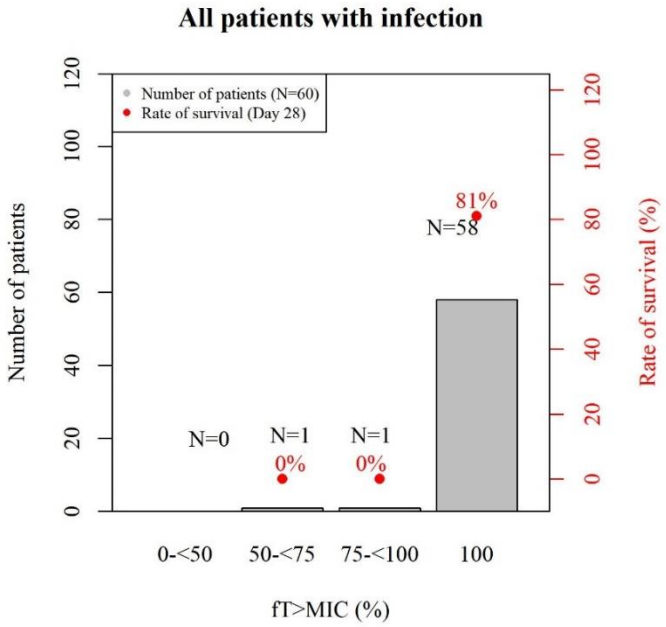
(a) 治癒判定時点での臨床効果 (CREDIBLE-CR 試験)



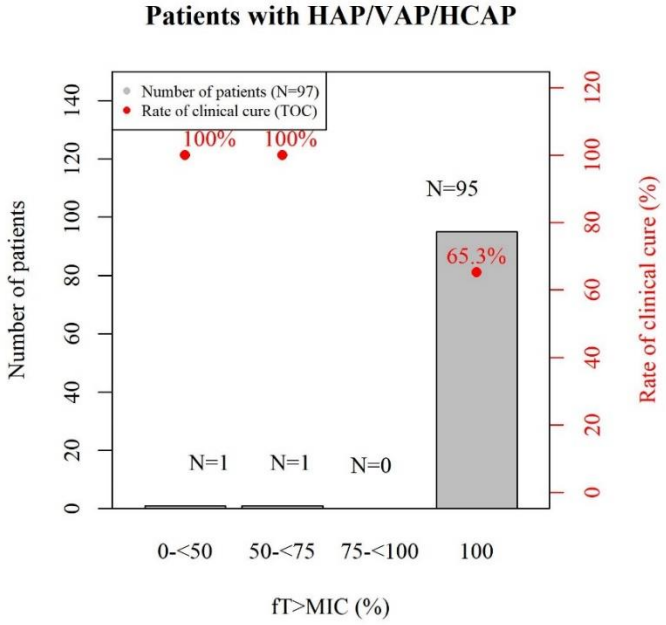
(b) 治癒判定時点での細菌学的効果 (CREDIBLE-CR 試験)



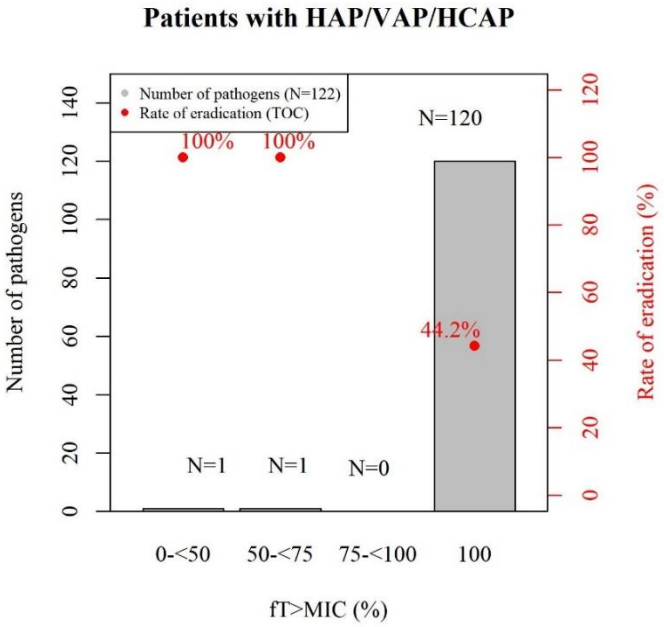
(c) Day 28 における生存率 (CREDIBLE-CR 試験)



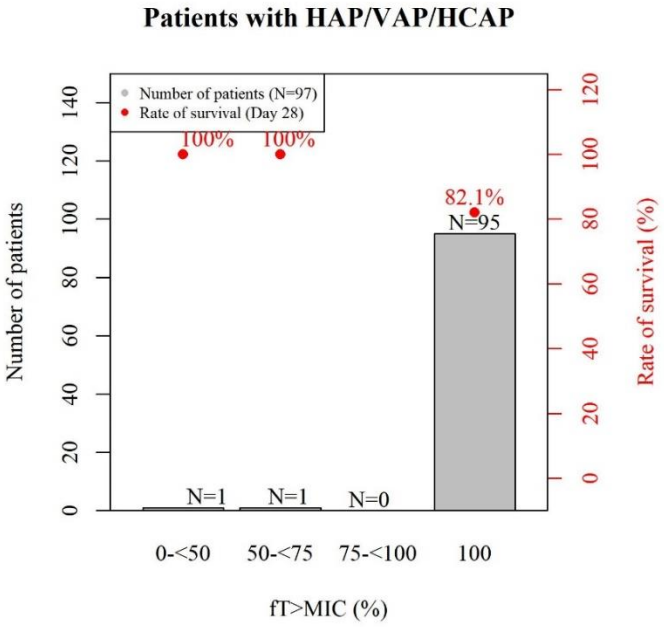
(d) 治癒判定時点での臨床結果 (APEKS-NP 試験)



(e) 治癒判定時点での細菌学的結果 (APEKS-NP 試験)



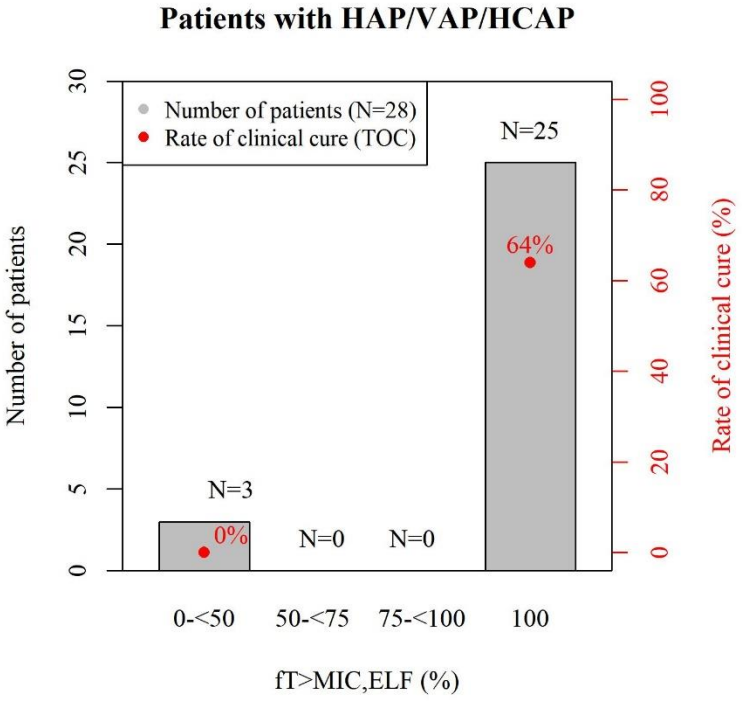
(f) Day 28 における生存率 (APEKS-NP 試験)



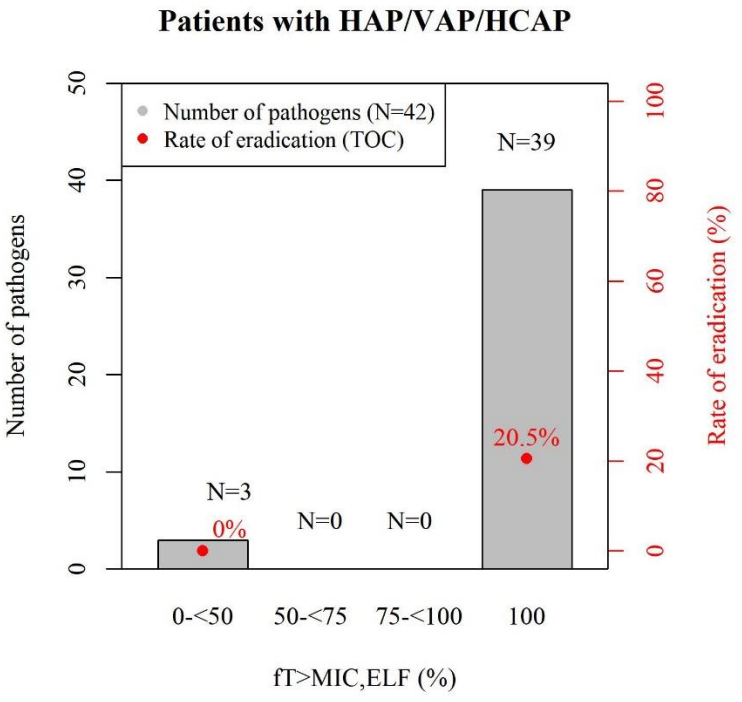
HAP = 院内肺炎；HCAP = 医療ケア関連肺炎；VAP = 人工呼吸器関連肺炎
出典：S-649266-CPK-004-B 試験, Figure 35

図 2.7.2-40 肺炎患者における%$fT_{>MIC,ELF}$と臨床効果，細菌学的効果及び生存率との関係

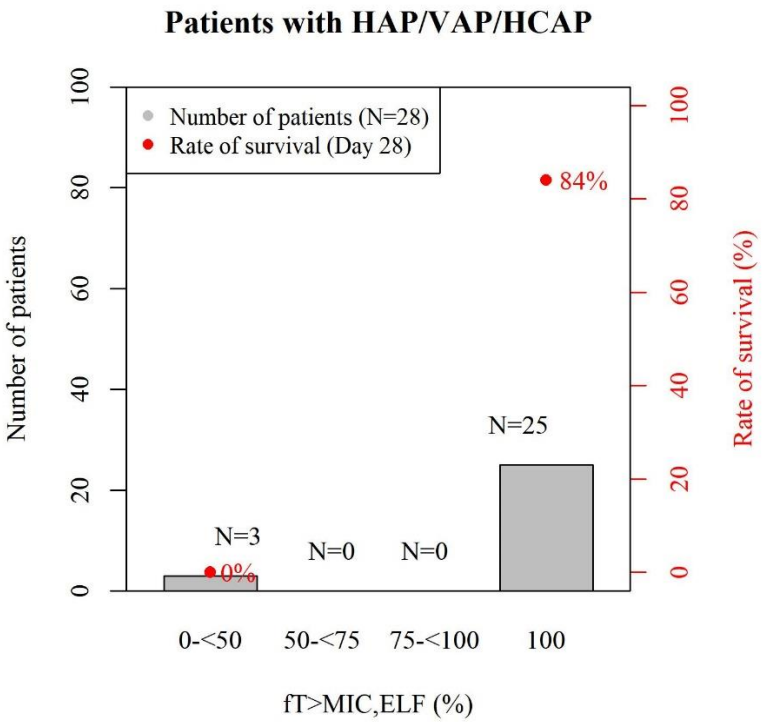
1. 治癒判定時点での臨床効果 (CREDIBLE-CR 試験)



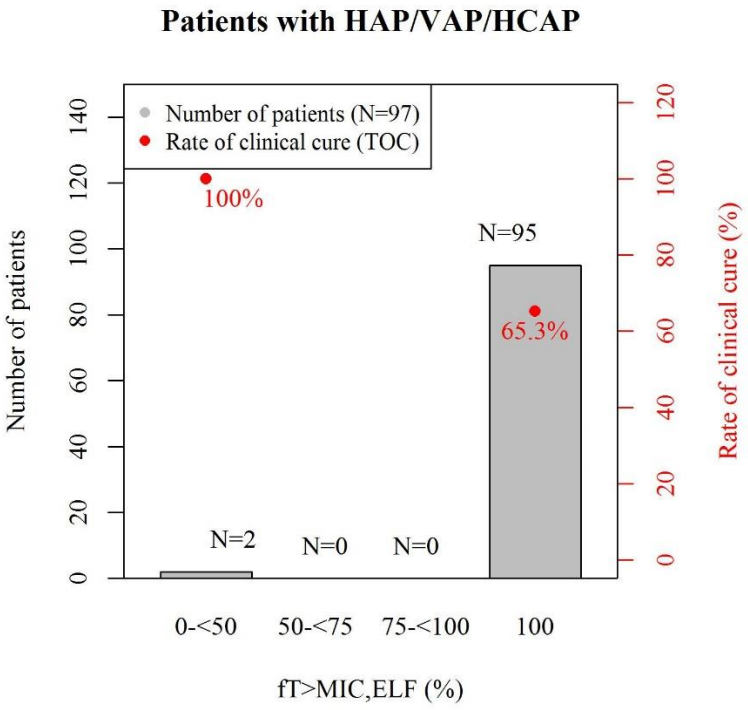
(b) 治癒判定時点での細菌学的効果 (CREDIBLE-CR 試験)



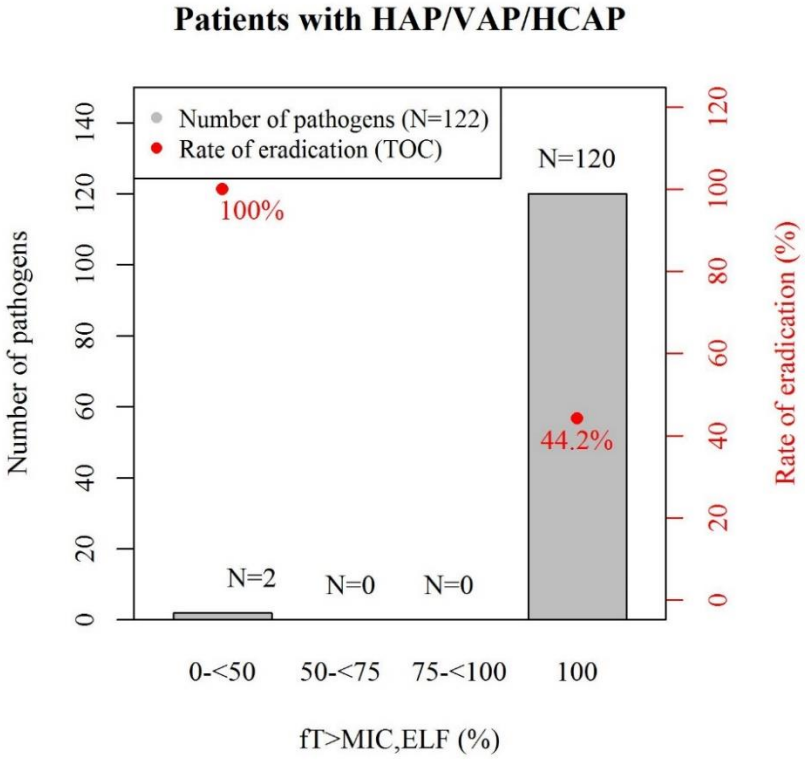
(c) Day 28 における生存率 (CREDIBLE-CR 試験)



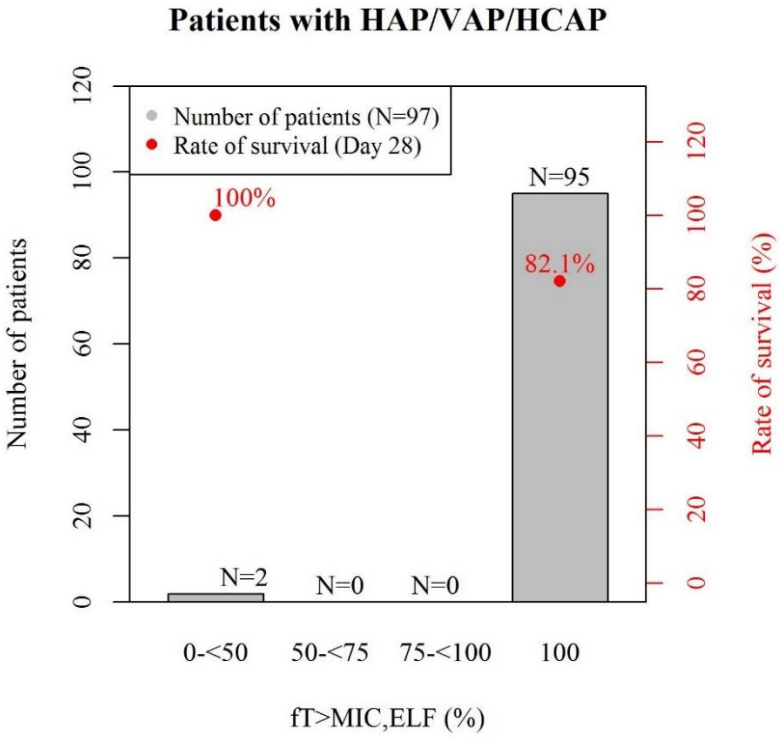
(d) 治癒判定時点での臨床効果 (APEKS-NP 試験)



(e) 治癒判定時点での細菌学的効果 (APEKS-NP 試験)



(f) Day 28 における生存率 (APEKS-NP 試験)



HAP = 院内肺炎；HCAP = 医療ケア関連肺炎；VAP = 人工呼吸器関連肺炎
出典：S-649266-CPK-005-C 試験，Figure 5

2.7.2.3.10 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

第 1 相試験 (R2111 試験及び R2113 試験)，第 2 相 APEKS-cUTI 試験，第 3 相 CREDIBLE-CR 試験，及び APEKS-NP 試験の血漿中濃度データから構築した母集団薬物動態モデル (2.7.2.3.8.1 項参照) を用いてモンテカルロシミュレーションを行った．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 MIC が 0.25～16 μg/mL の原因菌に対する目標 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．また，肺移行薬物動態モデル (2.7.2.3.8.2 項参照) を用いてモンテカルロシミュレーションにより，HAP/VAP/HCAP 患者の% $fT_{>MIC,ELF}$ の目標達成確率について同様に算出した. 目標値とした 75%, 90%及び 100% $fT_{>MIC}$ 及び $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率を表 2.7.2-29 に示す.

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．血漿タンパク結合率が約 60%の抗菌薬では，ELF 中で想定されるアルブミン濃度 [血漿中における正常アルブミン濃度の 5%～10% (4.2 g/L の 5%～10%)] においてタンパク結合率は 20%以下に低下すること [5] 及びアルブミン濃度が低い場合は抗生物質の血漿タンパク結合率は極めて低いことが予測されること [6] が報告されている．セフィデロコルのタンパク結合率は 57.8%であり，人工呼吸器を使用している重症患者の ELF 中アルブミン濃度 (0.32 g/L) [7] は，血漿中濃度 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験の平均値はそれぞれ 2.7 及び 3.0 g/L) に比べて非常に低いことから，$fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率を計算する際，ELF 中のセフィデロコルのタンパク結合は考慮しなかった．

さらに, 感染部位ごとに, 全ての腎機能群を統合した 75%, 90%及び 100% $fT_{>MIC}$ 及び $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率を算出した (表 2.7.2-30)．このとき，第 3 相試験での CrCL の分布に基づいて各腎機能群の割合を設定した．cUTI/AUP 患者，BSI/sepsis 患者又は HAP/VAP/HCAP 患者において，MIC 8 μg/mL に対する 75% $fT_{>MIC}$ 達成確率は 93.6%以上であった．また，感染部位に関わらず MIC 4 μg/mL に対する 100% $fT_{>MIC}$ 達成確率は 95.8%以上であった．HAP/VAP/HCAP 患者において，MIC 4 μg/mL に対する 75% $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率は 93.1%であった．MIC 4 μg/mL の原因菌に対する 100% $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率は 92.4%であった．

以上の検討結果から，推奨用法用量を投与すれば，感染部位に関わらず十分なセフィデロコルの曝露が得られると考えられる．

腎機能群ごとの C_{max} 及び 1 日あたりの AUC の推定値を表 2.7.2-31 に示す．腎機能に応じた用法用量で投与したとき，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 (2.7.2.3.5.3 項)．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 75% $fT_{>MIC}$ 達成確率を表 2.7.2-32 に示す．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 2.7.2-29 感染部位ごと，腎機能群ごとの 75%，90%及び 100%$fT_{>MIC}$ 又は$fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率

(a) 75%$fT_{>MIC}$ 又は$fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率

%$fT_{>MIC}$ %$fT_{>MIC,ELF}$	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
75%	血漿	HAP/VAP/HCAP	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	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]	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	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
			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

(b) 90% $fT_{>MIC}$ 又は $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率

%$fT_{>MIC}$ %$fT_{>MIC,ELF}$	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
90%	血漿	HAP/VAP/ HCAP	亢進	2 g q6h	100	100	100	99.8	97.1	83.2	40.8
			正常	2 g q8h	100	100	99.9	99.4	94.1	72.8	28.4
			軽度	2 g q8h	100	100	100	99.8	98.8	90.1	51.9
			中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.8	96.6	71.9
			高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.6	84.6
			末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	98.9	79.8
		BSI/sepsis	亢進	2 g q6h	100	100	100	99.6	95.1	75.6	31.6
			正常	2 g q8h	100	99.9	99.9	98.0	90.2	61.9	18.8
			軽度	2 g q8h	100	100	99.9	99.7	97.9	84.3	41.8
			中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.4	94.2	61.6
			高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.0	78.1
			末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	97.7	70.8
		cUTI[b]	亢進	2 g q6h	100	100	100	100	99.0	91.1	55.3
			正常	2 g q8h	100	100	100	99.8	96.9	82.5	40.5
			軽度	2 g q8h	100	100	100	99.8	99.6	95.2	66.0
			中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.9	98.3	83.1
			高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.9	91.8
			末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	99.5	87.8
	ELF	HAP/VAP/ HCAP	亢進	2 g q6h	100	100	100	99.8	91.8	53.9	10.2
			正常	2 g q8h	100	100	100	99.5	87.0	41.8	6.0
			軽度	2 g q8h	100	100	100	99.7	93.1	58.8	14.4
			中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	95.8	65.6	17.5
			高度	1 g q8h	100	100	100	99.9	97.7	74.5	24.7
			末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	99.9	93.8	61.9	20.1

(c) 100% $fT_{>MIC}$ 又は $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率

%$fT_{>MIC}$ %$fT_{>MIC,ELF}$	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
100%	血漿	HAP/VAP/ HCAP	亢進	2 g q6h	100	100	100	99.7	95.9	79.8	37.0
			正常	2 g q8h	100	100	99.9	98.3	91.2	64.6	23.2
			軽度	2 g q8h	100	100	99.9	99.7	98.2	85.9	46.4
			中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.5	94.8	66.7
			高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.5	81.8
			末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	98.3	77.1
		BSI/sepsis	亢進	2 g q6h	100	100	100	99.4	93.6	71.6	28.5
			正常	2 g q8h	100	99.9	99.5	96.2	85.8	54.0	14.1
			軽度	2 g q8h	100	100	99.8	99.4	96.0	78.0	36.1
			中等度	1.5 g q8h	100	100	100	99.9	98.7	91.2	55.8
			高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	98.3	74.7
			末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	96.8	68.0
		cUTI[b]	亢進	2 g q6h	100	100	100	100	98.0	88.3	51.1
			正常	2 g q8h	100	100	99.9	99.4	95.1	77.6	34.3
			軽度	2 g q8h	100	100	100	99.8	98.9	93.2	59.4
			中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	99.8	97.7	79.1
			高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.7	90.1
			末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	99.4	85.7
	ELF	HAP/VAP/ HCAP	亢進	2 g q6h	100	100	100	99.8	91.8	53.9	10.2
			正常	2 g q8h	100	100	100	99.5	87.0	41.8	6.0
			軽度	2 g q8h	100	100	100	99.7	93.1	58.8	14.4
			中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	95.8	65.6	17.5
			高度	1 g q8h	100	100	100	99.9	97.7	74.5	24.7
			末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	99.9	93.8	61.9	20.1

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.

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 13，15，16 及び S-649266-CPK-005-C 試験，Table 3

表 2.7.2-30 全ての腎機能群を統合したときの 75%，90%及び 100% $fT_{>MIC}$ 又は $fT_{>MIC,ELF}$ 達成確率

$\%fT_{>MIC}$ $\%fT_{>MIC,ELF}$	検体	感染症	MIC (μg/mL)						
			0.25	0.5	1	2	4	8	16
75%	血漿	HAP/VAP/HCAP	100	100	100	100	99.9	96.0	72.8
		BSI/sepsis	100	100	100	100	99.6	93.6	61.5
		cUTI[a]	100	100	100	100	100	98.1	79.9
	ELF	HAP/VAP/HCAP	100	100	100	99.8	93.1	59.5	14.4
90%	血漿	HAP/VAP/HCAP	100	100	100	99.9	98.5	89.4	55.4
		BSI/sepsis	100	100	100	99.9	97.4	84.6	45.1
		cUTI[a]	100	100	100	100	99.4	94.2	69.4
	ELF	HAP/VAP/HCAP	100	100	100	99.7	92.4	59.3	14.4
100%	血漿	HAP/VAP/HCAP	100	100	100	99.9	97.7	86.1	50.1
		BSI/sepsis	100	100	100	99.4	95.8	80.9	40.6
		cUTI[a]	100	100	100	100	98.9	92.9	64.8
	ELF	HAP/VAP/HCAP	100	100	100	99.7	92.4	59.3	14.4

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；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.
各感染部位に対して，第 3 相 CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験のクレアチニンクリアランスの分布で，1000 例の患者をシミュレーション.
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 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，Table 17 及び S-649266-CPK-005-C 試験，Table 4

表 2.7.2-31 感染部位ごと，腎機能群ごとの 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					
	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 時間かけて点滴静注.

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

表 2.7.2-32 体重 90～150 kg の患者における感染部位ごと，腎機能群ごとの 75% $fT_{>MIC}$ 達成確率

感染症	腎機能	用法用量 [a]	MIC (μg/mL)						
			0.25	0.5	1	2	4	8	16
HAP/VAP/HCAP	亢進	2 g q6h	100	100	100	100	100	96.6	63.8
	正常	2 g q8h	100	100	100	99.9	99.6	93.8	51.4
	軽度	2 g q8h	100	100	100	100	100	98.3	77.6
	中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	100	99.5	85.7
	高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.5	92.9
	末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	99.7	88.6
BSI/sepsis	亢進	2 g q6h	100	100	100	100	99.8	93.7	52.7
	正常	2 g q8h	100	100	99.9	99.9	98.9	88.8	42.0
	軽度	2 g q8h	100	100	100	100	99.9	96.5	68.5
	中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	100	98.9	79.0
	高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.5	88.0
	末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	99.5	84.8
cUTI[b]	亢進	2 g q6h	100	100	100	100	100	98.9	75.4
	正常	2 g q8h	100	100	100	99.9	99.9	97.3	64.7
	軽度	2 g q8h	100	100	100	100	100	99.3	86.6
	中等度	1.5 g q8h	100	100	100	100	100	100	92.9
	高度	1 g q8h	100	100	100	100	100	99.8	96.4
	末期腎不全	750 mg q12h	100	100	100	100	100	99.8	93.0

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.

シミュレーションは最終モデルを用いて実施．定常状態を想定．目標達成確率は百分率 (%) で記載.

体重は 90～150kg の一様分布を仮定.

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 時間かけて点滴静注.

b CREDIBLE-CR 試験における cUTI 患者のパラメータを使用.

出典：S-649266-CPK-004-B 試験，Table 19 改変

2.7.2.4 薬理試験の概要文

2.7.2.4.1 薬理作用のまとめ

本項では特に明記しない限り，セフィデロコルナトリウム塩製剤の投与量及び濃度はセフィデロコル (フリー体) の量で示した.

セフィデロコルは塩野義製薬株式会社が創製し開発を進めている注射用セファロスポリン系抗生物質である．セフィデロコルは，他の β-ラクタム系抗生物質と同様にペニシリン結合タンパク質に結合してグラム陰性菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌/殺菌活性を示す．また，セフィデロコルはそのシデロフォア構造による特性に基づきグラム陰性菌のペリプラズム内に透過し，また β-ラクタマーゼに対して高い安定性を示す特徴を有する．セフィデロコルの化学構造は，AmpC 型 β-ラクタマーゼ及び基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) を含む種々の β-ラクタマーゼに対して高い安定性を示し，グラム陰性菌に対して良好な活性を示す第三世代及び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 (CAZ) 及びセフェピム (CFPM) と類似している．セフィデロコルは，CFPM と同様に 3 位側鎖にピロリジン基を有し，CAZ と同様にセフェム母核の 7 位にカルボキシプロピルオキシイミノ基を有する．セフィデロコルとこれらのセファロスポリン系抗生物質 (CAZ 及び CFPM) の主な化学構造の違いは, 3 位側鎖末端にカテコール基を有することである．このような化学構造によりセフィデロコルは作用機序の点で以下に示すような特徴を有する (2.7.2.4.6 項参照).

- シデロフォア構造を有する化合物の特性に基づき，グラム陰性好気性細菌の外膜からペリプラズムへ透過することにより，他の β-ラクタム系抗生物質と比較してより強い抗菌活性を示す.
- 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．このようにセフィデロコルは菌体細胞内に取り込まれるのに対し，他の β-ラクタム系抗生物質は細菌の外膜透過孔タンパク質であるポーリンを介した受動拡散により細菌の外膜を透過する．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，セフィデロコルはポーリン欠損あるいは排出ポンプ発現亢進によって外膜透過性が低下する耐性メカニズムも克服することができる.
- β-ラクタム系抗生物質を加水分解するセリン型及びメタロ型カルバペネマーゼを含む Ambler 分類 4 種の全てのクラスの β-ラクタマーゼに対し，高い安定性を有する．これにより，セリン型あるいはメタロ型カルバペネマーゼを産生するグラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す.
- Enterobacterales 並びに *Pseudomonas aeruginosa*，*Acinetobacter baumannii* 及び *Stenotrophomonas maltophilia* などのブドウ糖非発酵菌を含む様々なグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示すが，グラム陽性細菌及び嫌気性細菌に対してほとんど抗菌活性を示さない狭域スペクトルを有する.

三価鉄 (Fe^{3+}) は真核細胞及び原核細胞の重要な微量栄養素であり，ヘモグロビン，ミオグロビン及び呼吸鎖電子伝達系酵素であるシトクロムを含む多数の細胞内タンパク質の機能に必要であるとともに，細菌の代謝及び増殖に必須である [8]．対照的に，二価鉄 (Fe^{2+}) は毒性が高い．宿主の先天性免疫系は遊離鉄を厳しくコントロールし，トランスフェリン，ラクトフェリ

ン，フェリチンといった鉄結合タンパク質が鉄イオンと強固に結合することで，利用可能な遊離型鉄濃度を 10^{-15} mol/L 程度 (細菌の増殖に必要な濃度 10^{-6} mol/L に比べてはるかに低い) にしている [9]. 感染急性期には，宿主免疫反応によりインターロイキン-6 などの炎症性サイトカインが遊離し，これにより肝臓及び顆粒球からのトランスフェリンの放出が増加し，さらにトランスフェリンに鉄が結合して，宿主は重度の鉄欠乏状態になる．

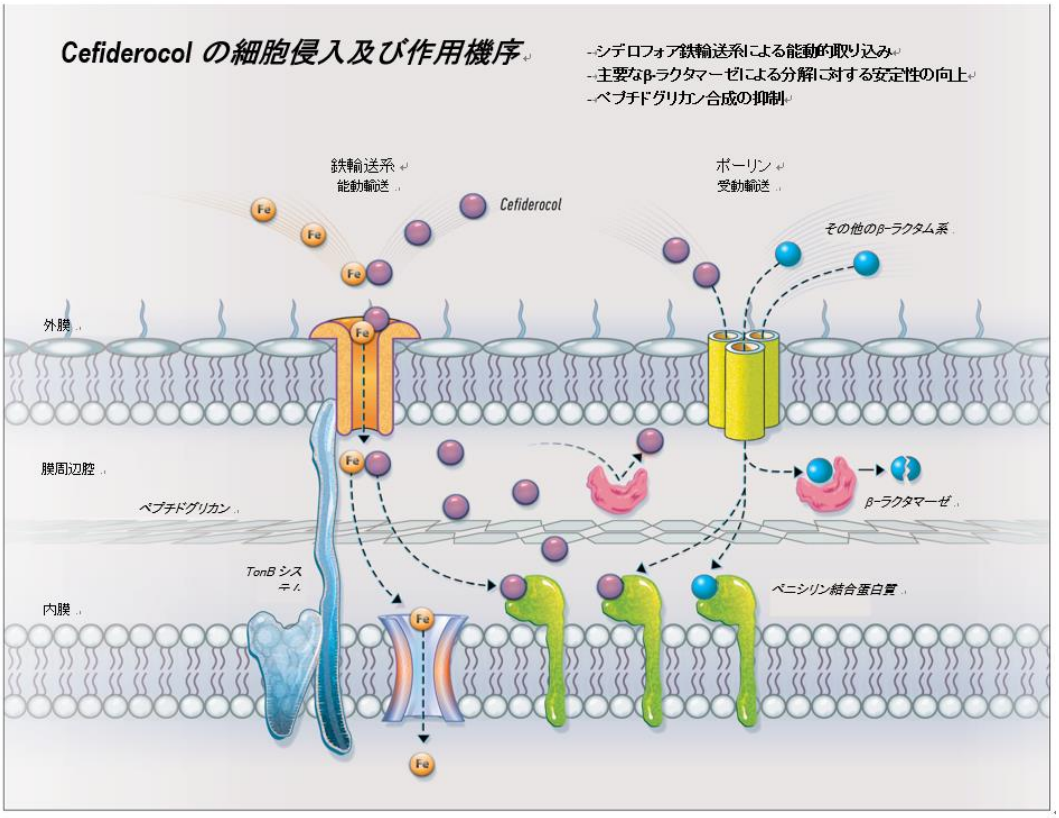
ヒト生体内での鉄欠乏環境に対応して，細菌はシデロフォアと呼ばれる低分子量で高親和性の鉄キレート物質の産生及び分泌を亢進し，このシデロフォアによって遊離鉄を獲得し，鉄トランスポーターを介して細菌細胞内に能動的に輸送する [10]．セフィデロコルは，カテコール側鎖を介して三価鉄と結合するが，菌のシデロフォアと誤認され，鉄輸送系を介してグラム陰性菌外膜からペリプラズム内に能動的に取り込まれる [8, 10,11, 12, 13, 14, 15]．ペリプラズム内に取り込まれると，遊離鉄はセフィデロコルから解離して内膜を通過し，さらに細菌細胞のサイトゾルに移行する．一方，セフィデロコルは細菌のペニシリン結合タンパク質に結合し，細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンの生合成を阻害することで，細菌の増殖を阻害する．

MB-1 及び SMC-3176 (いずれもヒドロキシピリドン骨格の側鎖を有するシデロフォアモノバクタム) のような他のシデロフォア構造を有する β-ラクタム化合物においては，鉄欠乏条件下で優れた in vitro 抗菌活性を示すにも拘わらず，一部の *P. aeruginosa* に対する in vivo 有効性は不良であることが報告されている．In vitro 活性と in vivo 有効性の相関が不良な要因として，動物モデルにおいて治療中に生じた感染菌における適応耐性が報告されている[16, 17]．In vitro 活性を反映する良好な in vivo 有効性を示す化合物を見出すため，様々な in vivo 有効性試験が実施されてきた．同じ研究者により，シデロフォアモノバクタムを陽性対照として，同じ感染菌株を用いた同じ好中球減少症マウス大腿部感染モデルで in vivo 有効性を検討した結果，セフィデロコルは強力な in vivo 有効性を示すことが明らかになった．好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて，セフィデロコルをヒトで 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濃度推移を再現した際，試験した *P. aeruginosa* 8 株 (いずれも MIC 0.5 µg/mL 以下) 全ての試験株に対してセフィデロコルは優れた in vivo 有効性を示した．このことから，セフィデロコルでは in vitro 活性と in vivo 有効性が矛盾なく相関することが強く示唆された．対照的に，MB-1 は，ヒトで用量 2 g，1 日 3 回 (8 時間間隔)，4 時間点滴静注したときに得られる血漿中濃度推移を同じ評価モデルで再現した場合，in vitro 活性はセフィデロコルと同程度であるにも拘らず，試験した *P. aeruginosa* 8 株 (いずれも MIC 0.5 µg/mL 以下) 中 3 株のみに治療効果を示した．同様に，SMC-3176 は，50 mg/kg/dose 3 時間ごと投与で，検討した 2株中 (いずれも MIC 1 µg/mL 以下) 1 株に治療効果を示さなかった．以上の結果から，これらのシデロフォア構造を有する化合物は，優れた in vitro 活性を示すという点で類似しているにも拘わらず，in vivo 活性は大きく異なることが立証された．このような差が生じるメカニズムは不明であるが，セフィデロコルはセファロスポリンの 3 位側鎖にカテコール型シデロフォア側鎖を有するのに対して, MB-1 及び SMC-3176 はモノバクタムの側鎖にヒドロキシピリドン型シデロフォア側鎖を有しており，異なるシデロフォア構造により有効性に差が生じると考えられる．

新たに創製するシデロフォアセファロスポリン系抗生物質は，この特有の細胞内取り込みに加えて，細菌が産生する臨床上重要なβ-ラクタマーゼに対して安定な分子である必要があった．塩野義製薬株式会社は，セリン型及びメタロ型カルバペネマーゼ産生菌を含む様々なカルバペネム耐性菌に対して強力な活性を示すシデロフォア化合物を同定した．特に，セフィデロコル類縁体の抗菌活性プロファイルから，軽微な化学的修飾のみでβ-ラクタマーゼ産生菌に対する活性が大きく低下することが明らかになった．全細胞アッセイでの活性を裏付ける知見として，セフィデロコルはメタロ型カルバペネマーゼを含む様々なカルバペネマーゼに対して高い安定性を示すことが明らかになっている．*Klebsiella. pneumoniae* carbapenemase (KPC)-3，imipenemase (IMP)-1，Verona integron-encoded metallo-β-lactamase (VIM)-2，L-1 及び oxacillinase (OXA)-23 などの精製カルバペネマーゼを用いた酵素反応速度試験から，CAZ，CEPM，MEPM といった市販薬に比べて，セフィデロコルはこれら全ての酵素に対して低い k_{cat}/K_m 値[触媒定数 (k_{cat}) とミカエリス定数 (K_m) の比]を示すことが明らかになった．さらに，セフィデロコルは，OXA-23，OXA-24/40，OXA-48 などの OXA 型カルバペネマーゼ変異体に対しても，イミペネム (IPM) に比べて低い k_{cat}/K_m 値を示すことが明らかになっている．この低い k_{cat}/K_m 値は，低い親和性 (高 K_m) 及び遅い加水分解速度 (低 k_{cat}) によって生じたものであった．New Delhi metallo-β-lactamase (NDM) -1 の場合，酵素反応速度試験において用いた発色性基質であるニトロセフィンの濃度増加に伴い初期の加水分解速度が増加したため，セフィデロコルの競合的な加水分解阻害は観察されず，阻害定数である *Ki* 値も算出することはできなかった．したがって，MEPM (100 μmol/L) の加水分解速度を 100%とした場合の相対値を計算することにより，相対加水分解速度を測定した結果，セフィデロコルは他の対照化合物に比べて， NDM-1 に対しても，比較的遅い加水分解速度を示すことが明らかになっている．これらの結果から，セフィデロコルはセリン型 β-ラクタマーゼ (クラス A，C 及び D) だけでなく，メタロ型β-ラクタマーゼ (MBL) (クラス B) に対しても高い安定性を示すことが示された．MB-1 及び SMC-3176 のようなモノバクタム系化合物はクラス B 型 β-ラクタマーゼに対して高い安定性を示すが，クラス C 型のような一部の β-ラクタマーゼに対しては安定でないこともよく知られている．一方で，セフィデロコルは全てのクラスのβ-ラクタマーゼに対して高い安定性を示すという特性を有する．

図 2.7.2-41 に示すように，セフィデロコルは鉄トランスポーターを介して能動的にかつ速やかに細菌の外膜を通過する．ペリプラズム空間に侵入したセフィデロコルは，その構造により，セリン型及びメタロ型カルバペネマーゼを含む全てのクラスのβ-ラクタマーゼに対して高い安定性を示すことから，カルバペネム耐性菌を含むグラム陰性菌に対して高い抗菌活性を示す．対照的に，多くのβ-ラクタム系抗生物質は，ポーリンを介した受動的拡散のみにより細菌の外膜を透過し，多くはβ-ラクタマーゼ，特にカルバペネム耐性の主要な要因であるカルバペネマーゼによって加水分解される．

図 2.7.2-41 セフィデロコルの細胞透過と作用メカニズムの模式図



セフィデロコルの in vitro 活性は培地中の遊離鉄濃度に影響を受けるため，微量液体希釈法を用いたセフィデロコルの in vitro 活性測定には，in vivo での鉄欠乏状態を反映したセフィデロコル固有の感受性測定培地が必要であった．2016 年 1 月に開催された臨床・検査標準協会 (CLSI) 会議において，2 種類の標準株 (*P. aeruginosa* ATCC 27853 及び *Escherichia. coli* ATCC 25922) の Quality Control (QC) レンジで，iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth (ID-CAMHB) を使用することが承認された．また，in vivo pharmacokinetics (PK)/ pharmacodynamics (PD) 解析及び MIC 再現性試験の成績に基づき，ID-CAMHB はセフィデロコルの MIC を測定する適切な培地であることが示された．

この方法を使用することにより，以下に示すセフィデロコルの特徴が明らかになった．

- 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連続した 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．各サーベイランス試験の試験菌株である Enterobacterales，*P. aeruginosa*，*A. baumannii*，*Burkholderia cepacia* 及び *S. maltophilia* に対す

る MIC_{90} (試験菌株の 90%の増殖が阻害される MIC) は, それぞれ 1, 0.5, 2, 0.06 及び 0.5 µg/mL であった. 5 つのサーベイランス試験に含まれる計 38288 株のグラム陰性菌の 99.37%に対し, セフィデロコルは MIC ≤ 4 µg/mL を示した．38288 株のグラム陰性菌に対するセフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} 値は，それぞれ 0.12 及び 1 µg/mL であった．814 株のカルバペネム非感性 (CarbNS，MEPM に非感性と定義) の Enterobacterales，2260 株の CarbNS *A. baumannii*，及び 1416 株の CarbNS *P. aeruginosa* に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，それぞれ 4，2 及び 1 µg/mL であった．923 株の多剤耐性 [MDR，異なるクラスの抗菌薬 : MEPM，CFPM，シプロフロキサシン (CPFX) 及びコリスチン (CST) の中の 3 つ以上に非感性と定義] Enterobacterales，2154株の MDR *A. baumannii* 及び 638 株の MDR *P. aeruginosa* に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，それぞれ 4，2 及び 1 µg/mL であった．204株の広範囲耐性 (XDR，異なるクラスの抗菌薬 : MEPM, CFPM, CPFX 及び CST 4 つ全てに非感性と定義) Enterobacterales, 302 株の XDR *A. baumannii* 及び 12 株の XDR *P. aeruginosa* に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，それぞれ 4，2 及び 1 µg/mL であった．1565 株の *S. maltophilia* に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 0.5 µg/mL であった.

- 2014 年，2016 年及び 2018 年に日本国内の医療施設から収集された臨床分離グラム陰性菌計 3303 株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性を測定した．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種に対して強い抗菌活性を示した. 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 CarbNS 株及び CST 耐性株並びに 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 (TGC) 耐性株を対象に感受性解析を実施した. 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．本解析においてはカルバペネム，CST 及び TGC 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．522 株の CarbNS, 981 株の CST 耐性及び 659 株の TGC 耐性 Enterobacterales に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，いずれも 0.125 µg/mL であった．96株の CarbNS *P. aeruginosa* に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，0.5 µg/mL であった．19 株の CarbNS，18 株の TGC 耐性 *A. baumannii* に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，いずれも 0.5 µg/mL であった．149 株の CST 耐性，60 株の TGC 耐性 *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 であった．セフィデロコルは CarbNS 株に加え，CST 耐性株及び TGC 耐性株に対しても良好な抗菌活性を有することが示唆された.
- セフィデロコルは, 各株の産生するカルバペネマーゼのタイプに関係なく, 国際的サーベイランス試験で分離された様々なカルバペネマーゼ [Guiana extended-spectrum β-lactamase (GES) タイプのカルバペネマーゼ，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] を産生する CarbNS 株に対し活性を示した.
- ヨーロッパ及びアメリカの 8 つの外部施設で実施した MIC 測定により，セフィデロコルは Enterobacterales 及びブドウ糖非発酵菌 (*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii*) のカルバペネム耐性菌株に対して, 強い抗菌活性を示すことが明らかになった. bla_{KPC-3} Ω-loop 変異を有する CAZ/

アビバクタム (AVI) 耐性 *K. pneumoniae* 及びポーリン遺伝子 (*ompK35* 及び *ompK36*) に変異を有する耐性株を含むカルバペネム耐性 Enterobacterales (CRE) に対するセフィデロコルの MIC_{90} 値は 4 μg/mL であった．セフィデロコルは臨床分離 *Pantoea* spp.，*B. cepacia*，*Sphingomonas paucimobilis*，*Rhizobium radiobacter* 及び *Elizabethkingia meningoseptica* の増殖を 8 μg/mL 以下の濃度で阻害した．

- 国際的サーベイランス SIDERO-WT-2014 試験で検討した 9205 株のうち，セフィデロコルの MIC が ≥ 8 μg/mL を示した 38 株について，低感受性に起因するメカニズムの特定は不能であった．このうちの NDM 産生菌 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である AVI を添加することで有意に増強された．これら低感受性 33株中 24 株はロシア及びトルコに由来する *Pseudomonas* extended resistant enzyme (PER) 産生 *A. baumannii* であった．これらの結果から，PER 及びその他のセリン型 β-ラクタマーゼがセフィデロコルの高い MIC の原因である可能性が示唆された．ただし，*A. baumannii* 以外の菌種も含む PER 産生株の多数株に対しては，セフィデロコルは MIC_{90} が 2 μg/mL と良好な活性を示したことから，セフィデロコルに対する低感受性化の要因が PER 単独である可能性は低く，追加の要因解析が必要であると考えられる．低感受性株のうち，残りの 5 株は，いずれもトルコ由来の NDM 産生菌であり，これらに対しては，セリン型 β-ラクタマーゼ阻害剤である AVI の添加のみではセフィデロコルの有意な活性増強は観察されず，AVI 及びメタロ型 β-ラクタマーゼ阻害剤であるジピコリン酸 (DPA) の両者を添加することで，セフィデロコルの活性は増強された．これらの結果は，NDM 及びその他のセリン型 β-ラクタマーゼがセフィデロコルの高い MIC の原因である可能性を示唆している．
- *P. aeruginosa* 遺伝子組換え体を用いた試験において，外膜タンパク質欠損や薬剤排出タンパク質の過剰産生により，他の抗菌薬の MIC は上昇したが，セフィデロコルの MIC は変動しないことが示された．多剤排出ポンプの過剰産生及び抗菌薬の透過に関与する外膜ポーリン欠損など，細菌固有の透過障壁の影響をセフィデロコルは受けないことが明らかになった．これはセフィデロコルが他の抗菌薬と異なる外膜透過経路である能動的鉄トランスポーターを利用できることに起因すると考えられる．
- バンコマイシン (VCM)，ダプトマイシン (DAP)，リネゾリド (LZD)，クリンダマイシン (CLDM)，メトロニダゾール (MNZ)，TGC，あるいは CST と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観察されなかった．一方，CAZ/AVI，セフトロザン (CTLZ)/タゾバクタム (TAZ), MEPM, AMK あるいは CPFX 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．
- セフィデロコルは，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* などの様々なグラム陰性菌に対して殺菌作用を示した．これらの細菌を MIC 濃度のセフィデロコルに曝露したとき，伸長化した桿菌が認められ，ペニシリン結合タンパク質 (PBP) 3 阻害に起因すると考えられた．
- カルバペネム耐性株を含む複数の株を用いた非臨床耐性獲得試験における耐性の出現頻度は

10^{-7}～10^{-8} であり，対照薬として用いた CAZ と同程度以下であった．一部の耐性変異株においては，シデロフォアの産生亢進を誘発する鉄取り込みに関連する遺伝子の変異により，セフィデロコルの MIC が上昇することが示された [18]．さらに，ノックアウト変異株を用いた試験からも，1 又は 2 種類の鉄トランスポーターの変異によってセフィデロコルの MIC が上昇することが明らかになった．このように鉄取り込みに関与する遺伝子の変異によりセフィデロコルの MIC 上昇が認められたものの，その MIC の上昇率は大きいものではなかった．これらの知見は鉄取り込みに関連する遺伝子の変異がセフィデロコルの耐性リスクとなる可能性を示している．

- 各種マウス感染モデルにおいて，セフィデロコルはカルバペネム又は CST 耐性株を含む種々のグラム陰性菌 (Enterobacterales，*P. aeruginosa*，*A. baumannii* 及び *S. maltophilia*) に対して，鉄欠乏条件下での in vitro 活性を反映した良好な治療効果を示した．使用した感染モデルは，*E. cloacae*，*S. marcescens*，*P. aeruginosa*，*S. maltophilia* 及び *B. cepacia* を感染菌とする全身感染モデル，及び好中球減少症マウス肺炎モデル，免疫能正常マウス尿路感染モデル，好中球減少症マウス皮下感染モデル並びに好中球減少症マウス大腿部感染モデルなどの局所感染症モデルであった．
- 正常ラット及び髄膜炎ラットにおけるセフィデロコルの血漿中及び脳脊髄液中のセフィデロコル濃度を測定した結果，正常群及び髄膜炎群の両群において血漿から脳脊髄液へのセフィデロコルの移行が確認された．また，髄膜炎の状態では，正常な状態と比較して，脳脊髄液へのセフィデロコルの移行率が増加した．
- 健康成人にセフィデロコルを推奨用法用量である 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濃度推移を再現した好中球減少症マウス大腿部感染モデル及び免疫能正常ラット肺感染モデルを用いた評価において，セフィデロコルはカルバペネム耐性株を含む種々のグラム陰性菌 (Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* 及び *S. maltophilia*) に対し，良好な治療効果を示した．免疫能正常ラット肺感染モデルでは，MIC が 16 μg/mL 以下の試験菌 13 株 (MIC が 16 μg/mL の試験菌 1 株を含む) 全てに対して殺菌効果を示した．また，好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて，MIC が 4 μg/mL 以下で静菌効果又は 1 $\log_{10}$ CFU 以上の生菌数減少が認められた試験菌株は，Enterobacterales の 77%，*P. aeruginosa* の 85%，*A. baumannii* の 88%であった．
- *P. aeruginosa* による好中球減少症マウス大腿部感染モデルを用いた用法用量分割試験から，in vivo 有効性と最も相関する PK/PD パラメータは $fT_{>MIC}$ であることが明らかになった．
- 複数の菌種 (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*A. baumannii* 及び *S. maltophilia*) を用いた好中球減少症マウス大腿部感染及び肺感染モデルによる PK/PD 解析から，治療効果に必要な%$fT_{>MIC}$ は感染部位に拘わらず同程度であることが明らかになった．1 $\log_{10}$ CFU の生菌数減少に必要な $fT_{>MIC}$ は，平均で 75%であった．

以上の試験から，カルバペネム耐性株を含む各種グラム陰性菌による感染患者に対し，セフィデロコルは新たな治療選択肢になる可能性があることが明らかになった．

2.7.2.4.2 微量液体希釈法による感受性測定

2.7.2.4.2.1 鉄制限培地 (ID-CAMHB) の選択

評価資料 4.2.1.1-01～4.2.1.1-14，4.2.1.1-17

セフィデロコルの in vitro 活性は培地中の遊離鉄濃度に影響を受けるため，微量液体希釈法を用いたセフィデロコルの in vitro 活性測定には，in vivo での鉄欠乏状態を反映したセフィデロコル固有の感受性測定培地が必要であった．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 MIC を決めるために適切な培地であることが示された．セフィデロコルの MIC を測定するための微量液体希釈法が 2015 年 1 月から 2016 年 1 月まで CLSI 会議で議論され, 2016 年 1 月に ID-CAMHB を用いることが承認された [19]. 培地調製法を表 2.7.2-33 に示す．ID-CAMHB は表 2.7.2-33 に示す濃度のカチオンを有するように作製する必要がある．

表 2.7.2-33 ID-CAMHB 培地調製法の概要

手順	操作
1	高圧蒸気滅菌後の感受性測定用培地 Mueller Hinton broth または Mueller Hinton II broth を室温になるまで放置する．
2	手順 1 で調製した培地 1L にキレックス (Bio-Rad) 100 g を添加する．
3	室温で約 2 時間混合撹拌する．
4	0.2 µm フィルターでろ過する．
5	HCl を用いて pH を約 7.3 に調整する．
6	Ca^{2+} (最終濃度：20～25 mg/L)，Mg^{2+} (最終濃度：10～12.5 mg/L)，Zn^{2+} (最終濃度：0.5～1.0 mg/L) の必要量を添加する
7	pH が 7.2～7.4 の範囲内にあることを確認する (pH が範囲外であれば HCl を用いて pH を調整する).
8	0.2 µm フィルターでろ過する．

ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth
Total iron concentration should be adjusted to ≤ 0.03 mg/L.
出典: S-649266-EB-204-N.

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 (S-649266-EB-191-N 試験)．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みられた (表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35)．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．

表 2.7.2-34 ブドウ糖非発酵菌に対するセフィデロコルの抗菌活性に及ぼす鉄濃度の影響

Test Organism		MIC (μg/mL)												Characteristic
		Cefiderocol										CAZ	CFPM	
	Medium	CAMHB	ID-CAMHB Supplemented with Iron (mg/L)									CAMHB	CAMHB	
	Added Iron (mg/L)	–	–	0.01	0.03	0.05	0.1	0.3	0.5	1	10	–	–	
	Total Iron (mg/L)	0.15 – 0.2	0.02	0.03	0.05	0.07	0.12	0.32	0.52	1.02	10.02	ND	ND	
	Strain Number													
P. aeruginosa	ATCC 27853	1	0.063	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	2	4	2	2	–
P. aeruginosa	NCTC 13437	1	0.5	1	1	1	1	2	8	4	16	> 32	> 32	–
P. aeruginosa	SR27001	8	2	2	2	4	4	16	16	32	≥ 32	> 32	> 32	IMP-1
P. aeruginosa	SR27005	4	1	2	1	2	4	8	16	32	≥ 32	> 32	> 32	IMP-1
P. aeruginosa	NUBL-1109	2	1	1	2	1	2	4	8	16	32	> 32	> 32	IMP-1
P. aeruginosa	NUBL-1122	4	1	1	2	2	2	2	8	32	≥ 32	> 32	> 32	IMP-1
P. aeruginosa	AK54	0.063	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.5	0.5	1	2	32	16	VIM-2
A. baumannii	ATCC 17978	0.063	≤ 0.031	0.125	0.063	0.25	0.25	0.5	0.5	1	1	2	8	–
A. baumannii	ATCC 19606	0.063	≤ 0.031	0.125	0.125	0.25	0.25	0.5	0.5	1	1	8	16	–
A. baumannii	NCTC 13301	1	1	2	1	2	1	2	2	4	16	> 32	> 32	OXA-23/OXA-51-like
A. baumannii	NCTC 13422	1	1	0.5	0.5	0.5	1	1	1	2	2	> 32	> 32	OXA-51-like
A. baumannii	NCTC 13424	0.125	0.063	0.125	0.125	0.25	0.125	0.25	0.25	0.5	0.5	> 32	> 32	OXA-23/OXA-51-like
A. baumannii	883	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	1	1	> 32	> 32	OXA-23

CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime;
ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; IMP = imipenemase; MIC = minimum inhibitory concentration; ND = not determined; OXA = oxacillinase;
VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
Shadowed MIC represents the MIC determined by using ID-CAMHB medium (Not supplemented with iron).
Under line and double-underline represent 4-fold and ≥ 8-fold in MICs, respectively, compared to the each of shadowed MICs.
Abbreviated species name: *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EB-191-N, Table 4.

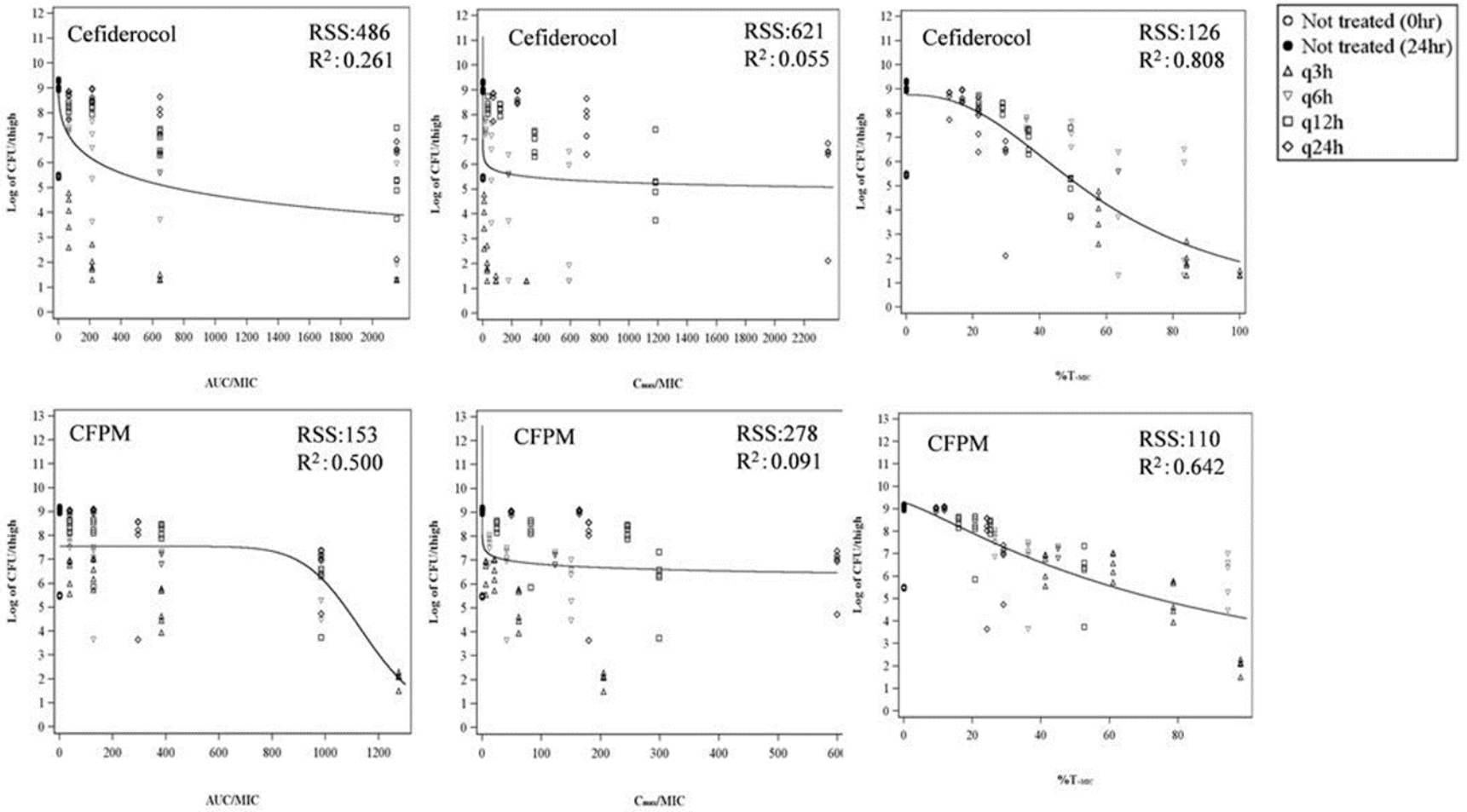
表 2.7.2-35 Enterobacterales に対するセフィデロコルの抗菌活性に及ぼす鉄濃度の影響

Test Organism		MIC (μg/mL)												Characteristic
		Cefiderocol										CAZ	CFPM	
	Medium	CAMHB	ID-CAMHB Supplemented with Iron (mg/L)									CAMHB	CAMHB	
	Added Iron (mg/L)	–	–	0.01	0.03	0.05	0.1	0.3	0.5	1	10	–	–	
	Total Iron (mg/L)	0.15 – 0.2	0.02	0.03	0.05	0.07	0.12	0.32	0.52	1.02	10.02	ND	ND	
	Strain number													
E. coli	ATCC 25922	0.063	0.063	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25	0.125	0.25	0.5	0.25	0.125	–
E. coli	271	16	4	4	4	8	8	16	32	≥ 32	≥ 32	> 32	> 32	NDM-1
E. coli	5649	16	4	8	8	8	16	32	32	≥ 32	≥ 32	> 32	> 32	NDM-1
E. coli	RIC	2	0.5	0.5	1	1	1	4	4	8	16	> 32	32	NDM-1
E. coli	SR08913	1	0.5	1	0.5	0.5	2	2	2	4	4	> 32	> 32	–
E. coli	1486204	4	2	4	4	4	4	16	16	32	≥ 32	> 32	4	–
K. pneumoniae	ATCC 13883	0.25	0.125	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.25	–
K. pneumoniae	ATCC 43816	≤ 0.031	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.063	0.063	0.125	0.063	0.125	0.25	0.25	0.125	–
K. pneumoniae	VA-384	16	4	4	8	8	16	32	32	≥ 32	≥ 32	> 32	> 32	KPC-2
K. pneumoniae	VA-361	16	4	4	8	8	8	16	32	≥ 32	≥ 32	> 32	32	KPC-2
K. pneumoniae	NCTC 13443	≥ 32	16	16	16	32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	> 32	> 32	NDM-1
K. pneumoniae	TOR	16	4	4	8	4	8	16	32	32	≥ 32	> 32	> 32	KPC-2
K. pneumoniae	LIE	4	4	2	4	4	8	16	16	32	≥ 32	> 32	> 32	KPC-2
K. pneumoniae	KI2	32	8	8	16	16	16	32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	> 32	> 32	NDM-1
K. pneumoniae	FAU	32	8	4	16	16	16	32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	> 32	> 32	NDM-1
K. pneumoniae	AFR7	32	8	4	8	16	16	32	≥ 32	≥ 32	≥ 32	> 32	> 32	NDM-1

CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth;
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MIC = minimum inhibitory concentration; ND = not determined; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase
Shadowed MIC represents the MIC determined by using ID-CAMHB medium (Not supplemented with iron).
Under line and double-underline represent 4-fold and ≥ 8-fold in MIC, respectively, compared to the each of shadowed MICs.
Abbreviated species name: *E. coli* = *Escherichia coli, K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*.
出典: S-649266-EB-191-N, Table 4.

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，CFPM と比較した．その結果，CFPM 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 (図 2.7.2-42) (R-649266-EB-039-N 及び S-649266-EB-227-N 試験).

図 2.7.2-42 *P. aeruginosa* を感染菌としたマウス大腿部感染モデルを用いた用法用量分割試験による PK/PD パラメータの決定



AUC = area under the plasma concentration-time curve; CFPM = cefepime; CFU = colony forming unit; C_{max} = maximum plasma concentration; MIC = minimum inhibitory concentration; q3h = every 3 hours; q6h = every 6 hours; q12h = every 12 hours; q24h = every 24 hours; R^2 = coefficient of determination; RSS = residual sum of squares; $\%T_{>MIC}$ = percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations

出典: S-649266-EB-039-N, S-649266-EB-227-N, Figure 1, Figure 2.

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た (図 2.7.2-43 及び表 2.7.2-36) (S-649266-EB-319-N 試験).

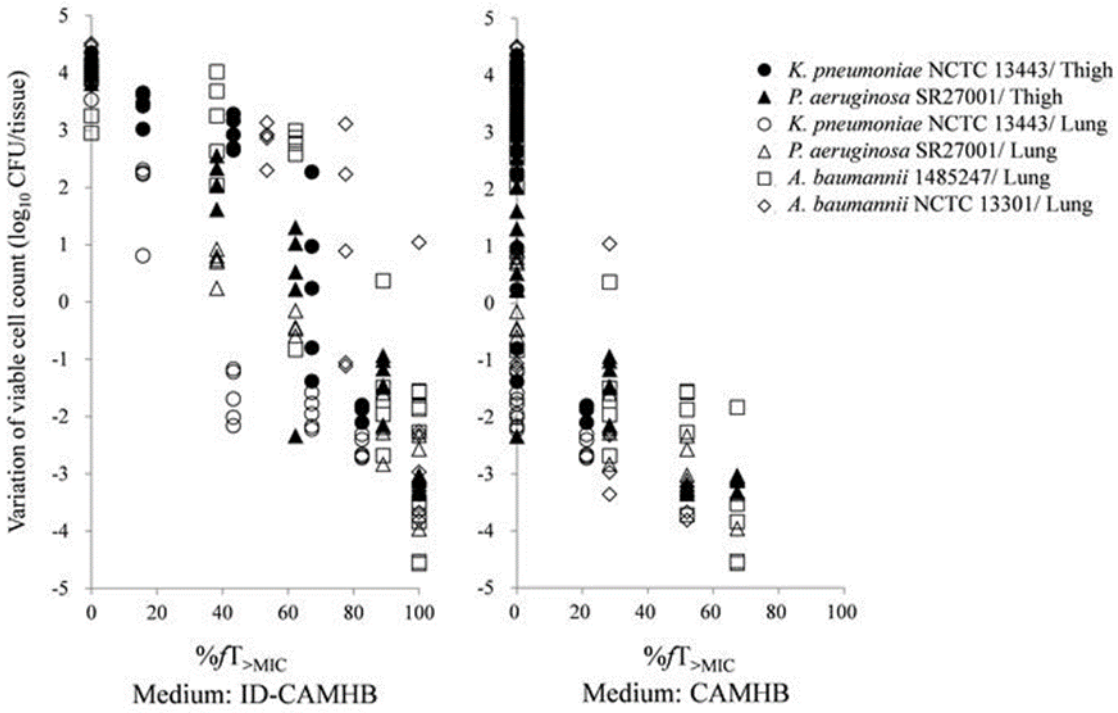
試験には 2 種類の培地条件で MIC に 16~32 倍の差がある 4 株 (*K. pneumoniae* NCTC 13443, *P. aeruginosa* SR27001，*A. baumannii* NCTC 13301 及び *A. baumannii* 1485247) を用いた．ID-CAMHB で測定した MIC を用いた場合には，PK/PD パラメータである $fT_{>MIC}$ の増大に伴い菌数減少が見られた．一方，CAMHB で測定した MIC を用いた場合には，$fT_{>MIC}$ が 0%でも生菌数が減少する事例が多数観察された．これは CAMHB での MIC を用いた場合には in vivo 治療効果に必要な $fT_{>MIC}$ が 0%，すなわち血中に MIC 以上の濃度のセフィデロコルがなくても薬効を発揮することを意味している．これらの結果から，ID-CAMHB のような鉄制限条件下で測定した MIC の方が in vivo 活性と高い相関があることが示された.

さらに，カルバペネム耐性株を含む *E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*A. baumannii* 及び *S. maltophilia* 臨床分離株を複数株用いて，マウス大腿部感染及び肺感染モデルに対するセフィデロコルの薬力学評価を実施した (S-649266-EB-292-N，S-649266-EB-314-N，S-649266-EB-315-N 及び S-649266-EB-317-N). 各試験菌株に対して ID-CAMHB を用いて測定した MIC 値を用い，マウス大腿部感染及び肺感染モデルにおいてセフィデロコルが治療効果を発揮するために必要な $fT_{>MIC}$ を算出した結果を図 2.7.2-44，表 2.7.2-37 に示す (S-649266-EB-293-N，S-649266-EB-316-N，S-649266-EB-318-N 及び S-649266-EB-320-N 試験).

ID-CAMHB で測定した MIC を用いた場合には，いずれの菌種に対してもセフィデロコルの治療効果に必要な $fT_{>MIC}$ は同程度であった．なお，*A. baumannii* 及び *S. maltophilia* による大腿部感染モデルは構築できなかったため，肺感染モデルでのみ検討を行った.

以上の PK/PD 解析より，ID-CAMHB のような鉄制限条件下で測定した MIC は in vivo 治療効果と良好な相関性があり，in vivo での有効性を予測するのに最も適していると考えられるため，セフィデロコルの MIC 測定には鉄欠乏培地である ID-CAMHB を用いる必要があると結論付けられた.

図 2.7.2-43 *K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* によるマウス大腿部感染及び肺感染モデルにおける CAMHB 及び ID-CAMHB での MIC を用いたセフィデロコルの PK/PD 解析の比較



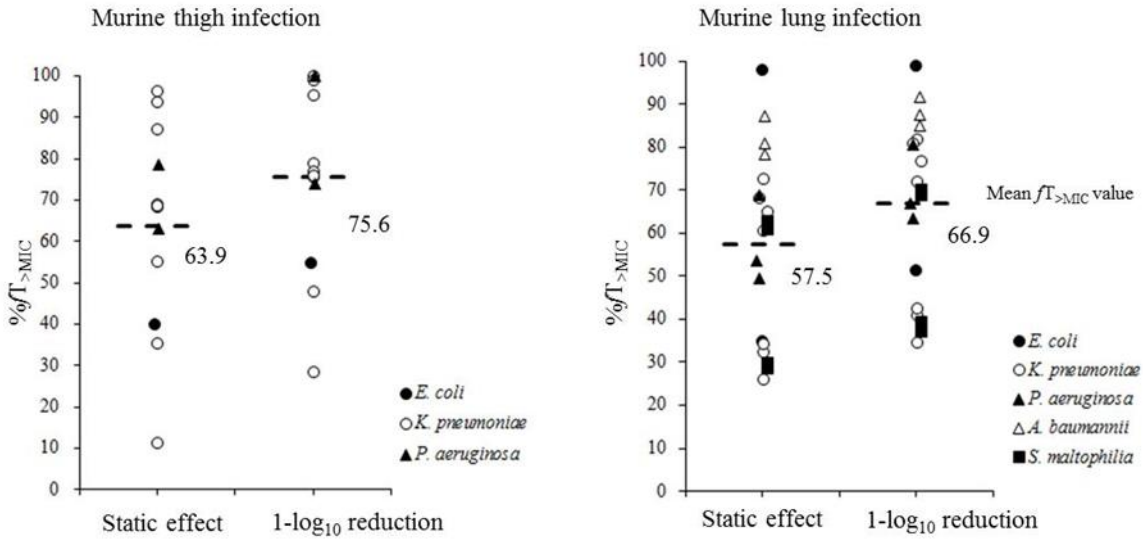
CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CFU = colony forming unit;
ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MIC = minimum inhibitory concentration;
PK/PD = pharmacokinetic/pharmacodynamic;
%$fT_{>MIC}$ = percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations
出典: S-649266-EB-319-N, Figure 1.

表 2.7.2-36 CAMHB 及び ID-CAMHB 培地で測定した MIC を用いた場合のセフィデロコルの薬効に必要な%$fT_{>MIC}$

Infection Model	Test Organism	MIC (μg/mL)		Static Effect (%)		1 log_{10} Reduction (%)	
		ID-CAMHB	CAMHB	ID-CAMHB	CAMHB	ID-CAMHB	CAMHB
Thigh infection	*K. pneumoniae* NCTC 13443	16	256	68.7	U.C. (10.2)	75.8	U.C. (15.4)
	P. aeruginosa SR27001	2	32	63.1	27.1	74.1	28.0
Lung infection	*K. pneumoniae* NCTC 13443	16	256	26.1	U.C. (0.497)	34.7	U.C. (7.31)
	P. aeruginosa SR27001	2	32	49.6	5.14	63.6	13.2
	A. baumannii 1485247	2	32	78.2	15.4	85.0	24.3
	A. baumannii NCTC 13301	1	32	80.8	13.2	87.5	19.7

CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MIC = minimum inhibitory concentration;
%$fT_{>MIC}$ = percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations
U.C.: Dose and/or %$fT_{>MIC}$ for efficacy of cefiderocol were uncalculated because of insufficient dose range settings of the experiments.
( ): %$fT_{>MIC}$ was estimated by exponential model.
Abbreviated species name: *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EB-319-N, Table 2.

図 2.7.2-44 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治療効果に必要な%$fT_{>MIC}$



%$fT_{>MIC}$ = percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations
出典: S-649266-EB-316-N, Figure 1.

表 2.7.2-37 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治療効果に必要な%$fT_{>MIC}$

Test Organisms (Number of Strains Used for Each Infection Models)	%$fT_{>MIC}$ (mean ± SD)			
	Thigh Infection		Lung Infection	
	Static	1 log_{10} Reduction	Static	1 log_{10} Reduction
***E. coli, K. pneumoniae* (10 thigh, 9 lung)**	62.5 ± 27.4	73.3 ± 23.3	54.7 ± 24.1	64.4 ± 22.5
***P. aeruginosa* (2 thigh, 3 lung)**	70.8	87.1	57.4 ± 10.2	70.3 ± 9.0
***A. baumannii* (0 thigh, 3 lung)**	Not done	Not done	82.0 ± 4.6	88.1 ± 3.4
***S. maltophilia* (0 thigh, 4 lung)**	Not done	Not done	45.6 ± 18.9	53.9 ± 18.1
Total (12 thigh, 19 lung)	63.9 ± 25.2	75.6 ± 22.5	57.5 ± 21.6	66.9 ± 20.2

SD = standard deviation; %$fT_{>MIC}$ = percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations
Abbreviated species name: *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* = *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*, *S. maltophilia* = *Stenotrophomonas maltophilia*.
出典: S-649266-EB-316-N, Table 4.

微量液体希釈法により再現性よくセフィデロコルの MIC を測定するためのエンドポイント判定基準が CLSI において承認された (表 2.7.2-38). セフィデロコルの MIC を判定する際に, 細菌の生育が完全に抑制される濃度をエンドポイントとすると, MIC の再現性が不良であった. その要因として主に *A. baumannii* において観察される trailing 現象が挙げられる (臨床分離株の約 32%). MIC の再現性を確認するため, 表 2.7.2-38 に示す判定基準を用いて, 8 名の判定者により, trailing 現象が観察される *A. baumannii* 臨床分離株合計 20株に対する MIC を測定した. その結果, 1 判定者による 1 株を除き, 全て 2 管差以内の MIC を示し, 良好な再現性が観察された (表 2.7.2-39) (S-649266-EF-158-N 試験). さらに, *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. この試験では, 1 名の判定者が 3 日間にわたって 1 株あたり合計 25 回 MIC を測定した. 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 再現性が確認できた (表 2.7.2-40) (S-649266-EF-161-N 試験).

表 2.7.2-38 微量液体希釈法におけるセフィデロコルの MIC エンドポイント判定基準

Step	MIC Endpoint Reading Method
Step 1; Confirmation of Strong Growth in Growth Control	Prior to reading MIC values the technologist should examine the iron-depleted CAMHB growth control and confirm that there is strong growth (i.e. a button of > 2 mm or heavy turbidity). If strong growth is not obtained, the reading of the cefiderocol MIC should not proceed. The test can be repeated and if strong growth still is not obtained the MIC should be recorded as N.A. (not available due to poor growth).
Step 2; Reading of the cefiderocol MIC (contingent on the presence of strong growth in the growth control as per Step 1 above)	The cefiderocol MIC should be read as the first drug well in which the growth is significantly reduced (i.e. a button of < 1 mm or light/faint turbidity) relative to the growth observed in the growth control.

CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; MIC = minimum inhibitory concentration
出典: S-649266-EF-158-N.

表 2.7.2-39 8 名の判定者による *A. baumannii* に対するセフィデロコルの MIC

Species	Strain Number	Trailing Yes/No	Technologist							
			#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
A. baumannii	1010939	No	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
A. baumannii	1065042	No	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
A. baumannii	1065046	Yes	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25
A. baumannii	1065051	No	1	1	1	1	1	1	1	1
A. baumannii	1070594	No	0.12	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25
A. baumannii	1073418	Yes	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
A. baumannii	1073445	Yes	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
A. baumannii	1098736	No	0.06	0.06	0.06	0.06	0.12	0.12	0.12	0.12
A. baumannii	1103193	Yes	0.12	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.12	0.25
A. baumannii	1120696	Yes	0.25	0.25	0.25	1	0.25	0.25	0.25	0.25
A. baumannii	1136535	Yes	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
A. baumannii	1136536	Yes	4	4	8	4	8	8	8	8
A. baumannii	1136539	Yes	0.5	0.5	0.25	1	0.25	1	0.5	1
A. baumannii	1145091	No	0.12	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
A. baumannii	1145223	Yes	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
A. baumannii	1163910	Yes	0.12	0.12	0.25	0.12	2	0.12	0.12	0.25
A. baumannii	1217593	Yes	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
A. baumannii	1217598	No	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
A. baumannii	1217599	No	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
A. baumannii	1217604	No	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03	0.12	0.12	0.12	0.12

MIC = minimum inhibitory concentration
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii*.
出典: S-649266-EF-158-N, Table 2.

表 2.7.2-40 ID-CAMHB を用いた微量液体希釈法におけるセフィデロコルの MIC 再現性

Species	Number of Test Strains	Total Number of MIC Data	Reproducibility (%)	
			Within +1 Dilution	Within +2 Dilution
E. coli	3	75	92.0	100
K. pneumoniae	4	100	94.0	100
P. aeruginosa	3	75	97.3	100
A. baumannii	10	250	94.0	98.4
Total	20	500	94.2	99.2

ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MIC = minimum inhibitory concentration
Abbreviated species name: *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* = *Escherichia coli,*
K. pneumoniae = *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EF-161-N, Table 4.

以上，PK/PD 解析と MIC 再現性の検討結果より，ID-CAMHB はセフィデロコルの MIC 測定に適していると考えられる.

2.7.2.4.2.2 セフィデロコルの in vitro 活性に及ぼす諸因子の影響

評価資料 4.2.1.1-15

セフィデロコルの in vitro 活性に及ぼす諸因子の影響についてグラム陰性菌 4 種について調べた (表 2.7.2-41) (S-649266-EF-197-N 試験). 培地の pH が pH 8 から pH 5 に変動した場合, セフィデロコルの MIC は試験した全ての菌株に対して上昇した．*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対するセフィデロコルの MIC は培地中の鉄濃度により影響を受けたが，カルシウム，マグネシウム，亜鉛など他のカチオンにより影響を受けなかった．0.2% Polysorbate 80 (Tween 80)，3.75% 馬溶血液，5% CO_2 又は 10% 牛由来肺サーファクタント存在下でもセフィデロコルの MIC の大きな変動は観察されなかった.

セフィデロコルの MIC は酸性条件下及び高接種菌量で影響を受けたが，他の上市されたセファロスポリン系抗生物質においても同じような影響がみられている．これらの成績から鉄濃度, pH 変動以外にはセフィデロコルの抗菌活性に著しく影響を及ぼす因子はないことが示唆された.

表 2.7.2-41 セフィデロコルの抗菌活性に及ぼす諸因子の影響

Factor	Experimental Condition	MIC (μg/mL)			
		***E. coli* ATCC 25922 (QC Strain)**	***P. aeruginosa* ATCC 27853 (QC Strain)**	***P. aeruginosa* SR27001 (MDRP, IMP-1 Producer)**	***A. baumannii* ATCC 19606**
Inoculum Size	5×10^3 CFU/mL	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.03, 0.03, 0.03
	5×10^5 CFU/mL	0.25, 0.25, 0.25	0.5, 0.5, 0.25	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
	5×10^7 CFU/mL	4, 2, 2	4, 4, 4	> 16, > 16, > 16	> 16, > 16, > 16
pH	5	4, 4, 4	1, 0.5, 0.25	8, 4, 4	> 16, > 16, 16
	6	1, 1, 0.5	0.5, 0.5, 0.25	8, 8, 8	0.25, 0.25, 0.25
	8	0.5, 0.5, 0.5	0.5, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
Incubation Time	Standard condition	0.25,0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.12	2, 2, 2	0.12, 0.06, 0.06
	24-hour incubation	0.5, 0.25, 0.25	0.5, 0.5, 0.25	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
Human Serum	0	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.12	2, 2, 2	0.12, 0.06, 0.06
	25%	0.12, 0.12, 0.06	2, 1, 1	4, 4, 4	ND
	50%	0.25, 0.25, 0.12	4, 2, 2	4, 4, 4	ND
Storage Condition	Freezing condition: 1 week	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.12	2, 2, 2	0.12, 0.06, 0.06
	Fresh medium	0.5, 0.25, 0.25	0.5, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
Human Albumin	0	0.25,0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.12	2, 2, 2	0.12, 0.06, 0.06
	4%	0.06, 0.06, 0.06	0.25, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.03, ≤ 0.015, ≤ 0.015
Polysorbate 80	0	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.12	2, 2, 2	0.12, 0.06, 0.06
	0.002%	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.25	4, 2, 2	0.03, 0.03, 0.03
	0.02%	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
	0.2%	0.25, 0.25, 0.25	0.5, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.12, 0.06, 0.06
Media	3.75% lysed horse blood	0.06, 0.06, 0.06	0.25, 0.25, 0.25	4, 4, 4	0.12, 0.12, 0.12

Factor	Experimental Condition	MIC (μg/mL)			
		***E. coli* ATCC 25922 (QC Strain)**	***P. aeruginosa* ATCC 27853 (QC Strain)**	***P. aeruginosa* SR27001 (MDRP, IMP-1 Producer)**	***A. baumannii* ATCC 19606**
Cation	Standard condition	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.12	2, 2, 2	0.12, 0.06, 0.06
	0.5 mg/L iron	0.25, 0.25, 0.25	2, 2, 2	> 16, > 16, 16	0.5, 0.5, 0.5
	1.0 mg/L iron	0.25, 0.25, 0.25	4, 4, 4	> 16, > 16, > 16	1, 1, 1
	0.5 mg/L Zinc	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.12, 0.12	1, 1, 1	0.06, 0.06, 0.06
	5.0 mg/L Zinc	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.06, 0.03, 0.03
	25 mg/L calcium & 25 mg/L magnesium	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.12, 0.12	4, 2, 2	0.06, 0.06, 0.03
	50 mg/L calcium & 12.5 mg/L magnesium	0.25, 0.25, 0.25	0.5, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.03
	50 mg/L calcium & 25 mg/L magnesium	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.25, 0.25	2, 2, 2	0.06, 0.03, 0.03
Atmosphere	Anaerobic	0.5, 0.5, 0.5	0.12, 0.12, 0.12	4, 4, 4	≤ 0.015, ≤ 0.015, ≤ 0.015
	5% CO_2	0.5, 0.5, 0.5	0.5, 0.25, 0.12	4, 4, 4	0.06, 0.06, 0.06
Pooled Human Urine (pH 7.3)	0	0.25, 0.25, 0.25	0.25, 0.12, 0.12	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.12
	50%	0.03, 0.06, 0.06	0.25, 0.25, 0.25	4, 4, 8	0.25, 0.25, 0.25
	80%	0.06, 0.06, 0.06	0.25, 0.25, 0.25	4, 4, 8	0.5, 0.5, 0.5
Bovine Pulmonary Surfactant	0	0.06, 0.06, 0.06	0.06, 0.06, 0.06	1, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
	1%	0.12, 0.06, 0.06	0.06, 0.06, 0.06	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
	2.5%	0.06, 0.06, 0.06	0.06, 0.12, 0.06	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
	5%	0.06, 0.06, 0.06	0.25, 0.12, 0.12	2, 2, 2	0.06, 0.06, 0.06
	10%	0.06, 0.06, 0.06	0.12, 0.25, 0.25	4, 4, 4	0.12, 0.12, 0.12

CFU = colony forming unit; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth;
IMP = imipenemase; MDRP = multidrug-resistant *P. aeruginosa*; MIC = minimum inhibitory concentration; ND = not determined; QC = quality control
Test medium: ID-CAMHB
MIC determination: Broth microdilution method
Abbreviated species name: *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* = *Escherichia coli, P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*.

出典: S-649266-EF-197-N, Table 2, Table 3, Table 4, Table 5, Table 6, Table 7, Table 8.

2.7.2.4.3 In vitro 抗菌活性

2.7.2.4.3.1 抗菌スペクトル

評価資料 4.2.1.1-16，4.2.1.1-17

好気性のグラム陰性菌及びグラム陽性菌の標準株や臨床分離株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性を測定した (S-649266-EF-198-N 及び S-649266-EB-204-N 試験)．これらの試験において対照薬として CAZ, CFPM, MEPM, ピペラシリン (PIPC)/TAZ, CAZ/AVI, CTLZ/TAZ, CST，アミカシン (AMK)，CPFX 及びアジスロマイシン (AZM) を用いた．一方，MNZ は嫌気性菌に対する比較で使用した．なお，培養に馬溶血液，ヘミン，ビタミン K_1 又は羊溶血液といった添加物が必要な特定の菌種 (*Bordetella parapertussis*，*Neisseria meningitidis*，*Lactobacillus casei*，*Streptococcus* spp.，*Haemophilus* spp.，*Campylobacter jejuni*，*N. gonorrhoeae* 及び嫌気性菌) の感受性測定には，鉄制限培地を用いなかった．測定結果を表 2.7.2-42 に示す．

Citrobacter freundii，*Enterobacter* spp.，*E. coli*，*Klebsiella* spp.，*Morganella morganii*，*Proteus* spp.，*Providencia* spp.，*Salmonella* spp.，*S. marcescens*，*Yersinia* spp.及び *Shigella flexneri* などの Enterobacterales や *Vibrio* spp.を含む広範囲の好気性グラム陰性菌に対してセフィデロコルの MIC は 2 μg/mL 以下であった (表 2.7.2-42 及び表 2.7.2-43)．セフィデロコルは，*Acinetobacter* spp.，*Pseudomonas* spp.，*Burkholderia* spp.，*S. maltophilia* 及び *Elizabethkingia meningoseptica* といったブドウ糖非発酵菌だけでなく，*Haemophilus* spp.，*Moraxella catarrhalis* 及び *B. parapertussis* などの呼吸器感染症の原因菌に対しても強い抗菌活性を示した．一方，*C. jejuni* ATCC 33560，794009 及び *N. gonorrhoeae* 868339 に対するセフィデロコルの MIC は試験したグラム陰性菌の中で高かった (MIC：> 4 μg/mL)．好気及び微好気条件で増殖するグラム陽性菌に対するセフィデロコルの MIC は，*Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 及び *Streptococcus pyogenes* ATCC 10389 (本菌に対するセフィデロコルの MIC はそれぞれ 2 及び 1 μg/mL) を除き，4 μg/mL 以上であった．試験した嫌気性菌の大部分に対するセフィデロコルの MIC は試験した他の抗菌薬に比べ高かった (表 2.7.2-44 及び表 2.7.2-45)．嫌気性グラム陰性菌に対する MIC は，他の抗菌薬にも感性の *Fusobacterium necrophorum* (セフィデロコルの MIC：≤ 0.031 μg/mL) を除き 1～> 32 μg/mL であり，嫌気性グラム陽性菌に対しては 0.5～> 32 μg/mL であった．*Bacteroides* spp.，*Prevotella* spp. 及び *Clostridium difficile* の臨床分離多数株に対するセフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} はいずれも 32 μg/mL 以上であった．これらの結果より，セフィデロコルはグラム陽性菌及び嫌気性菌に対してはほとんど抗菌活性を示さないが，Enterobacterales だけでなく *A. baumannii*，*P. aeruginosa*，*S. maltophilia* などのブドウ糖非発酵菌を含む多くの好気性グラム陰性菌に対して抗菌スペクトルを有することが示された．

表 2.7.2-42 好気性グラム陰性菌及び好気性グラム陽性菌に対する抗菌スペクトル

Species	Strain Number	MIC (μg/mL)									
		Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/ TAZ	CST	AMK	CPFX
Gram-negative Bacteria											
A. baumannii	ATCC 19606	0.063	8	16	1	16	16	2	0.5	16	1
A. calcoaceticus	ATCC 23055	0.063	0.125	0.063	≤ 0.031	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.25	0.25	≤ 0.031
A. haemolyticus	ATCC 17906	≤ 0.031	2	1	0.25	≤ 0.031	4	≤ 0.031	1	> 32	0.125
A. johnsonii	ATCC 17909	0.125	8	2	0.25	≤ 0.031	16	≤ 0.031	0.25	1	0.25
A. lwoffii	ATCC 15309	≤ 0.031	1	0.25	0.063	≤ 0.031	2	≤ 0.031	0.125	0.5	0.25
A. hydrophila	IFO3820	0.125	0.5	0.063	2	4	0.25	1	> 32	2	≤ 0.031
B. parapertussis [a]	NCTC 5952	1	1	1	≤ 0.031	≤ 0.031	0.5	1	≤ 0.031	2	≤ 0.031
B. cepacia	ATCC 25416	≤ 0.031	4	32	4	32	2	2	> 32	> 32	1
B. multivorans	SR01869	2	2	32	4	> 32	2	4	> 32	> 32	4
C. freundii	ATCC 8090	0.063	1	≤ 0.031	≤ 0.031	1	0.125	0.25	0.5	2	≤ 0.031
E. meningoseptica	NCTC 10016	1	> 32	> 32	16	> 32	> 32	> 32	> 32	32	8
E. cloacae	ATCC 13047	0.5	8	0.125	0.063	16	0.5	8	> 32	2	≤ 0.031
E. cloacae	NCTC 13464	0.125	2	8	0.063	2	0.25	0.5	0.25	2	≤ 0.031
E. coli	ATCC 25922	0.125	0.5	0.125	≤ 0.031	2	0.5	0.25	0.5	1	≤ 0.031
E. coli	ATCC 35218	≤ 0.031	0.25	0.125	≤ 0.031	1	0.125	0.25	0.5	2	≤ 0.031
E. coli	NCTC 13462	2	8	> 32	≤ 0.031	2	1	2	0.25	4	0.25
H. influenzae [b]	ATCC 10211	0.25	0.063	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	≤ 0.031	0.125	0.25	8	≤ 0.031
H. influenzae [b]	ATCC 49247	2	0.5	1	0.125	0.125	0.125	1	0.25	8	≤ 0.031
H. parainfluenzae [b]	ATCC 7901	0.25	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	0.25	1	≤ 0.031
K. oxytoca	ATCC 13182	0.063	0.25	0.125	0.063	4	0.5	0.5	0.25	2	0.063
K. aerogenes	ATCC 13048	≤ 0.031	1	0.063	0.063	4	0.5	0.5	0.25	2	≤ 0.031
K. pneumoniae	ATCC 43816	≤ 0.031	0.125	0.063	0.063	2	0.25	0.25	0.25	1	0.063
M. catarrhalis	ATCC 25238	≤ 0.031	0.063	0.125	≤ 0.031	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	1	0.5	≤ 0.031
M. morganii	ATCC 25830	≤ 0.031	0.125	0.063	0.125	≤ 0.031	0.063	0.125	> 32	1	≤ 0.031
N. meningitidis [a]	ATCC 13077	0.125	0.063	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	> 32	8	≤ 0.031
P. mirabilis	ATCC 29906	≤ 0.031	0.25	0.125	0.125	0.5	0.125	0.5	> 32	4	≤ 0.031
P. vulgaris	ATCC 13315	≤ 0.031	0.125	0.063	0.125	≤ 0.031	0.063	0.25	32	0.5	≤ 0.031
P. alcalifaciens	ATCC 9886	≤ 0.031	0.25	0.063	0.063	2	0.25	0.125	> 32	4	≤ 0.031
P. rettgeri	ATCC 29944	≤ 0.031	0.25	1	0.063	4	0.25	> 32	> 32	0.5	≤ 0.031
P. stuartii	ATCC 29914	≤ 0.031	0.25	0.063	0.125	1	0.5	0.25	> 32	0.5	≤ 0.031

Species	Strain Number	MIC (μg/mL)									
		Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/ TAZ	CST	AMK	CPFX
P. aeruginosa	ATCC 27853	0.5	2	2	0.25	2	2	0.5	0.5	4	0.25
P. aeruginosa	NCTC 13437	0.5	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	1	32	32
P. putida	ATCC 12633	0.125	2	2	1	8	2	0.5	0.5	0.5	0.063
P. stutzerii	ATCC 11607	0.125	0.5	0.125	0.125	2	0.5	0.125	0.125	0.5	≤ 0.031
S. enteritidis	G-14	0.25	1	0.063	≤ 0.031	2	0.5	1	1	16	≤ 0.031
S. typhimurium	ATCC 13311	≤ 0.031	0.5	0.063	≤ 0.031	4	0.5	0.5	0.5	2	≤ 0.031
S. marcescens	ATCC 13880	≤ 0.031	0.5	0.25	0.063	2	1	0.5	> 32	1	0.063
S. maltophilia	ATCC 13637	0.125	32	> 32	> 32	> 32	32	32	1	4	0.25
V. fluvialis	NCTC 11327	0.25	0.25	0.25	0.25	4	0.5	4	0.25	2	≤ 0.031
V. vulnificus	ATCC 27562	1	0.5	1	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	2	4	2	≤ 0.031
Y. enterocolitica	ATCC 9610	≤ 0.031	0.125	0.063	0.063	1	0.125	0.25	0.25	2	0.063
Y. pseudotuberculosis	ATCC 29833	0.5	0.25	0.063	≤ 0.031	0.5	0.25	0.25	> 32	2	≤ 0.031
Gram-positive Bacteria											
B. subtilis	ATCC 6633	32	4	1	0.063	0.25	4	2	8	0.25	≤ 0.031
E. faecalis	ATCC 29212	> 32	> 32	16	2	2	> 32	32	> 32	> 32	1
L. casei [a]	ATCC 393	> 32	4	32	1	0.5	4	2	> 32	2	1
M. luteus	ATCC 9341	4	0.5	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.5	0.5	> 32	1	2
S. aureus	ATCC 29213	32	8	8	0.125	1	8	32	> 32	2	0.5
S. pneumoniae [a]	ATCC 49619	2	0.5	≤ 0.031	0.063	0.5	0.5	0.25	> 32	32	0.5
S. pyogenes [a]	ATCC 10389	1	0.125	≤ 0.031	≤ 0.031	0.063	0.125	0.125	> 32	16	0.125

AMK = amikacin; AVI = avibactam; CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CST = colistin; CPFX = ciprofloxacin; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam

MIC was determined by broth microdilution method with ID-CAMHB for cefiderocol and with CAMHB for reference substances except for the following cases:

a CAMHB supplemented with lysed horse blood for *B. parapertussis*, *N. meningitidis, L. casei*, and *Streptococcus* spp.

b Haemophilus Test Medium broth for *Haemophilus* spp.

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, A. calcoaceticus = Acinetobacter calcoaceticus*, *A. haemolyticus = Acinetobacter haemolyticus*, *A. johnsonii = Acinetobacter johnsonii*, *A. lwoffii = Acinetobacter lwoffii*, *A. hydrophila = Aeromonas hydrophila*, *B. cepacia = Burkholderia cepacia, B. multivorans = Burkholderia multivora*ns, *B. parapertussis = Bordetella parapertussis*, *B. subtilis = Bacillus subtilis*, *C. freundii = Citrobacter freundii, E. cloacae = Enterobacter cloacae*, *E. coli = Escherichia coli, E. faecalis = Enterococcus faecalis*, *E. meningoseptica = Elizabethkingia meningoseptica, H. influenzae = Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae = Haemophilus parainfluenzae*, *K. oxytoca = Klebsiella oxytoca*, *K. aerogenes = Klebsiella aerogenes*, *K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae*, *M. catarrhalis = Moraxella catarrhalis, M. luteus = Micrococcus luteus*, *M. morganii = Morganella morganii, N. meningitidis = Neisseria meningitidis*, *P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, P. alcalifaciens = Providencia alcalifaciens, P. mirabilis = Proteus mirabilis, P. rettgeri = Providencia rettgeri, P. vulgaris = Proteus vulgaris, P. stuartii = Providencia stuartii*, *P. putida = Pseudomonas putida*, *P. stutzerii = Pseudomonas stutzerii*,

S. aureus = *Staphylococcus aureus, S. enteritidis* = *Salmonella enteritidis*, *S. maltophilia* = *Stenotrophomonas maltophilia, S. marcescens* = *Serratia marcescens,*
S. pneumoniae = *Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes* = *Streptococcus pyogenes S. typhimurium* = *Salmonella typhimurium*, *V. fluvialis* = *Vibrio fluvialis*, *V. vulnificus* = *Vibrio vulnificus*,
Y. enterocolitica = *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* = *Yersinia pseudotuberculosis*.
出典: S-649266-EB-204-N, Table 9.

表 2.7.2-43 *Salmonella*，*Campylobacter* 及び *Neisseria* spp.に対する抗菌スペクトル

Species	Strain Number	MIC (μg/mL)						
		Cefiderocol	CFPM	CAZ/AVI	MEPM	CPFX	AZM	PIPC/TAZ
S. cholerasuis	ATCC 51741	0.015	0.06	0.5	0.03	0.03	16	4
S. typhi	673937 [a]	0.015	0.12	0.25	0.03	> 4	4	2
S. paratyphi	598989 [a]	0.06	0.06	0.25	0.03	> 4	16	4
S. flexneri	705927 [b]	0.5	0.25	0.06	0.03	0.015	0.5	2
C. jejuni	ATCC 33560	> 4	2	4	0.015	0.25	≤ 0.25	64
C. jejuni	794009 [a]	> 4	2	4	0.015	> 4	≤ 0.25	64
N. gonorrhoeae	ATCC 49226	0.5	0.12	0.12	0.03	0.004	≤ 0.25	≤ 0.25
N. gonorrhoeae	910924 [a]	1	0.12	0.5	0.03	> 4	≤ 0.25	≤ 0.25
N. gonorrhoeae	867807 [c]	0.25	0.06	0.12	0.015	0.008	4	≤ 0.25
N. gonorrhoeae	868339 [d]	> 4	> 8	> 16	0.06	> 4	≤ 0.25	1

AVI = avibactam; AZM = azithromycin; CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam
MIC was determined by broth microdilution method with ID-CAMHB for cefiderocol and with CAMHB for reference substances except for *C. jejuni* and *N. gonorrhoeae*. For *C. jejuni*, ID-CAMHB supplemented with lysed horse blood was used. For *N. gonorrhoeae*, MIC was determined by agar dilution method with GC agar supplemented with 1% defined growth supplement.

a CPFX-resistant strain.
b Tetracycline- and sulfamethoxazole/trimethoprim-resistant strain.
c AZM-resistant strain.
d Ceftriaxone- and CPFX-resistant strain.

Abbreviated species name: *C. jejuni = Campylobacter jejuni, N. gonorrhoeae = Neisseria gonorrhoeae, S. cholerasuis = Salmonella cholerasuis*, *S. flexneri = Shigella flexneri, S. typhi = Salmonella typhi*, *S. paratyphi = Salmonella paratyphi.*

出典: S-649266-EF-198-N, Table 1.

表 2.7.2-44 嫌気性菌に対する抗菌スペクトル

Species	Strain Number	MIC (μg/mL)				
		Cefiderocol	CFPM	MEPM	CPFX	MNZ
Gram-negative Bacteria						
B. fragilis	ATCC 25285	2	32	0.063	2	0.25
B. thetaiotaomicron	ATCC 29741	> 32	> 32	0.125	16	1
F. mortiferum	ATCC 25557	> 32	> 32	0.25	2	0.5
F. necrophorum	ATCC 25286	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	1	0.125
M. curtisii	ATCC 35241	1	0.25	≤ 0.031	0.5	2
P. bivia	ATCC 29303	> 32	> 32	0.25	32	1
P. intermedia	ATCC 25611	1	0.25	≤ 0.031	0.5	0.5
P. melaninogenica	ATCC 25845	2	0.25	≤ 0.031	1	0.5
V. parvula	ATCC 10790	32	1	0.125	0.125	2
Gram-positive Bacteria						
B. bifidum	ATCC 29521	0.5	0.063	≤ 0.031	8	4
C. acnes	ATCC 6919	8	0.5	≤ 0.031	0.5	> 32
C. difficile	ATCC 700057	> 32	> 32	1	8	0.125
C. perfringens	ATCC 13124	1	0.25	≤ 0.031	0.25	0.5
C. aerofaciens	ATCC 25986	> 32	2	0.125	1	0.5
E. limosum	ATCC 8486	0.5	≤ 0.031	≤ 0.031	1	0.125
F. magna	ATCC 29328	8	8	0.063	0.25	0.5
P. micra	ATCC 33270	1	0.125	≤ 0.031	0.5	0.5
P. asaccharolyticus	ATCC 14963	32	0.063	≤ 0.031	0.5	0.5
P. anaerobius	ATCC 27337	8	0.5	0.25	1	0.25

CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; MNZ = metronidazole
MIC was determined on Brucella agar supplemented with hemin, vitamin K_1, and laked sheep blood.
Abbreviated species name: *B. bifidum = Bifidobacterium bifidum, B. fragilis = Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron = Bacteroides thetaiotaomicron*, *C. acnes = Cutibacterium acnes*, *C. aerofaciens = Collinsella aerofaciens*, *C. difficile = Clostridioides difficile,* *C. perfringens = Clostridium perfringens*, *E. limosum = Eubacterium limosum*, *F. magna = Finegoldia magna*, *F. mortiferum = Fusobacterium mortiferum*, *F. necrophorum = Fusobacterium necrophorum,* *M. curtisii = Mobiluncus curtisii*, *P. acnes = Propionibacterium acnes,* *P. anaerobius = Peptostreptococcus anaerobius*, *P. asaccharolyticus = Peptoniphilus asaccharolyticus*, *P. bivia = Prevotella bivia*, *P. intermedia = Prevotella intermedia*, *P. melaninogenica = Prevotella melaninogenica*, *P. micra = Parvimonas micra* (*Micromonas micros*), *V. parvula = Veillonella parvula*.
出典: S-649266-EB-204-N, Table 16.

表 2.7.2-45 臨床で分離された嫌気性菌に対するセフィデロコルの MIC のまとめ

Species (Number of Isolates)	MIC (μg/mL)				
	Cefiderocol	CFPM	MEPM	CPFX	MNZ
***Bacteroides* spp. (83)** [a]					
Range	0.5 – > 32	0.5 – > 32	≤ 0.031 – 32	2 – > 32	0.125 – 16
MIC_{50}	> 32	> 32	0.125	16	0.5
MIC_{90}	> 32	> 32	2	> 32	1
***Prevotella* spp. (37)** [b]					
Range	1 – > 32	0.125 – >32	≤0.031 – 0.5	0.5 – > 32	0.125 – 16
MIC_{50}	32	4	≤ 0.031	1	0.5
MIC_{90}	> 32	> 32	0.125	> 32	2
***C. difficile* (38)**					
Range	8 – > 32	8 – > 32	0.5 – 8	4 – > 32	0.063 – 0.25
MIC_{50}	> 32	> 32	1	8	0.125
MIC_{90}	> 32	> 32	2	> 32	0.125

CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; MEPM = meropenem; MIC= minimum inhibitory concentration; MNZ = metronidazole
MIC was determined on Brucella agar supplemented with hemin, vitamin K_1, and laked sheep blood.
a Consisted of *B. caccae* (n = 4), *B. fragilis* (n = 52), *B. fragilis* group (n = 9), *B. ovatus* (n = 2), *B. stercoris* (n = 1), *B. thetaiotaomicron* (n = 11), and *B. vulgatus* (n = 4).
b Consisted of *P. bivia* (n = 11), *P. buccae* (n = 7), *P. disiens* (n = 2), *P. intermedia* (n = 9), *P. melaninogenica* (n = 1), *P. oralis* (n = 1), and *Prevotella* spp. (n = 6).
Abbreviated species name: *B. caccae* = *Bacteroides caccae*, *B. fragilis* = *Bacteroides fragilis*, *B. ovatus* = *Bacteroides ovatus*, *B. stercoris* = *Bacteroides stercoris*, *B. thetaiotaomicron* = *Bacteroides thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* = *Bacteroides vulgatus* (*Phocaeicola vulgatus*), *C. difficile* = *Clostridioides difficile*, *P. buccae* = *Prevotella buccae*, *P. disiens* = *Prevotella disiens*, *P. intermedia* = *Prevotella intermedia*, *P. oralis* = *Prevotella oralis.*
出典: S-649266-EB-204-N, Table 20.

2.7.2.4.3.2 国際的サーベイランス試験

評価資料 4.2.1.1-18，4.2.1.1-19

1. 国際的に収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 活性

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連続した 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 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 (表 2.7.2-46) (S-649266-EB-387-N 試験)．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．

CarbNS (MEPM に非感性である株と定義)，MDR (異なるクラスの抗菌薬 : MEPM，CFPM，CPFX，及び CST の中の 3 つ以上に非感性の株と定義)，XDR (異なるクラスの抗菌薬 : MEPM，CFPM，CPFX，及び CST 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 (表 2.7.2-47)．菌種ごとに CarbNS，MDR，XDR 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} に違いはなかった. 25995 株の Enterobacterales のうち，814，923 及び 204 株が，それぞれ，CarbNS，MDR，XDR の表現型を示した．セフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，CarbNS，MDR，XDR のいずれの Enterobacterales に対しても，それぞれ 1 及び 4 μg/mL であった．6213 株の *P. aeruginosa* のうち，1416，638 及び 12 株が，それぞ

れ，CarbNS，MDR，XDR の表現型を示した．セフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，CarbNS，MDR，XDR のいずれの *P. aeruginosa* に対しても，それぞれ 0.25 及び 1 μg/mL であった．3583株の *A. baumannii* のうち，2260，2154 及び 302 株が，それぞれ，CarbNS，MDR，XDR の表現型を示した．セフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，CarbNS，MDR，XDR のいずれの *A. baumannii* に対しても，それぞれ 0.25 及び 2 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 2.7.2-48 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．CarbNS 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．CarbNS *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．CarbNS *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 2.7.2-46　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対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性

Species	Number of Strains	MIC (μg/mL)			Ratio (%) of Strains		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC ≤ 1 μg/mL	MIC ≤ 2 μg/mL	MIC ≤ 4 μg/mL
All Gram-negative bacteria	38288	≤ 0.002 - > 256	0.12	1	95.62	98.19	99.37
Enterobacterales	25995	≤ 0.002 - > 256	0.12	1	95.91	98.56	99.83
Citrobacter amalonaticus	45	≤ 0.002 - 4	0.03	0.5	91.11	95.55	100
C. braakii	109	≤ 0.002 - 2	0.008	0.25	99.08	100	100
C. farmeri	19	0.004 - 0.25	0.015	0.12	100	100	100
C. freundii	1011	≤ 0.002 - 8	0.06	0.5	97.72	99.30	99.90
C. gillenii	1	0.008 - 0.008	–	–	100	100	100
C. koseri	670	0.004 - 8	0.25	0.5	98.50	99.40	99.85
C. murliniae	3	0.008 - 0.5	–	–	100	100	100
C. sedlakii	12	0.008 - 0.25	0.03	0.06	100	100	100
C. youngae	2	0.06 - 0.25	–	–	100	100	100
Citrobacter, non-speciated	2	0.008 - 0.06	–	–	100	100	100
C. freundii complex [a]	1138	≤ 0.002 8	0.06	0.5	97.89	99.38	99.91
Cronobacter, non-speciated	1	0.004 - 0.004	–	–	100	100	100
Enterobacter asburiae	257	≤ 0.002 - 4	0.5	2	88.71	95.71	100
E. cancerogenus	2	0.015 - 1	–	–	100	100	100
E. cloacae	2235	≤ 0.002 - 128	0.25	1	91.14	97.18	99.82
E. kobei	63	0.015 - 4	0.25	1	93.65	96.82	100
E. ludwigii	25	0.25 - 2	0.5	1	96.00	100	100
Enterobacter, non-speciated	61	0.008 - 2	0.5	1	91.80	100	100
E. cloacae complex [b]	2580	≤ 0.002 - 128	0.25	1	91.00	97.05	99.84
Escherichia coli	6424	≤ 0.002 - 32	0.12	1	97.24	99.54	99.93
Klebsiella aerogenes	1175	≤ 0.002 - 8	0.12	0.5	97.19	99.31	99.82
K. oxytoca	1780	≤ 0.002 - 4	0.06	0.25	98.87	99.71	100
K. pneumoniae	5798	≤ 0.002 - 128	0.12	1	91.66	96.39	99.74
K. variicola	325	≤ 0.002 - 2	0.03	0.5	98.15	100	100
Kluyvera, non-speciated	1	0.008 - 0.008	–	–	100	100	100
Lelliottia amnigena	1	0.25 - 0.25	–	–	100	100	100

Species	Number of Strains	MIC (μg/mL) Range	MIC_{50}	MIC_{90}	Ratio (%) of Strains MIC ≤ 1 μg/mL	MIC ≤ 2 μg/mL	MIC ≤ 4 μg/mL
Morganella morganii	801	≤ 0.002 - > 256	0.12	0.25	99.50	99.75	99.87
Pantoea calida	1	0.25 - 0.25	–	–	100	100	100
P. dispersa	1	0.03 - 0.03	–	–	100	100	100
P. septica	1	1 - 1	–	–	100	100	100
Pluralibacter gergoviae	4	0.03 - 1	–	–	100	100	100
Proteus hauseri	26	0.004 - 0.12	0.015	0.12	100	100	100
P. mirabilis	924	≤ 0.002 - > 256	0.015	0.12	98.70	99.02	99.35
P. penneri	3	0.008 - 0.25	–	–	100	100	100
P. vulgaris	552	≤ 0.002 - 0.5	0.015	0.12	100	100	100
Proteus, non-speciated	2	0.008 - 0.008	–	–	100	100	100
Providencia rettgeri	378	≤ 0.002 - > 256	0.015	0.12	99.20	99.20	99.47
P. stuartii	7	≤ 0.002 - 0.03	–	–	100	100	100
Providencia, non-speciated	2	0.015 - 0.06	–	–	100	100	100
Raoultella ornithinolytica	11	0.008 - 0.5	0.015	0.06	100	100	100
R. planticola	4	0.008 - 0.03	–	–	100	100	100
Serratia ficaria	1	0.12 - 0.12	–	–	100	100	100
S. fonticola	1	0.12 - 0.12	–	–	100	100	100
S. grimesii	1	≤ 0.002 - ≤ 0.002	–	–	100	100	100
S. liquefaciens	116	0.008 - 1	0.06	0.25	100	100	100
S. marcescens	3092	≤ 0.002 - 128	0.12	0.5	98.44	99.35	99.80
S. odorifera	8	0.06 - 0.5	–	–	100	100	100
S. rubidaea	6	0.12 - 1	–	–	100	100	100
S. ureilytica	25	0.008 - 2	0.12	1	96.00	100	100
Serratia, non-speciated	6	0.008 - 0.25	–	–	100	100	100
Achromobacter xylosoxidans	1	0.06 - 0.06	–	–	100	100	100
Acinetobacter baumannii	3583	≤ 0.002 - > 256	0.12	2	88.55	92.74	95.06
A. baylyi	3	0.004 - 0.06	–	–	100	100	100
A. bereziniae	5	0.06 - 0.25	–	–	100	100	100
A. calcoaceticus	23	0.12 - 2	0.25	1	95.65	100	100
A. dijkshoorniae	44	0.015 - 1	0.12	0.5	100	100	100
A. guillouiae	2	0.03 - 0.12	–	–	100	100	100

Species	Number of Strains	MIC (μg/mL)			Ratio (%) of Strains		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC ≤ 1 μg/mL	MIC ≤ 2 μg/mL	MIC ≤ 4 μg/mL
A. haemolyticus	4	0.03 - 2	–	–	75.00	100	100
A. lwoffii	1	0.25 - 0.25	–	–	100	100	100
A. nosocomialis	110	0.015 - > 256	0.25	1	93.63	97.27	98.18
A. pittii	422	≤ 0.002 - 2	0.12	0.5	98.81	100	100
A. radioresistens	3	0.015 - 0.25	–	–	100	100	100
A. seifertii	3	1 - 1	–	–	100	100	100
A. ursingii	1	0.06 - 0.06	–	–	100	100	100
Acinetobacter, non-speciated	28	0.008 - > 256	0.06	1	96.42	96.42	96.42
A. baumannii complex [c]	4185	≤ 0.002 - > 256	0.12	2	89.89	93.71	95.72
Burkholderia cenocepacia	62	≤ 0.002 - 16	0.008	0.06	96.77	98.38	98.38
B. cepacia	144	≤ 0.002 - 16	0.015	0.06	98.61	99.30	99.30
B. dolosa	1	1 - 1	–	–	100	100	100
B. multivorans	54	≤ 0.002 - 128	0.03	32	81.48	83.33	83.33
B. seminalis	1	0.015 - 0.015	–	–	100	100	100
B. vietnamensis	3	0.008 - 0.03	–	–	100	100	100
Burkholderia, non-speciated	9	≤ 0.002 - 4	–	–	88.88	88.88	100
B. cepacia complex [d]	265	≤ 0.002 - 128	0.015	0.25	94.71	95.84	95.84
Pseudomonas aeruginosa	6213	≤ 0.002 - 8	0.12	0.5	97.60	99.46	99.96
P. mendocina	1	0.12 - 0.12	–	–	100	100	100
P. mosselii	1	0.25 - 0.25	–	–	100	100	100
P. otitidis	1	≤ 0.002 - ≤ 0.002	–	–	100	100	100
P. putida	1	0.015 - 0.015	–	–	100	100	100
Pseudomonas, non-speciated	4	0.015 - 2	–	–	75.00	100	100
Stenotrophomonas maltophilia	1565	≤ 0.002 - 128	0.06	0.5	98.46	99.55	99.74

MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited

–: not calculated.

a *C. freundii* complex consists of *Citrobacter braakii*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter gillenii*, *Citrobacter murliniae*, *Citrobacter sedlakii,* and *Citrobacter youngae*.

b *E. cloacae* complex consists of *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter cloacae, Enterobacter kobei,* and *Enterobacter ludwigii*.

c *A. baumannii* complex consists of *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter dijkshoorniae*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii*, and *Acinetobacter seifertii*.

d *B. cepacia* complex consists of *Burkholderia cepacia, Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, Burkholderia multivorans, Burkholderia seminalis*, and *Burkholderia vietnamensis*.

Abbreviated species name: *A. baylyi = Acinetobacter baylyi, A. bereziniae = Acinetobacter bereziniae*, *A. calcoaceticus = Acinetobacter calcoaceticus*, *A. dijkshoorniae = Acinetobacter dijkshoorniae*, *A. guillouiae = Acinetobacter. guillouiae*, *A. haemolyticus = Acinetobacter haemolyticus*, *A. lwoffii = Acinetobacter lwoffii, A. nosocomialis = Acinetobacter nosocomialis, A. pittii = Acinetobacter pittii, A. radioresistens = Acinetobacter radioresistens, A. seifertii = Acinetobacter seifertii*, *A. ursingii = Acinetobacter ursingii*, *A. baumannii complex = Acinetobacter baumannii* complex, *B. cepacia = Burkholderia cepacia*, *B. dolosa = Burkholderia dolosa*, *B. multivorans = Burkholderia multivorans*, *B. seminalis = Burkholderia seminalis*, *B. vietnamensis = Burkholderia vietnamensis*, *B. cepacia complex = Burkholderia cepacia* complex, *Citrobacter amalonaticus*, *C. braakii = Citrobacter braakii*, *C. farmeri = Citrobacter farmeri*, *C. freundii = Citrobacter freundii*, *C. gillenii = Citrobacter gillenii*, *C. koseri = Citrobacter koseri*, *C. murliniae = Citrobacter murliniae*, *C. sedlakii = Citrobacter sedlakii*, *C. youngae = Citrobacter youngae*, *C. freundii complex = Citrobacter freundii* complex, *E. cancerogenus = Enterobacter cancerogenus*, *E. cloacae = Enterobacter cloacae*, *E. kobei = Enterobacter kobei*, *E. ludwigii = Enterobacter ludwigii*, *E. cloacae complex = Enterobacter cloacae* complex, *K. oxytoca = Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae*, *K. variicola = Klebsiella variicola*, *P. dispersa = Pantoea dispersa*, *P. septica = Pantoea septica*, *P. mirabilis = Proteus mirabilis*, *P. penneri = Proteus penneri*, *P. vulgaris = Proteus vulgaris*, *P. stuartii = Providencia stuartii, P. mendocina = Pseudomonas mendocina, P. mosselii = Pseudomonas mosselii, P. otitidis = Pseudomonas otitidis, P. putida = Pseudomonas putida, R. planticola = Raoultella planticola, S. fonticola = Serratia fonticola, S. grimesii = Serratia grimesii, S. liquefaciens = Serratia liquefaciens, S. marcescens = Serratia marcescens, S. odorifera = Serratia odorifera, S. rubidaea = Serratia rubidaea, S. ureilytica = Serratia ureilytica.*

出典: S-649266-EB-387-N, Table 2.

表 2.7.2-47 5 件の国際的サーベイランス試験 (SIDERO-WT-2014，-2015，-2016，-2018 及び Proteeae) において分離された CarbNS，MDR 及び XDR 株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性

Species	Number of Strains	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
CarbNS [a] Enterobacterales	814	0.004 - > 256	1	4
MDR [b] Enterobacterales	923	0.004 - > 256	1	4
XDR [c] Enterobacterales	204	0.008 - > 256	1	4
CarbNS [a] *Pseudomonas aeruginosa*	1416	≤ 0.002 - 8	0.25	1
MDR [b] *Pseudomonas aeruginosa*	638	≤ 0.002 - 8	0.25	1
XDR [c] *Pseudomonas aeruginosa*	12	0.03 - 2	0.25	1
CarbNS [a] *Acinetobacter baumannii*	2260	≤ 0.002 - > 256	0.25	2
MDR [b] *Acinetobacter baumannii*	2154	≤ 0.002 - > 256	0.25	2
XDR [c] *Acinetobacter baumannii*	302	0.03 - 64	0.25	2

MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited

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

b MDR strain was defined as the strains which are non-susceptible to the antimicrobial agents in 3 or more antimicrobial categories.

c XDR strain was defined as the strains which are non-susceptible to the antimicrobial agents in 4 antimicrobial categories.

Nonsusceptibility 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.

出典: S-649266-EB-387-N, Table 2.

表 2.7.2-48 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.
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.
f ESCR Enterobacterales strain was defined as the strains which are resistant to cefepime, cefepime MIC: ≥ 16 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. 国際的に収集された臨床分離 *Achromobater* spp.に対する in vitro 活性

2015 年から 2019 年の間に世界各国において収集された臨床分離 *Achromobater* spp.に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性を測定し，10 種類の対照薬: CFPM，CAZ，CAZ/AVI，CPFX，CST，IPM/relebactam (REL)，MEPM，MEPM/vaborbactam (VBT)，TGC 及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST)と比較した(S-649266-EF-400-N 試験)．*Achromobacter* spp. 334 株に対するセフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，それぞれ，0.06 及び 0.5 μg/mL であり，良好な抗菌活性を示した．MIC_{50} 及び MIC_{90} の値は対照薬も含めた試験化合物の中で最も低かった (表 2.7.2-49).

表 2.7.2-49 国際的に収集された臨床分離 *Achromobacter* spp. 334 株に対するセフィデロコルの in vitro 活性

Organism (Number of Isolates)	Test Compounds	MIC (μg/mL)		
		MIC_{50}	MIC_{90}	Range
Achromobacter spp.[a]	Cefiderocol	0.06	0.5	≤ 0.03 - > 64
(334)	CFPM	32	> 32	1 - > 32
	CAZ	8	32	1 - > 32
	CAZ/AVI	4	16	1 - > 16
	CPFX	4	> 8	0.5 - > 8
	CST	2	4	≤ 0.25 - > 8
	IPM/REL	1	2	0.25 - > 16
	MEPM	0.25	8	≤ 0.12 - > 16
	MEPM/VBT	0.25	4	≤ 0.06 - > 16
	TGC	1	4	≤ 0.03 - 8
	ST	0.5	4	≤ 0.25 - > 32

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; CST = colistin; CPFX = ciprofloxacin;
IPM = imipenem; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration;
$MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; REL = relebactam;
ST = sulfamethoxazole/trimethoprim; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline; VBT = vaborbactam
a *Achromobacter* spp. consists of *Achromobacter denitrificans* (n=2), *Achromobacter insolitus* (n=11), *Achromobacter piechaudii* (n=1), *Achromobacter* sp. (n=8), and *Achromobacter xylosoxidans* (n=312).
出典: S-649266-EF-400-N, Table 4.

2.7.2.4.3.3 国内サーベイランス試験

評価資料 4.2.1.1-20，4.2.1.1-21，4.2.1.1-22，4.2.1.1-23

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 (表 2.7.2-50) (S-649266-EF-166-N，S-649266-EF-302-N 及び S-649266-EF-404-N 試験)．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．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．

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 CarbNS 株, CST 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 TGC

耐性株を対象に感受性解析の結果を表 2.7.2-51，表 2.7.2-52 及び表 2.7.2-53 (S-649266-EB-416-N 試験) に示す．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 [20, 21]. 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，CST 及び TGC 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．522 株の CarbNS Enterobacterales，96 株の CarbNS *P. aeruginosa* 及び 19 株の CarbNS *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 及び 0.5 μg/mL であった (表 2.7.2-51)．981株の CST 耐性 Enterobacterales，149 株の CST 耐性 *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，CST 耐性 *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 (表 2.7.2-52). 659株の TGC 耐性 Enterobacterales，60 株の TGC 耐性 *S. maltophilia* 及び 18 株の TGC 耐性 *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，及び 0.5 μg/mL であった (表 2.7.2-53)．全ての CarbNS 株，CST 耐性株及び TGC 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 (表 2.7.2-51，表 2.7.2-52 及び表 2.7.2-53).

また，セフィデロコルの in vitro 抗菌活性測定の結果を，2014 年は 12 種の対照薬 : CFPM，セフトリアキソン (CTRX), CAZ, MEPM, IPM, パニペネム (PAPM), ドリペネム (DRPM), CPFX, PIPC/TAZ，CST，トブラマイシン (TOB) 及び AMK と，2016 年，2018 年は 14 種の対照薬 : CAZ/AVI，CTLZ/TAZ，CFPM，CTRX，CAZ，MEPM，IPM，DRPM，CPFX，PIPC/TAZ，CST，TOB，AMK 及び TGC と比較した (表 2.7.2-54，表 2.7.2-55 及び表 2.7.2-56).

表 2.7.2-50 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.

表 2.7.2-51 3 件の国内薬剤感受性サーベイランス試験 (2014 年，2016 年及び 2018 年) において国内で収集された CarbNS 株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性

Species	Number of Strains	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Enterobacterales	522	0.002 - 4	0.031	0.125
E. coli	0	N/A	NC	NC
K. pneumoniae	0	N/A	NC	NC
K. oxytoca	1	0.25 - 0.25	NC	NC
K. aerogenes	69	0.008 - 2	0.063	0.25
Citrobacter spp.	47	0.004 - 2	0.063	0.125
E. cloacae	19	0.063 - 4	0.25	2
S. marcescens	10	0.031 - 0.25	0.125	0.125
M. morganii	142	0.008 - 0.5	0.031	0.063
P. vulgaris (group)	86	0.004 - 0.063	0.016	0.063
P. mirabilis	119	0.002 - 2	0.016	0.063
Providencia spp.	29	0.004 - 1	0.031	0.5
P. aeruginosa	96	0.002 - 4	0.063	0.5
B. cepacia	8	0.008 - 0.125	NC	NC
S. maltophilia	179	0.008 - 1	0.063	0.125
Acinetobacter spp.	19	0.031 - 2	0.125	0.5

S. maltophilia was included in the analysis although it is intrinsically resistant to carbapenem.
MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited;
N/A = not applicable; NC = not calculated
CarbNS strain was defined as follows:
For Enterobacterales: meropenem MIC: ≥ 2 μg/mL, imipenem MIC: ≥ 2 μg/mL, or doripenem MIC: ≥ 2 μg/mL.
For *P. aeruginosa, S. maltophilia* and *Acinetobacter* spp.: meropenem MIC: ≥ 4 μg/mL, imipenem MIC: ≥ 4 μg/mL, or doripenem MIC: ≥ 4 μg/mL.
For *B. cepacia*: meropenem MIC: ≥ 8 μg/mL.
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-EB-416-N, Table 4.

表 2.7.2-52 3 件の国内薬剤感受性サーベイランス試験 (2014 年，2016 年及び 2018 年) において国内で収集された CST 耐性株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性

Species	Number of Strains	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Enterobacterales	981	0.002 - 4	0.031	0.125
E. coli	2	0.125 - 0.125	NC	NC
K. pneumoniae	4	0.031 - 0.125	NC	NC
K. oxytoca	4	0.063 - 0.25	NC	NC
K. aerogenes	1	2	NC	NC
Citrobacter spp.	0	N/A	NC	NC
E. cloacae	71	0.031 - 4	0.25	1
S. marcescens	243	0.016 - 2	0.063	0.125
M. morganii	152	0.008 - 0.5	0.031	0.063
P. vulgaris (group)	178	0.004 - 0.063	0.031	0.063
P. mirabilis	240	0.002 - 2	0.016	0.031
Providencia spp.	86	0.002 - 4	0.016	0.063
P. aeruginosa	0	N/A	NC	NC
B. cepacia	42	0.004 - 0.125	0.016	0.125
S. maltophilia	149	0.008 - 1	0.063	0.125
Acinetobacter spp.	7	0.016 - 0.25	NC	NC

S. marcescens, M. morganii, P. vulgaris (group)*, P. mirabilis, Providencia* spp. and *B. cepacia* were included in the analysis although they are intrinsically resistant to colistin.
MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited;
N/A = not applicable; NC = not calculated
Colistin-resistant strain was defined as follows:
For Enterobacterales, *P. aeruginosa, B. cepacia*, *S. maltophilia* and *Acinetobacter* spp.: colistin MIC: ≥ 4 μg/mL,
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-EB-416-N, Table 2.

表 2.7.2-53 2 件の国内薬剤感受性サーベイランス試験 (2016 年及び 2018 年) において国内で収集された TGC 耐性株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性

Species	Number of Strains	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Enterobacterales	659	0.002 - 4	0.031	0.125
E. coli	0	N/A	NC	NC
K. pneumoniae	31	0.008 - 4	0.063	0.25
K. oxytoca	2	0.063 - 0.25	NC	NC
K. aerogenes	12	0.031 - 2	0.25	2
Citrobacter spp.	10	0.031 - 4	0.063	2
E. cloacae	24	0.031 - 4	0.25	2
S. marcescens	141	0.031 - 2	0.063	0.125
M. morganii	100	0.016 - 0.5	0.031	0.063
P. vulgaris (group)	119	0.004 - 0.063	0.031	0.063
P. mirabilis	159	0.004 - 0.125	0.016	0.031
Providencia spp.	61	0.002 - 4	0.016	0.063
P. aeruginosa	218	0.002 - 4	0.063	0.25
B. cepacia	27	0.008 - 0.125	0.031	0.125
S. maltophilia	60	0.008 - 0.25	0.031	0.125
Acinetobacter spp.	18	0.031 - 0.5	0.125	0.5

M. morganii, P. vulgaris (group)*, P. mirabilis, Providencia* spp. and *P. aeruginosa* were included in the analysis although they are intrinsically resistant to tigecycline.
MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited;
N/A = not applicable; NC = not calculated
Tigecycline-resistant strain was defined as follows:
For Enterobacterales, *P. aeruginosa, B. cepacia*, *S. maltophilia,* and *Acinetobacter* spp.: tigecycline MIC: ≥ 1 μg/mL,
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 marcescen*s.
出典: S-649266-EB-416-N, Table 3.

1. 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2014 年国内薬剤感受性サーベイランス

2014 年に国内の医療施設で収集された Enterobacterales やブドウ糖非発酵菌などの臨床分離グラム陰性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性を測定した (S-649266-EF-166-N 試験). セフィデロコルは 2 μg/mL 以下の濃度で試験した全株 (計 1059 株) の発育を阻止した. Enterobacterales に属する各菌種に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 0.031～0.5 μg/mL であり, MEPM (MIC_{90}：0.031～0.125 μg/mL) や DRPM (MIC_{90}：0.031～0.5 μg/mL) に次いで強い抗菌活性を示した. *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *B. cepacia* 及び *Acinetobacter* spp.などのブドウ糖非発酵菌に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 0.031～0.25 μg/mL であり, 試験した抗菌薬の中で最も強い抗菌活性を示した (表 2.7.2-54).

表 2.7.2-54 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2014 年国内薬剤感受性サーベイランス

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. coli (152)	Cefiderocol	0.002 – 1	0.031	0.5
	CFPM	0.016 – > 64	0.063	16
	CTRX	0.016 – > 64	0.063	> 64
	CAZ	0.063 – 64	0.25	8
	MEPM	0.008 – 0.031	0.016	0.031
	IPM	≤ 0.063 – 0.5	0.125	0.25
	PAPM	≤ 0.063 – 0.5	0.125	0.25
	DRPM	0.016 – 0.063	0.031	0.031
	CPFX	0.016 – > 64	0.125	64
	PIPC/TAZ	0.25 – > 64	2	4
	CST	0.25 – 2	0.5	1
	TOB	0.25 – 32	1	8
	AMK	1 – 16	2	4
K. pneumoniae (95)	Cefiderocol	0.002 – 0.5	0.031	0.125
	CFPM	0.016 – > 64	0.031	0.125
	CTRX	0.008 – > 64	0.063	0.25
	CAZ	0.063 – > 64	0.125	0.5
	MEPM	0.016 – 0.063	0.031	0.031
	IPM	0.125 – 1	0.5	0.5
	PAPM	0.125 – 0.5	0.25	0.5
	DRPM	0.031 – 0.125	0.063	0.063
	CPFX	0.008 – > 64	0.031	0.5
	PIPC/TAZ	0.125 – 32	2	8
	CST	0.25 – 8	0.5	1
	TOB	≤ 0.125 – 16	0.25	0.5
	AMK	0.5 – 2	1	2

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
K. oxytoca (69)	Cefiderocol	0.008 – 0.25	0.031	0.063
	CFPM	0.016 – > 64	0.031	0.25
	CTRX	0.016 – > 64	0.063	1
	CAZ	0.063 – 2	0.125	0.5
	MEPM	0.016 – 2	0.031	0.031
	IPM	0.125 – 2	0.25	0.5
	PAPM	0.125 – 4	0.25	0.25
	DRPM	0.016 – 2	0.031	0.063
	CPFX	0.008 – > 64	0.031	0.125
	PIPC/TAZ	0.5 – > 64	2	64
	CST	0.25 – 4	0.5	2
	TOB	0.25 – 16	0.5	1
	AMK	0.5 – 8	1	2
K. aerogenes (53)	Cefiderocol	0.008 – 0.5	0.063	0.25
	CFPM	0.016 – 16	0.031	0.5
	CTRX	0.031– > 64	0.125	32
	CAZ	0.063 – > 64	0.25	64
	MEPM	0.016 – 1	0.031	0.125
	IPM	0.25 – 4	1	2
	PAPM	0.125 – 4	1	1
	DRPM	0.031 – 1	0.063	0.125
	CPFX	0.016 – 0.5	0.031	0.063
	PIPC/TAZ	1 – > 64	4	64
	CST	0.25 – 1	0.5	1
	TOB	0.25 – 1	0.5	0.5
	AMK	0.5 – 4	2	2
Citrobacter spp. (69)	Cefiderocol	0.002 – 1	0.031	0.5
	CFPM	0.016 – > 64	0.031	1
	CTRX	0.063– > 64	0.25	64
	CAZ	0.125 – > 64	0.5	> 64
	MEPM	0.008 – 2	0.031	0.063
	IPM	0.125 – 4	0.5	1
	PAPM	≤ 0.063 – 4	0.25	0.5
	DRPM	0.016 – 2	0.031	0.063
	CPFX	≤ 0.004 – 16	0.063	1
	PIPC/TAZ	1 – > 64	2	32
	CST	0.25 – 1	0.5	1
	TOB	0.5 – 16	0.5	1
	AMK	1 – 16	2	2

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. cloacae (72)	Cefiderocol	0.031 – 2	0.125	0.5
	CFPM	0.016 – > 64	0.063	1
	CTRX	0.031– > 64	0.125	> 64
	CAZ	0.063 – > 64	0.5	64
	MEPM	0.016 – 8	0.031	0.125
	IPM	0.125 – 8	0.5	2
	PAPM	0.125 – 16	0.5	1
	DRPM	0.016 – 8	0.063	0.125
	CPFX	0.008 – 16	0.031	2
	PIPC/TAZ	1 – > 64	2	64
	CST	0.25 – > 32	0.5	> 32
	TOB	0.25 – 8	0.5	0.5
	AMK	0.5 – 4	1	2
S. marcescens (82)	Cefiderocol	0.016 – 1	0.063	0.125
	CFPM	0.031 – 2	0.063	0.125
	CTRX	0.063– 32	0.125	1
	CAZ	0.063 – 64	0.125	0.25
	MEPM	0.031 – 0.125	0.063	0.063
	IPM	0.25 – 2	1	1
	PAPM	0.25 – 1	0.5	0.5
	DRPM	0.063 – 0.25	0.125	0.125
	CPFX	0.031 – 8	0.063	2
	PIPC/TAZ	0.5 – 64	1	8
	CST	1 – > 32	> 32	> 32
	TOB	0.5 – 32	2	4
	AMK	1 – 16	2	4
M. morganii (52)	Cefiderocol	0.008 – 0.125	0.031	0.063
	CFPM	0.016 – 8	0.031	0.031
	CTRX	≤ 0.004 – > 64	0.016	0.063
	CAZ	0.063 – 2	0.125	0.5
	MEPM	0.016 – 0.25	0.063	0.125
	IPM	1 – 4	2	4
	PAPM	0.5 – 4	2	2
	DRPM	0.063 – 0.5	0.25	0.5
	CPFX	0.008 – 8	0.016	0.063
	PIPC/TAZ	0.125 – 1	0.25	0.5
	CST	> 32	> 32	> 32
	TOB	0.25 – 4	0.5	2
	AMK	1 – 8	2	4

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
P. vulgaris (group) (60)	Cefiderocol	0.004 – 0.063	0.016	0.031
	CFPM	0.016 – 2	0.063	0.125
	CTRX	≤ 0.004 – > 64	0.016	0.125
	CAZ	≤ 0.031 – 1	0.063	0.063
	MEPM	0.016 – 0.125	0.031	0.063
	IPM	0.25 – 4	2	2
	PAPM	0.25 – 2	1	2
	DRPM	0.063 – 0.5	0.125	0.25
	CPFX	0.016 – 0.25	0.031	0.063
	PIPC/TAZ	0.125 – 1	0.5	0.5
	CST	32 – > 32	> 32	> 32
	TOB	0.25 – 4	0.5	2
	AMK	0.5 – 8	2	4
P. mirabilis (82)	Cefiderocol	0.002 – 2	0.008	0.031
	CFPM	0.031 – > 64	0.063	4
	CTRX	≤ 0.004 – > 64	0.008	> 64
	CAZ	≤ 0.031 – 16	0.063	0.25
	MEPM	0.031 – 0.25	0.063	0.125
	IPM	0.5 – 4	2	2
	PAPM	0.5 – 4	2	2
	DRPM	0.125 – 1	0.25	0.5
	CPFX	0.016 – > 64	0.063	8
	PIPC/TAZ	0.125 – 2	0.25	0.5
	CST	0.5 – > 32	> 32	> 32
	TOB	0.25 – 8	1	2
	AMK	1 – 16	4	8
Providencia spp. (25)	Cefiderocol	0.004 – 1	0.016	0.031
	CFPM	0.008 – 0.5	0.016	0.063
	CTRX	≤ 0.004 – 0.125	≤ 0.004	0.031
	CAZ	≤ 0.031 – 1	0.063	0.5
	MEPM	0.031 – 0.25	0.063	0.125
	IPM	0.5 – 4	1	2
	PAPM	0.25 – 2	0.5	1
	DRPM	0.063 – 1	0.125	0.5
	CPFX	0.016 – 4	0.063	2
	PIPC/TAZ	0.25 – 16	0.5	2
	CST	> 32	> 32	> 32
	TOB	0.25 – 64	1	4
	AMK	0.5 – 32	2	4

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
P. aeruginosa (100)	Cefiderocol	0.002 – 2	0.063	0.25
	CFPM	0.25 – > 64	4	16
	CTRX	0.5 – > 64	32	> 64
	CAZ	0.25 – > 64	2	32
	MEPM	0.008 – 64	0.5	8
	IPM	0.25 – 32	1	32
	PAPM	0.25 – 64	8	32
	DRPM	≤ 0.063 – 64	0.25	8
	CPFX	≤ 0.063 – > 64	0.25	8
	PIPC/TAZ	0.125 – > 64	8	> 64
	CST	0.25 – 2	1	1
	TOB	≤ 0.125 – > 64	0.5	1
	AMK	0.5 – > 64	4	8
B. cepacia (14)	Cefiderocol	0.004 – 0.125	0.008	0.031
	CFPM	2 – 64	16	32
	CTRX	2 – > 64	32	64
	CAZ	1 – 16	4	8
	MEPM	0.5 – 8	2	4
	IPM	0.5 – 16	4	8
	PAPM	1 – 32	16	16
	DRPM	0.5 – 16	4	8
	CPFX	0.25 – > 64	2	4
	PIPC/TAZ	1 – 64	16	32
	CST	> 32	> 32	> 32
	TOB	16 – > 64	64	> 64
	AMK	16 – > 64	> 64	> 64
S. maltophilia (59)	Cefiderocol	0.008 – 1	0.063	0.125
	CFPM	2 – > 64	32	64
	CTRX	16 – > 64	> 64	> 64
	CAZ	1 – > 64	16	> 64
	MEPM	8 – > 64	> 64	> 64
	IPM	> 64	> 64	> 64
	PAPM	> 64	> 64	> 64
	DRPM	8 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	1 – 64	4	16
	PIPC/TAZ	16 – > 64	> 64	> 64
	CST	1 – > 32	32	> 32
	TOB	1 – > 64	32	> 64
	AMK	4 – > 64	> 64	> 64

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Acinetobacter spp. (75)	Cefiderocol	0.008 – 2	0.063	0.25
	CFPM	0.5 – > 64	2	16
	CTRX	0.25 – > 64	8	16
	CAZ	0.25 – > 64	4	8
	MEPM	≤ 0.004 – 64	0.25	1
	IPM	≤ 0.063 – 32	0.25	0.5
	PAPM	≤ 0.063 – 64	0.25	0.5
	DRPM	≤ 0.063 – 64	0.125	0.25
	CPFX	≤ 0.063 – > 64	0.25	0.5
	PIPC/TAZ	≤ 0.063 – > 64	≤ 0.063	16
	CST	0.5 – 32	1	2
	TOB	≤ 0.125 – > 64	0.5	1
	AMK	≤ 0.25 – > 64	2	4

AMK = amikacin; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; CST = colistin; CPFX = ciprofloxacin; CTRX = ceftriaxone; DRPM = doripenem; IPM = imipenem; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; PAPM = panipenem; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam; TOB = tobramycin
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.

2. 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2016 年国内薬剤感受性サーベイランス

国内の医療施設で収集された Enterobacterales やブドウ糖非発酵菌などの臨床分離グラム陰性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性を測定した (S-649266-EF-302-N 試験). セフィデロコルは，*K. aerogenes* 1 株 (MIC: 16 μg/mL) 及び *Citrobacter* spp. 1 株 (MIC: 8 μg/mL) を除く計 1119株に対して 4 μg/mL 以下の濃度で発育を阻止した. Enterobacterales に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 0.031～1 μg/mL であり，MEPM (MIC_{90}：0.031～0.25 μg/mL) や DRPM (MIC_{90}：0.063～0.5 μg/mL) に次ぎ，CAZ/AVI (MIC_{90}：0.063～1 μg/mL) に匹敵する強い抗菌活性であった (表 2.7.2-55). *P. aeruginosa*，*S. maltophilia*，*B. cepacia* 及び *Acinetobacter* spp.などのブドウ糖非発酵菌に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 0.125～0.25 μg/mL であり，試験した抗菌薬の中で最も強い抗菌活性を示した (表 2.7.2-55).

表 2.7.2-55 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2016 年国内薬剤感受性サーベイランス

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. coli (161)	Cefiderocol	0.004 – 4	0.063	0.5
	CAZ/AVI	≤ 0.004 – 0.5	0.125	0.25
	PIPC/TAZ	0.25 – > 64	2	8
	CTLZ/TAZ	0.063 – 16	0.25	0.5
	AMK	1 – 16	2	4
	TOB	0.5 – 64	1	8
	TGC	≤ 0.063 – 0.5	0.25	0.25
	CAZ	0.063 – > 64	0.25	8
	CFPM	0.016 – > 64	0.063	16
	CTRX	0.016 – > 64	0.063	> 64
	CPFX	0.008 – > 64	0.063	64
	MEPM	0.016 – 0.125	0.016	0.031
	IPM	0.063 – 0.5	0.125	0.25
	DRPM	0.016 – 0.063	0.031	0.063
	CST	0.25 – 4	1	1
K. pneumoniae (98)	Cefiderocol	0.004 – 4	0.031	0.25
	CAZ/AVI	0.016 – 1	0.125	0.25
	PIPC/TAZ	0.5 – > 64	2	8
	CTLZ/TAZ	0.063 – 4	0.25	0.5
	AMK	0.5 – 4	1	2
	TOB	0.125 – 16	0.5	0.5
	TGC	0.25 – 4	0.5	1
	CAZ	0.063 – > 64	0.25	1
	CFPM	0.016 – > 64	0.031	1
	CTRX	0.016 – > 64	0.063	32
	CPFX	0.016 – > 64	0.063	0.5
	MEPM	0.016 – 0.063	0.031	0.031
	IPM	0.063 – 1	0.25	0.5
	DRPM	0.031 – 0.25	0.063	0.125
	CST	0.25 – > 32	0.5	1

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
K. oxytoca (85)	Cefiderocol	0.004 – 2	0.031	0.063
	CAZ/AVI	0.031 – 1	0.125	0.25
	PIPC/TAZ	0.25 – > 64	1	8
	CTLZ/TAZ	0.063 – 4	0.125	0.25
	AMK	0.5 – > 64	1	2
	TOB	0.25 – > 64	0.5	1
	TGC	0.125 – 0.5	0.25	0.5
	CAZ	0.031 – > 64	0.125	0.5
	CFPM	0.016 – > 64	0.031	0.125
	CTRX	0.016 – > 64	0.063	0.5
	CPFX	0.008 – 16	0.031	0.125
	MEPM	0.016 – 0.25	0.031	0.031
	IPM	0.125 – 1	0.125	0.25
	DRPM	0.031 – 0.5	0.031	0.063
	CST	0.25 – 2	0.5	1
K. aerogenes (61)	Cefiderocol	0.016 – 16	0.063	0.25
	CAZ/AVI	≤ 0.004 – 2	0.125	0.5
	PIPC/TAZ	1 – > 64	2	64
	CTLZ/TAZ	0.125 – 16	0.25	2
	AMK	0.5 – 2	1	2
	TOB	0.25 – 0.5	0.25	0.5
	TGC	0.25 – 2	0.5	0.5
	CAZ	0.125 – > 64	0.5	64
	CFPM	0.031 – 64	0.063	0.5
	CTRX	0.031 – > 64	0.125	32
	CPFX	0.016 – 32	0.031	0.063
	MEPM	0.016 – 4	0.063	0.125
	IPM	0.25 – 2	1	2
	DRPM	0.031 – 4	0.063	0.125
	CST	0.25 – 4	0.5	1
Citrobacter spp. (72)	Cefiderocol	0.008 – 8	0.063	1
	CAZ/AVI	0.125 – 1	0.25	0.5
	PIPC/TAZ	1 – > 64	2	64
	CTLZ/TAZ	0.125 – 64	0.25	8
	AMK	1 – 32	2	2
	TOB	0.5 – 32	1	1
	TGC	0.125 – 1	0.25	0.5
	CAZ	0.25 – > 64	0.5	> 64
	CFPM	0.031 – > 64	0.063	2
	CTRX	0.063 – > 64	0.25	> 64
	CPFX	0.008 – 8	0.063	0.5
	MEPM	0.016 – 0.125	0.031	0.063
	IPM	0.125 – 2	1	2
	DRPM	0.016 – 0.25	0.031	0.125
	CST	0.25 – 1	0.5	1

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. cloacae (73)	Cefiderocol	0.031 – 4	0.25	1
	CAZ/AVI	0.063 – 2	0.25	1
	PIPC/TAZ	1– > 64	4	> 64
	CTLZ/TAZ	0.125 – 32	0.25	8
	AMK	0.5 – 2	1	1
	TOB	0.125 – 8	0.25	0.5
	TGC	0.25 – 16	0.5	1
	CAZ	0.125 – > 64	0.5	> 64
	CFPM	0.016 – > 64	0.063	4
	CTRX	0.031 – > 64	0.5	> 64
	CPFX	0.008 – 32	0.031	0.5
	MEPM	0.008 – 4	0.063	0.125
	IPM	0.125 – 4	0.5	1
	DRPM	0.016 – 4	0.063	0.125
	CST	0.25 – > 32	1	> 32
S. marcescens (88)	Cefiderocol	0.031 – 2	0.125	0.125
	CAZ/AVI	0.031 – 2	0.125	0.25
	PIPC/TAZ	0.25– > 64	1	4
	CTLZ/TAZ	0.125 – 16	0.5	1
	AMK	0.5 – 8	2	4
	TOB	0.5 – 16	2	4
	TGC	0.5 – 4	1	2
	CAZ	0.063 – 64	0.25	0.5
	CFPM	0.031 – > 64	0.063	0.125
	CTRX	0.063 – > 64	0.125	0.5
	CPFX	0.031 – 16	0.063	1
	MEPM	0.031 – 0.063	0.031	0.063
	IPM	0.125 – 2	0.5	1
	DRPM	0.063 – 0.25	0.063	0.25
	CST	1 – > 32	> 32	> 32
M. morganii (46)	Cefiderocol	0.031 – 0.5	0.063	0.063
	CAZ/AVI	0.031 – 0.5	0.063	0.063
	PIPC/TAZ	0.125 – > 64	0.25	0.5
	CTLZ/TAZ	0.125 – 32	0.25	0.25
	AMK	1 – 4	2	4
	TOB	0.25 – > 64	0.5	1
	TGC	1 – 4	2	4
	CAZ	0.063 – > 64	0.125	1
	CFPM	0.016 – > 64	0.031	0.063
	CTRX	0.008 – > 64	0.016	0.063
	CPFX	0.008 – > 64	0.016	0.125
	MEPM	0.063 – 0.25	0.125	0.25
	IPM	1 – 4	4	4
	DRPM	0.125 – 1	0.5	0.5
	CST	> 32	> 32	> 32

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
P. vulgaris (group) (56)	Cefiderocol	0.008 – 0.063	0.031	0.063
	CAZ/AVI	0.016 – 0.063	0.063	0.063
	PIPC/TAZ	≤ 0.063 – 1	0.25	0.5
	CTLZ/TAZ	0.25 – 1	0.5	0.5
	AMK	≤ 0.25 – 4	1	4
	TOB	0.125 – 2	0.5	1
	TGC	1 – 4	2	4
	CAZ	0.031 – 0.5	0.063	0.125
	CFPM	0.031 – 1	0.063	0.063
	CTRX	0.004 – > 64	0.031	0.063
	CPFX	0.016 – 4	0.031	0.063
	MEPM	0.016 – 0.25	0.063	0.063
	IPM	0.25 – 4	1	2
	DRPM	0.031 – 1	0.125	0.25
	CST	1 – > 32	> 32	> 32
P. mirabilis (76)	Cefiderocol	0.004 – 0.125	0.016	0.031
	CAZ/AVI	0.016 – 0.125	0.031	0.063
	PIPC/TAZ	≤ 0.063 – 1	0.25	0.5
	CTLZ/TAZ	0.125 – 1	0.25	0.25
	AMK	0.5 – 4	2	4
	TOB	0.25 – 4	0.5	1
	TGC	0.25 – 4	2	4
	CAZ	0.031 – 4	0.063	0.125
	CFPM	0.016 – > 64	0.063	4
	CTRX	≤ 0.002 – > 64	0.004	> 64
	CPFX	0.016 – > 64	0.031	4
	MEPM	0.031 – 0.125	0.063	0.063
	IPM	0.25 – 2	1	2
	DRPM	0.063 – 0.5	0.125	0.25
	CST	1 – > 32	> 32	> 32
Providencia spp. (25)	Cefiderocol	0.002 – 4	0.016	0.125
	CAZ/AVI	0.031 – 4	0.063	1
	PIPC/TAZ	0.25 – 8	0.5	4
	CTLZ/TAZ	0.063 – 8	0.125	1
	AMK	0.5 – 2	1	2
	TOB	0.25 – 4	0.5	2
	TGC	1 – 4	2	4
	CAZ	0.031 – 64	0.125	8
	CFPM	0.008 – 4	0.031	2
	CTRX	≤ 0.002 – 32	0.008	0.5
	CPFX	0.016 – 8	0.063	2
	MEPM	0.031 – 1	0.063	0.125
	IPM	0.5 – 2	1	2
	DRPM	0.063 – 1	0.125	0.25
	CST	> 32	> 32	> 32

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
P. aeruginosa (115)	Cefiderocol	0.002 – 4	0.063	0.25
	CAZ/AVI	0.25 – > 64	2	8
	PIPC/TAZ	0.25 – > 64	4	64
	CTLZ/TAZ	0.125 – > 64	0.5	2
	AMK	≤ 0.25 – > 64	4	8
	TOB	0.125 – > 64	0.5	1
	TGC	0.5 – 32	16	16
	CAZ	0.5 – > 64	2	32
	CFPM	0.5 – > 64	2	16
	CTRX	2 – > 64	32	> 64
	CPFX	≤ 0.031 – > 64	0.25	4
	MEPM	≤ 0.031 – > 64	0.5	16
	IPM	0.125 – > 64	1	32
	DRPM	0.063 – > 64	0.25	8
	CST	0.25 – 2	1	2
B. cepacia (15)	Cefiderocol	0.008 – 0.125	0.031	0.125
	CAZ/AVI	1 – 32	2	8
	PIPC/TAZ	2 – > 64	16	32
	CTLZ/TAZ	0.5 – 16	2	4
	AMK	2 – > 64	> 64	> 64
	TOB	2 – > 64	64	> 64
	TGC	1 – 16	1	16
	CAZ	2 – 64	4	16
	CFPM	16 – > 64	32	> 64
	CTRX	64 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	0.5 – 8	2	8
	MEPM	2 – 8	4	8
	IPM	2 – 16	4	8
	DRPM	4 – 16	8	8
	CST	> 32	> 32	> 32
S. maltophilia (59)	Cefiderocol	0.008 – 0.5	0.063	0.25
	CAZ/AVI	1 – > 64	16	> 64
	PIPC/TAZ	8 – > 64	> 64	> 64
	CTLZ/TAZ	0.5 – > 64	16	> 64
	AMK	4 – > 64	> 64	> 64
	TOB	2 – > 64	32	> 64
	TGC	0.25 – 8	0.5	4
	CAZ	1 – > 64	32	> 64
	CFPM	4 – > 64	64	> 64
	CTRX	32 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	0.5 – 64	2	32
	MEPM	8 – > 64	> 64	> 64
	IPM	64 – > 64	> 64	> 64
	DRPM	16 – > 64	> 64	> 64
	CST	1 – > 32	16	> 32

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Acinetobacter spp. (89)	Cefiderocol	0.008 – 0.5	0.063	0.25
	CAZ/AVI	0.125 – > 64	4	32
	PIPC/TAZ	≤ 0.063 – > 64	≤ 0.063	64
	CTLZ/TAZ	≤ 0.031 – > 64	0.063	8
	AMK	≤ 0.25 – 64	2	4
	TOB	≤ 0.063 – > 64	0.5	1
	TGC	≤ 0.063 – 2	0.25	1
	CAZ	1 – > 64	4	> 64
	CFPM	0.5 – > 64	2	16
	CTRX	1 – > 64	8	> 64
	CPFX	≤ 0.031 – > 64	0.25	16
	MEPM	≤ 0.031 – > 64	0.25	1
	IPM	≤ 0.063– > 64	0.25	1
	DRPM	≤ 0.031 – > 64	0.125	1
	CST	0.5 – 8	1	2

AMK = amikacin; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CST = colistin; CPFX = ciprofloxacin; CTRX = ceftriaxone; DRPM = doripenem; IPM = imipenem; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline; TOB = tobramycin.
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-302-N, Table 16-1, Table 16-2, Table 16-3, Table 16-4, Table 16-5, Table 16-6.

3. 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2018 年国内薬剤感受性サーベイランス

国内 17 医療施設で収集された Enterobacterales やブドウ糖非発酵菌などの臨床分離グラム陰性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性を測定した (S-649266-EF-404-N 試験)．セフィデロコルは 4 μg/mL 以下の濃度で試験した全株 (計 1125 株) の発育を阻止した．Enterobacterales に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 0.031～1 μg/mL であり，MEPM (MIC_{90}：0.031～0.125 μg/mL) や DRPM (MIC_{90}：0.031～0.5 μg/mL) に次ぎ，CAZ/AVI (MIC_{90}：0.063～0.5 μg/mL) に匹敵する強い抗菌活性であった(表 2.7.2-56)．*P. aeruginosa*，*S. maltophilia*，*B. cepacia* 及び *A. baumannii* などのブドウ糖非発酵菌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，測定した抗菌薬の中で最も強い抗菌活性を示した (表 2.7.2-56).

表 2.7.2-56 国内の医療施設で収集された臨床分離グラム陰性菌に対する in vitro 抗菌活性：2018 年国内薬剤感受性サーベイランス

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. coli (150)	Cefiderocol	0.008 – 4	0.063	0.5
	CAZ/AVI	0.031 – 0.5	0.125	0.25
	PIPC/TAZ	1 – > 64	2	4
	CTLZ/TAZ	0.063 – 8	0.25	0.5
	AMK	1 – 16	2	4
	TOB	0.5 – > 64	1	4
	TGC	≤ 0.063 – 0.5	0.125	0.25
	CAZ	0.063 – > 64	0.25	8
	CFPM	0.016 – > 64	0.063	32
	CTRX	0.016 – > 64	0.063	> 64
	CPFX	0.008 – > 64	0.125	64
	MEPM	0.016 – 0.063	0.016	0.031
	IPM	0.063 – 1	0.125	0.25
	DRPM	0.016 – 0.125	0.031	0.031
	CST	0.125 – 4	0.5	1

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
K. pneumoniae (96)	Cefiderocol	0.004 – 4	0.031	0.125
	CAZ/AVI	0.063 – 1	0.125	0.25
	PIPC/TAZ	1 – > 64	2	4
	CTLZ/TAZ	0.125 – 1	0.25	0.5
	AMK	0.5 – 8	1	2
	TOB	0.125 – 32	0.5	0.5
	TGC	0.25 – 4	0.5	1
	CAZ	0.125 – > 64	0.25	1
	CFPM	0.016 – 64	0.031	0.063
	CTRX	0.031 – > 64	0.063	0.125
	CPFX	0.031 – 1	0.063	0.25
	MEPM	0.016 – 0.125	0.031	0.031
	IPM	0.125 – 1	0.25	0.5
	DRPM	0.031 – 0.25	0.063	0.063
	CST	0.25 – 4	1	1
K. oxytoca (89)	Cefiderocol	0.008 – 2	0.063	0.125
	CAZ/AVI	0.031 – 1	0.125	0.5
	PIPC/TAZ	0.5 – > 64	2	> 64
	CTLZ/TAZ	0.125 – 16	0.125	1
	AMK	0.5 – 4	2	4
	TOB	0.25 – 2	0.5	1
	TGC	0.125 – 2	0.25	0.5
	CAZ	0.031 – 4	0.125	1
	CFPM	0.016 – 16	0.031	1
	CTRX	0.031 – > 64	0.063	32
	CPFX	0.008 – 32	0.031	0.5
	MEPM	0.016 – 0.063	0.031	0.031
	IPM	0.125 – 0.25	0.25	0.25
	DRPM	0.031 – 0.063	0.031	0.063
	CST	0.125 – 4	0.25	1
Citrobacter spp. (74)	Cefiderocol	0.008 – 4	0.063	1
	CAZ/AVI	0.063 – 1	0.25	0.5
	PIPC/TAZ	1 – > 64	4	> 64
	CTLZ/TAZ	0.125 – 32	0.25	4
	AMK	1 – 64	2	4
	TOB	0.5 – 64	1	2
	TGC	0.25 – 1	0.25	1
	CAZ	0.125 – > 64	0.5	> 64
	CFPM	0.031 – 64	0.063	2
	CTRX	0.063 – > 64	0.25	64
	CPFX	0.008 – > 64	0.063	1
	MEPM	0.016 – 0.125	0.031	0.063
	IPM	0.25 – 2	1	2
	DRPM	0.031 – 0.125	0.031	0.063
	CST	0.25 – 1	0.5	1

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. cloacae (70)	Cefiderocol	0.031 – 4	0.125	0.5
	CAZ/AVI	0.063 – 32	0.25	0.5
	PIPC/TAZ	1– > 64	2	32
	CTLZ/TAZ	0.125 – > 64	0.25	4
	AMK	0.5 – 2	1	2
	TOB	0.25 – 8	0.5	0.5
	TGC	0.25 – 8	0.5	0.5
	CAZ	0.125 – > 64	0.5	64
	CFPM	0.031 – > 64	0.063	0.25
	CTRX	0.063 – > 64	0.25	32
	CPFX	0.008 – 16	0.031	0.25
	MEPM	0.016 – 16	0.031	0.125
	IPM	0.125 – 2	0.5	1
	DRPM	0.016 – 8	0.063	0.125
	CST	0.25 – > 32	0.5	> 32
K. aerogenes (59)	Cefiderocol	0.016 – 2	0.063	1
	CAZ/AVI	0.063 – 2	0.125	0.5
	PIPC/TAZ	1 – > 64	2	64
	CTLZ/TAZ	0.125 – 16	0.25	4
	AMK	1 – 4	2	2
	TOB	0.25 – 1	0.5	1
	TGC	0.25 – 8	0.5	1
	CAZ	0.125 – > 64	0.25	32
	CFPM	0.031 – 8	0.031	0.25
	CTRX	0.031 – > 64	0.125	32
	CPFX	0.016 – 8	0.031	0.125
	MEPM	0.016 – 1	0.031	0.125
	IPM	0.25 – 2	1	2
	DRPM	0.031 – 1	0.063	0.125
	CST	0.25 – 1	0.5	1
S. marcescens (87)	Cefiderocol	0.031 – 1	0.063	0.125
	CAZ/AVI	0.063 – 16	0.125	0.25
	PIPC/TAZ	0.25– > 64	1	2
	CTLZ/TAZ	0.125 – 16	0.25	0.5
	AMK	1 – 16	2	4
	TOB	0.5 – 32	2	4
	TGC	0.5 – 2	1	1
	CAZ	0.063 – 16	0.125	0.5
	CFPM	0.031 – 8	0.063	0.063
	CTRX	0.063 – > 64	0.125	0.5
	CPFX	0.031 – 16	0.063	0.5
	MEPM	0.031 – 16	0.031	0.063
	IPM	0.25 – 4	0.5	1
	DRPM	0.063 – 16	0.063	0.125
	CST	1 – > 32	> 32	> 32

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
M. morganii (54)	Cefiderocol	0.016 – 0.25	0.031	0.063
	CAZ/AVI	0.031 – 0.5	0.063	0.063
	PIPC/TAZ	0.125 – 64	0.25	0.5
	CTLZ/TAZ	0.125 – 32	0.25	0.25
	AMK	1 – 4	2	4
	TOB	0.25 – 2	0.5	1
	TGC	1 – 4	2	2
	CAZ	0.063 – > 64	0.063	1
	CFPM	0.016 – 0.5	0.031	0.063
	CTRX	0.008 – 32	0.016	0.063
	CPFX	0.016 – 32	0.016	0.063
	MEPM	0.063 – 0.25	0.063	0.125
	IPM	1 – 4	2	4
	DRPM	0.125 – 1	0.25	0.5
	CST	> 32	> 32	> 32
P. vulgaris (group) (63)	Cefiderocol	0.004 – 0.063	0.031	0.031
	CAZ/AVI	0.031 – 0.063	0.063	0.063
	PIPC/TAZ	≤ 0.063 – 0.5	0.125	0.25
	CTLZ/TAZ	0.25 – 0.5	0.5	0.5
	AMK	0.5 – 4	2	4
	TOB	0.25 – 4	0.5	1
	TGC	1 – 4	1	2
	CAZ	0.031 – 32	0.063	0.063
	CFPM	0.031 – 1	0.063	0.063
	CTRX	0.004 – > 64	0.016	0.031
	CPFX	0.016 – 4	0.031	0.063
	MEPM	0.031 – 0.25	0.063	0.063
	IPM	0.25 – 4	1	2
	DRPM	0.031 – 0.5	0.125	0.25
	CST	4 – > 32	> 32	> 32
P. mirabilis (85)	Cefiderocol	0.004 – 0.125	0.016	0.063
	CAZ/AVI	0.031 – > 64	0.031	0.063
	PIPC/TAZ	0.125 – 64	0.25	0.25
	CTLZ/TAZ	0.125 – > 64	0.25	0.5
	AMK	1 – 8	2	4
	TOB	0.25 – 8	0.5	2
	TGC	0.125 – 4	2	2
	CAZ	0.031 – > 64	0.063	0.125
	CFPM	0.031 – > 64	0.063	4
	CTRX	0.004 – > 64	0.004	16
	CPFX	0.016 – > 64	0.031	4
	MEPM	0.031 – 16	0.063	0.063
	IPM	0.25 – 64	1	2
	DRPM	0.063 – 32	0.125	0.25
	CST	> 32	> 32	> 32

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Providencia spp. (36)	Cefiderocol	0.004 – 0.5	0.016	0.063
	CAZ/AVI	0.031 – 8	0.063	0.125
	PIPC/TAZ	≤ 0.063 – 32	0.25	2
	CTLZ/TAZ	0.063 – 16	0.125	0.25
	AMK	0.5 – 2	1	2
	TOB	0.25 – 4	0.5	2
	TGC	1 – 4	2	2
	CAZ	0.031 – > 64	0.063	0.25
	CFPM	0.008 – 4	0.016	0.063
	CTRX	≤ 0.002 – 32	0.004	0.063
	CPFX	0.016 – 64	0.063	4
	MEPM	0.031 – 0.25	0.063	0.125
	IPM	0.5 – 2	1	2
	DRPM	0.063 – 0.5	0.125	0.25
	CST	> 32	> 32	> 32
P. aeruginosa (106)	Cefiderocol	0.002 – 1	0.063	0.125
	CAZ/AVI	0.5 – > 64	2	8
	PIPC/TAZ	0.25 – > 64	8	> 64
	CTLZ/TAZ	0.25 – > 64	0.5	2
	AMK	0.5 – > 64	4	8
	TOB	0.125 – > 64	1	1
	TGC	0.5 – 32	16	32
	CAZ	0.5 – > 64	4	32
	CFPM	≤ 0.25 – > 64	4	16
	CTRX	1 – > 64	64	> 64
	CPFX	≤ 0.031 – > 64	0.25	8
	MEPM	≤ 0.031 – 64	0.5	16
	IPM	0.25 – 32	1	16
	DRPM	0.063 – 64	0.25	8
	CST	0.25 – 2	1	1
B. cepacia (13)	Cefiderocol	0.008 – 0.125	0.031	0.125
	CAZ/AVI	1 – 8	2	8
	PIPC/TAZ	2 – 64	8	32
	CTLZ/TAZ	0.5 – 4	1	4
	AMK	32 – > 64	> 64	> 64
	TOB	16 – > 64	64	> 64
	TGC	0.5 – 16	2	16
	CAZ	1 – 16	4	16
	CFPM	2 – > 64	32	> 64
	CTRX	2 – > 64	64	> 64
	CPFX	0.5 – > 64	1	> 64
	MEPM	2 – 8	4	8
	IPM	2 – 8	4	8
	DRPM	4 – 16	4	8
	CST	> 32	> 32	> 32

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
S. maltophilia (61)	Cefiderocol	0.008 – 0.25	0.031	0.125
	CAZ/AVI	1 – > 64	8	64
	PIPC/TAZ	8 – > 64	> 64	> 64
	CTLZ/TAZ	0.5 – > 64	8	32
	AMK	4 – > 64	64	> 64
	TOB	1 – > 64	16	> 64
	TGC	0.25 – 4	1	2
	CAZ	1 – > 64	16	64
	CFPM	4 – > 64	32	> 64
	CTRX	64 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	0.5 – 32	1	8
	MEPM	32 – > 64	> 64	> 64
	IPM	64 – > 64	> 64	> 64
	DRPM	64 – > 64	> 64	> 64
	CST	0.25 – > 32	8	32
Acinetobacter spp. (82)	Cefiderocol	0.008 – 0.5	0.063	0.125
	CAZ/AVI	1 – > 64	4	16
	PIPC/TAZ	≤ 0.063 – > 64	≤ 0.063	16
	CTLZ/TAZ	≤ 0.031 – > 64	≤ 0.031	1
	AMK	≤ 0.25 – 32	2	2
	TOB	≤ 0.063 – 8	0.5	1
	TGC	0.125 – 2	0.25	0.5
	CAZ	1 – > 64	4	16
	CFPM	0.5 – > 64	2	4
	CTRX	4 – > 64	8	32
	CPFX	0.063 – 64	0.25	2
	MEPM	0.063 – 32	0.25	1
	IPM	≤ 0.063– 32	0.25	0.5
	DRPM	≤ 0.031 – 32	0.125	0.5
	CST	0.25 – 2	1	2

AMK = amikacin; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CST = colistin; CPFX = ciprofloxacin; CTRX = ceftriaxone; DRPM = doripenem; IPM = imipenem; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline; TOB = tobramycin.
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-404-N, Table 16-1, Table 16-2, Table 16-3, Table 16-4, Table 16-5, Table 16-6.

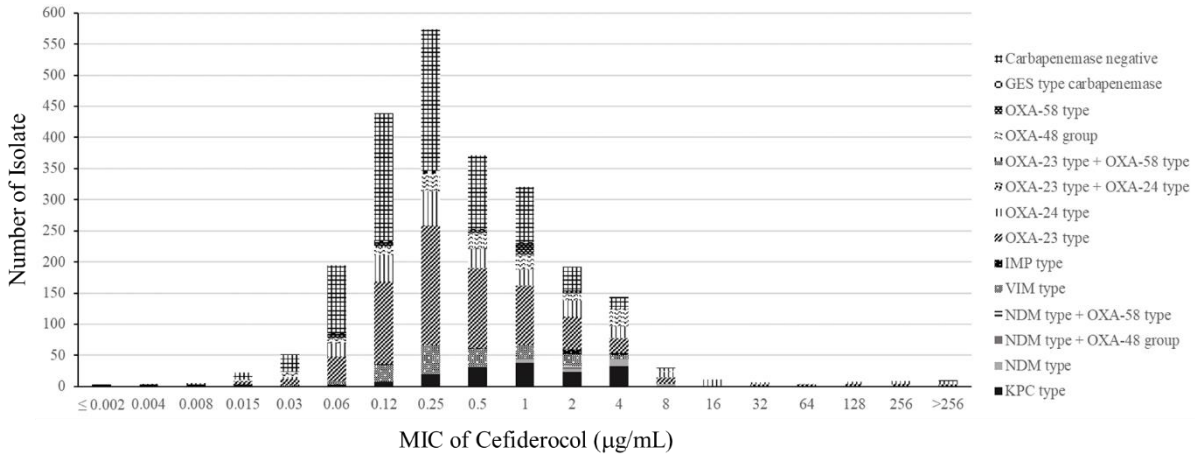
2.7.2.4.3.4 臨床分離グラム陰性菌の分子生物学的性状解析

評価資料 4.2.1.1-24

SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-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，CarbNS (MEPM 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 (S-649266-EB-385-N 試験)．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 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．カルバペネマーゼ産生株の 96%以上の株がセフィデロコルの MIC≤4 μg/mL を示した．セフィデロコルの MIC 分布を図 2.7.2-45 から図 2.7.2-48 に示す．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に関わらずセフィデロコルの MIC≤4 μg/mL を示した (図 2.7.2-46)．*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に関わらずセフィデロコルの MIC≤4 μg/mL を示した (図 2.7.2-47)．*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に関わらずセフィデロコルの MIC は ≤4 μg/mL を示し (図 2.7.2-48)，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．これらの結果は，カルバペネマーゼの産生に関わらず，セフィデロコルがカルバペネム非感性のグラム陰性細菌に活性を示すことを示唆している．

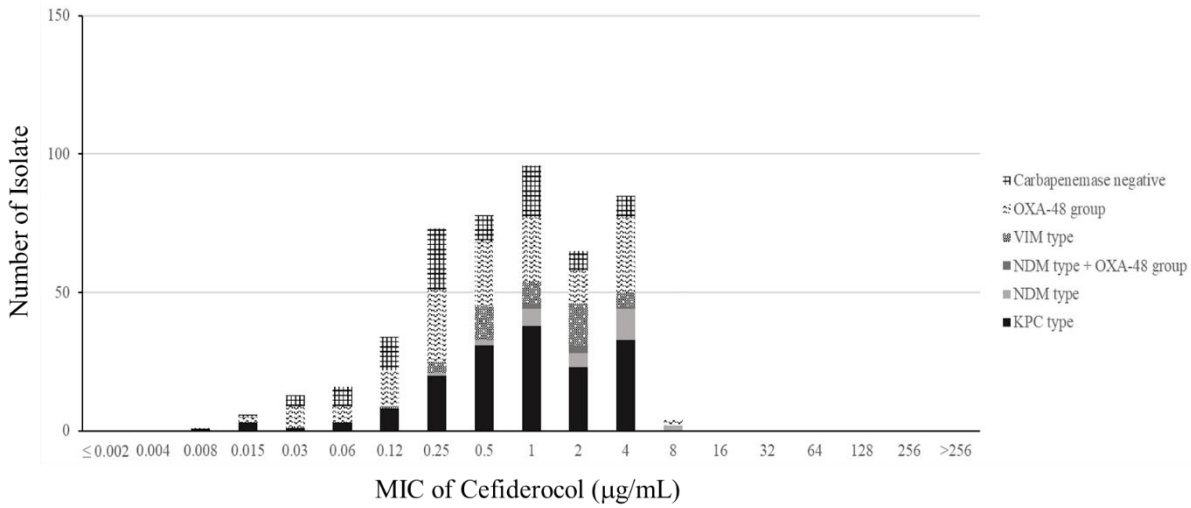
一方で，PER/Vietnamese extended-spectrum β-lactamase (VEB) タイプの β-ラクタマーゼ遺伝子を保有している多くの *Acinetobacter* spp.株は，セフィデロコルに対して高い MIC を示し，MIC_{90} は > 256 μg/mL であった (表 2.7.2-58)．OXA-23 又は OXA-24/40 産生 *Acinetobacter* spp.分離株に対するセフィデロコルの MIC_{90} は，PER/VEB タイプの β-ラクタマーゼを共産生していない場合は 2 μg/mL であったが，共産生している場合は > 256 μg/mL であった (表 2.7.2-57)．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．一方で，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．

図 2.7.2-45 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネム非感性株に対するセフィデロコルの MIC 分布 (N = 2401)



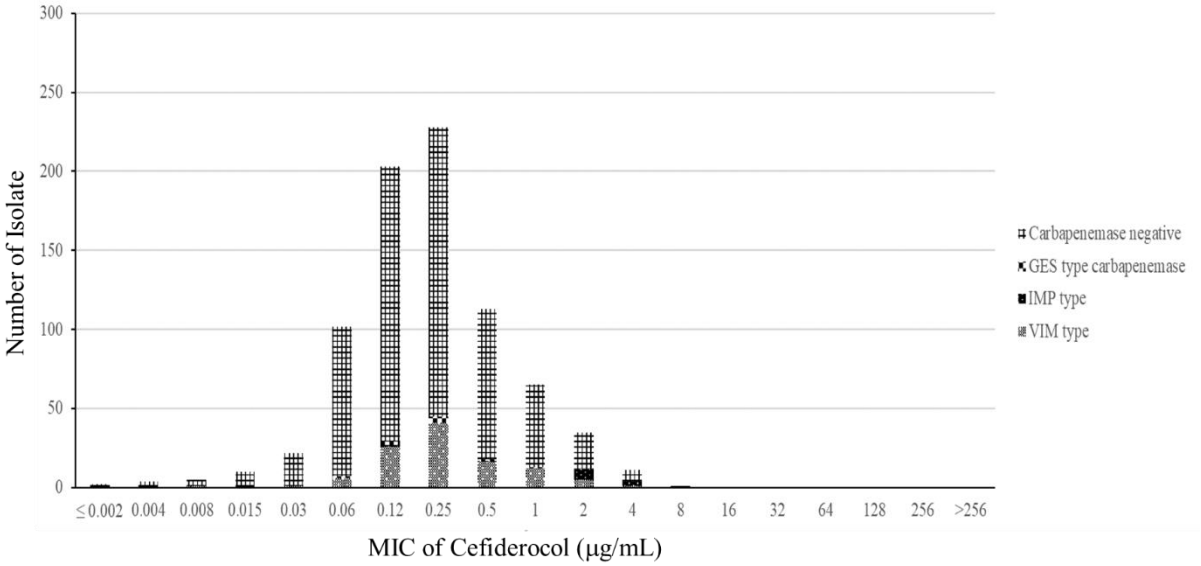
GES = Guiana extended-spectrum β-lactamase; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
出典: S-649266-EB-385-N, Figure 9.

図 2.7.2-46 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネム非感性 Enterobacterales 臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC 分布 (N = 471)



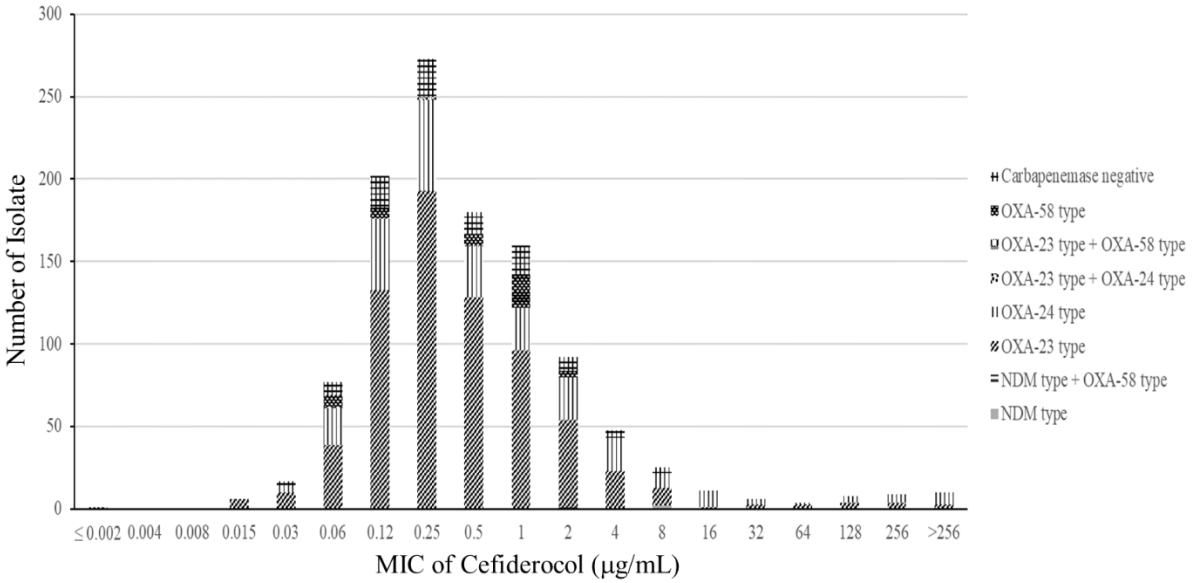
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
出典: S-649266-EB-385-N, Figure 10.

図 2.7.2-47 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネム非感性 *P. aeruginosa* 臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC 分布 (N = 801)



GES = Guiana extended-spectrum β-lactamase; IMP = imipenemase; MIC = minimum inhibitory concentration; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
出典: S-649266-EB-385-N, Figure 11.

図 2.7.2-48 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネム非感性 *Acinetobacter* spp. 臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC 分布 (N = 1129)



MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase;
出典: S-649266-EB-385-N, Figure 12.

表 2.7.2-57 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集されたカルバペネマーゼ産生カルバペネム非感性株に対する in vitro 抗菌活性

Category	Antimicrobial Agents	N	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC_{50}	MIC_{90}
VIM type positive Enterobacterales [a,b]	Cefiderocol	45	0.12	-	4	1	4
	CFPM	45	0.25	-	> 64	> 64	> 64
	CAZ/AVI	45	8	-	> 64	> 64	> 64
	CTLZ/TAZ	45	32	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	45	2	-	> 64	8	64
	CPFX	45	≤ 0.12	-	> 8	> 8	> 8
	CST [i]	38	≤ 0.25	-	> 8	0.5	8
NDM type positive Enterobacterales [a, c]	Cefiderocol	33	0.25	-	8	2	4
	CFPM	33	32	-	> 64	> 64	> 64
	CAZ/AVI	33	1	-	> 64	> 64	> 64
	CTLZ/TAZ	33	>64	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	33	4	-	> 64	64	> 64
	CPFX	33	2	-	> 8	> 8	> 8
	CST [i]	33	≤ 0.25	-	> 8	0.5	2
MBL negative, KPC type positive Enterobacterales [a]	Cefiderocol	160	0.015	-	4	1	4
	CFPM	160	0.5	-	> 64	> 64	> 64
	CAZ/AVI	160	0.25	-	> 64	1	4
	CTLZ/TAZ	160	2	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	160	2	-	> 64	32	> 64
	CPFX	160	≤ 0.12	-	> 8	> 8	> 8
	CST [i]	155	≤ 0.25	-	> 8	0.5	> 8
MBL negative, OXA-48-group positive Enterobacterales [a]	Cefiderocol	143	0.015	-	8	0.5	4
	CFPM	143	0.12	-	> 64	> 64	> 64
	CAZ/AVI	143	0.12	-	> 64	1	2
	CTLZ/TAZ	143	0.5	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	143	2	-	> 64	8	64
	CPFX	143	≤ 0.12	-	> 8	> 8	> 8
	CST [i]	132	≤ 0.25	-	> 8	1	> 8
MBL positive *P. aeruginosa* [d]	Cefiderocol	121	0.008	-	4	0.25	2
	CFPM	121	8	-	> 64	32	> 64
	CAZ/AVI	121	2	-	> 64	64	> 64
	CTLZ/TAZ	121	0.5	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	121	4	-	> 64	> 64	> 64
	CPFX	121	0.25	-	> 8	> 8	> 8
	CST	121	≤ 0.25	-	4	1	2

Category	Antimicrobial Agents	N	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC_{50}	MIC_{90}
IMP type positive *P. aeruginosa*	Cefiderocol	12	0.12	-	4	2	4
	CFPM	12	> 64	-	> 64	> 64	> 64
	CAZ/AVI	12	> 64	-	> 64	> 64	> 64
	CTLZ/TAZ	12	> 64	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	12	8	-	> 64	> 64	> 64
	CPFX	12	> 8	-	> 8	> 8	> 8
	CST	12	1	-	2	1	1
VIM type positive *P. aeruginosa* with PER/VEB type β-lactamase	Cefiderocol	1		1		NA [j]	NA [j]
	CFPM	1		> 64		NA [j]	NA [j]
	CAZ/AVI	1		32		NA [j]	NA [j]
	CTLZ/TAZ	1		> 64		NA [j]	NA [j]
	MEPM	1		64		NA [j]	NA [j]
	CPFX	1		> 8		NA [j]	NA [j]
	CST	1		≤ 0.25		NA [j]	NA [j]
VIM type positive *P. aeruginosa* without PER/VEB type β-lactamase	Cefiderocol	108	0.008	-	4	0.25	1
	CFPM	108	8	-	> 64	32	> 64
	CAZ/AVI	108	2	-	> 64	32	> 64
	CTLZ/TAZ	108	0.5	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	108	4	-	> 64	> 64	> 64
	CPFX	108	0.25	-	> 8	> 8	> 8
	CST	108	≤ 0.25	-	4	1	2
NDM type positive *Acinetobacter* spp. [e]	Cefiderocol	3	2	-	8	NA [j]	NA [j]
	CFPM	3		> 64		NA [j]	NA [j]
	CAZ/AVI	3		> 64		NA [j]	NA [j]
	CTLZ/TAZ	3		> 64		NA [j]	NA [j]
	MEPM	3	64	-	> 64	NA [j]	NA [j]
	CPFX	3		> 8		NA [j]	NA [j]
	CST	3		0.5		NA [j]	NA [j]
OXA-23 type positive *Acinetobacter* spp. with PER/VEB type β-lactamase	Cefiderocol	18	1	-	> 256	32	> 256
	CFPM	18	4	-	> 64	> 64	> 64
	CAZ/AVI	18	4	-	> 64	64	> 64
	CTLZ/TAZ	18	16	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	18	16	-	> 64	64	> 64
	CPFX	18	> 8	-	> 8	> 8	> 8
	CST	18	≤ 0.25	-	2	0.5	1
OXA-23 type positive *Acinetobacter* spp. without PER/VEB type β-lactamase [f]	Cefiderocol	697	≤ 0.002	-	> 256	0.25	2
	CFPM	697	0.12	-	> 64	64	> 64
	CAZ/AVI	697	1	-	> 64	64	> 64
	CTLZ/TAZ	697	1	-	> 64	32	> 64
	MEPM	697	4	-	> 64	64	> 64
	CPFX	697	8	-	> 8	> 8	> 8
	CST	697	≤ 0.25	-	> 8	1	> 8

Category	Antimicrobial Agents	N	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC_{50}	MIC_{90}
OXA-24/40 type positive *Acinetobacter* spp. with PER/VEB type β-lactamase	Cefiderocol	40	0.12	-	> 256	16	> 256
	CFPM	40	32	-	> 64	> 64	> 64
	CAZ/AVI	40	8	-	> 64	32	64
	CTLZ/TAZ	40	16	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	40	32	-	> 64	64	> 64
	CPFX	40	> 8	-	> 8	> 8	> 8
	CST	40	0.5	-	1	1	1
OXA-24/40 type positive *Acinetobacter* spp. without PER/VEB type β-lactamase [g]	Cefiderocol	223	0.03	-	8	0.25	2
	CFPM	223	1	-	> 64	32	> 64
	CAZ/AVI	223	4	-	> 64	32	> 64
	CTLZ/TAZ	223	0.5	-	> 64	16	> 64
	MEPM	223	4	-	> 64	> 64	> 64
	CPFX	223	0.25	-	> 8	> 8	> 8
	CST	223	≤ 0.25	-	> 8	0.5	1
OXA-58 type positive *Acinetobacter* spp. [h]	Cefiderocol	49	0.06	-	4	1	2
	CFPM	49	4	-	> 64	32	64
	CAZ/AVI	49	8	-	> 64	> 64	> 64
	CTLZ/TAZ	49	2	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	49	8	-	> 64	8	32
	CPFX	49	> 8	-	> 8	> 8	> 8
	CST	49	≤ 0.25	-	> 8	1	> 8

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CST = colistin; CPFX = ciprofloxacin; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL= metallo-β-lactamase; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; PER = *Pseudomonas* extended resistant enzyme; TAZ = tazobactam; VEB = Vietnamese extended-spectrum β-lactamase; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase

a Enterobacterales consists of *C. freundii, C. koseri, C. sedlakii, E. asburiae, E. cloacae, E. coli, K. aerogenes*, *K. oxytoca, K. pneumoniae, K. variicola,* and *S. marcescens*.

b VIM positive Enterobacterales did not include isolates having KPC type β-lactamase.

c NDM positive Enterobacterales included 6 isolates having both NDM type and OXA-48-group β-lactamases.

d MBL positive *P. aeruginosa* include isolates having IMP type or VIM type β-lactamases.

e NDM type positive *Acinetobacter* spp. included 1 isolate having OXA-58 type-β-lactamase.

f OXA-23 type positive *Acinetobacter* spp. included 1 isolate having OXA-24/40 type and 3 isolates having OXA-58 type β-lactamases.

g OXA-24/40 type positive *Acinetobacter* spp. included 1 isolate having OXA-23 type β-lactamase.

h OXA-58 type positive *Acinetobacter* spp. included 3 isolates having OXA-23 type β-lactamase and 1 isolate having NDM type β-lactamase.

i Colistin intrinsic resistant species such as *S. marcescens* were removed from analysis.

j Not applicable.

Abbreviated species name: *C. freundii = Citrobacter freundii, C. koseri = Citrobacter koseri, C. sedlakii = Citrobacter sedlakii, E. asburiae = Enterobacter asburiae, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, K. aerogenes = Klebsiella aerogenes*, *K. oxytoca= Klebsiella oxytoca, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, K. variicola = Klebsiella variicola, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa,* and *S. marcescens = Serratia marcescens.*

出典: S-649266-EB-385-N, Table 17.

表 2.7.2-58 PER/VEB タイプ陽性のカルバペネム非感性 *Acinetobacter* spp. 株に対する MIC_{50} 及び MIC_{90}

Category	Antimicrobial Agents	N	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC_{50}	MIC_{90}
PER/VEB type positive carbapenem non-susceptible *Acinetobacter* spp. including 58 carbapenemase-producing strains [a]	Cefiderocol	61	0.12	-	> 256	16	> 256
	CFPM	61	4	-	> 64	> 64	> 64
	CAZ/AVI	61	2	-	> 64	32	64
	CTLZ/TAZ	61	16	-	> 64	> 64	> 64
	MEPM	61	4	-	> 64	64	> 64
	CPFX	61	> 8	-	> 8	> 8	> 8
	CST	61	≤ 0.25	-	2	1	1

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CST = colistin; CPFX = ciprofloxacin; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration;
$MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; PER = *Pseudomonas* extended resistant enzyme; TAZ = tazobactam; VEB = Vietnamese extended-spectrum β-lactamase
a PER/VEB type positive *Acinetobacter* spp. included 56 isolates having PER-1 β-lactamase, one isolate having PER-7 β-lactamase, and 4 isolates having VEB-9 β-lactamase.
出典: S-649266-EB-385-N, Table 18.

2.7.2.4.3.5 外部施設におけるセフィデロコルの MIC 測定

参考資料 4.2.1.1-25～4.2.1.1-28，4.2.1.1-65，4.2.1.1-66，4.2.1.1-68，4.2.1.1-69

計 9 施設において収集された各種薬剤耐性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性を測定した. 対照薬として MEPM，CAZ，CFPM，CAZ/AVI，CTLZ/TAZ，アズトレオナム (AZT)，AMK，CPFX, CST, TGC あるいは ST を用い, Iaso Hospital, University of Fribourg, [redacted], University of Texas M.D. Anderson Cancer Center，Louis Stokes Cleveland VA Medical Center，Antibacterial Resistance Leadership Group，Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación de Sevilla，Public Health England 及び Antiinfectives Intelligence GmbH で収集された種々の薬剤耐性菌に対するセフィデロコルの MIC を測定した. 結果を以下に示す (表 2.7.2-59, 表 2.7.2-60, 表 2.7.2-61, 表 2.7.2-62, 表 2.7.2-63, 表 2.7.2-64, 表 2.7.2-65, 表 2.7.2-66, 表 2.7.2-67, 表 2.7.2-68，表 2.7.2-69，表 2.7.2-70，表 2.7.2-71，表 2.7.2-72，及び表 2.7.2-73).

(1) Iaso Hospital で収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性

ギリシャの 18 病院の集中治療室 (ICU) 施設から収集した計 471 株 (MEPM 耐性株 445 株及び MEPM 中等度耐性株 26 株) に対するセフィデロコルの抗菌活性を評価した. 評価した 471株の内訳は，Enterobacterales 282 株 (*K. pneumoniae* 244 株，*E. cloacae* 14 株，*P. stuartii* 11 株，*E. coli* 7 株，*P. mirabilis* 4 株，*K. oxytoca* 1 株及び *S. marcescens* 1 株) 及びブドウ糖非発酵グラム陰性菌 189 株 (*A. baumannii* 107 株及び *P. aeruginosa* 82 株) であり，471 株中 154 株は CST 耐性であった．セフィデロコルは，*A. baumannii*，*P. aeruginosa*，*K. pneumoniae*，*E. cloacae* 及び *P. stuartii* に対して, MIC_{90} がそれぞれ, 0.5, 0.5, 1, 1 及び 0.5 μg/mL と良好な抗菌活性を示した (表 2.7.2-59). いずれの試験菌種に対しても，セフィデロコルは 4 μg/mL 以下で増殖を阻止し，試験した 11 薬

剤の中で最も小さい MIC_{90} を示した．さらに，CST，AMK あるいは TGC に耐性を示す菌株に対しても，セフィデロコルの MIC 上昇は観察されなかった (表 2.7.2-60) (S-649266-EF-221-R 試験).

表 2.7.2-59 Iaso Hospital においてギリシャ 18 病院の入院患者から収集されたカルバペネム耐性グラム陰性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
A. baumannii (107)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 2	0.06	0.5
	CFPM	8 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	0.25 – > 64	32	64
	CTLZ/TAZ	2 – > 64	32	> 64
	MEPM	8 – > 64	64	> 64
	CAZ	8 – > 64	> 64	> 64
	AZT	8 – > 32	> 32	> 32
	AMK	8 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	1	8
	TGC	≤ 0.25 – 4	1	2
P. aeruginosa (82)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 1	0.12	0.5
	CFPM	1 – > 16	16	> 16
	CAZ/AVI	1 – > 64	16	> 64
	CTLZ/TAZ	0.5 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	4 – > 64	32	> 64
	CAZ	4 – > 64	32	> 64
	AZT	≤ 0.5 – > 32	16	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	64	> 64
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	≤ 0.5	1
	TGC	≤ 0.25 – > 4	> 4	> 4
K. pneumoniae (244)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 4	0.5	1
	CFPM	1 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	0.12 – > 64	1	> 64
	CTLZ/TAZ	1 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	2 – > 64	32	> 64
	CAZ	0.5 – > 64	> 64	> 64
	AZT	≤ 0.5 – > 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	16	> 64
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	≤ 0.5	> 8
	TGC	≤ 0.25 – 4	0.5	2

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. cloacae (14)	Cefiderocol	0.06 – 4	0.5	1
	CFPM	16 – > 16	16	> 16
	CAZ/AVI	64 – > 64	64	> 64
	CTLZ/TAZ	8 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	2 – 32	4	8
	CAZ	> 64 [a]	> 64	> 64
	AZT	≤ 0.5 – 32	1	32
	AMK	≤ 4 – 8	≤ 4	8
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 [b]	≤ 0.5	≤ 0.5
	TGC	≤ 0.25 – 1	0.5	1
P. stuartii (11)	Cefiderocol	0.06 – 0.5	0.25	0.5
	CFPM	16 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	8 – > 64	64	> 64
	CTLZ/TAZ	64 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	2 – > 64	32	> 64
	CAZ	> 64 [a]	> 64	> 64
	AZT	16 – > 32	> 32	> 32
	AMK	64 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	2 – > 4	> 4	> 4
	CST	> 8 [c]	> 8	> 8
	TGC	2 – > 4	4	> 4

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane;
CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; CST = colistin; MEPM = meropenem;
MIC = minimum inhibitory concentration;
$MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline

a MIC against all isolates was > 64 μg/mL.

b MIC against all isolates was ≤ 0.5 μg/mL.

c MIC against all isolates was > 8 μg/mL.

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. cloacae = Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, P. stuartii = Providencia stuartii.*

出典: S-649266-EF-221-R, Table 2.

表 2.7.2-60 Iaso Hospital においてギリシャ 18 病院の入院患者から収集された薬剤耐性株及び感性株におけるセフィデロコルの抗菌活性比較

Species	Strains (Number of Isolates)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
A. baumannii	CST-resistant strains (45)	0.06	0.5
	CST-susceptible strains (62)	0.06	0.5
	AMK-resistant/intermediate strains (100)	0.06	0.5
	AMK-susceptible strains (7)	0.06	0.25
K. pneumoniae	CST-resistant strains (91)	1	1
	CST-susceptible strains (153)	0.5	1
	TGC-resistant/intermediate strains (24)	0.5	1
	TGC-susceptible strains (217)	0.5	1
	AMK-resistant/intermediate strains (94)	1	2
	AMK-susceptible strains (150)	0.5	1
	VIM-producers (12)	1	1
	KPC-producers (13)	0.5	1
P. aeruginosa	AMK-resistant/intermediate strains (49)	0.12	0.5
	AMK-susceptible strains (33)	0.06	0.25

AMK = amikacin; CST = colistin; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; TGC = tigecycline;
VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EF-221-R, Table 4.

(2) University of Fribourg で収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性

2000～2016 年に世界中の病院から収集された分子性状が明らかなグラム陰性菌を用いてセフィデロコルの抗菌活性を評価した (S-649266-EF-243-R 試験). 種々のカルバペネマーゼや ESBL 遺伝子を保有する合計 753 株 (*E. coli* 164 株, *K. pneumoniae* 298 株, *Enterobacter* spp. 159株, *P. aeruginosa* 45 株及び *A. baumannii* 87 株) を使用した (表 2.7.2-61). また，プラスミド性コリスチン耐性因子である mobilized colistin resistance-1 (MCR-1) 産生 15 株を含む CST 耐性株 74 株も含まれていた.

評価した全ての菌株に対するセフィデロコルの MIC_{90} は 2 μg/mL であった. 一方，TGC 以外の対照薬の MIC_{90} はいずれも> 4 μg/mL であった. 753 株中 24 株のみセフィデロコルの MIC が ≥8 μg/mL であった. KPC，OXA-48-like 及び MBL (NDM，IMP 及び VIM) を産生する Enterobacterales に対するセフィデロコルの MIC_{90} 値はそれぞれ 2，2 及び 4 μg/mL であった. セフィデロコルは，カルバペネマーゼ産生 *P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対して，MIC_{90} がそれぞれ 2 及び 4 μg/mL と良好な抗菌活性を示した.

上述のように，セフィデロコルは，ある特定のサブグループ内の菌種に対して同程度の活性を示す CST や TGC を除いて，評価した他の薬剤に比べて活性が強かった.

また，CST 耐性 Enterobacterales に対して，セフィデロコルは MIC_{90} が 1 μg/mL の良好な抗菌活性を示した (表 2.7.2-62).

表 2.7.2-61 University of Fribourg において世界中から収集されたカルバペネム耐性グラム陰性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性

Species (Number of Isolates)	**Test Compound**	**MIC_{50} (μg/mL)**	**MIC_{90} (μg/mL)**
All Gram-negative bacteria (753)	Cefiderocol	0.5	2
	CFPM	> 16	> 16
	CAZ/AVI	1	> 64
	CTLZ/TAZ	64	> 64
	MEPM	8	> 64
	CAZ	> 64	> 64
	AZT	> 32	> 32
	AMK	8	> 64
	CPFX	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5	8
	TGC	0.5	2

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
E. coli (164)[a]	Cefiderocol	0.5	4
	CFPM	> 16	> 16
	CAZ/AVI	0.5	> 64
	CTLZ/TAZ	8	> 64
	MEPM	2	> 64
	CAZ	64	> 64
	AZT	> 32	> 32
	AMK	≤ 4	> 64
	CPFX	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5	2
	TGC	≤ 0.25	≤ 0.25
K. pneumoniae (298)[b]	Cefiderocol	1	2
	CFPM	> 16	> 16
	CAZ/AVI	1	> 64
	CTLZ/TAZ	64	> 64
	MEPM	16	> 64
	CAZ	> 64	> 64
	AZT	> 32	> 32
	AMK	8	64
	CPFX	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5	16
	TGC	0.5	1
Enterobacter spp. (159)[c]	Cefiderocol	0.5	4
	CFPM	> 16	> 16
	CAZ/AVI	0.5	> 64
	CTLZ/TAZ	16	> 64
	MEPM	0.5	16
	CAZ	> 64	> 64
	AZT	> 32	> 32
	AMK	≤ 4	16
	CPFX	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5	8
	TGC	0.5	1

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
P. aeruginosa (45) [d]	Cefiderocol	0.5	2
	CFPM	> 16	> 16
	CAZ/AVI	16	> 64
	CTLZ/TAZ	64	> 64
	MEPM	32	> 64
	CAZ	> 64	> 64
	AZT	16	> 32
	AMK	8	> 64
	CPFX	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5	1
	TGC	> 4	> 4
A. baumannii (87) [e]	Cefiderocol	0.12	4
	CFPM	> 16	> 16
	CAZ/AVI	16	64
	CTLZ/TAZ	16	> 64
	MEPM	32	64
	CAZ	> 64	> 64
	AZT	> 32	> 32
	AMK	64	> 64
	CPFX	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5	1
	TGC	1	2

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane;
CTX-M = cefotaximase; CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; CST = colistin;
GES = Guiana extended-spectrum β-lactamase; GIM = German imipenemase; IMP = imipenemase;
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MCR = mobilized colistin resistance; MEPM = meropenem;
MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited;
NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase;
SHV = sulfhydryl variable; SPM = Sao Paulo metallo-β-lactamase; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline;
VEB = Vietnamese extended-spectrum β-lactamase; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase

a Consisted of OXA type (1, 48, 181, 204) (n = 43), VIM type (1, 2, 4, 19) and IMP type (1, 8) (n = 22), NDM type (1, 4, 5, 6 ,7) (n = 45), KPC type (2, 3) (n = 11), CTX-M type (1, 3, 15) (n = 25), MCR-1 (n = 15), and Non-MCR-1 CST-resistant (n = 3).

b Consisted of KPC type (2, 3, 11) (n = 101), OXA type (48, 162, 163, 181, 204, 232) (n = 89), VIM type (1, 4, 19) and IMP type (1, 4, 8) (n = 20), NDM type (1, 4) (n = 18), CTX-M type (3, 15) (n = 25), and CST-resistant (n = 45).

c Consisted OXA type (48, 163) (n = 26), NDM-1 (n = 10), VIM-1 (n = 5), IMP type (1, 8) (n = 14), KPC-2 (n = 14), CTX-M type (3, 15) (n = 49), VEB-1 (n = 7), SHV-12 (n = 14), plasmid-mediated AmpC and overproducer of AmpC (n = 9), and CST-resistant (n = 11).

d Consisted of PER-1 (n = 6), SHV type (2a, 5, 12) and GES (1, 9) (n = 9), IMP type (1, 2, 10, 13, 15, 19, 29) and KPC-2 (n = 20), VIM type (1, 2), SPM-1, and GIM-1 (n = 10).

e Consisted of OXA type (23, 40, 58, 72) (n = 85), and NDM-1 and IMP-4 (n = 2).

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. coli = Escherichia coli, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa*.

出典: S-649266-EF-243-R, Table 2.

表 2.7.2-62 University of Fribourg において世界中から収集された CST 耐性グラム陰性 Enterobacterales に対するセフィデロコルの抗菌活性

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
All CST-resistant Enterobacterales (74)	Cefiderocol	0.5	1
	CFPM	> 16	> 16
	CAZ/AVI	0.5	> 64
	CTLZ/TAZ	32	> 64
	MEPM	0.12	64
	CAZ	64	> 64
	AZT	> 32	> 32
	AMK	≤ 4	16
	CPFX	> 4	> 4
	CST	8	> 8
	TGC	0.5	1
CST-resistant *E. coli* (18) [a]	Cefiderocol	0.25	1
	CFPM	2	> 16
	CAZ/AVI	0.12	> 64
	CTLZ/TAZ	0.25	> 64
	MEPM	0.06	1
	CAZ	2	> 64
	AZT	8	> 32
	AMK	≤ 4	16
	CPFX	> 4	> 4
	CST	2	4
	TGC	≤ 0.25	0.5
CST-resistant *K. pneumoniae* (45) [b]	Cefiderocol	0.5	2
	CFPM	> 16	> 16
	CAZ/AVI	1	> 64
	CTLZ/TAZ	64	> 64
	MEPM	1	> 64
	CAZ	> 64	> 64
	AZT	> 32	> 32
	AMK	8	32
	CPFX	> 4	> 4
	CST	> 8	> 8
	TGC	1	1

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
CST-resistant *Enterobacter* spp. (11) [c]	Cefiderocol	0.5	1
	CFPM	16	> 16
	CAZ/AVI	1	32
	CTLZ/TAZ	32	> 64
	MEPM	8	16
	CAZ	64	> 64
	AZT	32	> 32
	AMK	≤ 4	8
	CPFX	1	> 4
	CST	> 8	> 8
	TGC	1	1

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; CST = colistin; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline
a Consisted of MCR-1 (n = 15) and Non-MCR-1 CST-resistant (n = 3).
b Consisted of Non-MCR-1 CST-resistant (n = 45).
c Consisted of Non-MCR-1 CST-resistant (n = 11).
Abbreviated species name: *E. coli* = *Escherichia coli, K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*.
出典: S-649266-EF-243-R, Table 6.

(3) [redacted] で収集された CAZ/AVI 耐性 *K. pneumoniae* に対するセフィデロコルの in vitro 抗菌活性

Ω-loop 変異型 KPC-3 による CAZ/AVI 耐性 *K. pneumoniae* を含む性状の明らかな CRE に対するセフィデロコルの抗菌活性を評価した (S-649266-EF-277-R 試験). 臨床において, CAZ/AVI の治療後に KPC-3 の Ω-loop 上のアミノ酸変異による CAZ/AVI 耐性 *K. pneumoniae* が出現することが報告されていることから，本試験にはこれらの CAZ/AVI 耐性株を含めた [22].

試験した 125 株 (*K. pneumoniae* 91 株，*E. cloacae* 17 株，*E. coli* 10 株及び *K. aerogenes* 7 株) のうち 82%がカルバペネマーゼ産生株であり，KPC-2 34 株，KPC-3 46 株，KPC-variants 20 株及び MBL 2 株が含まれていた．*K. pneumoniae* の 96%は *ompK35* 遺伝子に未成熟終止コドンを含み，36%は *ompK36* 遺伝子に様々な変異を含んでいた．試験した 125 株のうち CAZ，PIPC/TAZ，CFPM，MEPM 及び CAZ/AVI に耐性を示す株は，それぞれ 94%，85%，77%，69%及び 19%であった．125 株に対するセフィデロコルの MIC_{50} 及び MIC_{90} はそれぞれ 1 及び 4 μg/mL であった．セフィデロコルは CAZ/AVI が感性あるいは耐性を示す遺伝子性状の異なる CRE に対しても良好な in vitro 活性を示した (表 2.7.2-63). KPC 酵素の多型に対するセフィデロコルの in vitro 活性への影響を比較するため，クローニングベクターpBCSK に KPC 遺伝子を挿入後，*E. coli* TOP10 に導入した．セフィデロコルの MIC は D179Y 変異存在時に 2～4 μg/mL，V240G 変異存在時に 1 μg/mL に，それぞれ上昇したが，他の多型では影響はなかった (表 2.7.2-64).

表 2.7.2-63 [redacted] において収集された CRE 125 株に対するセフィデロコルの抗菌活性

Test compound	MIC range	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
Cefiderocol	0.03 – > 16	1	4
CFPM	≤ 0.25 – > 256	64	> 256
CAZ/AVI	≤ 0.25 – > 256	1	64
MEPM	≤ 0.06 – > 64	8	> 64
CAZ	≤ 0.5 – > 512	256	> 512
PIPC/TAZ	≤ 0.5 – > 512	> 512	> 512

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; CRE = Carbapenem-resistant Enterobacterales; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration;
$MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam
出典: S-649266-EF-277-R, Table 1.

表 2.7.2-64 変異型 KPC 発現 *E. coli* に対するセフィデロコルの抗菌活性

KPC variant	MIC (μg/mL)		
	Cefiderocol	CAZ/AVI	MEPM
Blank vector	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06
KPC-2	0.12	1	16
KPC-3	0.25	1	16
D179Y, T243M	4	> 64	0.25
A177E, D179Y	2	64	≤ 0.06
D179Y	2	> 64	≤ 0.06
169-170 EL ins	0.25	8	1
168-169 EL del	0.5	16	≤ 0.06
A177E	0.25	4	16
T243A	0.12	2	2
V240G	1	32	4

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase;
MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration
Abbreviated species name: *E. coli* = *Escherichia coli*.
出典: S-649266-EF-277-R, Table 4.

(4) University of Texas M.D. Anderson Cancer Center において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

University of Texas M.D. Anderson Cancer Center において，主に血液培養により分離された臨床分離株計 478 株に対するセフィデロコルの抗菌活性を評価した (S-649266-EF-304-N 試験)．試験した 478 株中 463 株 (97%) に対して，セフィデロコルの MIC は 4 μg/mL 以下を示し，ESBL 産生 *E. coli*，ESBL 産生 *K. pneumoniae*，多剤耐性 *P. aeruginosa*，*Acinetobacter* spp.，*S. maltophilia* 及び *Achromobacter* spp.に対する MIC_{90} はそれぞれ 2，2，1，4，0.25 及び 0.125 μg/mL と良好な抗菌活性を示した (表 2.7.2-65)．セフィデロコルは *Pantoea* spp.，*B. cepacia*，*S. paucimobilis*，*R. radiobacter* 及び *E. meningoseptica* に対し，全ての株の増殖を 8 μg/mL 以下で阻止した．

表 2.7.2-65 University of Texas M.D. Anderson Cancer Center において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

Species (Number of Isolates)	**Test compound**	**MIC (μg/mL)**		
		Range	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
E. coli ESBL negative (50)	Cefiderocol	< 0.03 – 1	0.125	0.5
	CFPM	< 0.5 – > 16	< 0.5	4
	CAZ/AVI	< 0.03 – 0.5	0.06	0.25
	CTLZ/TAZ	0.06 – 4	0.125	0.25
	MEPM	< 0.03 – 4	< 0.03	0.06
	CAZ	< 0.03 – 32	0.25	4
	AZT	< 0.5 – 32	< 0.5	16
	AMK	< 4 – 8	< 4	< 4
	CPFX	< 0.25 – > 4	4	> 4
	CST	< 0.5 – 8	1	1
	TGC	< 0.25 – 1	< 0.25	< 0.25
E. coli ESBL positive (52)	Cefiderocol	< 0.03 – 4	0.5	2
	CFPM	< 0.5 – > 16	16	> 16
	CAZ/AVI	< 0.03 – 4	0.125	1
	CTLZ/TAZ	0.125 – > 64	0.5	32
	MEPM	< 0.03 – 0.25	< 0.03	0.06
	CAZ	1 – > 64	16	> 64
	AZT	< 0.5 – > 32	16	> 32
	AMK	< 4 – 32	< 4	16
	CPFX	< 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	1 – 4	1	1
	TGC	< 0.25 – 2	< 0.25	0.5
K. pneumoniae ESBL negative (33)	Cefiderocol	< 0.03 – 1	< 0.03	0.5
	CFPM	< 0.5 – 1	< 0.5	< 0.5
	CAZ/AVI	< 0.03 – 0.5	0.125	0.25
	CTLZ/TAZ	0.06 – 2	0.25	0.5
	MEPM	< 0.03 – 0.06	< 0.03	< 0.03
	CAZ	0.06 – 8	0.25	1
	AZT	< 0.5 – 0.5	< 0.5	< 0.5
	AMK	< 4 – 8	< 4	< 4
	CPFX	< 0.25 – > 4	< 0.25	1
	CST	1 – 2	1	2
	TGC	< 0.25 – > 4	< 0.25	2
K. pneumoniae ESBL positive (37)	Cefiderocol	0.125 – > 64	0.25	2
	CFPM	1 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	< 0.03 – > 64	0.25	0.5
	CTLZ/TAZ	0.25 – > 64	2	32
	MEPM	< 0.03 – 4	0.06	0.125
	CAZ	4 – > 64	64	> 64
	AZT	8 – > 32	32	> 32
	AMK	< 4 – > 64	< 4	16
	CPFX	< 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	1 – > 8	1	> 8
	TGC	< 0.25 – > 4	2	> 4

Species (Number of Isolates)	Test compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
E. cloacae (40)	Cefiderocol	< 0.03 – > 64	1	16
	CFPM	< 0.5 – > 16	< 0.5	> 16
	CAZ/AVI	0.125 – > 64	0.5	4
	CTLZ/TAZ	0.06 – > 64	2	> 64
	MEPM	< 0.03 – 64	0.125	2
	CAZ	0.125 – > 64	32	> 64
	AZT	< 0.5 – > 32	32	> 32
	AMK	< 4 – > 64	< 4	16
	CPFX	< 0.25 – > 4	< 0.25	> 4
	CST	1 – > 8	2	> 8
	TGC	< 0.25 – > 4	< 0.25	4
Citrobacter spp. (20)	Cefiderocol	< 0.03 – 8	< 0.03	1
	CFPM	< 0.5 – > 16	1	16
	CAZ/AVI	0.06 – 8	0.25	1
	CTLZ/TAZ	0.06 – > 64	0.25	64
	MEPM	< 0.03 – 8	< 0.03	0.25
	CAZ	0.25 – > 64	1	> 64
	AZT	< 0.5 – > 32	< 0.5	> 32
	AMK	< 4 [d]	< 4	< 4
	CPFX	< 0.25 – > 4	< 0.25	> 4
	CST	1 – > 8	1	2
	TGC	< 0.25 – 4	< 0.25	2
Serratia spp. (20)	Cefiderocol	< 0.03 – 0.5	0.06	0.5
	CFPM	< 0.5 [e]	< 0.5	< 0.5
	CAZ/AVI	0.06 – 0.5	0.25	0.5
	CTLZ/TAZ	0.25 – 1	0.5	0.5
	MEPM	< 0.03 – 0.125	0.06	0.125
	CAZ	0.25 – 0.5	0.25	0.5
	AZT	< 0.5 [e]	< 0.5	< 0.5
	AMK	< 4 – 8	< 4	8
	CPFX	< 0.25 – 0.5	< 0.25	< 0.25
	CST	> 8 [c]	> 8	> 8
	TGC	1 – 2	1	2
CRE (39) [a]	Cefiderocol	0.06 – > 64	1	4
	CFPM	< 0.5 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	0.06 – > 64	1	> 64
	CTLZ/TAZ	0.5 – > 64	32	> 64
	MEPM	< 0.03 – > 64	8	> 64
	CAZ	16 – > 64	> 64	> 64
	AZT	16 – > 32	32	> 32
	AMK	< 4 – > 64	8	> 64
	CPFX	< 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	< 0.5 – > 8	1	> 8
	TGC	< 0.25 – > 4	2	4

Species (Number of Isolates)	Test compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
P. aeruginosa (non-MDR strains) (38)	Cefiderocol	< 0.03 – 1	0.06	0.5
	CFPM	< 0.5 – > 16	2	16
	CAZ/AVI	0.5 – 64	1	4
	CTLZ/TAZ	0.125 – > 64	0.25	1
	MEPM	0.125 – > 64	0.5	8
	CAZ	1 – 64	2	8
	AZT	1 – > 32	4	32
	AMK	< 4 – > 64	< 4	8
	CPFX	< 0.25 – > 4	< 0.25	> 4
	CST	1 – 4	2	2
	TGC	1 – > 4	> 4	> 4
P. aeruginosa (MDR strains) (32)	Cefiderocol	< 0.03 – > 64	0.125	1
	CFPM	2 – > 16	16	> 16
	CAZ/AVI	1 – > 64	4	> 64
	CTLZ/TAZ	0.5 – > 64	2	> 64
	MEPM	0.5 – > 64	16	> 64
	CAZ	1 – > 64	32	> 64
	AZT	2 – > 32	16	32
	AMK	< 4 – > 64	8	64
	CPFX	< 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	1 – > 8	2	8
	TGC	1 – > 4	> 4	> 4
Acinetobacter spp. (20)	Cefiderocol	< 0.03 – > 64	0.06	4
	CFPM	< 0.5 – > 16	2	> 16
	CAZ/AVI	0.06 – > 64	4	32
	CTLZ/TAZ	< 0.03 – > 64	0.125	> 64
	MEPM	< 0.03 – > 64	0.25	> 64
	CAZ	2 – > 64	16	> 64
	AZT	8 – 32	16	32
	AMK	< 4 – > 64	< 4	16
	CPFX	< 0.25 – > 4	< 0.25	> 4
	CST	1 – 2	2	2
	TGC	< 0.25 – 4	0.5	2
Achromobacter spp. (15)	Cefiderocol	< 0.03 – 16	< 0.03	0.125
	CFPM	8 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	1 – > 64	4	32
	CTLZ/TAZ	0.06 – > 64	32	> 64
	MEPM	0.125 – 16	1	16
	CAZ	1 – > 64	4	64
	AZT	16 – > 32	32	> 32
	AMK	< 4 – > 64	64	> 64
	CPFX	0.5 – > 4	4	> 4
	CST	< 0.5 – > 8	2	4
	TGC	< 0.25 – 4	2	2

Species (Number of Isolates)	Test compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
S. maltophilia (50)	Cefiderocol	< 0.03 – 4	< 0.03	0.25
	CFPM	8 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	1 – > 64	16	> 64
	CTLZ/TAZ	0.5 – > 64	32	> 64
	MEPM	1 – > 64	> 64	> 64
	CAZ	2 – > 64	64	> 64
	AMK	< 4 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	0.5 – > 4	4	> 4
	CST	< 0.5 – > 8	> 8	> 8
	TGC	< 0.25 – > 4	2	> 4
	ST	< 0.03/0.57 – 2/38	0.25/4.75	0.5/9.5
Pantoea spp. (7)	Cefiderocol	< 0.03 – 1	NC [b]	NC
	CFPM	< 0.5 [e]	NC	NC
	CAZ/AVI	< 0.03 – 0.25	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.125 – 0.25	NC	NC
	MEPM	< 0.03 [f]	NC	NC
	CAZ	< 0.06 – 0.25	NC	NC
	AZT	< 0.5 [e]	NC	NC
	AMK	< 4 [c]	NC	NC
	CPFX	< 0.25 [g]	NC	NC
	CST	< 0.5 – 8	NC	NC
	TGC	< 0.25 – 0.5	NC	NC
B. cepacia (7)	Cefiderocol	< 0.03 – 0.25	NC	NC
	CFPM	< 0.5 – > 16	NC	NC
	CAZ/AVI	0.06 – 8	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.06 – 32	NC	NC
	MEPM	< 0.03 – 8	NC	NC
	CAZ	0.125 – 64	NC	NC
	AZT	< 0.5 – 32	NC	NC
	AMK	< 4 – > 64	NC	NC
	CPFX	< 0.25 – > 4	NC	NC
	CST	1 – > 8	NC	NC
	TGC	< 0.25 – 4	NC	NC
S. paucimobilis (7)	Cefiderocol	< 0.03 – 0.5	NC	NC
	CFPM	< 0.5 – 4	NC	NC
	CAZ/AVI	0.25 – 2	NC	NC
	CTLZ/TAZ	< 0.03 – 16	NC	NC
	MEPM	< 0.03 – 1	NC	NC
	CAZ	0.5 – 64	NC	NC
	AZT	< 0.5 – 16	NC	NC
	AMK	< 4 – > 64	NC	NC
	CPFX	< 0.25 - 0.5	NC	NC
	CST	2 – > 8	NC	NC
	TGC	< 0.25 – 0.5	NC	NC

Species (Number of Isolates)	Test compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
R. radiobacter (8)	Cefiderocol	< 0.03 – 8	NC	NC
	CFPM	< 0.5 – 2	NC	NC
	CAZ/AVI	0.25 – 16	NC	NC
	CTLZ/TAZ	< 0.03 – 16	NC	NC
	MEPM	< 0.03 – 0.125	NC	NC
	CAZ	0.25 – 16	NC	NC
	AZT	< 0.5 – 32	NC	NC
	AMK	< 4 – 16	NC	NC
	CPFX	< 0.25 [g]	NC	NC
	CST	< 0.5 – 2	NC	NC
	TGC	< 0.25 – 0.5	NC	NC
E. meningoseptica (3)	Cefiderocol	< 0.03 – 4	NC	NC
	CFPM	> 16 [j]	NC	NC
	CAZ/AVI	8 [i]	NC	NC
	CTLZ/TAZ	8 – > 64	NC	NC
	MEPM	16 – 64	NC	NC
	CAZ	> 64 [h]	NC	NC
	AZT	32 – > 32	NC	NC
	AMK	32 – > 64	NC	NC
	CPFX	4 – > 4	NC	NC
	CST	> 8 [c]	NC	NC
	TGC	> 4 [e]	NC	NC

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; CRE = carbapenem-resistant Enterobacterales; CST = colistin; ESBL = extended-spectrum β-lactamase; MDR = multidrug-resistant; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; NC = not calculated; ST = sulfamethoxazole/trimethoprim; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline

a Consist of *E. coli* (n = 10), *E. cloacae* (n = 6), and *K. pneumoniae* (n = 23).
b Not calculated for n ≤ 10.
c MIC against all isolates was > 8 μg/mL.
d MIC against all isolates was < 4 μg/mL.
e MIC against all isolates was < 0.03 μg/mL.
f MIC against all isolates was < 0.5 μg/mL.
g MIC against all isolates was < 0.25 μg/mL.
h MIC against all isolates was > 64 μg/mL.
i MIC against all isolates was 8 μg/mL.
j MIC against all isolates was > 16 μg/mL.

Abbreviated species name: *B. cepacia = Burkholderia cepacia, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, E. meningoseptica = Elizabethkingia meningoseptica, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, R. radiobacter = Rhizobium radiobacter, S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia, S. paucimobilis = Sphingomonas paucimobilis*

出典: S-649266-EF-304-N, Table 1, Table 2, Table 3, Table 4, Table 5, Table 6, Table 9, Table 10, Table 11, Table 12, Table 13, Table 14, Table 15, Table 16, Table 17, Table 18, Table 19, Table 20.

(5) Louis Stokes Cleveland VA Medical Center 及び Antibacterial Resistance Leadership Group において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

Enterobacterales 834 株及びブドウ糖非発酵菌 252 株の計 1086 株に対するセフィデロコルの抗菌活性を評価した (S-649266-EF-220-R 試験). Enterobacterales の内訳は *K. pneumoniae* 794 株, *E. coli* 35 株, *C. freundii* 1 株及び *Enterobacter* spp. 4 株であった. 保有している耐性因子の内訳としては, KPC が 737 株, NDM が 28 株, OXA-48-like が 7 株, NDM 及び OXA-48-like が 1 株, その他の β-ラクタマーゼ group (TEM ESBL, SHV ESBL, CTX-M, PER, AmpC 単独あるいは共

産生) が 43 株であり，ESBL もしくはカルバペネマーゼを保有しない株は 18 株であった．試験した Enterobacterales には，近年 Great Lakes 地域で分離されたカルバペネム耐性 *K. pneumoniae* 700 株，種々の β-ラクタマーゼを持つ 116株及び ESBL やカルバペネマーゼを持たない 18 株が含まれていた．ブドウ糖非発酵菌の内訳は，世界中から収集した *A. baumannii* complex (200 株；このうち 101 株は少なくとも 1 種のカルバペネム系抗生物質に耐性)，*S. maltophilia* (25 株) 及び Cleveland 地域の病院で分離された bla_{VIM} や bla_{PDC} 保有並びに OprD 欠損を含む *P. aeruginosa* (27 株) であった. セフィデロコルは, これらの性状が明らかなカルバペネム耐性 Enterobacterales, *P. aeruginosa*，*A. baumannii* complex 及び *S. maltophilia* に対して良好な抗菌活性を示した．セフィデロコルの MIC_{90} は，*P. aeruginosa*，*A. baumannii* complex 及び *S. maltophilia* に対してそれぞれ 0.5，1 及び 0.25 µg/mL であった (表 2.7.2-66)．Enterobacterales に対する MIC_{90} は，OXA-48-like group に対して 1 µg/mL，KPC-3 group に対しては 2 µg/mL，NDM，KPC-2 及びその他の β-ラクタマーゼ group (TEM ESBL，SHV ESBL，CTX-M，PER，AmpC 単独あるいは共産生) に対しては 8 µg/mL であった (表 2.7.2-67).

表 2.7.2-66 Louis Stokes Cleveland VA Medical Center 及び Antibacterial Resistance Leadership Group において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

Species (Number of Isolates)	**Test compound**	**MIC (µg/mL)**		
		Range	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Enterobacterales (834) [a]	Cefiderocol	0.03 – > 64	0.5	4
	CFPM	≤ 0.5 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	≤ 0.03 – > 64	0.5	2
	CTLZ/TAZ	0.06 – > 64	64	> 64
	MEPM	≤ 0.03 – > 64	8	> 64
	CAZ	≤ 0.03 – > 64	> 64	> 64
	AZT	≤ 0.5 – > 32	> 32	> 32
	AMK	< 4 – > 64	16	32
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	0.5	4
	TGC	≤ 0.25 – > 4	0.5	1
P. aeruginosa (27) [b]	Cefiderocol	≤ 0.03 – 1	0.25	0.5
	CFPM	8 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	1 – > 64	64	> 64
	CTLZ/TAZ	1 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	2 – > 64	32	64
	CAZ	16 – > 64	64	> 64
	AZT	4 – > 32	32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	64	> 64
	CPFX	2 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	1	1
	TGC	1 – > 4	> 4	> 4

Species (Number of Isolates)	Test compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
A. baumannii complex (200) [c]	Cefiderocol	≤ 0.03 – > 64	0.12	1
	CFPM	≤ 0.5 – > 16	16	> 16
	CAZ/AVI	0.25 – > 64	16	> 64
	CTLZ/TAZ	0.06 – > 64	8	> 64
	MEPM	0.06 – > 64	2	> 64
	CAZ	0.25 – > 64	64	> 64
	AZT	1 – > 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	≤ 4	> 64
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	≤ 0.5	2
	TGC	≤ 0.25 – > 4	1	2
S. maltophilia (25) [d]	Cefiderocol	≤ 0.03 – 0.25	0.06	0.25
	CFPM	8 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	0.25 – > 64	64	> 64
	CTLZ/TAZ	1 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	32 – > 64	> 64	> 64
	CAZ	2 – > 64	> 64	> 64
	AZT	>32 [e]	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	0.5 – > 4	2	> 4
	CST	0.5 – > 8	1	8
	TGC	≤ 0.25 – > 4	0.5	2

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane;
CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; CST = colistin; MEPM = meropenem,
MIC = minimum inhibitory concentration;
$MIC_{50\ (90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited;
TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline

a Consist of *K. pneumoniae* (n = 794), *E. coli* (n = 35), *C. freundii* (n = 1), and *Enterobacter* spp. (n = 4).

b Resistance mechanisms included both VIM and *Pseudomonas*-derived cephalosporinase (PDC) (n = 12), PDC alone (n = 4).

c Consist of *A. baumannii* (n = 54), *A. pittii* (n = 37), *A. nosocomialis* (n = 5), a few mixed cultures (n = 3), and *A. baumannii sensu stricto* (n = 101).

d All isolates contained L1 and L2 β-lactamases.

e MIC against all isolates was > 32 μg/mL.

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii,*
A. nosocomialis = Acinetobacter nosocomialis, A. pittii = Acinetobacter pittii,
A. baumannii sensu stricto = Acinetobacter baumannii sensu stricto, C. freundii = Citrobacter freundii,
E. coli= Escherichia coli, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, *P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa,*
S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia.

出典: S-649266-EF-220-R, Table 1, Table 4, Table 5.

表 2.7.2-67 Louis Stokes Cleveland VA Medical Center 及び Antibacterial Resistance Leadership Group において収集された ESBL 及びカルバペネマーゼ産生 Enterobacterales に対するセフィデロコルの抗菌活性

β-lactamase group (Number of Isolates)	MIC (μg/mL)		
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
None [a] (18)	≤ 0.03 – 4	≤ 0.03	≤ 0.03
KPC-2 [b] (355)	≤ 0.03 – 32	1	8
KPC-3 [c] (380)	≤ 0.03 – 64	0.25	2
KPC-4 or KPC-4 like [d] (2)	0.5 – 16	0.5	16
NDM [e] (28)	0.25 – > 64	2	8
OXA-48-like [f] (7)	≤ 0.03 – 1	0.25	1
NDM and OXA-48 like [g] (1)	1	–	–
Other (TEM ESBL, SHV ESBL, CTX-M, PER, and/or AmpC) [h] (43)	≤ 0.03 – > 64	2	8
All isolates (834)	≤ 0.03 – > 64	0.5	4

AmpC = ampicillinase C; CMY = cephamycin-hydrolyzing β-lactamase; CTX-M = cefotaximase; ESBL = extended-spectrum β-lactamase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase;
MIC = minimum inhibitory concentration;
$MIC_{50\ (90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited;
NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase;
PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase; SHV = sulfhydryl variable; TEM = temoneira

a Consisted of *E. coli* (10) and *K. pneumoniae* (8).
b Consisted of *K. pneumoniae* (350), *E. coli* (4), and *E. cloacae* (1).
c Consisted of *K. pneumoniae* (378), *C. freundii* (1), and *K. aerogenes* (1).
d Consisted of *K. pneumoniae* (2).
e Consisted of *K. pneumoniae* (19), *E. coli* (7), and *E. cloacae* (2).
f Consisted of *K. pneumoniae* (7).
g Consisted of *K. pneumoniae* (1).
h Consisted of *E. coli* (n = 14: 2 CMY, 1 TEM-5, 8 CTX-M, 3 not determined); *K. pneumoniae* (n = 29: 1 CMY-2; 5 CTX-M; 1 CTX-M and SHV-2; 3 CTX-M and SHV-12; 2 PER; 1 SHV-2 and PER; 1 SHV-5 and PER; 10 SHV-2, -5, -7, or -12; 2 SHV-2 and TEM-10; 2 SHV-5 and TEM-10;1 SHV-5 and TEM-26).

出典: S-649266-EF-220-R, Table 2.

(6) Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación de Sevilla において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

2014 年から 2017 年にスペイン南部の病院で分離されたセファロスポリン耐性株及びカルバペネム耐性株計 231 株に対するセフィデロコルの抗菌活性を評価した (S-649266-EF-326-N 試験). 試験した 231 株の内訳は，Enterobacterales 125 株 (*K. pneumoniae* 121 株及び *E. cloacae* 4 株) 及びブドウ糖非発酵グラム陰性菌 106 株 (*P. aeruginosa* 6 株, *A. baumannii* 80 株及び *S. maltophilia* 20 株) であり, このうちカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* が 107 株 (KPC-3 50 株及び OXA-48 57株), カルバペネマーゼ産生 *A. baumannii* が 80 株 (OXA-23 25 株, OXA-24/40 25 株及び OXA-58 30 株), IMP-16 産生 *P. aeruginosa* が 1 株含まれていた．231 株のうち 98%の株はセフィデロコルに感性を示し，2%は耐性を示した [OXA-24/40 産生 ST (sequence type) 2型 *A. baumannii* 3 株, VIM-1 産生 ST114 型 *E. cloacae* 1 株及び VIM-1 と OXA-48 を共産生する ST114 型 *E. cloacae* 1株]. セフィデロコルの MIC_{90} は *K. pneumoniae*，*A. baumannii* 及び *S. maltophilia* に対して，それぞれ 2，4 及び 0.5 μg/mL であった (表 2.7.2-68).

表 2.7.2-68 Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación de Sevilla において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
K. pneumoniae (121)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 4	0.5	2
	CFPM	≤ 0.5 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	≤ 0.03 – 32	1	4
	CTLZ/TAZ	0.25 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	≤ 0.03 – > 64	8	> 64
	CAZ	0.5 – > 64	> 64	> 64
	AZT	≤ 0.5 – > 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	8	64
	CPFX	1 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – 8	≤ 0.5	> 8
	TGC	≤ 0.25 – > 4	1	2
E. cloacae (4)	Cefiderocol	0.5 – 8	NC	NC
	CFPM	4 – > 16	NC	NC
	CAZ/AVI	0.25 – > 64	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.25 – > 64	NC	NC
	MEPM	0.06 – 8	NC	NC
	CAZ	8 – > 64	NC	NC
	AZT	8 – > 32	NC	NC
	AMK	≤ 4 – 16	NC	NC
	CPFX	2 – > 4	NC	NC
	CST	≤ 0.5	NC	NC
	TGC	≤ 0.25 – 2	NC	NC
P. aeruginosa (6)	Cefiderocol	0.125 – 0.5	NC	NC
	CFPM	16 – > 16	NC	NC
	CAZ/AVI	4 – > 64	NC	NC
	CTLZ/TAZ	2 – > 64	NC	NC
	MEPM	8 – 64	NC	NC
	CAZ	16 – > 64	NC	NC
	AZT	32 – > 32	NC	NC
	AMK	≤ 4 – 16	NC	NC
	CPFX	> 4	NC	NC
	CST	≤ 0.5 – 1	NC	NC
	TGC	> 4	NC	NC

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
A. baumannii (80)	Cefiderocol	0.06 – 16	0.25	4
	CFPM	8 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	8 – > 64	32	64
	CTLZ/TAZ	4 – > 64	16	> 64
	MEPM	4 – > 64	64	> 64
	CAZ	4 – > 64	64	> 64
	AZT	32 – > 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	64	> 64
	CPFX	> 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	1	4
	TGC	1 – > 4	2	4
S. maltophilia (20)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 2	0.25	0.5
	CAZ/AVI	2 – > 64	32	> 64
	CTLZ/TAZ	0.5 – > 64	32	> 64
	MEPM	16 – > 64	> 64	> 64
	CAZ	4 – > 64	> 64	> 64
	AMK	≤ 4 – > 64	> 64	> 64
	CST	≤ 0.5 – > 8	> 8	> 8
	TGC	≤ 0.25 – 4	0.5	2
	ST	≤ 0.25 – > 16	≤ 0.25	2
	LVFX	≤ 1 – 8	≤ 1	4
	MINO	≤ 2 – 4	≤ 2	4
K. pneumoniae ST11/OXA-48+CTX-M-15 (25)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 4	0.25	2
	CFPM	8 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	0.5 – 2	1	2
	CTLZ/TAZ	16 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	0.25 – 64	2	8
	CAZ	8 – > 64	64	> 64
	AZT	32 – > 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – 64	8	16
	CPFX	> 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	≤ 0.5	4
	TGC	0.5 – 2	1	2

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
K. pneumoniae ST15/OXA-48+CTX-M-15 (25)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 4	0.25	4
	CFPM	≤ 0.5 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	≤ 0.03 – 4	0.5	1
	CTLZ/TAZ	0.5 – > 64	64	> 64
	MEPM	1 – 64	2	64
	CAZ	0.5 – > 64	64	> 64
	AZT	≤ 0.5 – > 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – 8	≤ 4	≤ 4
	CPFX	1 – > 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	≤ 0.5	2
	TGC	≤ 0.25 – 2	0.5	2
K. pneumoniae ST512/KPC-3 (25)	Cefiderocol	0.25 – 4	2	4
	CFPM	> 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	2 – 16	4	8
	CTLZ/TAZ	> 64	> 64	> 64
	MEPM	> 64	> 64	> 64
	CAZ	> 64	> 64	> 64
	AZT	> 32	> 32	> 32
	AMK	32 – > 64	32	64
	CPFX	> 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	2	> 8
	TGC	1 – 4	1	2
K. pneumoniae ST258/KPC-3 (25)	Cefiderocol	0.06 – 4	2	2
	CFPM	16 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	2 – 4	2	2
	CTLZ/TAZ	64 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	8 – > 64	16	64
	CAZ	> 64	> 64	> 64
	AZT	> 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – 32	32	32
	CPFX	> 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	≤ 0.5	1
	TGC	0.5 – 4	0.5	1

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
K. pneumoniae ST147/OXA-48 (3)	Cefiderocol	0.06 – 0.5	NC	NC
	CFPM	8 – > 16	NC	NC
	CAZ/AVI	0.125 – 32	NC	NC
	CTLZ/TAZ	8 – > 64	NC	NC
	MEPM	0.5 – > 64	NC	NC
	CAZ	32 – > 64	NC	NC
	AZT	32 – > 32	NC	NC
	AMK	≤ 4 – 64	NC	NC
	CPFX	> 4	NC	NC
	CST	≤ 0.5	NC	NC
	TGC	≤ 0.25 – 4	NC	NC
K. pneumoniae ST392/OXA-48+CTX-M-15 (4)	Cefiderocol	0.06 – 1	NC	NC
	CFPM	4 – > 16	NC	NC
	CAZ/AVI	0.25 – 0.5	NC	NC
	CTLZ/TAZ	8 – 64	NC	NC
	MEPM	1 – 16	NC	NC
	CAZ	16 – 64	NC	NC
	AZT	32 – > 32	NC	NC
	AMK	≤ 4	NC	NC
	CPFX	> 4	NC	NC
	CST	≤ 0.5 – 1	NC	NC
	TGC	1 – > 4	NC	NC
A. baumannii ST2/OXA-23 (25)	Cefiderocol	0.06 – 1	0.25	0.5
	CFPM	> 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	8 – > 64	32	64
	CTLZ/TAZ	4 – 64	16	64
	MEPM	16 – > 64	64	64
	CAZ	4 – > 64	64	> 64
	AZT	> 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	> 64	> 64
	CPFX	> 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	1	> 8
	TGC	1 – > 4	2	4

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
A. baumannii ST2/OXA-24/40 (25)	Cefiderocol	0.5 – 16	2	16
	CFPM	> 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	16 – > 64	64	64
	CTLZ/TAZ	16 – > 64	> 64	> 64
	MEPM	> 64	> 64	> 64
	CAZ	32 – > 64	> 64	> 64
	AZT	> 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	64	> 64
	CPFX	> 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – 1	≤ 0.5	2
	TGC	2 – > 4	4	> 4
A. baumannii ST2/OXA-58 (25)	Cefiderocol	0.06 – 0.5	0.125	0.5
	CFPM	8 – > 16	> 16	> 16
	CAZ/AVI	16 – 64	32	64
	CTLZ/TAZ	4 – 32	16	32
	MEPM	4 – 64	8	64
	CAZ	32 – > 64	> 64	> 64
	AZT	32 – > 32	> 32	> 32
	AMK	≤ 4 – > 64	32	> 64
	CPFX	> 4	> 4	> 4
	CST	≤ 0.5 – > 8	1	8
	TGC	1 – > 4	2	> 4
A. baumannii ST745/OXA-58 (5)	Cefiderocol	0.06 – 0.25	NC	NC
	CFPM	16 – > 16	NC	NC
	CAZ/AVI	16 – 64	NC	NC
	CTLZ/TAZ	16	NC	NC
	MEPM	8 – 16	NC	NC
	CAZ	> 64	NC	NC
	AZT	32 – > 32	NC	NC
	AMK	≤ 4 – > 64	NC	NC
	CPFX	> 4	NC	NC
	CST	≤ 0.5 – 2	NC	NC
	TGC	1 – 4	NC	NC

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CTX-M = cefotaximase; CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; CST = colistin; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; LVFX = levofloxacin; MINO = minocycline; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; NC = not calculated; OXA = oxacillinase; ST = sequence type; ST = sulphamethoxazole/trimethoprim; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. cloacae = Enterobacter cloacae, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia.*
出典: S-649266-EF-326-N, Table 5.

(7) Public Health England において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

2008 年から 2016 年にイギリスの病院から Public Health England's Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infections Reference Unit に提出され，性状が解析されたグラム陰性菌 (3 株を除く) を用いてセフィデロコルの抗菌活性を評価した (S-649266-EF-329-N 試験)．試験株は種々のカルバペネマーゼや ESBL を保有する合計 515 株であり，その内訳は Enterobacterales 305株，*P. aeruginosa* 111 株及び *A. baumannii* 99 株であった．セフィデロコルの MIC_{90} は，Enterobacterales, *P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対してそれぞれ 4, 8 及び 16 µg/mL であった．一方，TGC 及び CST を除く他の対照薬の MIC_{90} は ≥ 8～≥ 128 µg/mL であった (表 2.7.2-70)．Enterobacterales 305 株のうち，セフィデロコルが 4 µg/mL で増殖を阻止した株の割合は，NDM 産生株では 72.1%であったが，全株では 92.1%と良好な抗菌活性を示した．*P. aeruginosa* 111 株では，セフィデロコルが 4 µg/mL で増殖を阻止した株の割合は，NDM 産生株や PER 産生株でそれぞれ 72.7%及び 73.3%であったが，全体の 86.5%の試験菌株の増殖を 4 µg/mL で阻止した．*A. baumannii* 99 株では，セフィデロコルが 4 µg/mL で増殖を阻止した株の割合は，NDM 産生株で 80.0%であったが，全株では 88.9%であった．以上の結果から，セフィデロコルは菌種に拘わらず，大部分の IMP，VIM，OXA 及び class A カルバペネマーゼ産生臨床分離株グラム陰性菌の増殖を 4 又は 8 µg/mL で阻止することが明らかとなった．セフィデロコルの MIC が 4 µg/mL を超える菌株は，NDM 産生 Enterobacterales，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* が他のカルバペネマーゼ産生株と比べて多かったが，セフィデロコルは 72.1%～80.0%の NDM 産生株の増殖を 4 µg/mL で阻止した (表 2.7.2-69)．

表 2.7.2-69 Public Health England において評価されたグラム陰性菌の薬剤耐性因子とセフィデロコルの MIC 分布

Species	Type of mechanism	Number of isolates	Ratio of cefiderocol susceptible strains (%)				
			≤ 2 μg/mL	≤ 4 μg/mL	≤ 8 μg/mL	≤ 16 μg/mL	≤ 32 μg/mL
Enterobacterales	NDM	61	41.0	72.1	93.4	96.7	100.0
	KPC	56	91.1	98.2	100.0	100.0	100.0
	OXA-48 like	56	92.9	98.2	100.0	100.0	100.0
	VIM	47	80.9	95.7	100.0	100.0	100.0
	ESBL + porin loss	26	61.5	88.5	96.2	96.2	100.0
	AmpC + porin loss	25	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	IMP	15	93.3	100.0	100.0	100.0	100.0
	GES, SME, IMI	19	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Sub-total	305	78.7	92.1	98.4	99.0	100.0
P. aeruginosa	VIM	30	93.3	93.3	93.3	96.7	96.7
	IMP	25	80.0	80.0	92.0	100.0	100.0
	GES	20	90.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	PER	15	66.7	73.3	86.7	100.0	100.0
	NDM	11	45.5	72.7	81.8	90.9	90.9
	VEB	10	90.0	90.0	100.0	100.0	100.0
	Sub-total	111	81.1	86.5	92.8	98.2	98.2
A. baumannii	OXA-23	41	85.4	87.8	87.8	90.2	90.2
	NDM	20	50.0	80.0	85.0	90.0	90.0
	OXA-51	19	94.7	94.7	94.7	100.0	100.0
	OXA-58	10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	OXA-24/40	9	88.9	100.0	100.0	100.0	100.0
	Sub-total	99	80.8	88.9	89.9	92.9	92.9

AmpC = ampicillinase C; ESBL = extended-spectrum β-lactamase; GES = Guiana extended-spectrum β-lactamase; IMI = imipenem-hydrolyzing β-lactamase; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase; SME = *Serratia marcescens* enzyme; VEB = Vietnamese extended-spectrum β-lactamase; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EF-329-N, Table 5, Table 13, Table 15.

表 2.7.2-70 Public Health England において評価されたカルバペネム耐性菌に対するセフィデロコルの抗菌活性

Species (Number of Isolates)	Test Compound	Number of Isolates at MIC (μg/mL)													MIC_{50}	MIC_{90}
		≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 128		
Enterobacterales (305) [a, b]	Cefiderocol	26	16	27	42	41	41	47	41	19	2	3	0	0	1	4
	CFPM	-	-	-	-	19 [e]	11	9	25	24	33	184 [f]	-	-	≥ 32	≥ 32
	CAZ/AVI	2	11	6	35	46	38	30	6	4	9	16	9	93	2	≥ 128
	CTLZ/TAZ	0	0	2	7	8	11	11	13	23	22	28	17	163	≥ 128	≥ 128
	MEPM	0	0	2	5	3	9	19	38	51	59	44	29	46	16	≥ 128
	CAZ	0	0	0	9	13	7	7	3	15	22	20	31	178	≥ 128	≥ 128
	AZT	-	-	-	-	59 [e]	8	14	5	8	19	29	163 [f]	-	≥ 64	≥ 64
	AMK	-	-	-	-	-	-	-	165 [e]	50	36	12	7	35	≤ 4	≥ 128
	CPFX	-	-	-	96 [e]	20	23	15	26	125 [f]	-	-	-	-	2	≥ 8
	CST	-	-	-	-	197 [e]	49	9	2	6	42 [f]	-	-	-	≤ 0.5	≥ 16
	TGC	-	-	-	121 [e]	56	72	32	20	4 [f]	-	-	-	-	≤ 0.25	2
P. aeruginosa (111) [c]	Cefiderocol	1	12	16	18	20	14	9	6	7	6	0	0	2	0.5	8
	CFPM	-	-	-	-	1 [e]	0	0	8	6	10	86 [f]	-	-	≥ 32	≥ 32
	CAZ/AVI	0	0	0	0	0	1	8	13	3	5	13	22	46	≥ 128	≥ 128
	CTLZ/TAZ	0	0	0	0	0	2	0	2	13	6	3	4	81	≥ 128	≥ 128
	MEPM	0	0	0	3	0	2	3	3	5	8	6	16	65	≥ 128	≥ 128
	CAZ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	17	11	11	71	≥ 128	≥ 128
	AZT	-	-	-	-	3 [e]	2	9	2	21	15	18	41 [f]	-	32	≥ 64
	AMK	-	-	-	-	-	-	-	4 [e]	20	10	4	20	53	64	≥ 128
	CPFX	-	-	-	11 [e]	1	0	6	5	88 [f]	-	-	-	-	≥ 8	≥ 8
	CST	-	-	-	-	6 [e]	52	35	12	4	2 [f]	-	-	-	1	4
	TGC	-	-	-	0 [e]	2	6	12	5	86 [f]	-	-	-	-	≥ 8	≥ 8

Species (Number of Isolates)	Test Compound	Number of Isolates at MIC (μg/mL)													MIC_{50}	MIC_{90}
		≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 128		
A. baumannii (99) [d]	Cefiderocol	0	9	21	21	9	8	12	8	1	3	0	1	6	0.5	16
	CFPM	-	-	-	-	1 [e]	0	0	1	0	11	86 [f]	-	-	≥ 32	≥ 32
	CAZ/AVI	0	0	0	0	0	1	0	1	4	10	22	18	43	≥ 128	≥ 128
	CTLZ/TAZ	0	0	0	0	1	0	1	9	13	16	12	15	32	32	≥ 128
	MEPM	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	10	34	50	≥ 128	≥ 128
	CAZ	0	0	0	0	0	1	0	2	2	2	1	15	76	≥ 128	≥ 128
	AZT	-	-	-	-	1 [e]	0	1	0	4	1	23	69 [f]	-	≥ 64	≥ 64
	AMK	-	-	-	-	-	-	-	23 [e]	11	10	2	2	51 [f]	≥ 128	≥ 128
	CPFX	-	-	-	5 [e]	1	0	0	0	93 [f]	-	-	-	-	≥ 8	≥ 8
	CST	-	-	-	-	15 [e]	52	21	5	1	5 [f]	-	-	-	1	4
	TGC	-	-	-	12 [e]	9	21	27	20	10 [f]	-	-	-	-	2	≥ 8

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; CST = colistin; MEPM = meropenem, MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\ (90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline

a Consisted of *Klebsiella* spp. (102), *E. coli* (100), *Enterobacter* spp. (61), *S. marcescens* (17), *Citrobacter* spp. (17), *Providencia* spp. (4), *M. morganii* (2), *P. mirabilis* (1), and *Hafnia alvei* (1).

b Consisted of NDM (61), VIM (47), IMP (15), KPC (56), OXA-48 like (56), Porin loss + ESBL (26), Porin loss + AmpC (25), GES (9), IMI (5), and SME (5) gene.

c Consisted of NDM (11), VIM (30), GES (20), IMP (25), VEB (10), and PER (15) gene.

d Consisted of NDM (20), OXA-23 (41), OXA-24/40 (9), OXA-51 (19), and OXA-58 (10) gene.

e ≤ MIC value

f ≥ MIC value

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*

出典: S-649266-EF-329-N, Table 4, Table 12, Table 14.

(8) Antiinfectives Intelligence GmbH において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

本試験では 2 種の菌株コレクションが使用された．1 つ目は，2013 年に Paul Ehrlich Society による多施設サーベイランス試験において ICU 患者から収集した合計 239 株の臨床分離株で，その内訳は Enterobacterales 146 株 (*E. coli* 38 株，*K. pneumoniae* 25 株，*K. oxytoca* 14 株，*K. aerogenes* 4 株，*E. cloacae* complex 21 株，*C. freundii* 3 株，*C. koseri* 7 株，*C. farmeri* 1 株，*S. marcescens* 17 株，*M. morganii* 5 株，*P. mirabilis* 7 株，*P. vulgaris* 2 株及び *H. alvei* 2 株) 及びブドウ糖非発酵グラム陰性菌 93 株 (*P. aeruginosa* 54 株，*A. baumannii* 7 株，*A. pittii* 6 株及び *S. maltophilia* 26 株) であった. 2 つ目は, カルバペネマーゼ産生株 59 株で, 2010 年から 2017年に他のサーベイランス試験で収集した臨床分離株もしくは他の施設から譲受した臨床分離株からなる (S-649266-EF-327-N 試験). ICU で分離された 239 株に対し, セフィデロコルの MIC_{90} は 1 μg/mL であった (表 2.7.2-71)．Enterobacterales，*P. aeruginosa* 及び *S. maltophilia* に対するセフィデロコルの MIC_{90} はそれぞれ 1，0.5 及び 1 μg/mL であった (表 2.7.2-72)．セフィデロコルは IMP，VIM，OXA，NDM 及び class A カルバペネマーゼ産生株を含むカルバペネム耐性グラム陰性菌に対しても，MIC_{90} が 4 μg/mL と良好な抗菌活性を示した (表 2.7.2-73)．カルバペネマーゼ産生株 59 株のうち, 4 株 (OXA-162 産生 *K. pneumoniae* 1株, NDM 産生 *E. cloacae* 1 株，VIM 産生 *P. aeruginosa* 2 株) に対する MIC は 8 又は 16 μg/mL であった (表 2.7.2-73).

表 2.7.2-71 Antiinfectives Intelligence GmbH において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性のまとめ

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
All Gram-negative bacteria (239)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 8	0.12	1
	CAZ/AVI	≤ 0.03 – > 64	0.25	32
	CTLZ/TAZ	0.12 – > 64	0.5	16
	MEPM	≤ 0.03 – > 64	0.06	64
	CAZ	0.06 – > 64	2	64
	AMK	≤ 4 – > 64	≤ 4	64
	CST	≤ 0.5 – > 8	1	> 8
	TGC	≤ 0.25 – > 4	2	> 4
Gram-negative bacteria except for *S. maltophilia* [a] (213)	CFPM	≤ 0.5 – > 16	≤ 0.5	> 16
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	≤ 0.25	> 4
	AZT	≤ 0.5 – > 32	≤ 0.5	> 32
S. maltophilia (26) only	LVFX	≤ 1 – 8	2	8
	ST	≤ 0.25 – 2	≤ 0.25	2
	MINO	≤ 2	≤ 2	≤ 2

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; CST = colistin; LVFX = levofloxacin; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\ (90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited; MINO = minocycline; ST = sulfamethoxazole/trimethoprim; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline

a Consisted of *E. coli* (n = 38), *K. pneumoniae* (n = 25), *K. oxytoca* (n = 14), *K. aerogenes* (n = 4),

E. cloacae complex (n = 21), *C. freundii* (n = 3), *C. koseri* (n = 7), *C. farmeri* (n = 1), *S. marcescens* (n = 17), *M. morganii* (n = 5), *P. mirabilis* (n = 7), *P. vulgaris* (n = 2), *H. alvei* (n = 2), *P. aeruginosa* (n = 54), *A. baumannii* (n = 7), and *A. pittii* (n = 6).
Abbreviated species name: *S. maltophilia* = *Stenotrophomonas maltophilia*.
出典: S-649266-EF-327-N, Table 4.

表 2.7.2-72 Antiinfectives Intelligence GmbH において収集された臨床分離株に対するセフィデロコルの抗菌活性

Species (Number of Isolates)	**Test Compound**	**MIC (μg/mL)**		
		Range	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
E. coli (38)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 4	0.06	1
	CFPM	≤ 0.5 – > 16	≤ 0.5	> 16
	CAZ/AVI	≤ 0.03 – 0.5	0.06	0.25
	CTLZ/TAZ	0.12 – 4	0.25	0.5
	MEPM	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
	CAZ	0.12 – 64	0.25	16
	AZT	≤ 0.5 – > 32	≤ 0.5	> 32
	AMK	≤ 4 – 16	≤ 4	16
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	≤ 0.25	> 4
	CST	≤ 0.5 – 1	≤ 0.5	1
	TGC	≤ 0.25 – 4	1	2
K. pneumoniae (25)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 8	≤ 0.03	2
	CFPM	≤ 0.5 – > 16	≤ 0.5	> 16
	CAZ/AVI	0.06 – 2	0.25	1
	CTLZ/TAZ	0.25 – > 64	0.25	64
	MEPM	≤ 0.03 – 0.12	≤ 0.03	≤ 0.03
	CAZ	0.12 – > 64	0.25	64
	AZT	≤ 0.5 – > 32	≤ 0.5	> 32
	AMK	≤ 4 – 32	≤ 4	8
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	≤ 0.25	> 4
	CST	≤ 0.5 – 2	1	2
	TGC	0.5 – 4	2	4
K. oxytoca (14)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 1	≤ 0.03	0.5
	CFPM	≤ 0.5 – 1	≤ 0.5	≤ 0.5
	CAZ/AVI	0.06 – 0.25	0.12	0.25
	CTLZ/TAZ	0.12 – 1	0.25	0.5
	MEPM	≤ 0.03 – 0.06	≤ 0.03	≤ 0.03
	CAZ	0.12 – 0.5	0.25	0.5
	AZT	≤ 0.5 – 32	≤ 0.5	1
	AMK	≤ 4 – 8	≤ 4	≤ 4
	CPFX	≤ 0.25 – 0.5	≤ 0.25	≤ 0.25
	CST	≤ 0.5 – 2	≤ 0.5	1
	TGC	0.5 – 4	2	4

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
K. aerogenes (4)	Cefiderocol	0.06 – 8	NC	NC
	CFPM	≤ 0.5 – 1	NC	NC
	CAZ/AVI	0.12 – 2	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.25 – 16	NC	NC
	MEPM	≤ 0.03 – 0.12	NC	NC
	CAZ	0.25 – > 64	NC	NC
	AZT	≤ 0.5 – > 32	NC	NC
	AMK	≤ 4	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25 – 0.5	NC	NC
	CST	≤ 0.5 – 1	NC	NC
	TGC	1 – 2	NC	NC
E. cloacae complex (21)	Cefiderocol	0.12 – 4	0.25	1
	CFPM	≤ 0.5 – > 16	≤ 0.5	4
	CAZ/AVI	0.12 – 1	0.25	1
	CTLZ/TAZ	0.25 – 64	0.25	16
	MEPM	≤ 0.03 – 0.12	≤ 0.03	0.12
	CAZ	0.25 – > 64	1	> 64
	AZT	≤ 0.5 – > 32	≤ 0.5	> 32
	AMK	≤ 4 – 16	≤ 4	≤ 4
	CPFX	≤ 0.25 – 4	≤ 0.25	0.5
	CST	≤ 0.5 – > 8	≤ 0.5	> 8
	TGC	0.5 – > 4	1	2
C. freundii (3)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 0.5	NC	NC
	CFPM	≤ 0.5 – 2	NC	NC
	CAZ/AVI	0.25 – 0.5	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.25 – 16	NC	NC
	MEPM	≤ 0.03 – 0.06	NC	NC
	CAZ	0.25 – > 64	NC	NC
	AZT	≤ 0.5 – > 32	NC	NC
	AMK	≤ 4	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25 – 0.5	NC	NC
	CST	≤ 0.5 – 1	NC	NC
	TGC	≤ 0.25 – 2	NC	NC

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
C. koseri (7)	Cefiderocol	0.25 – 1	NC	NC
	CFPM	≤ 0.5	NC	NC
	CAZ/AVI	0.06 – 0.25	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.25 – 0.5	NC	NC
	MEPM	≤ 0.03	NC	NC
	CAZ	0.12 – 0.5	NC	NC
	AZT	≤ 0.5	NC	NC
	AMK	≤ 4	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25	NC	NC
	CST	≤ 0.5 – 1	NC	NC
	TGC	≤ 0.25 – 1	NC	NC
C. farmeri (1)	Cefiderocol	0.5	NC	NC
	CFPM	≤ 0.5	NC	NC
	CAZ/AVI	0.5	NC	NC
	CTLZ/TAZ	1	NC	NC
	MEPM	≤ 0.03	NC	NC
	CAZ	1	NC	NC
	AZT	16	NC	NC
	AMK	≤ 4	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25	NC	NC
	CST	≤ 0.5	NC	NC
	TGC	2	NC	NC
S. marcescens (17)	Cefiderocol	0.06 – 0.5	0.25	0.5
	CFPM	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
	CAZ/AVI	0.12 – 0.5	0.25	0.5
	CTLZ/TAZ	0.25 – 1	0.5	1
	MEPM	≤ 0.03 – 0.25	≤ 0.03	0.12
	CAZ	0.12 – 0.5	0.25	0.5
	AZT	≤ 0.5 – 1	≤ 0.5	1
	AMK	≤ 4 – 16	≤ 4	8
	CPFX	≤ 0.25 – 0.5	≤ 0.25	≤ 0.25
	CST	> 8	> 8	> 8
	TGC	1 – 4	2	4

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
M. morganii (5)	Cefiderocol	0.06 – 0.5	NC	NC
	CFPM	≤ 0.5	NC	NC
	CAZ/AVI	≤ 0.03 – 0.25	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.25 – 0.5	NC	NC
	MEPM	0.06 – 0.25	NC	NC
	CAZ	0.06 – 8	NC	NC
	AZT	≤ 0.5	NC	NC
	AMK	≤ 4 – 8	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25	NC	NC
	CST	> 8	NC	NC
	TGC	1 – 4	NC	NC
P. mirabilis (7)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 0.06	NC	NC
	CFPM	≤ 0.5	NC	NC
	CAZ/AVI	≤ 0.03 – 0.12	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.25 – 0.5	NC	NC
	MEPM	0.06 – 0.5	NC	NC
	CAZ	0.06 – 0.12	NC	NC
	AZT	≤ 0.5	NC	NC
	AMK	≤ 4 – 16	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25	NC	NC
	CST	> 8	NC	NC
	TGC	4 – > 4	NC	NC
P. vulgaris (2)	Cefiderocol	≤ 0.03	NC	NC
	CFPM	≤ 0.5	NC	NC
	CAZ/AVI	0.06	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.5 – 1	NC	NC
	MEPM	0.12 – 0.25	NC	NC
	CAZ	0.06	NC	NC
	AZT	≤ 0.5	NC	NC
	AMK	≤ 4 – 8	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25	NC	NC
	CST	8 – > 8	NC	NC
	TGC	4	NC	NC

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
H. alvei (2)	Cefiderocol	1	NC	NC
	CFPM	≤ 0.5	NC	NC
	CAZ/AVI	0.25 – 1	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.5 – 16	NC	NC
	MEPM	≤ 0.03	NC	NC
	CAZ	1 – > 64	NC	NC
	AZT	≤ 0.5 – 8	NC	NC
	AMK	≤ 4 – 8	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25	NC	NC
	CST	8 – > 8	NC	NC
	TGC	1	NC	NC
P. aeruginosa (54)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 1	0.12	0.5
	CFPM	1 – > 16	4	8
	CAZ/AVI	1 – > 64	2	8
	CTLZ/TAZ	0.25 – > 64	0.5	1
	MEPM	0.12 – > 64	1	8
	CAZ	1 – > 64	2	32
	AZT	≤ 0.5 – > 32	8	32
	AMK	≤ 4 – > 64	≤ 4	8
	CPFX	≤ 0.25 – > 4	≤ 0.25	4
	CST	≤ 0.5 – 8	1	4
	TGC	1 – > 4	> 4	> 4
A. baumannii (7)	Cefiderocol	0.06 – 0.12	NC	NC
	CFPM	16 – > 16	NC	NC
	CAZ/AVI	32 – 64	NC	NC
	CTLZ/TAZ	8 – 16	NC	NC
	MEPM	2 – 64	NC	NC
	CAZ	64 – > 64	NC	NC
	AZT	16 – > 32	NC	NC
	AMK	16 – > 64	NC	NC
	CPFX	> 4	NC	NC
	CST	1	NC	NC
	TGC	4 – > 4	NC	NC

Species (Number of Isolates)	Test Compound	MIC (μg/mL)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
A. pittii (6)	Cefiderocol	0.06	NC	NC
	CFPM	4 – 16	NC	NC
	CAZ/AVI	4 – 32	NC	NC
	CTLZ/TAZ	0.5 – 2	NC	NC
	MEPM	0.25 – 1	NC	NC
	CAZ	4 – 8	NC	NC
	AZT	16 – 32	NC	NC
	AMK	≤ 4	NC	NC
	CPFX	≤ 0.25 – 2	NC	NC
	CST	≤ 0.5 – 1	NC	NC
	TGC	≤ 0.25 – 4	NC	NC
S. maltophilia (26)	Cefiderocol	≤ 0.03 – 1	0.25	1
	CAZ/AVI	2 – > 64	32	> 64
	CTLZ/TAZ	0.25 – > 64	16	> 64
	MEPM	16 – > 64	> 64	> 64
	CAZ	2 – > 64	32	> 64
	AMK	8 – > 64	> 64	> 64
	CST	1 – > 8	> 8	> 8
	LVFX	≤ 1 – 8	2	8
	ST	≤ 0.25 – 2	≤ 0.25	2
	MINO	≤ 2	≤ 2	≤ 2
	TGC	≤ 0.25 – > 4	1	4

AMK = amikacin; AVI = avibactam; AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime;
CPFX = ciprofloxacin; CST = colistin; LVFX = levofloxacin; MEPM = meropenem;
MIC = minimum inhibitory concentration; $MIC_{50\ (90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited;
MINO = minocycline; ST = sulfamethoxazole/trimethoprim; TAZ = tazobactam; TGC = tigecycline;
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, A. pittii = Acinetobacter pittii,*
C. farmeri = Citrobacter farmeri, C. freundii = Citrobacter freundii, C. koseri = Citrobacter koseri,
E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, H. alvei = Hafnia alvei, 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-327-N, Table 4.

表 2.7.2-73 Antiinfectives Intelligence GmbH において収集されたカルバペネマーゼ産生株に対するセフィデロコルの MIC 分布

Species / Bacterial group	n	Carbapenemase	MIC (μg/mL)												
			≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64
All Enterobacterales	30	-	1	5	0	1	7	5	6	3	1	1	0	0	0
E. coli	1	KPC-3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	OXA-48	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	OXA-162	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	NDM-1/-6/-16	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	1	VIM-1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K. pneumoniae	3	KPC-2	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	6	KPC-3	0	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0
	6	OXA-48	0	2	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	1	OXA-162	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	2	NDM-1/-6/-16	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	1	VIM-1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	VIM-4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
E. cloacae	1	GIM-1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	2	NDM-1/-6/-16	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	1	VIM-1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	1	OXA-48	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A. baumannii	7 (all)	-	0	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	OXA-23-like	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	OXA-24/40-like	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P. aeruginosa	22 (all)	-	0	0	1	3	8	3	5	0	2	0	0	0	0
	3	GES-5/-20	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	IMP-1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	IMP-7	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	1	IMP-13	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	IMP-15	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	IMP-31	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	NDM-1/-6/-16	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	1	GIM-1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	4	VIM-1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	VIM-2	0	0	0	0	1	1	2	0	1	0	0	0	0
	1	VIM-11	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Total number (all)	59	-	1	6	4	7	15	8	11	3	3	1	0	0	0

GES = Guiana extended-spectrum β-lactamase; GIM = German imipenemase; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase;
MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EF-327-N, Table 5.

2.7.2.4.4 他の抗菌薬との併用効果

抗菌薬の併用療法は抗菌スペクトルの拡大や抗菌活性の増強などを目的に選択されることがある．セフィデロコルはグラム陰性菌に対する狭域の抗菌スペクトルを有しているため，抗グラム陽性菌薬や抗嫌気性菌薬との併用療法が考慮される場合が想定される．また，薬剤併用による相加あるいは相乗効果といった抗菌力の増強により，高度耐性菌を起炎菌とする重症感染症患者の治療に用いることができる．したがって，セフィデロコルと他の抗菌薬との併用効果を検討することは重要である．この項ではセフィデロコルと他の市販抗菌薬との併用効果を評価した．セフィデロコルとは抗菌スペクトルが異なることから，併用での使用が考えられる VCM，DAP，LZD，CLDM，MNZ 及び TGC 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観察されなかったことから，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，CAZ/AVI，CTLZ/TAZ，MEPM，AMK あるいは CPFX 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.

2.7.2.4.4.1 グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対するセフィデロコルと他の抗菌薬の併用効果：チェッカーボード法

評価資料 4.2.1.1-29

Staphylococcus. aureus ATCC 29213，*E. coli* ATCC 25922 及び *P. aeruginosa* ATCC 27853 に対するセフィデロコルと CAZ/AVI，CTLZ/TAZ，CLDM，DAP，LZD，MNZ，TGC あるいは VCM との併用効果を，チェッカーボード法を用いて測定した (S-649266-EB-267-N 試験)．併用効果を fractional inhibitory concentration (FIC) インデックスに従って，不関，相乗作用，拮抗作用に分類した結果, いずれの併用においても拮抗作用は観察されなかった. CAZ/AVI との併用において，*P. aeruginosa* ATCC 27853 に対する相乗作用が観察された．MNZ は試験したグラム陽性菌及び陰性菌に対して抗菌活性がなかったため, セフィデロコルとの併用効果は観察されなかったが, *E. coli* や *P. aeruginosa* に対するセフィデロコルの MIC に影響を与えなかった．したがって，セフィデロコルと MNZ の併用は，試験した菌株に対して拮抗作用を示さないと結論づけられた (表 2.7.2-74).

表 2.7.2-74 グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対するセフィデロコルと CAZ/AVI, CTLZ/TAZ，CLDM，DAP，LZD，MNZ，TGC 及び VCM との併用効果：チェッカーボード法

	FIC Index: (Combination Effect)		
	S. aureus **ATCC 29213**	***E. coli*** **ATCC 25922**	***P. aeruginosa*** **ATCC 27853**
Cefiderocol + CAZ/AVI	0.750 (Indifference)	0.625 (Indifference)	0.500 (Synergism)
Cefiderocol + CTLZ/TAZ	0.750 (Indifference)	0.563 (Indifference)	0.750 (Indifference)
Cefiderocol + CLDM	1.063 (Indifference)	0.750 (Indifference)	NC (N/A)
Cefiderocol + DAP	1.016 (Indifference)	NC (N/A)	NC (N/A)
Cefiderocol + LZD	1.063 (Indifference)	0.750 (Indifference)	NC (N/A)
Cefiderocol + MNZ	NC (N/A)	NC (N/A)	NC (N/A)
Cefiderocol + TGC	1.063 (Indifference)	1.000 (Indifference)	1.000 (Indifference)
Cefiderocol + VCM	0.625 (Indifference)	0.501 (Indifference)	NC (N/A)

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CLDM = clindamycin; DAP = daptomycin; FIC = fractional inhibitory concentration; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; LZD = linezolid; MIC = minimum inhibitory concentration; MNZ = metronidazole; N/A = not applicable; NC = not calculated; TGC = tigecycline; TAZ = tazobactam; VCM = vancomycin

Test medium: ID-CAMHB
MIC determination: Broth microdilution method
The FIC index was calculated for each combination using the following formula:
FIC index = FICA + FICB
FICA = (MIC of substance A in combination)/(MIC of substance A alone)
FICB = (MIC of substance B in combination)/(MIC of substance B alone)
When MIC of reference substance alone was out of range or not active, FIC index was not calculated. The FIC index was used for interpretation of drug interaction as follows: synergism = FIC index is ≤ 0.5; indifference= FIC index is > 0.5 to ≤ 4; antagonism = FIC index is > 4.
Abbreviated species name: *E. coli = Escherichia coli, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, S. aureus = Staphylococcus aureus*.
出典: S-649266-EF-267-N, Table 6, Table 7, Table 8.

2.7.2.4.4.2 グラム陰性菌に対するセフィデロコルと MEPM，AMK，CST の併用効果：微量液体希釈法

評価資料 4.2.1.1-30

カルバペネム非感性のグラム陰性菌計 82 株 (Enterobacterales 41 株，*P. aeruginosa* 20 株及び *Acinetobacter* spp. 21 株) に対するセフィデロコルと MEPM，AMK あるいは CST の併用効果を微量液体希釈法により測定した (S-649266-EB-122-N 試験)．セフィデロコルと MEPM，AMK あるいは CST の併用において拮抗作用はみられず，セフィデロコルと MEPM の併用では、Enterobacterales，*P. aeruginosa* 及び *Acinetobacter* spp.に対しそれぞれ 25.6%，11.1%及び 42.9%の菌株に相乗作用が認められ，これらの効果は AMK や CST との併用に比べ良好であった (表 2.7.2-75)．以上の結果より，セフィデロコルと MEPM の併用は試験した抗菌薬の中で最も併用効果が期待できることが示唆された．VCM と併用した場合，セフィデロコルはメチシリン感性及び耐性 *S. aureus* (各 10 株) に対する VCM の抗菌活性に影響を及ぼさなかった．

表 2.7.2-75 カルバペネム非感性グラム陰性菌及び *S. aureus* に対するセフィデロコルと MEPM，AMK，CST の併用効果

Species (Number of Isolates)	Combination	Synergism	Indifference	Antagonism
Enterobacterales (41) [a]	Cefiderocol + MEPM	10/39 (25.6%)	29/39 (74.4%)	0/39 (0%)
	Cefiderocol + AMK	5/40 (12.5%)	35/40 (87.5%)	0/40 (0%)
	Cefiderocol + CST	5/41 (12.2%)	36/41 (87.8%)	0/41 (0%)
P. aeruginosa (20)	Cefiderocol + MEPM	2/18 (11.1%)	16/18 (88.9%)	0/18 (0%)
	Cefiderocol + AMK	0/19 (0%)	19/19 (100%)	0/19 (0%)
	Cefiderocol + CST	0/20 (0%)	20/20 (100%)	0/20 (0%)
Acinetobacter spp. (21)	Cefiderocol + MEPM	9/21 (42.9%)	12/21 (57.1%)	0/21 (0%)
	Cefiderocol + AMK	3/20 (15.0%)	17/20 (85.0%)	0/20 (0%)
	Cefiderocol + CST	2/21 (9.5%)	19/21 (90.5%)	0/21 (0%)
Methicillin-susceptible *S. aureus* (10) and methicillin-resistant *S. aureus* (10)	Cefiderocol + VCM	0/20 (0%)	20/20 (100%)	0/20 (0%)

AMK = amikacin; CST = colistin; FIC = fractional inhibitory concentration; MIC = minimum inhibitory concentration; MEPM = meropenem; VCM = vancomycin
Test medium: Chelex®-treated Iso-Sensitest broth (CT-ISB)
MIC determination: Broth microdilution method
FIC index was calculated by the following equation: FIC index = (A) / (MICA) + (B) / (MICB) where (A) was the lowest inhibitory concentration of drug A when combined with drug B, (MICA) was MIC of drug A alone, (B) was the lowest inhibitory concentration of drug B when combined with drug A, (MICB) was MIC of drug B alone.
The lowest FIC index was used to evaluate the drug interaction of in vitro activities.
FIC index was interpreted as follows: ≤ 0.5 is synergism, > 0.5 – 4.0 is indifference, and > 4.0 is antagonism.
a Consisted of *E. coli* (n = 1), *K. pneumoniae* (n = 38), *E. cloacae* (n = 1), and *Citrobacter* spp. (n = 1).
Abbreviated species name: *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa, S. aureus* = *Staphylococcus aureus*.
出典: S-649266-EF-122-N, Table 3, Table 4.

2.7.2.4.4.3 分子生物学的性状が明らかなグラム陰性菌に対するセフィデロコルと CAZ/AVI，CTLZ/TAZ の併用効果：微量液体希釈法

評価資料 4.2.1.1-31

分子生物学的性状が明らかなグラム陰性菌計 23 株 (Enterobacterales 14 株, *P. aeruginosa* 4 株, *A. baumannii* 4 株及び *S. maltophilia* 1 株) に対するセフィデロコルと CAZ/AVI あるいは CTLZ/TAZ の併用効果を微量液体希釈法により測定した (S-649266-EB-297-N 試験)．セフィデロコルと CAZ/AVI の併用においては，試験した全株において拮抗作用は認められず，*E. coli* ATCC 25922，*K. pneumoniae* 1246905 及び *S. maltophilia* SR21970 を除く 20 株においては相乗作用が認めらた．セフィデロコルと CTLZ/TAZ の併用においては，*E. coli* ATCC 25922，*K. pneumoniae* 4 株 (1098820，1217609，KAM 及び 1246905)，*K. aerogenes* 1252218 及び *S. maltophilia* SR21970 を除く試験株に対し相乗作用が認められた．これら 7 株に対しては不関を示し，セフィデロコルと CTLZ/TAZ の併用においても拮抗作用は認められなかった (表 2.7.2-76).

表 2.7.2-76 グラム陰性菌に対するセフィデロコルと CAZ/AVI，CTLZ/TAZ の併用効果

Species	Characteristic	Combination effect	
		Cefiderocol + CAZ/AVI	Cefiderocol + CTLZ/TAZ
E. coli ATCC 25922	Quality control strain	Indifference	Indifference
E. coli ATCC BAA-198	TEM-26	Synergism	Synergism
E. coli SR34100	CTX-M-15	Synergism	Synergism
K. pneumoniae 1098820	KPC-3, SHV-11	Synergism	Indifference
K. pneumoniae 1217609	KPC-3, TEM-1, OXA-9	Synergism	Indifference
K. pneumoniae KAM	KPC-3	Synergism	Indifference
K. pneumoniae 1246905	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV_partial	Indifference	Indifference
K. aerogenes 1252218	AmpC-Eaero	Synergism	Indifference
E. cloacae 511081	CTX-M-15, TEM-1, ACT-16-like, DHA-1, OXA-1, OXA-10	Synergism	Synergism
E. cloacae 949075	VEB-1-like, TEM-1, ACT-17	Synergism	Synergism
E. cloacae 1261347	PER-2, ACT-17	Synergism	Synergism
C. freundii 511131	VEB-5, CTX-M-15, TEM-1, SHV-1, CMY-98-like	Synergism	Synergism
S. marcescens 1230547	TEM-10, AmpC-Smar	Synergism	Synergism
S. marcescens 1233240	SHV-12, AmpC-Smar	Synergism	Synergism
P. aeruginosa SR08641	KPC-5, AmpC-Pae, OXA-2, OXA-50	Synergism	Synergism
P. aeruginosa 975750	PER-1, VIM-2, AmpC-Pae, OXA-2, OXA-50-like	Synergism	Synergism
P. aeruginosa 1145602	PER-3, AmpC-Pae, OXA-50-like, OXA-1-like	Synergism	Synergism
P. aeruginosa 1205534	AmpC-Pae, OXA-50-like, OXA-24/40_partial	Synergism	Synergism
A. baumannii 1121546	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	Synergism	Synergism
A. baumannii 1266757	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	Synergism	Synergism
A. baumannii 1178137	PER-1, GES-11, ADC-11, OXA-66, OXA-72	Synergism	Synergism
A. baumannii 1299176	ADC-25-like, OXA-82	Synergism	Synergism
S. maltophilia SR21970	L1	Indifference	Indifference

AmpC = ampicillinase C; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane;
FIC = fractional inhibitory concentration; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth;
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MIC = minimum inhibitory concentration;
NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase;
TAZ = tazobactam; VEB = Vietnamese extended-spectrum β-lactamase;
VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
Test medium: ID-CAMHB.
MIC determination: broth microdilution method.
FIC index was interpreted as follows: ≤ 0.5 is synergism, > 0.5 – 4.0 is indifference, and > 4.0 is antagonism.
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, C. freundii = Citrobacter freundii, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, K. aerogenes = Klebsiella aerogenes, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia.*
出典: S-649266-EF-297-N, Table 5, Table 6.

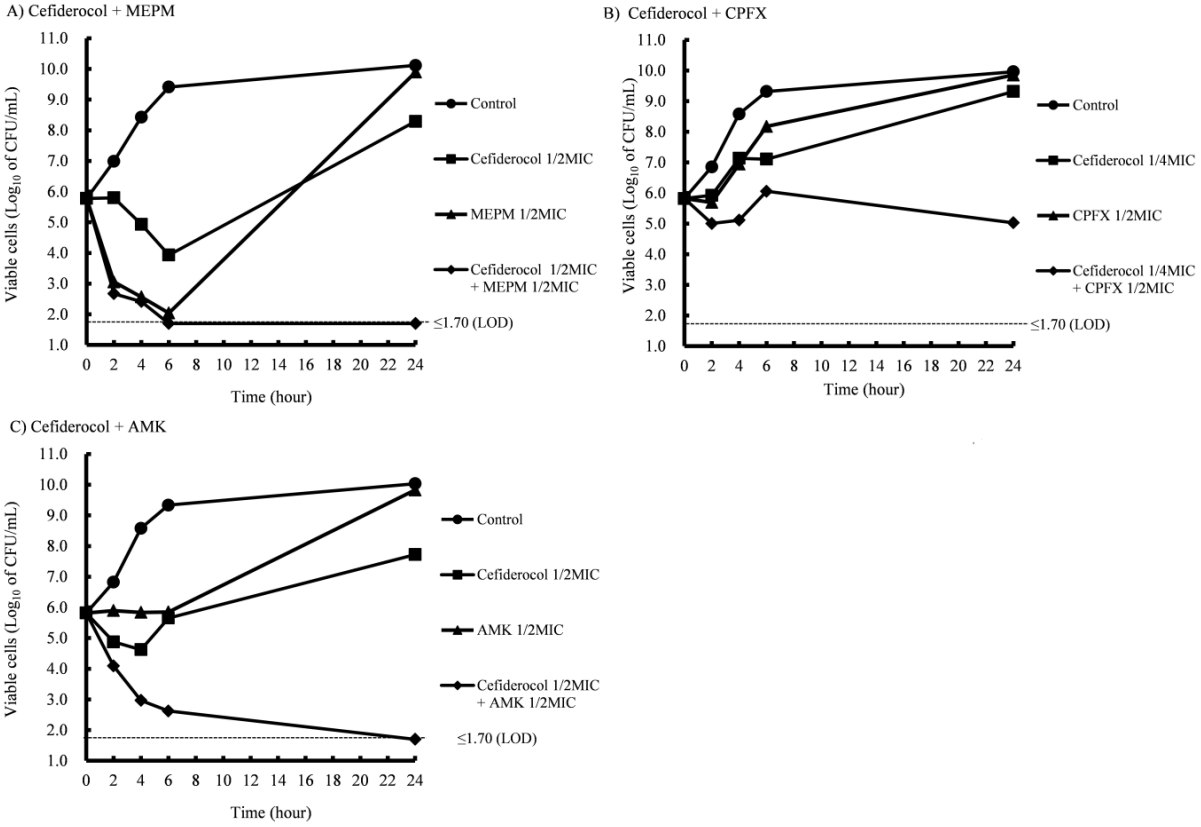
2.7.2.4.4.4 グラム陰性菌に対するセフィデロコルと MEPM，AMK，CPFX の併用効果：Time-Kill 試験

評価資料 4.2.1.1-32

KPC 産生 *K. pneumoniae*, VIM-10 産生 *P. aeruginosa* 及び多剤耐性 *A. baumannii* に対するセフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK との併用効果について，Time-Kill 試験で評価した

(S-649266-EB-146-N 試験). MIC の 1/2 の濃度でセフィデロコル及び他の抗菌薬を単剤で作用させた際には，いずれも殺菌効果は見られなかったが，セフィデロコルと MEPM をそれぞれ MIC の 1/2 の濃度で併用することにより KPC 産生 *K. pneumoniae* KAM に対し，3 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数が減少した．この協力作用はセフィデロコルと CPFX あるいは AMK との併用でも観察された (図 2.7.2-49 及び表 2.7.2-77). VIM-10 産生 *P. aeruginosa* NCTC 13437 に対しても，セフィデロコルと MEPM の併用及びセフィデロコルと AMK との併用で協力作用が観察された (表 2.7.2-78). 多剤耐性 *A. baumannii* 1485247 に対しては，セフィデロコルと MEPM の併用により協力作用が観察された (表 2.7.2-79). セフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK の併用による拮抗作用は認められなかった．上述のとおり，臨床で問題となる多剤耐性菌に対するセフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK の協力作用が確認された．セフィデロコル単剤では臨床で効果が出にくい場合にも，これらの抗菌薬との併用が治療オプションとして選択できる可能性が示唆された.

図 2.7.2-49 KPC 産生 *K. pneumoniae* KAM に対するセフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK の併用効果：Time-Kill 試験



AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX = ciprofloxacin; MIC = minimum inhibitory concentration; MEPM = meropenem
出典: S-649266-EB-146-N, Figure 5, Figure 6, Figure 7.

表 2.7.2-77 KPC 産生 *K. pneumoniae* KAM に対するセフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK の併用効果

Concentration		**Cefiderocol + MEPM Initial Inoculum: 5.78 log_{10} CFU/mL**		**Cefiderocol + CPFX Initial Inoculum: 5.82 log_{10} CFU/mL**		**Cefiderocol + AMK Initial Inoculum: 5.82 log_{10} CFU/mL**	
Cefiderocol	**Reference Substance**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**
1/2 × MIC	0	8.29	N/A	7.91	N/A	7.72	N/A
	1/2 × MIC	< 1.70	> 6.59 *	7.26	0.65	< 1.70	> 6.03 *
	1/4 × MIC	< 1.70	> 6.59 *	7.78	0.13	5.78	1.95
	1/8 × MIC	< 1.70	> 6.59 *	8.20	−0.30	6.76	0.96
1/4 × MIC	0	8.10	N/A	9.31	N/A	9.44	N/A
	1/2 × MIC	3.67	4.43 *	5.03	4.29 *	4.10	5.34 *
	1/4 × MIC	4.98	3.12 *	9.09	0.22	5.24	4.20 *
	1/8 × MIC	8.23	− 0.12	9.31	0.01	9.26	0.18
0	1/2 × MIC	9.90	NC	9.85	NC	9.83	NC
	1/4 × MIC	9.84	NC	9.90	NC	9.77	NC
	1/8 × MIC	9.99	NC	10.03	NC	9.86	NC
0	0	10.12	N/A	9.96	N/A	10.03	N/A

AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX= ciprofloxacin; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; N/A = not applicable; NC = not calculated
ID-CAMHB was used for MIC and time-kill study.
a Number of viable cells at 24 hours.
b (Number of viable cells of the most active single agent) − (Number of viable cells of the combination of cefiderocol and reference substance).
* Synergism, as defined by 3 log_{10} reduction in the number of CFU/mL.
出典: S-649266-EB-146-N, Table 3.

表 2.7.2-78 VIM-10 産生 *P. aeruginosa* NCTC 13437 に対するセフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK の併用効果

Concentration		**Cefiderocol + MEPM Initial Inoculum: 5.77 log_{10} CFU/mL**		**Cefiderocol + CPFX Initial Inoculum: 5.80 log_{10} CFU/mL**		**Cefiderocol + AMK Initial Inoculum: 5.80 log_{10} CFU/mL**	
Cefiderocol	**Reference Substance**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**
1/2 × MIC	0	10.19	N/A	10.14	N/A	9.98	N/A
	1/2 × MIC	3.39	2.44	8.13	1.08	6.15	2.97
	1/4 × MIC	4.01	4.86 *	9.78	0.09	6.79	3.17 *
	1/8 × MIC	5.45	4.59 *	10.10	−0.06	8.47	1.49
1/4 × MIC	0	10.12	N/A	9.97	N/A	10.13	N/A
	1/2 × MIC	2.90	2.94	9.26	−0.05	7.08	2.04
	1/4 × MIC	5.67	3.20 *	9.83	−0.96	9.29	0.67
	1/8 × MIC	6.18	3.87 *	10.01	−0.04	9.45	0.52
0	1/2 × MIC	5.84	NC	9.21	NC	9.13	NC
	1/4 × MIC	8.87	NC	9.87	NC	9.96	NC
	1/8 × MIC	10.05	NC	10.03	NC	9.97	NC
0	0	10.23	N/A	10.03	N/A	10.08	N/A

AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX = ciprofloxacin; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth;
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; N/A = not applicable; NC = not calculated
ID-CAMHB was used for MIC and time-kill study.
a Number of viable cells at 24 hours.
b (Number of viable cells of the most active single agent) − (Number of viable cells of the combination of cefiderocol and reference substance).
* Synergism, as defined by 3 log_{10} reduction in the number of CFU/mL.
出典: S-649266-EB-146-N, Table 5.

表 2.7.2-79 *A. baumannii* 1485247 に対するセフィデロコルと MEPM，CPFX あるいは AMK の併用効果

Concentration		Cefiderocol + MEPM Initial Inoculum: 5.84 log_{10} CFU/mL		Cefiderocol + CPFX Initial Inoculum: 5.81 log_{10} CFU/mL		Cefiderocol + AMK Initial Inoculum: 5.81 log_{10} CFU/mL	
Cefiderocol	**Reference Substance**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**	**Viable Cells [a] (log_{10} CFU/mL)**	**Comparison of Viable Cells [b]**
1/2 × MIC	0	8.72	N/A	8.08	N/A	8.77	N/A
	1/2 × MIC	5.19	3.54 *	5.30	2.78	5.90	2.87
	1/4 × MIC	7.52	1.21	5.40	2.68	6.60	2.17
	1/8 × MIC	8.75	−0.02	6.58	1.50	7.05	1.73
1/4 × MIC	0	8.77	N/A	9.20	N/A	9.12	N/A
	1/2 × MIC	7.06	1.71	6.92	1.91	6.40	2.72
	1/4 × MIC	8.79	−0.01	6.34	2.86	7.81	1.31
	1/8 × MIC	8.84	−0.07	6.64	2.56	9.77	−0.65
0	1/2 × MIC	8.82	NC	8.83	NC	9.78	NC
	1/4 × MIC	9.62	NC	9.20	NC	9.86	NC
	1/8 × MIC	9.71	NC	9.34	NC	9.98	NC
0	0	9.75	N/A	9.26	N/A	10.14	N/A

AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX= ciprofloxacin; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; N/A = not applicable; NC = not calculated

ID-CAMHB was used for MIC and time-kill study.

a Number of viable cells at 24 hours

b (Number of viable cells of the most active single agent) − (Number of viable cells of the combination of cefiderocol and reference substance).

* Synergism, as defined by 3 log_{10} reduction in the number of CFU/mL.

出典: S-649266-EB-146-N, Table 5.

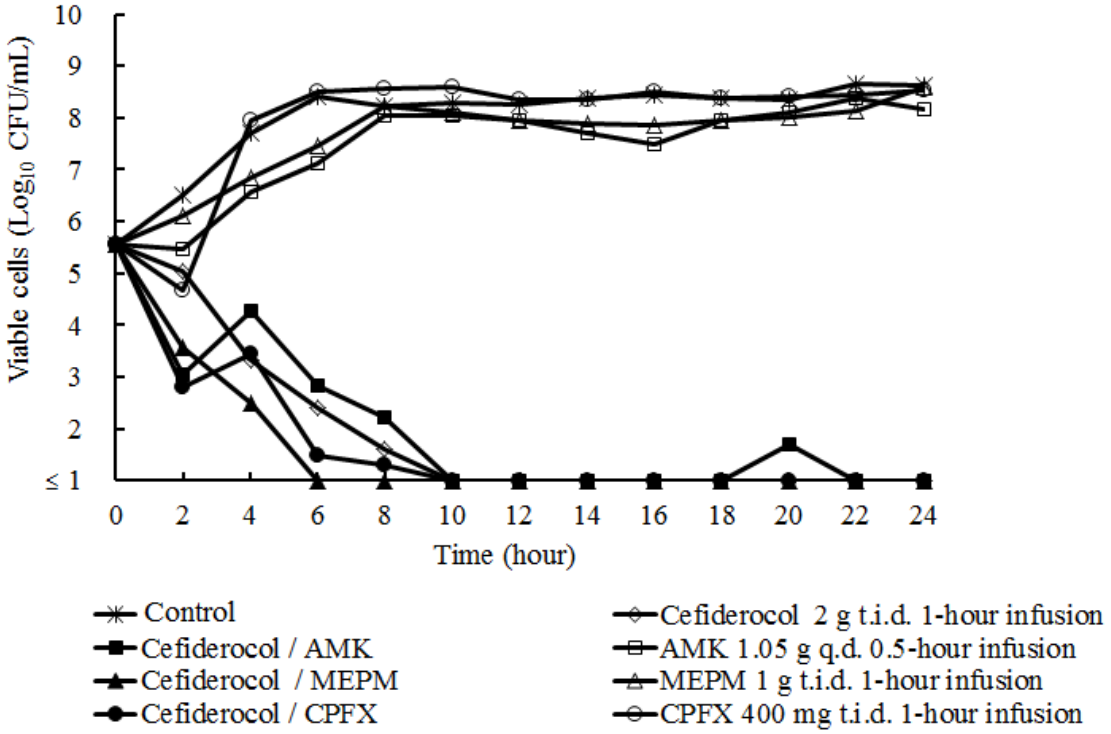
2.7.2.4.4.5 グラム陰性菌に対するセフィデロコルと MEPM，AMK，CPFX との併用効果：in vitro PD モデル

評価資料 4.2.1.1-33

多剤耐性グラム陰性菌に対するセフィデロコルと上市された抗菌薬の併用効果を，ヒト血漿中遊離型濃度推移を再現させた in vitro PD モデルを用いて生菌数を指標に評価した (S-649266-EB-167-N 試験).

NDM-1-producing *K. pneumoniae* NCTC 13443 に対するセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の in vitro 殺菌作用を評価した．試験菌株に対するセフィデロコル，AMK，MEPM 及び CPFX の MIC はそれぞれ 2，＞32，＞32 及び ＞32 μg/mL であった．AMK，MEPM あるいは CFPX 単剤作用では生菌数減少は観察されなかった．セフィデロコルは，単剤及び AMK あるいは CPFX との併用により，6～8 時間以内に 3 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数を減少させた．MEPM との併用においては 4 時間以内に 3 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数の減少がみられ，セフィデロコル単剤作用時よりも効果が増強した．いずれの組み合わせにおいても拮抗作用は認められなかった (図 2.7.2-50).

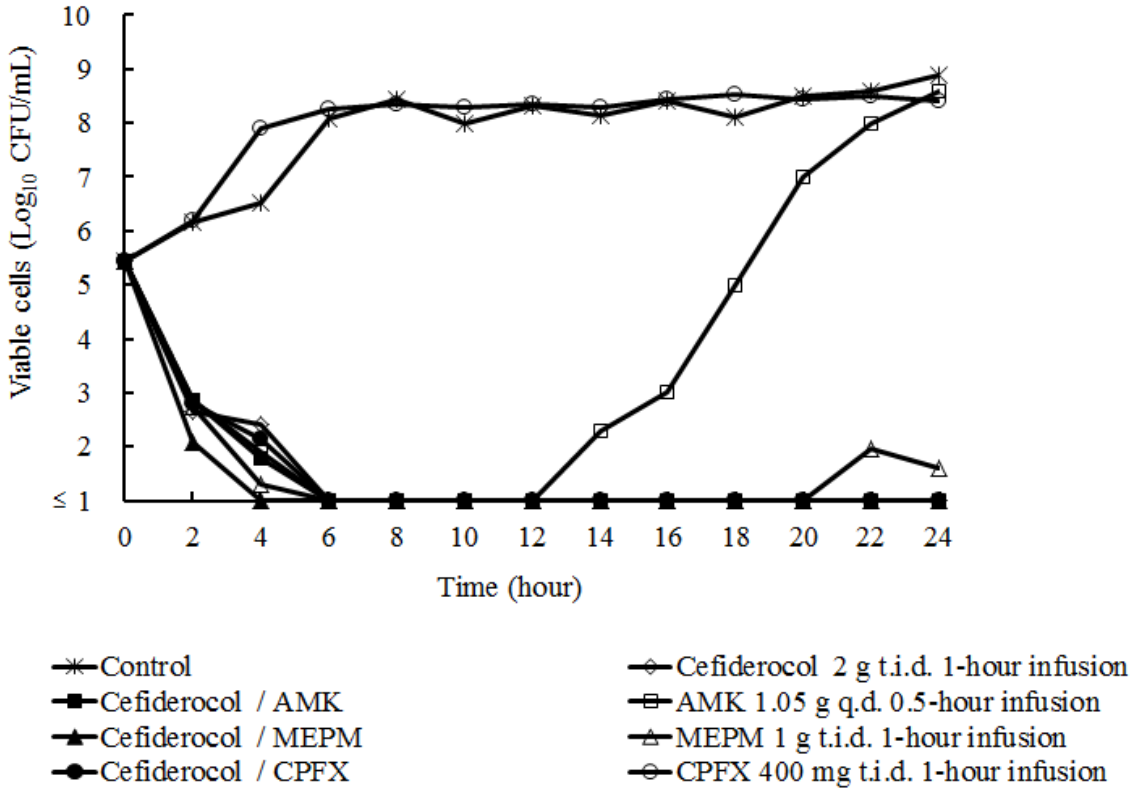
図 2.7.2-50 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：NDM-1 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443



AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX = ciprofloxacin; MEPM = meropenem;
NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; t.i.d. = three times daily
出典: S-649266-EB-167-N, Figure 1.

KPC-3 産生 *K. pneumoniae* KAM に対するセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の in vitro 殺菌作用を評価した．試験菌株に対するセフィデロコル，AMK，MEPM 及び CPFX の MIC はそれぞれ 1，> 32，16 及び > 32 μg/mL であった．AMK あるいは CFPX 単剤作用では作用 24 時間後の生菌数減少は観察されなかった．MEPM 単剤作用では作用 24 時間後に 1～2 $\log_{10}$ CFU/mL の菌が残存していた．セフィデロコルは，単剤及び AMK あるいは CPFX との併用により，4 時間以内に 3 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数を減少させた．MEPM との併用においては 2 時間以内に 3 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数の減少がみられ，セフィデロコル単剤作用時よりも効果が増強した．いずれの組み合わせにおいても拮抗作用は認められなかった (図 2.7.2-51).

図 2.7.2-51 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：KPC-3 産生 *K. pneumoniae* KAM

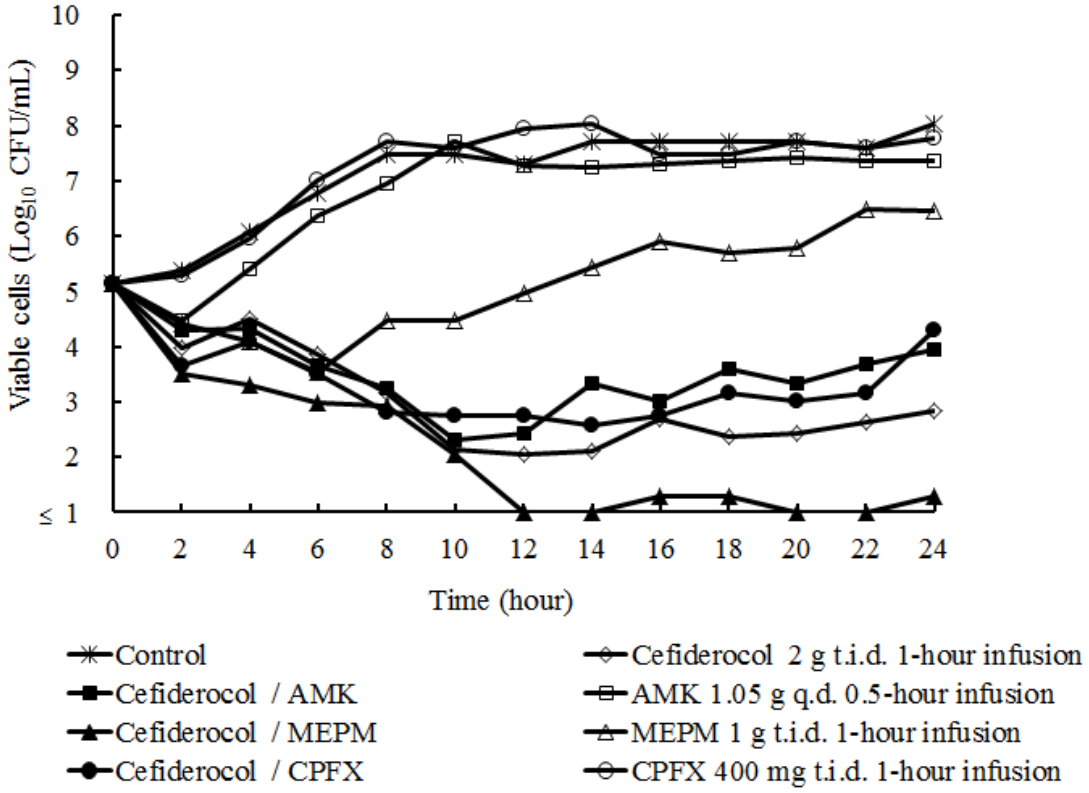


AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX = ciprofloxacin; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; t.i.d. = three times daily
出典: S-649266-EB-167-N, Figure 2.

VIM-11 産生 *P. aeruginosa* SR01332 に対するセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の in vitro 殺菌作用を評価した．試験菌株に対するセフィデロコル，AMK，MEPM 及び CPFX の MIC はそれぞれ 16，> 32，16 及び 32 μg/mL であった．AMK，MEPM あるいは CPFX 単剤作用では作用 24 時間後の生菌数減少は観察されなかった．セフィデロコルは，単剤で作用 10 時間後に生菌数を 2.15 $\log_{10}$ CFU/mL まで減少させ，24 時間後まで

2 $\log_{10}$ CFU/mL レベルの菌数を維持していた. セフィデロコルと MEPM を併用することにより，セフィデロコル単剤作用時よりも殺菌作用が増強し，24 時間後まで検出限界 (≤1 $\log_{10}$ CFU/mL) 付近の菌数を維持していた. セフィデロコルと AMK あるいは CPFX との併用時の作用 24 時間後の生菌数はセフィデロコル単剤作用時と同程度であった. いずれの組み合わせにおいても拮抗作用は認められなかった (図 2.7.2-52).

図 2.7.2-52 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：VIM-11 産生 *P. aeruginosa* SR01332

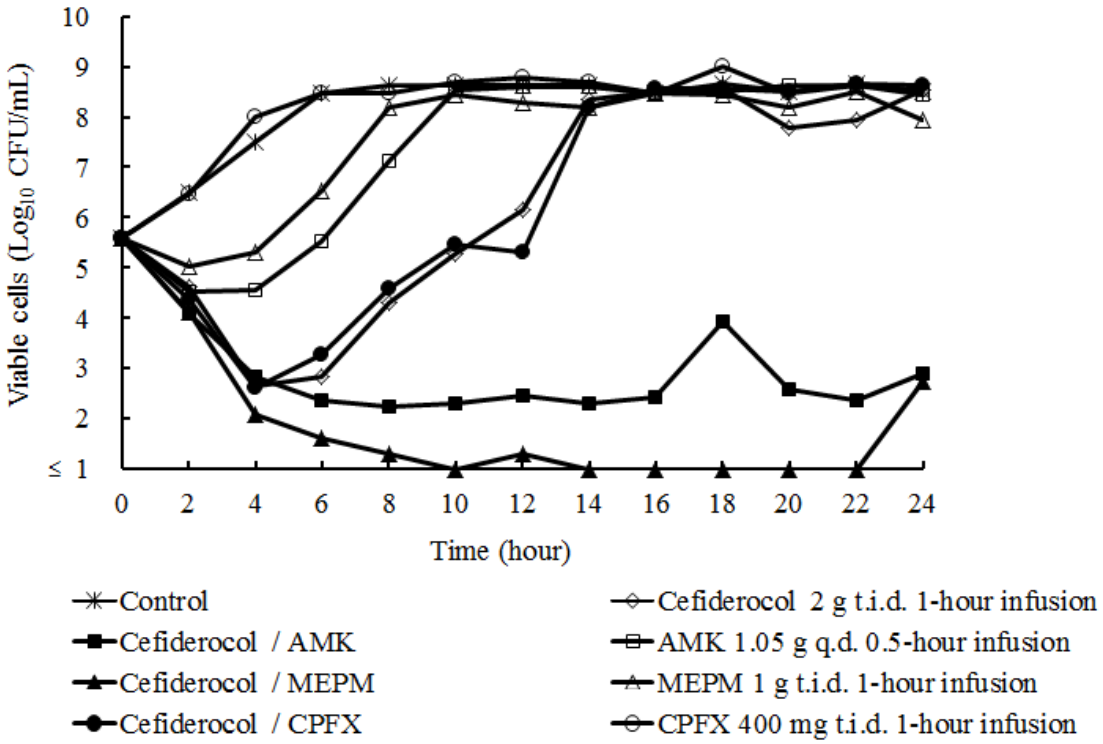


AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX = ciprofloxacin; MEPM = meropenem; t.i.d. = three times daily; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
出典: S-649266-EB-167-N, Figure 3.

PER-1 産生 *A. baumannii* SR01331 に対するセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の in vitro 殺菌作用を評価した．試験菌株に対するセフィデロコル，AMK，MEPM 及び CPFX の MIC はそれぞれ ＞32，＞32，32 及び ＞32 μg/mL であった．AMK，MEPM あるいは CFPX 単剤作用では作用 24 時間後の生菌数減少は観察されなかった. セフィデロコルは，単剤で作用 4 時間後に生菌数を 2.64 $\log_{10}$ CFU/mL まで減少させたが，その後再増殖が認められた．一方，MEPM あるいは AMK との併用では，それぞれ作用 4 あるいは 6 時間後に 3 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数の減少がみられ，再増殖は認められなかったことから，セフィデロコルを含む多剤に対し耐性を示す菌株に対しても，セフィデロコルとこれら薬剤との併用により治療効果が得られる可能性が示唆された．CPFX との併用時の生菌数はセフィデロコル

単剤作用時と同程度であった．いずれの組み合わせにおいても拮抗作用は認められなかった(図 2.7.2-53).

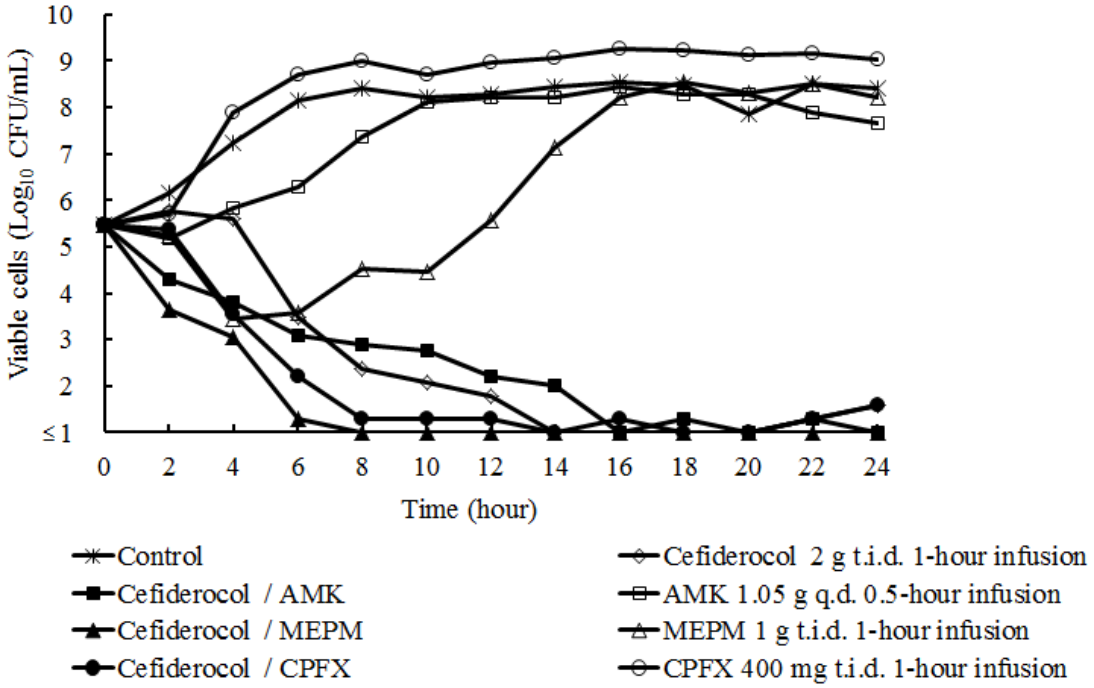
図 2.7.2-53 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：PER-1 産生 *A. baumannii* SR01331



AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX = ciprofloxacin; MEPM = meropenem;
PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase; t.i.d. = three times daily
出典: S-649266-EB-167-N, Figure 4.

多剤耐性 *A. baumannii* 1485247 に対するセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の in vitro 殺菌作用を評価した．試験菌株に対するセフィデロコル，AMK，MEPM 及び CPFX の MIC はそれぞれ 2，＞32，16 及び ＞32 μg/mL であった．AMK，MEPM あるいは CFPX 単剤作用では作用 24 時間後の生菌数減少は観察されなかった．セフィデロコルは，単剤及び AMK との併用により，8～12 時間以内に 3 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数を減少させた．CPFX あるいは MEPM との併用においては 6 時間以内に 3 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数の減少がみられ，セフィデロコル単剤作用時よりも効果が増強した．いずれの組み合わせにおいても拮抗作用は認められなかった (図 2.7.2-54).

図 2.7.2-54 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコル単剤及び AMK，MEPM あるいは CPFX との併用時の殺菌作用：多剤耐性 *A. baumannii* 1485247



AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CPFX = ciprofloxacin; MDR = multidrug-resistant;
MEPM = meropenem; t.i.d. = three times daily
出典: S-649266-EB-167-N, Figure 5.

2.7.2.4.5 殺菌作用

一般的に，ペニシリンやセファロスポリンといった β-ラクタム系抗生物質は時間依存的な殺菌作用を示す．したがって，菌の増殖や耐性菌出現を阻止するためには，MIC 以上の濃度を維持する時間が重要な因子である．セフィデロコルの殺菌作用を確認するために，最小殺菌濃度 (MBC) 測定，Time-Kill 試験及び in vitro PD 試験を実施した．要約すると，MBC/MIC 比は *S. marcescens* 以外の Enterobacterales に対して 1 又は 2，ブドウ糖非発酵菌に対しては 2 ～ > 16 であり，この成績は CAZ と同様であった．また，MBC/MIC 比が高値を示した株に対しても，99.9%殺菌には至らなかったが，99%殺菌効果は確認できた．Time-Kill 試験において，セフィデロコルは *E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対して 2 × MIC 以上の濃度で 6 時間以内に 1 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数を減少させた．セフィデロコルは他のセファロスポリンと同様に時間依存的な殺菌作用を示した．さらに，カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する強い殺菌作用は，ヒト血漿中濃度時間曲線を再現した in vitro PD モデルにおいても認められた．

2.7.2.4.5.1 最小殺菌濃度 (MBC)

評価資料 4.2.1.1-34

MBC (99.9%以上の殺菌濃度) の測定は抗菌薬の殺菌作用を評価するのに使用されている．グラム陰性菌多数株についてセフィデロコルの MBC を測定した (表 2.7.2-80) (S-649266-EB-206-N 試験)．セフィデロコルの MBC/MIC 比は *S. marcescens* 以外の Enterobacterales に対して 1～2 であった．*S. marcescens* に対するセフィデロコルの MBC/MIC 比は 1 あるいは > 16 であり，CAZ と同程度であった．ブドウ糖非発酵菌に対するセフィデロコルの MBC/MIC 比は 2～ > 16 であり，これは試験菌株に依存しており，CAZ と同様の成績であった．高い MBC/MIC 比を示した菌株に対しても 99%以上の殺菌作用を示していたことは，MBC が高いケースでも，セフィデロコルが比較的強い殺菌作用を発揮したことは注目すべき点である．

表 2.7.2-80 グラム陰性菌に対するセフィデロコル及び CAZ の MIC，$MBC_{99\%}$，$MBC_{99.9\%}$，及び MBC/MIC 比

Species	Strain Number	Characteristics	MIC (μg/mL)		$MBC_{99\%}$ (μg/mL)		$MBC_{99.9\%}$ (μg/mL)		MBC/MIC	
			Cefiderocol	CAZ	Cefiderocol	CAZ	Cefiderocol	CAZ	Cefiderocol	CAZ
Enterobacterales										
C. freundii	ATCC 8090	CAZ-susceptible	0.031	0.25	NC	NC	0.031	0.25	1	1
E. coli	ATCC 25922	CAZ-susceptible	0.125	0.25	NC	NC	0.125	0.25	1	1
	NIHJ JC-2	CAZ-susceptible	0.25	0.25	NC	NC	0.25	0.25	1	1
	ATCC BAA-196	TEM-10	0.25	128	NC	NC	0.5	256	2	2
	ATCC BAA-200	SHV-4	1	512	NC	NC	2	512	2	1
	SR34100	CTX-M-15	2	> 512	NC	NT	4	NT	2	N/A
	SR21266	CTX-M-14	0.031	1	NC	NC	0.031	1	1	1
	SR09608	CMY-2, CTX-M-2	0.031	64	NC	NC	0.063	128	2	2
	SR09625	CMY-2, CTX-M-1	0.25	128	NC	NC	0.25	256	1	2
	GUE	NDM-1	0.5	> 512	NC	NT	0.5	NT	1	N/A
E. cloacae	ATCC 13047	CAZ-intermediate	0.5	8	NC	NC	0.5	32	1	4
	SR36276	Putative AmpC over-expression	1	64	NC	NC	2	128	2	2
K. aerogenes	ATCC 13048	CAZ-susceptible	0.031	0.5	NC	NC	0.031	0.5	1	1
K. oxytoca	ATCC 13182	CAZ-susceptible	0.016	0.25	NC	NC	0.016	0.25	1	1
K. pneumoniae	SR22291	CAZ-susceptible	0.008	0.063	NC	NC	0.008	0.063	1	1
	ATCC 700603	SHV-18	0.5	32	NC	NC	0.5	32	1	1
	SR34688	CTX-M-15	2	32	NC	NC	4	32	2	1
	ATCC BAA-1705	KPC	1	64	NC	NC	2	64	2	1
	VA-367	KPC-3, SHV-12	4	512	NC	NC	4	512	1	1
	SR09611	DHA-1, CTX-M-9	2	128	NC	NC	2	128	1	1
	FAU	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2	8	> 512	NC	NT	8	NT	1	N/A
	PLE	OXA-48	0.016	1	NC	NC	0.016	1	1	1
P. rettgeri	IR38	NDM-1, CTX-M-15	2	> 512	NC	NT	4	NT	2	N/A
P. stuartii	SR35588	CAZ-susceptible	0.031	0.5	NC	NC	0.031	1	1	2

Species	Strain Number	Characteristics	MIC (μg/mL)		MBC99% (μg/mL)		MBC99.9% (μg/mL)		MBC/MIC	
			Cefiderocol	CAZ	Cefiderocol	CAZ	Cefiderocol	CAZ	Cefiderocol	CAZ
S. marcescens	ATCC 13880	CAZ-susceptible	0.063	0.063	ND	ND	> 1	> 1	> 16	> 16
	SR43883	CAZ-susceptible	0.031	0.25	0.25	NC	> 0.5	2	> 16	8
	SR43888	CAZ-susceptible	0.063	0.125	> 1	2	> 1	> 2	> 16	> 16
	SR43891	CAZ-susceptible	0.031	0.125	0.031	0.125	> 0.5	> 2	> 16	> 16
	SR43892	CAZ-susceptible	0.063	0.125	NC	NC	0.063	0.125	1	1
Non-fermenters										
A. baumannii	ATCC 17978	CAZ-susceptible	0.016	4	ND	ND	> 0.25	> 64	> 16	> 16
	ALL	NDM-1	0.5	> 512	NC	NT	2	NT	4	N/A
	JMI 872	OXA-23, OXA-51, SHV	8	> 512	NC	NT	16	NT	2	N/A
	JMI 984	OXA-24/40, OXA-51	1	128	ND	NC	> 16	512	> 16	4
	AS1	OXA-23	0.125	512	0.25	NC	> 2	> 512	> 16	> 1
P. aeruginosa	ATCC 27853	CAZ-susceptible	0.063	1	NC	NC	0.25	2	4	2
	PAO1	CAZ-susceptible	0.063	1	NC	NC	0.25	2	4	2
	PW8599	*piuA* (Tn)	2	1	NC	2	16	> 16	8	> 16
	SR-L00001	Δ*pirA*, *piuA* (Tn)	2	4	4	8	> 32	> 64	> 16	> 16
	PW8615	*ampD* (Tn)	0.125	16	0.125	32	> 2	256	> 16	16
	PW1777	*mexR* (Tn)	0.25	4	ND	NC	> 4	8	> 16	2
	SR08639	KPC	0.063	32	NC	NC	0.125	32	2	1
	SR27005	IMP-1	1	512	NC	NC	2	512	2	1
	AK54	VIM-2	0.125	32	NC	NC	0.5	64	4	2
	JMI 16	VIM-11	64	> 512	256	NT	> 512	NT	> 8	N/A
	SR08682	CAZ-intermediate	0.25	16	2	NC	> 4	32	> 16	2
S. maltophilia	SR21970	L1	0.125	128	1	NC	> 2	256	> 16	2

CAZ = ceftazidime; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBC = minimum bactericidal concentration; MIC = minimum inhibitory concentration; N/A = not applicable; NC = not calculated; ND = not determined; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; NT = not tested; OXA = oxacillinase; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase; Tn = transposon insertion

$MBC_{99\%\ (99.9\%)}$ was the lowest concentration of test or reference substances that kills ≥ 99% (≥ 99.9%) of the initial inoculum.

$MBC_{99.9\%}$ was used for the calculation of MBC/MIC ratio.

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, C. freundii = Citrobacter freundii, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, K. aerogenes = Klebsiella aerogenes, K. oxytoca = Klebsiella oxytoca, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, P. rettgeri = Providencia rettgeri, P. stuartii = Providencia stuartii, S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia, S. marcescens = Serratia marcescens*.

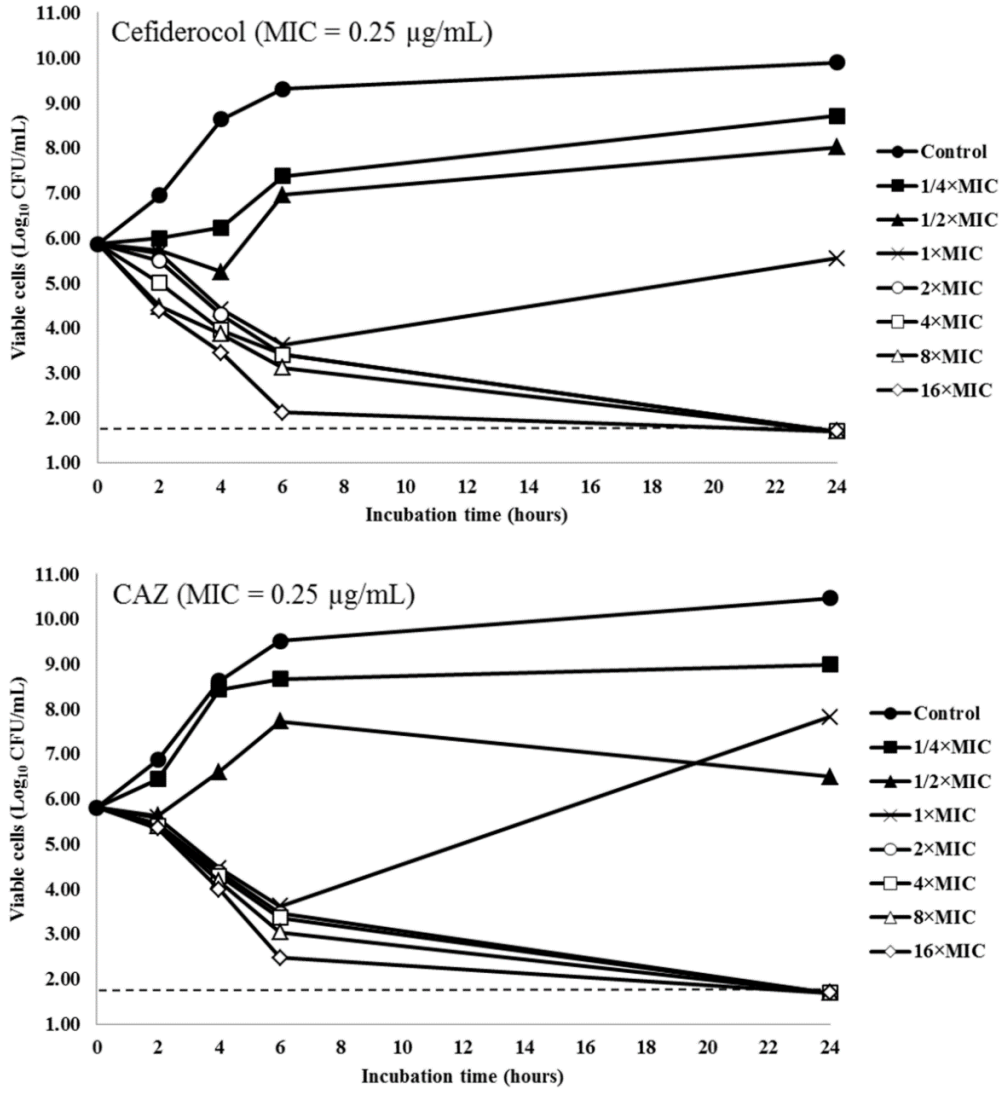
出典: S-649266-EB-206-N, Table 3.

2.7.2.4.5.2 Time-Kill 試験

評価資料 4.2.1.1-34

Time-Kill 試験は抗菌薬の殺菌活性を経時的に評価する基礎的な細菌学的手法の一つである．セフィデロコルの殺菌活性を評価する目的で，グラム陰性菌 4 株に対する Time-Kill 試験を実施した (図 2.7.2-55，図 2.7.2-56，図 2.7.2-57 及び図 2.7.2-58) (S-649266-EB-206-N 試験)．セフィデロコルは *E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対して 2 × MIC 以上の濃度で 1 $\log_{10}$ CFU/mL を超える生菌数を減少させた．セフィデロコルの殺菌活性は作用濃度依存的に高まることはなかったことから，濃度依存的でなく，時間依存的であると考えられた．その性状は CAZ と同様であった．4 × MIC 濃度作用における 6 時間後のセフィデロコルの殺菌活性は，試験した全ての菌種に対して CAZ と同程度であった．

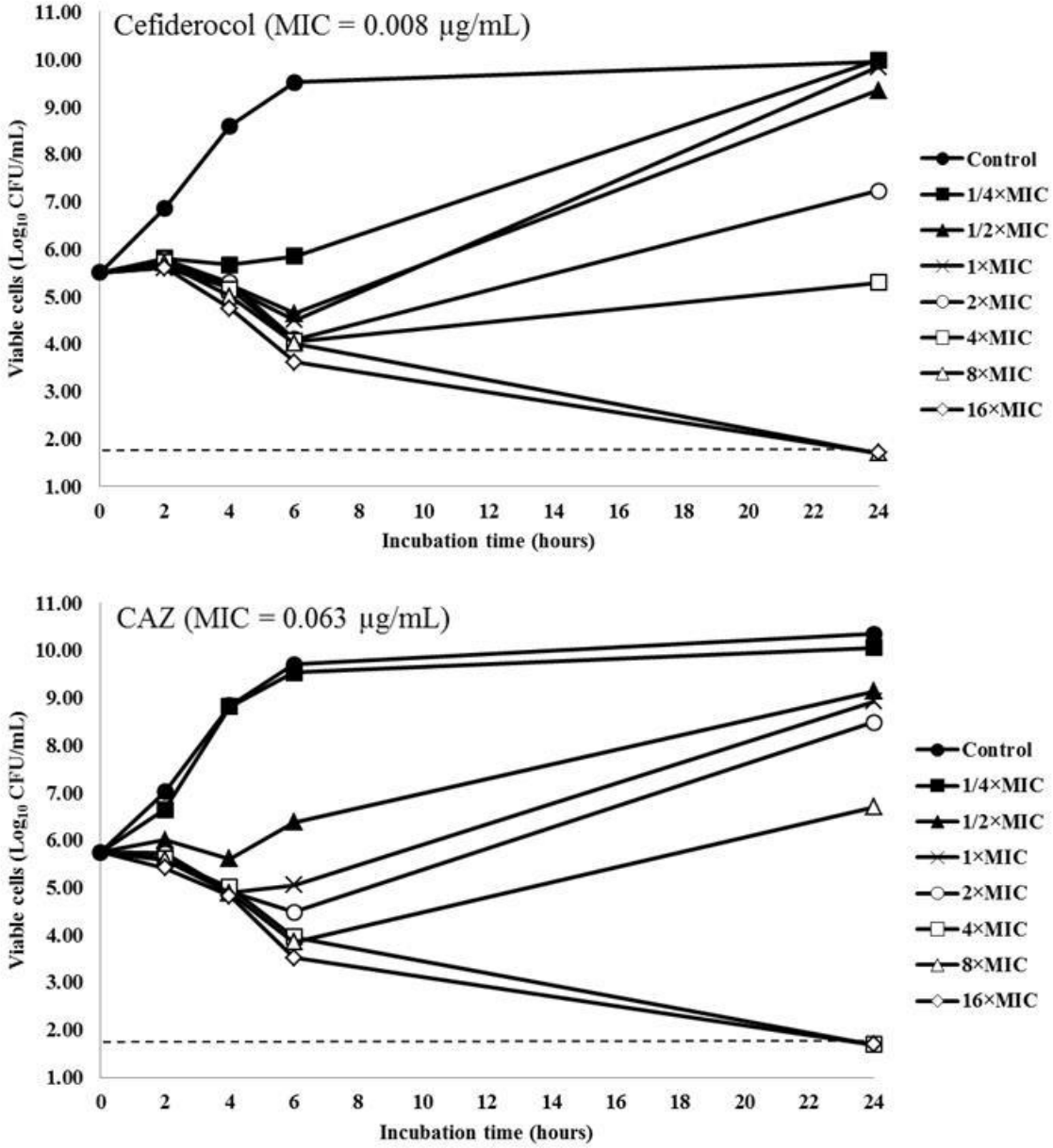
図 2.7.2-55 *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた Time-Kill 試験におけるセフィデロコル及び CAZ の殺菌活性



CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; MIC = minimum inhibitory concentration
The broken line shows limit of detection (1.70 $\log_{10}$ CFU/mL).

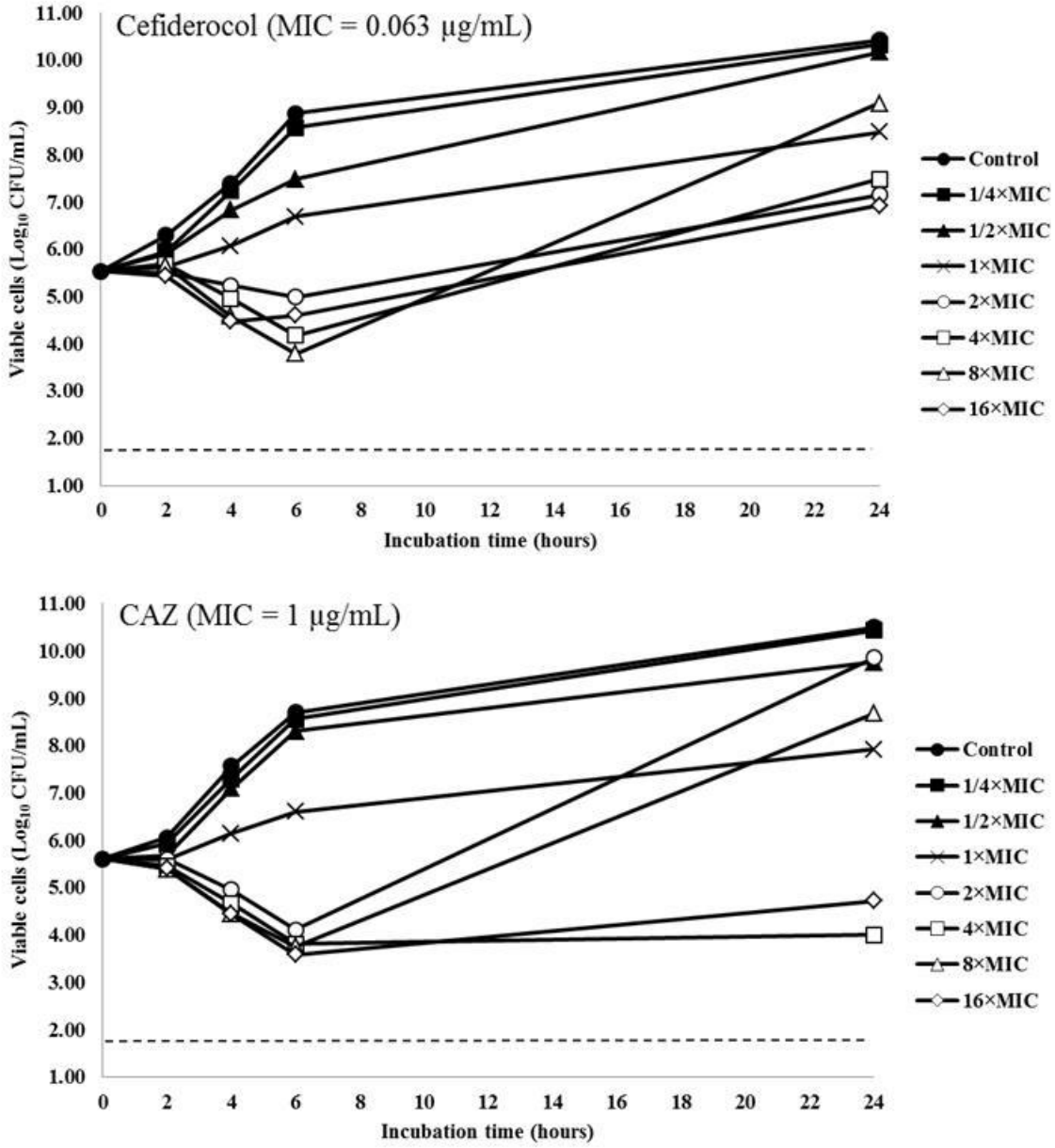
出典: S-649266-EB-206-N, Figure 14.

図 2.7.2-56 *K. pneumoniae* SR22291 を用いた Time-Kill 試験におけるセフィデロコル及び CAZ の殺菌活性



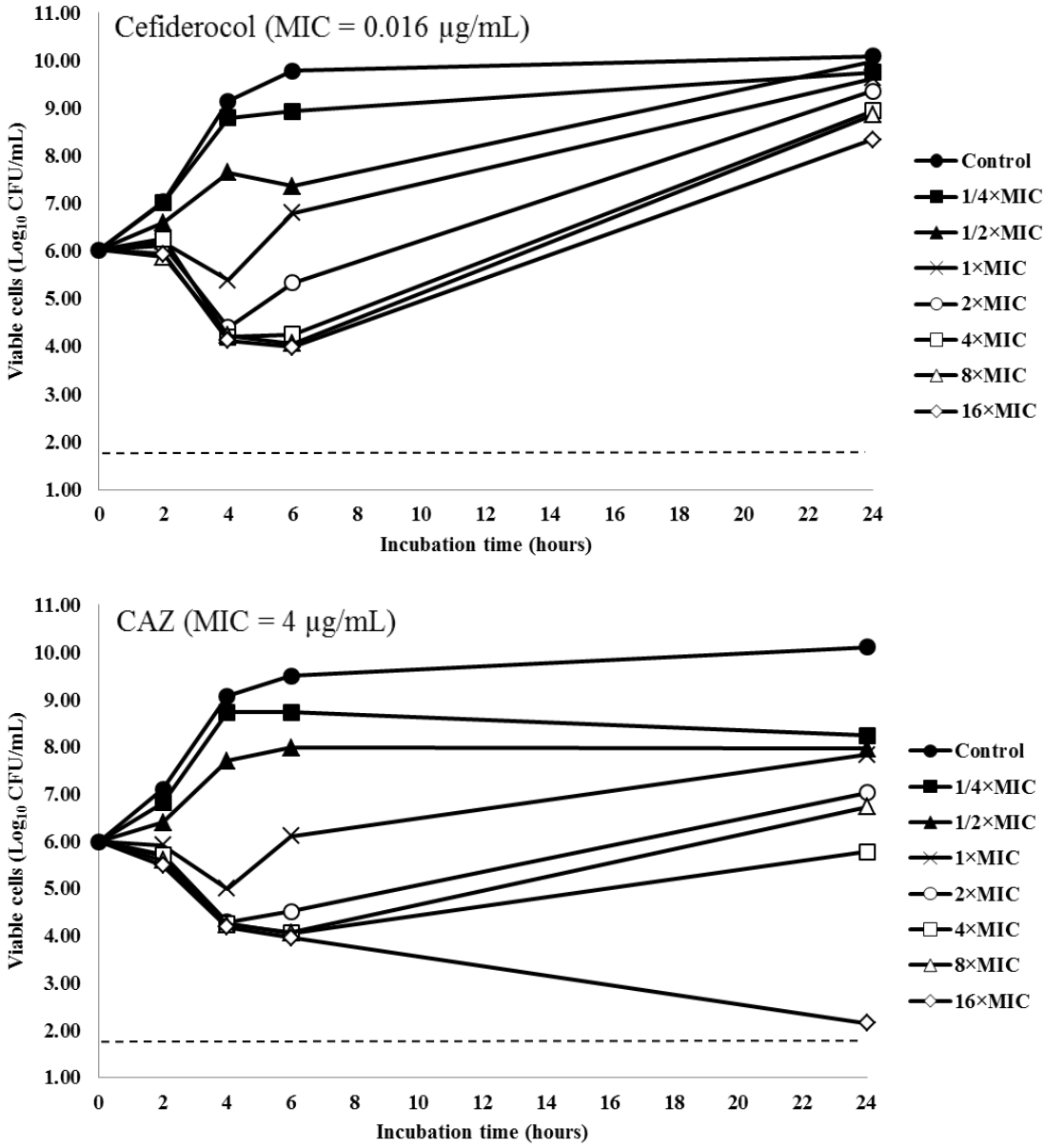
CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; MIC = minimum inhibitory concentration
The broken line shows limit of detection (1.70 $\log_{10}$ CFU/mL).
出典: S-649266-EB-206-N, Figure 15.

図 2.7.2-57 *P. aeruginosa* ATCC 27853 を用いた Time-Kill 試験におけるセフィデロコル及び CAZ の殺菌活性



CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; MIC = minimum inhibitory concentration
The broken line shows limit of detection (1.70 $\log_{10}$ CFU/mL).
出典: S-649266-EB-206-N, Figure 16.

図 2.7.2-58 *A. baumannii* ATCC 17978 を用いた Time-Kill 試験におけるセフィデロコル及び CAZ の殺菌活性



CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; MIC = minimum inhibitory concentration
The broken line shows limit of detection (1.70 $\log_{10}$ CFU/mL).
出典: S-649266-EB-206-N, Figure 17.

2.7.2.4.5.3 In vitro PD 試験によるグラム陰性菌に対するセフィデロコルの殺菌活性評価

評価資料 4.2.1.1-35

ヒト血漿中遊離型濃度推移を in vitro で再現させた in vitro PD モデルを用いてセフィデロコルの殺菌活性の経時的変化を検討した (S-649266-EB-145-N 試験). 試験薬剤はセフィデロコル, MEPM 及び CST/AMK とし，表 2.7.2-81 に示した用法用量を使用した. CST と AMK はカルバペネム耐性菌による感染症の治療において併用使用されるため，CST/AMK を対照薬として選択した. セフィデロコルは ID-CAMHB を用いて評価し，他の対照薬には CAMHB を使用した.

表 2.7.2-81 In vitro PD 試験で用いたセフィデロコル，CST/AMK 及び MEPM の用法用量

Test and Reference Substances	Dosing Regimen
Cefiderocol	2 g three times daily (t.i.d.) as 1- or 3-hour infusion
CST/AMK	2.5 mg/kg twice daily as a 0.5-hour infusion or 5 mg/kg t.i.d. as a 0.5-hour infusion
MEPM	1 g t.i.d. as a 1-hour infusion

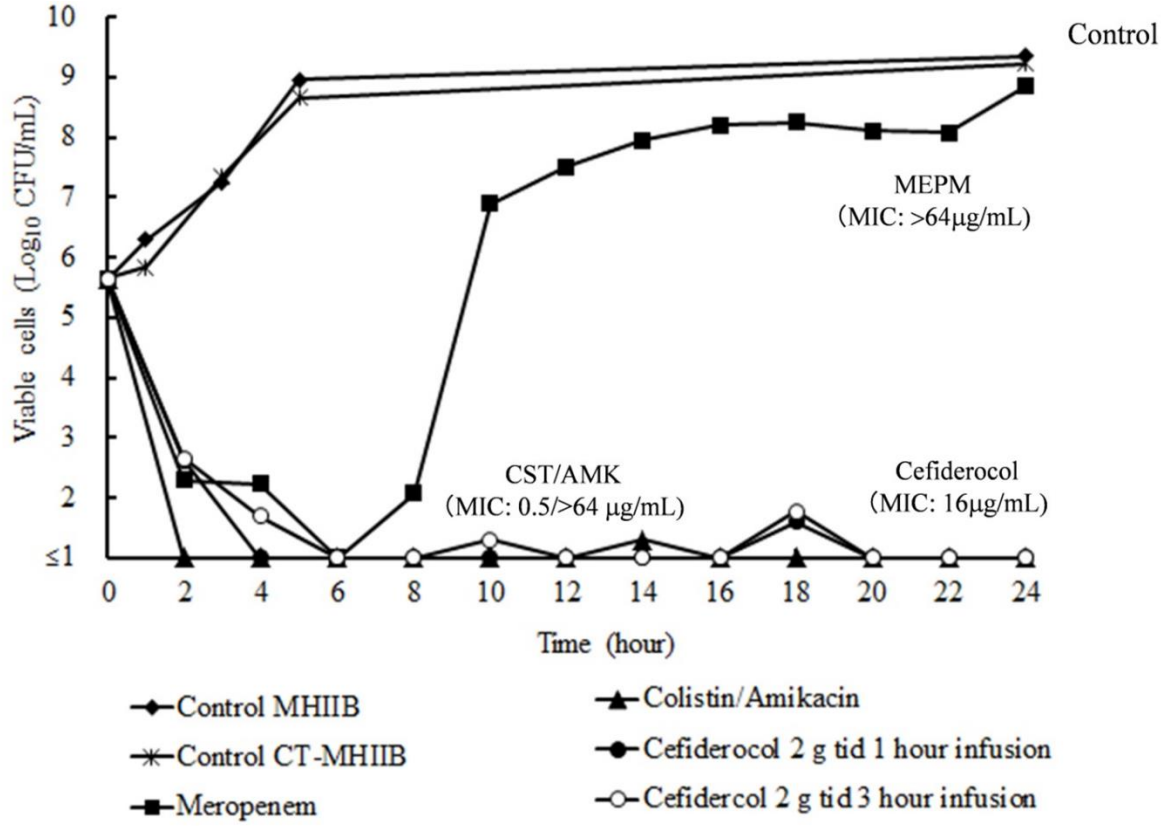
AMK = amikacin; CST = colistin; MEPM = meropenem;
出典: S-649266-EB-145-N.

NDM-1 産生 *E. coli* 及び KPC 産生 *K. pneumoniae*，IMP 産生及びメタロ型カルバペネマーゼ産生 *P. aeruginosa* 及び OXA-23 産生 *A. baumannii* 各 2 株を含む多剤耐性グラム陰性菌 8 株に対するセフィデロコルの殺菌活性を，ヒト血漿中遊離型濃度推移を再現した in vitro PD モデルで評価した. これら 8 株に対するセフィデロコルの MIC は ≤0.063～16 μg/mL であった (表 2.7.2-82).

NDM-1 産生 *E. coli* DS474 (セフィデロコルの MIC 16 μg/mL，MEPM の MIC > 64 μg/mL) に対し，セフィデロコルは作用 24 時間以内に初菌数から 4.64 $\log_{10}$ CFU/mL 以上の生菌数を減少させた．MEPM は 6 時間以内に 3-$\log_{10}$ CFU/mL 以上の生菌数を減少させたが，その後著しい増殖が認められた (図 2.7.2-59)．また，OXA-23 産生 *A. baumannii* 8626 (セフィデロコルの MIC 0.5 μg/mL，MEPM の MIC 32 μg/mL) に対し，セフィデロコル作用 24 時間後の生菌数は初菌数から 4.38 $\log_{10}$ CFU/mL 以上の減少を示したが，MEPM では生菌数の減少はみられなかった (図 2.7.2-60)．CST/AMK はこれら 2 株に対しセフィデロコルと同様に生菌数減少を示した (図 2.7.2-59 及び図 2.7.2-60).

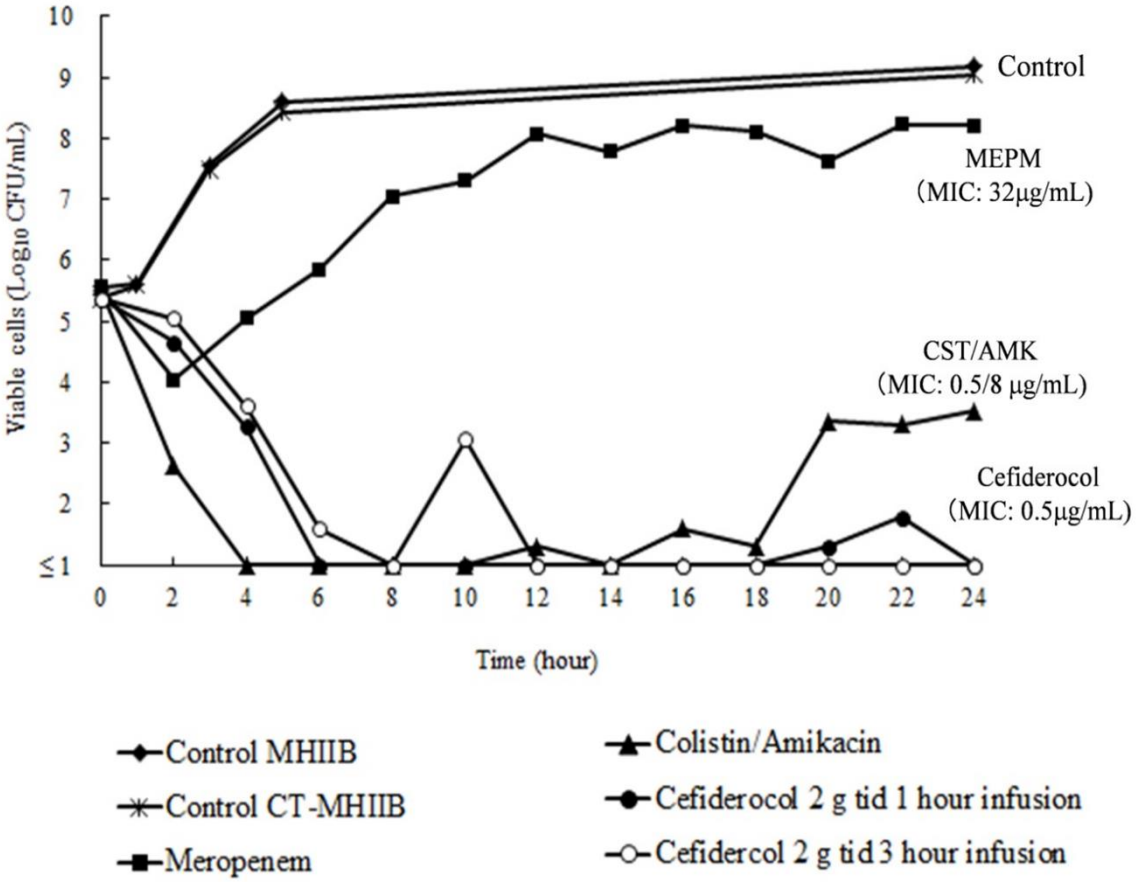
セフィデロコルは試験した全ての菌株 (MIC : ≤0.063～16 μg/mL) に対し，生菌数を初菌数から 4 $\log_{10}$ CFU/mL 以上減少させた (表 2.7.2-82)．一方，MEPM の MIC は全ての試験菌株に対して 16 μg/mL 以上であり，生菌数の減少は認められなかった．CST/AMK は Enterobacterales 4 株に対して 4 $\log_{10}$ CFU/mL 以上の生菌数減少を示したが，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対しては CST の MIC が低いにも関わらず，効果は限定的であり，CST の MIC が 0.5 μg/mL であるブドウ糖非発酵菌 3 株に対する殺菌作用は MIC から期待されるほど強くはなかった (初菌数から 4.7 $\log_{10}$ CFU/mL，2.6 $\log_{10}$ CFU/mL 及び 2.0 $\log_{10}$ CFU/mL の生菌数減少)．これらの結果から，カルバペネム耐性 *P. aeruginosa*，*A. baumannii* 及び Enterobacterales により引き起こされる重症感染症に対し，セフィデロコルが 2 g，1 日 3 回投与 (1 時間点滴あるいは 3 時間点滴) の用法用量において治療効果を示す可能性があると考えられた.

図 2.7.2-59 In vitro PD モデルを用いた *E. coli* DS474 に対するセフィデロコルの殺菌活性



AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CST = colistin; MEPM = meropenem;
MHIIB = cation-adjusted Mueller Hinton II broth; MIC = minimum inhibitory concentration;
PD = pharmacodynamic; t.i.d. = three times daily
出典: S-649266-EB-145-N, Figure 4.

図 2.7.2-60 In vitro PD モデルを用いた *A. baumannii* 8626 に対するセフィデロコルの殺菌活性



AMK = amikacin; CFU = colony forming unit; CST = colistin; MEPM = meropenem;
MHIIB = cation-adjusted Mueller Hinton II broth; MIC = minimum inhibitory concentration;
PD = pharmacodynamic; t.i.d. = three times daily
出典: S-649266-EB-145-N, Figure 6.

表 2.7.2-82 In vitro PD モデルを用いた多剤耐性菌に対するセフィデロコル，MEPM 及び CST/AMK の殺菌活性比較

Species	Strain Number	Characteristics	MIC (μg/mL)				Change of Viable Cells from Initial Inoculum (Log_{10} CFU/mL)			
							Cefiderocol		CST/AMK	MEPM
			Cefiderocol	CST	AMK	MEPM	1-hour Infusion	3-hour Infusion		
E. coli	DU48916	NDM-1-producer	4	0.25	> 64	64	≤ −4.83	−4.53	≤ −4.73	+2.50
E. coli	DS474	NDM-1-producer	16	0.5	> 64	> 64	≤ −4.64	≤ −4.64	≤ −4.63	+3.22
K. pneumoniae	VA-384	KPC-producer	4	0.125	32	64	≤ −4.66	≤ −4.66	≤ −4.79	+2.67
K. pneumoniae	8667	KPC-producer	2	1	64	> 64	≤ −4.77	≤ −4.77	≤ −4.73	+2.27
P. aeruginosa	SR27001	IMP-producer	2	4	> 64	> 64	≤ −4.20	−3.30	−1.57	+2.49
P. aeruginosa	NUBL-7808	VIM-2-producer	0.5	0.5	> 64	> 64	≤ −4.51	≤ −4.51	−2.59	+1.79
A. baumannii	NCTC 13424	CC92, OXA-23-producer	≤ 0.063	0.5	> 64	16	≤ −4.78	≤ −4.78	≤ −4.72	+2.69
A. baumannii	8626	OXA-23-producer	0.5	0.5	8	32	≤ −4.38	≤ −4.38	−2.03	+2.64

AMK = amikacin; CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CC = clonal complex; CFU = colony forming unit; CST = colistin; IMP = imipenemase;
ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MDR = multidrug-resistant;
MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; PD = pharmacodynamic;
VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
MIC determination: Broth microdilution method.
Test medium: ID-CAMHB for cefiderocol and CAMHB for reference compounds.
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. coli = Escherichia coli, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EB-145-N, 22.4 Summary.

2.7.2.4.6 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， *E. coli* NIHJ JC-2，*P. aeruginosa* ATCC 27853，*K. pneumoniae* SR22291 及び *A. baumannii* ATCC 17978 の細胞壁隔壁形成に関わる PBP 3 に主に高い親和性を示した．[^{14}C]-penicillin G を用いた評価系では，*E. coli* NIHJ JC-2，*P. aeruginosa* ATCC 27853，及び *K. pneumoniae* SR22291 の PBP 3 へのペニシリンの結合に対するセフィデロコルの IC_{50} は 0.04～0.062 μg/mL であった (表 2.7.2-83)．また，Bocillin™ FL penicillin を用いた評価系において，*A. baumannii* ATCC 17978 の PBP 3 へのペニシリン結合に対するセフィデロコルの IC_{50} は 0.67 μg/mL であった (表 2.7.2-84)．セフィデロコルを作用させたこれら 4 株において菌体の伸長化が観察されたのは，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 (図 2.7.2-61 及び図 2.7.2-62)．

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，キネティック試験で確認された，他の β-ラクタム系抗生物質と比較して相対的に高いミカエリス定数 (K_m) 値，及び相対的に低い触媒定数 (k_{cat}) 値に示されるように，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 までの β-ラクタマーゼに対して高い安定性を有している (表 2.7.2-85，表 2.7.2-86 及び表 2.7.2-87)．さらに，*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 (表 2.7.2-88)．これらの β-ラクタマーゼ安定性プロファイルが全てのクラスの β-ラクタマーゼ産生株に対する強い抗菌活性に寄与していると考えられる (表 2.7.2-89)．第二に，セフィデロコルは，様々な抗菌薬の主な耐性因子の一つである外膜透過性に対して利点を有している．セフィデロコルは三価鉄と結合してキレート錯体を形成し，鉄欠乏条件下で誘導産生される鉄取り込み系外膜タンパク質を介して菌体内に能動輸送される (表 2.7.2-90，表 2.7.2-91，表 2.7.2-92，図 2.7.2-63，図 2.7.2-64 及び図 2.7.2-65)．さらに，遺伝子組換え *P. aeruginosa* 株を用いた試験により，多剤排出ポンプの過剰産生及び抗菌薬の透過に関与している外膜ポーリン欠損など，細菌固有の透過バリアを回避できることが明らかになっている (表 2.7.2-90 及び表 2.7.2-91)．これらのユニークな特徴が，セフィデロコルのグラム陰性菌に対する強い抗菌活性に寄与していると考えられる．

2.7.2.4.6.1 ペニシリン結合タンパク質に対する結合親和性

評価資料 4.2.1.1-36，4.2.1.1-37，4.2.1.1-38

E. coli，*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* の PBP に対するセフィデロコルの結合親和性を [^{14}C]-penicillin G を用いて評価するとともに，*A. baumannii* の PBP に対するセフィデロコルの結合親和性を Bocillin™ FL penicillin を用いて評価し，IC_{50} 値を算出した (表 2.7.2-83 及び表 2.7.2-84) (S-649266-EB-103-N，S-649266-EB-126-N 及び S-649266-EB-200-N 試験)．

セフィデロコルは *E. coli* NIHJ JC-2，*K. pneumoniae* SR22291，*P. aeruginosa* ATCC 27853 及び *A. baumannii* ATCC 17978 の PBP 3 に対して高い親和性を示した．PBP 2 及び PBP 1a/1b に対する結合親和性は，*K. pneumoniae* SR22291 の PBP 2 を除き，PBP 3 よりも低かった．CAZ もまた *E. coli* NIHJ JC-2，*K. pneumoniae* SR22291，*P. aeruginosa* ATCC 27853 及び *A. baumannii* ATCC 17978

の PBP 3 に対して高い親和性を示した．セフィデロコルの PBP 3 に対する親和性は CAZ に比べて 1.5～10 倍であった．

表 2.7.2-83 [^{14}C]-penicillin G を用いて評価した *E. coli*，*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* の PBP に対するセフィデロコルと CAZ の結合親和性

	IC_{50} (μg/mL) [a]					
	***E. coli* NIHJ JC-2**		***K. pneumoniae* SR22291**		***P. aeruginosa* ATCC 27853**	
	Cefiderocol	**CAZ**	**Cefiderocol**	**CAZ**	**Cefiderocol**	**CAZ**
PBP 1a	3.8	> 4	2.8	1.5	0.85	3.62
PBP 1b	3.37	> 4	3.5	2.3	> 4	> 4
PBP 2	2.12	> 4	0.063	0.41	> 4	> 4
PBP 3	0.04	0.45	0.062	0.22	0.06	0.09
PBP 4	NC [b]	> 1	0.28	3.6	> 4	> 4
PBP 5/6	NC [c]	> 1	> 4	> 4	> 4	> 1

CAZ = ceftazidime; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; NC = not calculated;

PBP = penicillin-binding protein

a The drug concentration of cefiderocol and CAZ, required to inhibit the binding of [^{14}C]-penicillin G binding to PBP by 50% for each strain.

b Percent of inhibition of cefiderocol for PBP 4 is 63% at 4 μg/mL and 31% at 0.063 μg/mL.

c Percent of inhibition of cefiderocol for PBP 5/6 is 55% at 4 μg/mL and 7% at 0.063 μg/mL.

Abbreviated species name: *E. coli = Escherichia coli, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*

出典: S-649266-EB-103-N, Table 2; S-649266-EB-126-N, Table 2.

表 2.7.2-84 Bocillin^{TM} FL penicillin を用いて評価した *A. baumannii* ATCC 17978 の PBP に対するセフィデロコルと CAZ の結合親和性

	IC_{50} (μg/mL) [a]	
	***A. baumannii* ATCC 17978**	
	Cefiderocol	**CAZ**
PBP 1	1.05	0.91
PBP 2	2.31	> 64
PBP 3	0.67	1.78

CAZ = ceftazidime; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; PBP = penicillin-binding protein

a The drug concentration of cefiderocol and CAZ, required to inhibit the binding of Bocillin^{TM} FL binding to a PBP by 50% for each strain.

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii.*

出典: S-649266-EB-200-N, Table 1.

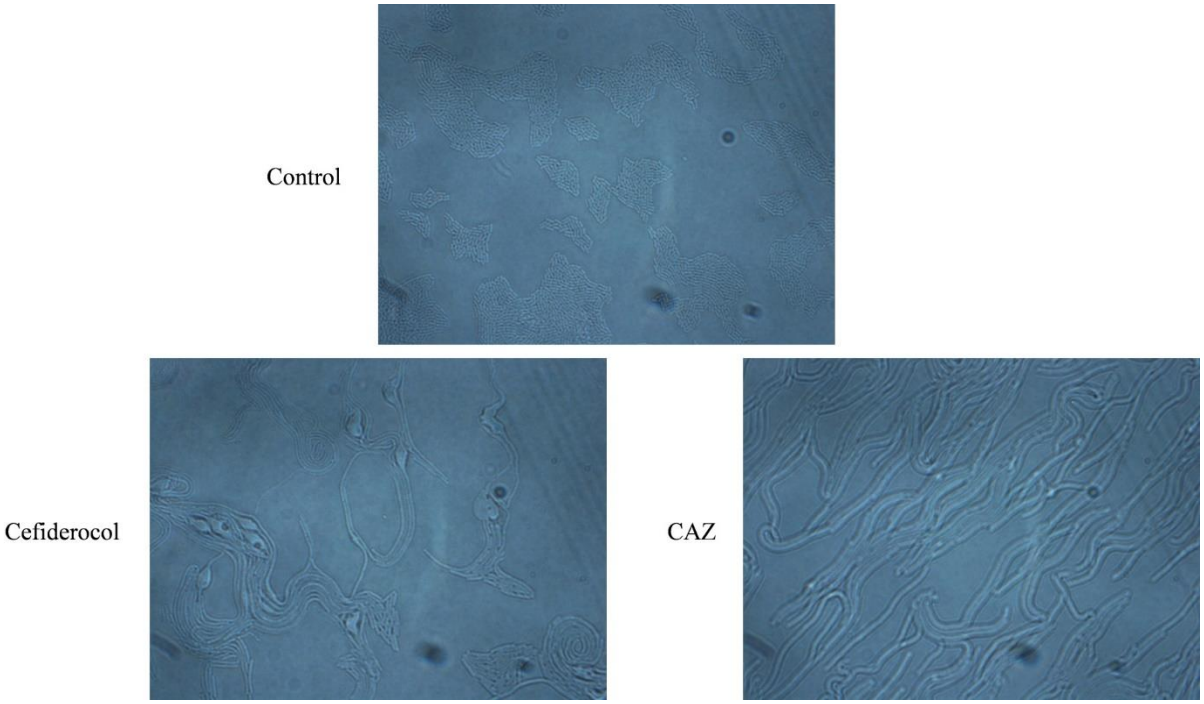
2.7.2.4.6.2 *E. coli* 及び *P. aeruginosa* の形態変化に及ぼす影響

評価資料 4.2.1.1-39

セフィデロコルの形態学的変化に対する影響について *E. coli* 及び *P. aeruginosa* を用いて検討した (S-649266-EB-143-N 試験).

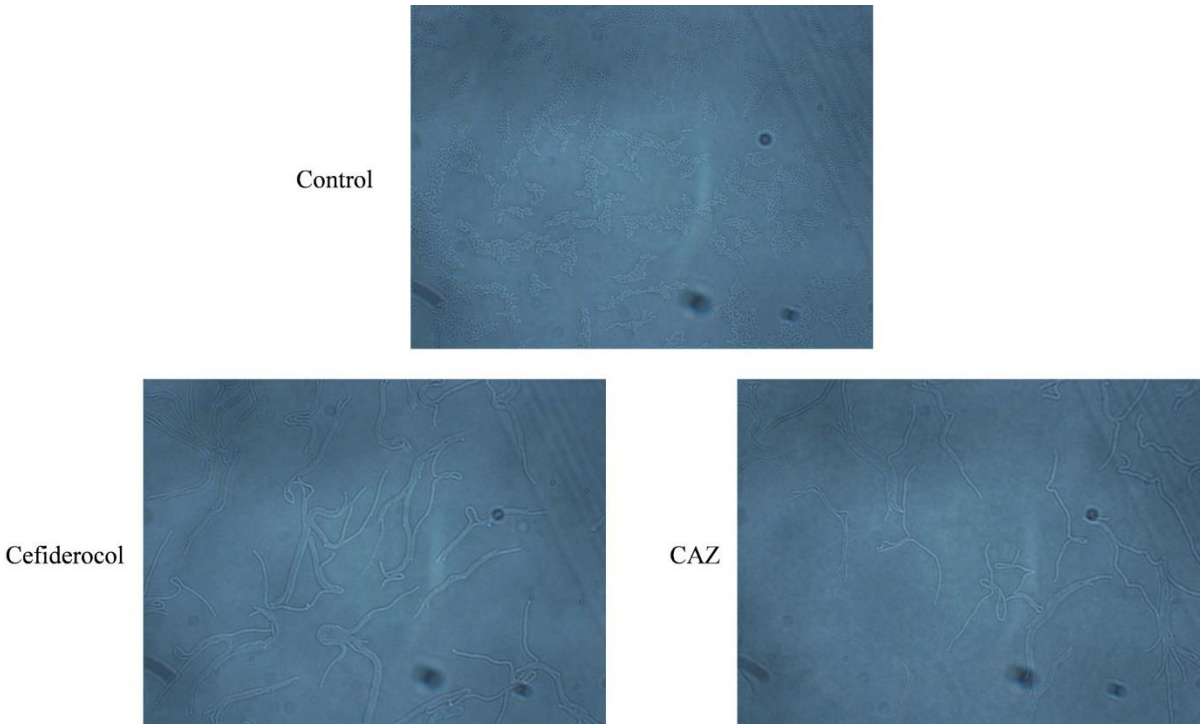
セフィデロコル処理後の主な形態学的変化は，*E. coli* NIHJ JC-2 細胞 (図 2.7.2-61) 及び *P. aeruginosa* ATCC 27853 細胞 (図 2.7.2-62) における桿菌の伸長であった．これは CAZ を処理した場合にも観察された．同じ形態学的変化は *K. pneumoniae* SR22291 及び *A. baumannii* ATCC 19606 でも認められた．セフィデロコル処理により観察されたこれらの形態変化は PBP 3 の阻害に起因すると考えられ，セフィデロコルの抗菌活性メカニズムは主に PBP 3 への結合に基づく細胞壁合成阻害であるという 2.7.2.4.6.1 項に示した結果をサポートするデータであった.

図 2.7.2-61 セフィデロコル又は CAZ を 1×MIC で 4 時間作用させた際の *E. coli* NIHJ JC-2 の位相差顕微鏡写真



CAZ = ceftazidime; MIC = minimum inhibitory concentration
出典: S-649266-EB-143-N, Figure 1.

図 2.7.2-62 セフィデロコル又は CAZ を 1×MIC で 6 時間作用させた際の *P. aeruginosa* ATCC 27853 の位相差顕微鏡写真



CAZ = ceftazidime; MIC = minimum inhibitory concentration
出典: S-649266-EB-143-N, Figure 2.

2.7.2.4.6.3 β-ラクタマーゼ

評価資料 4.2.1.1-17，4.2.1.1-40，4.2.1.1-41，4.2.1.1-43，4.2.1.1-44
参考資料 4.2.1.1-42

β-ラクタム系抗生物質に対する耐性メカニズムの一つに，細菌が産生する β-ラクタマーゼによる分解に起因する不活化がある．特に，KPC (クラス A β-ラクタマーゼ)，NDM，VIM，IMP (クラス B β-ラクタマーゼ) 及び OXA-23/24/48/51 などの OXA (クラス D β-ラクタマーゼ) などのカルバペネマーゼは，カルバペネム系抗生物質を含む各種の β-ラクタム系抗生物質に対する耐性に関与する重要な因子である．セフィデロコルの種々のクラス (クラス A，B，C，及び D) の β-ラクタマーゼに対する安定性，染色体性 AmpC の誘導能及び β-ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性を検討することにより，β-ラクタマーゼ産生菌への影響を評価した．

(1) 各種 β-ラクタマーゼに対する安定性

メタロ型カルバペネマーゼ (クラス B) である IMP-1，VIM-2 及び L1 (*S. maltophilia* の染色体性クラス B β-ラクタマーゼ)，セリン型 β-ラクタマーゼである KPC-3，CTX-M-15 (クラス A ESBL)，P99 (*E. cloacae* の染色体性 AmpC) 及び OXA-23，OXA-24/40 及び OXA-48 (クラス D β–ラクタマーゼ) に対するセフィデロコルのキネティックパラメータを測定し，これらの酵素に対する安定性を評価した (R-649266-EB-047-N，S-649266-EB-082-N 及び S-649266-EF-263-R 試験)．k_{cat}/K_m 値は酵素の加水分解に対する安定性の指標であり，各 β-ラクタマーゼに対する化合物の安定性のパラメータとして計算され，この値が低いほど，安定性が高いことを意味する．NDM-1 の場合，ニトロセフィンのような発色性基質の濃度増加に伴い初期の加水分解速度が増加したため，セフィデロコルの競合的な加水分解阻害は観察されず，阻害定数である K_i 値も算出することはできなかった (データ未掲載)．NDM-1 に対しては，MEPM (100 µmol/L) の加水分解速度を 100%とした場合の相対値を計算することにより，相対加水分解速度を測定した．

表 2.7.2-85 に示すように，セフィデロコルは試験した β-ラクタマーゼの大部分に対して，CAZ，CFPM 及び MEPM に比べて低い k_{cat}/K_m を示した．特に，KPC-3，IMP-1，VIM-2 及び L1 などのカルバペネマーゼに対するセフィデロコルの k_{cat}/K_m は，KPC-3 に対する CAZ 及び L-1 に対する CFPM の k_{cat}/K_m 以外は CAZ，CFPM 及び MEPM の k_{cat}/K_m の 1/10 未満であった．この安定性は，高い K_m 値及び低い k_{cat} 値に起因すると考えられる．NDM-1 に対しては，MEPM，IPM, CAZ 及び CFPM に比べ, セフィデロコルの加水分解速度は 1/5 以下であった (表 2.7.2-86)．また，OXA-23，OXA-24/40 及び OXA-48 に対するセフィデロコルの k_{cat}/K_m は，PCG，ABPC，TIPC 及び IPM に比べて低いことが明らかになった (表 2.7.2-87)．

表 2.7.2-85 各種 β-ラクタマーゼに対する安定性 (キネティックパラメータ)

Class	Enzymes	Test and Reference Compounds	Kinetic Parameters		
			K_m (μmol/L)	k_{cat} (1/s)	k_{cat}/K_m (L/mol·s)
A (Serine-β-lactamase)	KPC-3 (Origin; *E. coli*)	Cefiderocol	> 1600 [a]	ND	ND
		CAZ	3100 ± 520 [b]	ND	ND
		CFPM	350 ± 19 [b]	19 ± 0.058 [c]	5.4×10^4
		MEPM	6.5 ± 0.37	1.3 ± 0.035	2.0×10^5
	CTX-M-15 (Origin; *E. coli*)	Cefiderocol	400 ± 37 [b]	≥ 1.2 ± 0.027	$\geq 2.9 \times 10^3$
		CAZ	770 ± 69 [b]	≥ 4.6 ± 0.30	$\geq 6.0 \times 10^3$
		CFPM	900 ± 120 [b]	≥ 86 ± 5.2	$\geq 9.5 \times 10^4$
		MEPM	0.082 ± 0.0033 [b]	NH	ND
B (MBL)	IMP-1 (Origin; *P. aeruginosa*)	Cefiderocol	190 ± 19 [b]	0.92 ± 0.0089	4.9×10^3
		CAZ	55 ± 2.6	7.2 ± 0.24	1.3×10^5
		CFPM	29 ± 2.6	10 ± 0.50	3.4×10^5
		MEPM	3.3 ± 1.2	6.5 ± 0.23	2.1×10^6
	VIM-2 (Origin; *P. aeruginosa*)	Cefiderocol	200 ± 12 [b]	1.0 ± 0.019 [c]	5.3×10^3
		CAZ	64 ± 1.1	3.3 ± 0.13	5.2×10^4
		CFPM	100 ± 9.3 [b]	49 ± 0.74 [c]	4.9×10^5
		MEPM	2.4 ± 0.63	4.4 ± 0.27	1.9×10^6
	L1 (Origin; *S. maltophilia*)	Cefiderocol	510 ± 64	12 ± 0.57	2.4×10^4
		CAZ	470 ± 33	71 ± 2.8	1.5×10^5
		CFPM	> 500 [b]	ND	ND
		MEPM	7.1 ± 0.94	45 ± 1.6	6.3×10^6
C (Serine-β-lactamase)	P99 (Origin; *E. cloacae*)	Cefiderocol	> 1700 [a]	NH	ND
		CAZ	1.8 ± 0.099 [b]	$2.7 \times 10^{-3} \pm 0.49 \times 10^{-3}$ [c]	1.5×10^3
		CFPM	210 ± 21	0.69 ± 0.028	3.3×10^3
		MEPM	0.26 ± 0.018 [b]	NH	ND
D (Serine-β-lactamase)	OXA-23 (Origin; *A. baumannii*)	Cefiderocol	4800 ± 1100 [b]	NH	ND
		CAZ	9800 ± 270 [b]	NH	ND
		CFPM	1500 ± 170 [b]	ND	ND
		MEPM	0.028 ± 0.0023 [b]	ND	ND

CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; IMP = imipenemase; k_{cat} = catalytic constant; K_m = Michaelis constant;
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL = metallo-β-lactamase; MEPM = meropenem;
ND = not determined; NH = no hydrolysis detected; OXA = oxacillinase;
VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
K_m and k_{cat} are represented as the mean ± SD from 3 independent measurements, and the k_{cat}/K_m (catalytic efficiency) was calculated with the mean values of k_{cat} and K_m.
β-lactamases are classified into 4 classes (A to D) according to the nucleotide and amino acid sequences in these enzymes.

a This value was detection limit in spectrophotometer and no hydrolysis was observed at this concentration.
b The K_m values were measured as the K_i values with nitrocefin for KPC-3, CTX-M-15, IMP-1, VIM-2, NDM-1, and OXA-23, with imipenem for L1, and with cephalothin for P99 as the respective reporter substrate.
c The k_{cat} values were derived from initial rate measurements at the concentration more than 5 times higher than K_i.

Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa*, *S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia.*
出典: R-649266-EB-047-N, Table 5, Table 6, Table 7; S-649266-EB-082-N, Table 8, Table 9, Table 10, Table 11.

表 2.7.2-86 NDM-1 に対する安定性 (相対加水分解速度)

Class	Enzyme	Relative velocity of hydrolysis (%) [a]				
		Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	IPM
B (MBL)	NDM-1 (Origin; *K. pneumoniae*)	18	210	91	100	91

CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; IPM = imipenem; MBL = metallo-β-lactamase;
MEPM = meropenem; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase
a Calculated as compared to the velocity of MEPM (100 μmol/L) as 100%.
Abbreviated species name: *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae.*
出典: S-649266-EB-082-N, Table 7-2.

表 2.7.2-87 OXA 型 β-ラクタマーゼに対する安定性 (キネティックパラメータ)

Class	Enzymes	Test and Reference Compounds	Kinetic Parameters		
			K_m (μmol/L)	k_{cat} (1/s)	k_{cat}/K_m (L/mmol·s)
D (Serine-β-lactamase)	OXA-23 (Origin; *E. coli*)	Cefiderocol	ND	< 0.1	ND
		PCG	60	40	670
		ABPC	ND *	< 0.1	ND *
		TIPC	70	7	100
		IPM	80	0.5	6
	OXA-24/40 (Origin; *E. coli*)	Cefiderocol	ND	< 0.1	ND
		PCG	20	210	10,500
		ABPC	150	1.5	10
		TIPC	70	4	50
		IPM	50	3.5	70
	OXA-48 (Origin; *E. coli*)	Cefiderocol	ND	< 0.1	ND
		PCG	200	1750	8750
		ABPC	1100	370	340
		TIPC	90	70	780
		IPM	15	1	70

ABPC = ampicillin; IPM = imipenem; k_{cat} = catalytic constant; K_m = Michaelis constant;
ND = not determined because of a low hydrolysis rate; OXA = oxacillinase; PCG = penicillin G; TIPC = ticarcillin
*: not determined due to instability of the hydrolysis complex
Abbreviated species name: *E. coli* = *Escherichia coli*.
出典: S-649266-EF-263-R, Table 1.

(2) ダブルディスク拡散法により検出された *P. aeruginosa* 及び *E. cloacae* の AmpC 誘導

グラム陰性菌の染色体性 AmpC の誘導は β-ラクタム系抗生物質に対する耐性メカニズムの一つであることが知られている. β-ラクタム系抗生物質は過剰産生 (脱抑制) された AmpC によって加水分解されるが，AmpC は細胞壁のリサイクルに寄与しており，その誘導メカニズムは複雑である [23]. β-ラクタム系抗生物質によるムレイン生合成阻害による細胞壁合成ペプチド断片の蓄積が AmpC を誘導する. セファロスポリンを含む β-ラクタム系抗生物質はその AmpC 誘導能が異なっており，IPM 及びセフォキシチンは誘導能が強いが，加水分解の基質にはなりにくい.

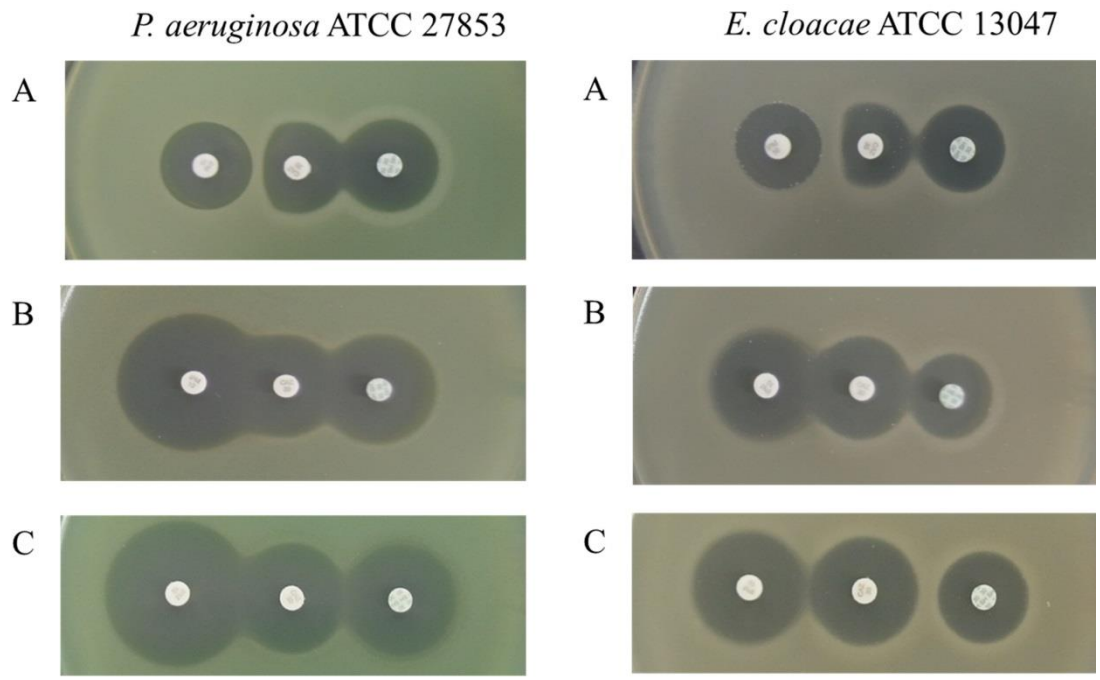
臨床における AmpC 誘導能が持つ影響については明らかではないが，AmpC の過剰産生は，CAZ 及び CFPM といった第三及び第四世代のセファロスポリン系抗生物質を含む幅広い β-ラクタム系抗生物質に対する耐性の要因になることから，AmpC 誘導能は併用する抗菌薬を選択する際に考慮される．そこで，セフィデロコルの AmpC に対する誘導能を，CAZ ディスクを指標としたダブルディスク拡散法により IPM と比較した (S-649266-EB-249-N 試験)．Mueller Hinton agar (MHA) 培地上で CAZ の D 型阻止円は IPM 側で認められたが，セフィデロコル側では試験した *P. aeruginosa* PAO1，ATCC 27853 及び *E. cloacae* ATCC 13047 の 3 試験株いずれにおいても認められなかった (表 2.7.2-88 及び図 2.7.2-63)．AmpC 阻害剤である 3-アミノフェニルボロン酸 (APB) を MHA 培地に添加した場合，IPM の D 型阻止円は消失した．AmpC 欠損変異株である *P. aeruginosa* AC2064 では，CAZ の D 型阻止円は IPM 及びセフィデロコルのいずれにも認められなかった．これらの結果から，試験した 3 株に対し，IPM は AmpC を誘導するがセフィデロコルは誘導しないと結論付けた．

表 2.7.2-88 ダブルディスク拡散法により検出された *P. aeruginosa* 及び *E. cloacae* の AmpC 誘導

	Test Organisms	Character	D-Shape Inhibition Zone	
			Cefiderocol	IPM
Without APB	*P. aeruginosa* PAO1	AmpC-producer	Negative	Positive
	P. aeruginosa ATCC 27853	AmpC-producer	Negative	Positive
	E. cloacae ATCC 13047	AmpC-producer	Negative	Positive
	P. aeruginosa AC2064	AmpC deletion mutant	Negative	Negative
With APB	*P. aeruginosa* PAO1	AmpC-producer	Negative	Negative
	P. aeruginosa ATCC 27853	AmpC-producer	Negative	Negative
	E. cloacae ATCC 13047	AmpC-producer	Negative	Negative
	P. aeruginosa AC2064	AmpC deletion mutant	ND	ND

AmpC = ampicillinase C; APB = 3-aminophenylboronic acid; IPM = imipenem; ND = not determined.
Abbreviated species name: *E. cloacae = Enterobacter cloacae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EB-249-N, Table 1.

図 2.7.2-63 *P. aeruginosa* ATCC 27853 及び *E. cloacae* ATCC 13047 に対する発育阻止像



APB = 3-aminophenylboronic acid; CAZ = ceftazidime; IPM = imipenem; MHA = Mueller Hinton agar
Inhibition zone of IPM (left), CAZ (center), and cefiderocol (right) against *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. cloacae* ATCC 13047 on MHA (A) and on MHA supplemented with 0.2 mg/mL APB (B and C). The distances of disks were 25 mm (A and B) and 32 mm (C).
Abbreviated species name: *E. cloacae = Enterobacter cloacae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EB-249-N, Figure 2, Figure 3.

(3) β-ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性

プラスミド性あるいは染色体性の β-ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性を評価するために，各種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，対照薬と比較した (S-649266-EB-204-N 及び S-649266-EF-260-N 試験)．AmpC，TEM-10，SHV-5/12/18，CTX-M-14/15/27，KPC-2/3，GES-1/5，CMY-2，IMP-1，NDM-1，VIM-2 及び OXA-23/48/58 などの様々な β-ラクタマーゼを産生する Enterobacterales 及びブドウ糖非発酵菌について試験した．セフィデロコルはカルバペネマーゼ産生菌を含むこれらの β-ラクタマーゼ産生菌に対して強い抗菌活性を示した．セフィデロコルの MIC は，KPC-2 産生 *K. pneumoniae* VA-360 に対し 8 μg/mL であった以外は ≤0.031～4 μg/mL の範囲であった (表 2.7.2-89).

表 2.7.2-89 β-ラクタマーゼ産生菌に対する MIC

Species	Strain Number	Type of β-Lactamase	MIC (μg/mL)						
			Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/ TAZ
E. cloacae	SR4321	AmpC	0.5	> 32	8	0.125	> 32	1	16
S. marcescens	SR36500	AmpC	0.125	8	1	0.25	16	2	8
P. aeruginosa	TESS	AmpC	0.25	32	16	16	> 32	4	2
P. aeruginosa	SR24	AmpC	0.063	1	2	0.063	2	1	0.5
P. aeruginosa	SR24-12	AmpC	0.25	> 32	16	0.125	> 32	4	4
E. coli	ATCC BAA-196	TEM-10	1	> 32	4	≤ 0.031	8	2	2
E. coli	ATCC BAA-198	TEM-26	0.5	> 32	4	≤ 0.031	4	1	1
K. oxytoca	ATCC 51983	SHV -5	0.5	> 32	2	0.063	2	0.25	1
K. pneumoniae	ATCC 700603	SHV-18	1	32	0.5	0.063	16	0.5	1
E. coli	SR21003	CTX-M	≤ 0.031	2	> 32	≤ 0.031	8	0.063	1
E. coli	SR34250	CTX-M-14, TEM-1	0.125	2	4	≤ 0.031	2	0.25	0.5
E. coli	SR34201	CTX-M-15, TEM-1	2	> 32	> 32	0.063	2	0.25	0.5
E. coli	SR34241	CTX-M-27	1	8	8	≤ 0.031	2	0.25	0.5
E. coli	SR34163	CTX-M-27	1	8	> 32	0.063	2	0.25	0.5
K. pneumoniae	VA-360	KPC-2, TEM-1, SHV-11, SHV-12	8	> 32	> 32	> 32	> 32	2	> 32
K. pneumoniae	VA-367	KPC-3, TEM-1-1, SHV-11, SHV-12	2	> 32	> 32	8	> 32	0.5	> 32
K. pneumoniae	VA-375	KPC-3, TEM-1, SHV-11, SHV-14	2	> 32	32	32	> 32	2	> 32
K. pneumoniae	VA-391	KPC-3, TEM-1, SHV-11, SHV-12, SHV-77	2	> 32	> 32	16	> 32	2	> 32
P. aeruginosa	1121484	GES-1	0.12	NT	NT	8	NT	16	64
P. aeruginosa	1266458	GES-1	0.12	NT	NT	8	NT	16	64
K. pneumoniae	NUBL-KG502	GES-4	0.25	> 32	16	16	32	16	> 32
P. aeruginosa	1153272	GES-5	0.25	NT	NT	> 64	NT	2	8

Species	Strain Number	Type of β-Lactamase	MIC (μg/mL)						
			Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/ TAZ
P. aeruginosa	1168090	GES-5	0.25	NT	NT	16	NT	4	8
P. aeruginosa	SR24837	PER-1	4	> 32	> 32	8	> 32	> 32	> 32
E. coli	NU-6288	CMY-2	≤ 0.031	0.5	0.125	≤ 0.031	2	0.25	0.25
E. coli	SR09616	CMY-2	0.125	> 32	1	0.063	32	0.25	4
K. pneumoniae	NUBL-HKY327	CMY-19	1	> 32	>32	0.063	> 32	> 32	> 32
K. pneumoniae	SR09603	CMY-8	0.063	8	0.125	0.25	8	0.25	0.5
K. pneumoniae	SR09635	DHA	0.125	> 32	0.125	0.125	> 32	0.25	1
E. coli	NUBL-24	IMP-1	1	> 32	> 32	8	16	> 32	> 32
P. aeruginosa	DU8622	IMP-1	0.25	> 32	> 32	16	16	> 32	> 32
P. aeruginosa	SR27060	IMP-1	0.25	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
A. baumannii	SBRKM-181	IMP-1	0.125	> 32	> 32	32	32	> 32	> 32
K. pneumoniae	SR08933	IMP-6	0.125	> 32	> 32	32	4	> 32	> 32
K. pneumoniae	NCTC 13443	NDM-1	4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
K. pneumoniae	I1	NDM-1, SHV-12	2	> 32	> 32	32	> 32	> 32	> 32
E. coli	IR5	NDM-1, CTX-M-15, OXA-9	2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
K. pneumoniae	KI2	NDM-1, OXA-1, CTX-M-15, CMY-6, TEM-1, SHV-28, OXA-9	4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
P. aeruginosa	P0510	VIM-1	0.5	32	32	> 32	> 32	32	> 32
P. aeruginosa	AK54	VIM-2	0.125	32	16	> 32	> 32	32	> 32
P. aeruginosa	BOW	VIM-2	0.063	32	16	32	> 32	32	> 32
P. aeruginosa	REZ	VIM-2	0.25	32	32	16	> 32	32	> 32
P. aeruginosa	DM3355	VIM-6	2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
A. baumannii	585	OXA-23	0.063	> 32	32	> 32	> 32	8	16
A. baumannii	861	OXA-23	≤ 0.031	16	16	32	> 32	2	4
A. baumannii	Ab14	OXA-23	≤ 0.031	8	32	32	> 32	8	8

Species	Strain Number	Type of β-Lactamase	MIC (μg/mL)						
			Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/ TAZ
A. baumannii	NCTC 13301	OXA-23, OXA-51-like	0.5	> 32	> 32	32	> 32	> 32	> 32
A. baumannii	NCTC 13424	OXA-23, OXA-51-like	≤ 0.031	> 32	32	32	> 32	32	32
A. baumannii	NCTC 13303	OXA-26, OXA-51-like	0.5	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
A. baumannii	NCTC 13422	OXA-51-like	0.5	> 32	> 32	8	> 32	> 32	> 32
K. pneumoniae	LIB	OXA-48	0.063	0.25	0.5	1	> 32	0.25	0.5
K. pneumoniae	PLE	OXA-48	≤ 0.031	1	2	2	> 32	0.25	1
A. baumannii	183	OXA-58	2	> 32	> 32	16	> 32	> 32	> 32
A. baumannii	CH17	OXA-58	≤ 0.031	4	4	4	> 32	16	2
A. baumannii	CHAR	OXA-58	1	> 32	32	16	> 32	> 32	> 32

AmpC = ampicillinase C; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; GES = Guiana extended-spectrum β-lactamase; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; NT = not tested ; OXA = oxacillinase; PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, K. oxytoca = Klebsiella oxytoca, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, S. marcescens = Serratia marcescens.*
出典: S-649266-EB-204-N, Table 10; S-649266-EF-260-N, Table 7.

2.7.2.4.6.4 外膜透過性

評価資料 4.2.1.1-01，4.2.1.1-17，4.2.1.1-44，4.2.1.1-45，4.2.1.1-46

能動的鉄トランスポーターを介して外膜を速やかに透過するセフィデロコル固有の特性を評価するため，鉄キレート形成能，細菌細胞内への鉄取り込み能及び鉄欠乏条件下での菌体内への透過能について評価した (2.7.2.4.6.4(1) ～ (4) 参照)．これらの結果から，セフィデロコルは鉄-シデロフォア複合体を形成し，能動的鉄トランスポーターを利用して外膜を通過することが強く示唆された．

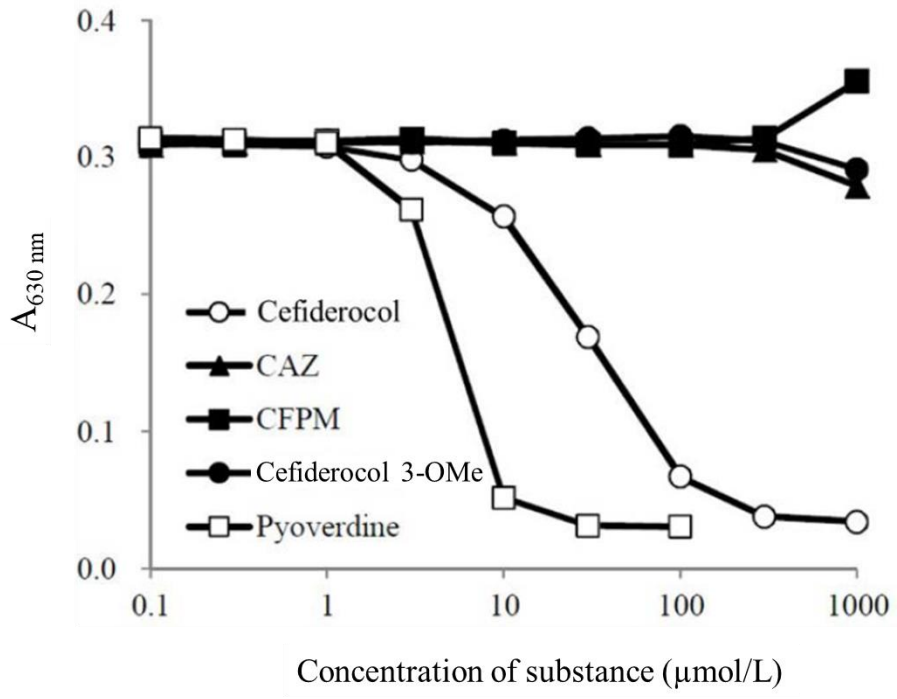
さらに，外膜タンパク質欠損や薬剤排出タンパク質の過剰産生により，他の抗菌薬の MIC は上昇したが，セフィデロコルの MIC は変動しないことが示された．これは他の抗菌薬と異なる外膜透過経路である能動的鉄トランスポーターを利用できることに起因すると考えられる．

(1) 鉄キレート形成能の測定

セフィデロコルが三価鉄と錯体を形成するかどうかを明らかにするため，4 µmol/L $FeCl_3$ 含有条件下でセフィデロコルの鉄キレート形成能を検討した (S-649266-EB-191-N 試験)．Chromeazurol B (CAB) 溶液は pH 5.5 で cetyltrimethy ammonium bromide (CTMA) 存在下，三価鉄とキレート錯体を形成すると，橙色から青色に変色する．4 µmol/L $FeCl_3$ 含有条件下で，この CAB の鉄複合体形成能に比べ強いキレート形成能を有する化合物を混合すると，CAB 溶液の色が青色から橙色に変化する．この色調の変化を吸光度で測定した．

この試験において，4 µmol/L $FeCl_3$ 含有 CAB 溶液と混合した際，セフィデロコル及び *P. aeruginosa* のシデロフォアの一つであるピオベルジンは 10 µmol/L 以上の濃度で吸光度の減少が認められた．しかし，CAZ，CFPM 及びセフィデロコル 3-OMe 体 (cefiderocol catechol 3-methoxy sodium；カテコールの水酸基の 1つが O-methyl に置換された化合物) では，吸光度の減少が認められなかった．つまりこれらの化合物においては鉄キレート形成能が認められなかった (図 2.7.2-64)．これらの結果から，セフィデロコルは鉄イオンと錯体を形成する能力を有し，カテコール側鎖構造がこの活性に重要であることが示唆された．

図 2.7.2-64 鉄キレート形成能



$A_{630\ nm}$ = absorbance at 630 nm; CAZ = ceftazidime; cefiderocol 3-OMe = cefiderocol catechol 3-methoxy sodium; CFPM = cefepime
出典: S-649266-EB-191-N, Figure 1.

セフィデロコル，セフィデロコル 3-OMe 及び CAZ と三価鉄との錯体の安定度定数を吸光度測定により算出した (S-649266-QB-235-N 試験)．セフィデロコル-三価鉄複合体の対数表示安定度定数 [log K : $(mol/L)^{-1}$] は，pH 7.0 の条件下，4.1 であることが明らかになった．一方，セフィデロコル 3-OMe 及び CAZ と三価鉄との複合体については，三価鉄の有無でスペクトルに差がなく，安定度定数算出のための回帰曲線に相関性が認められなかったことから，安定度定数を算出することはできなかった．

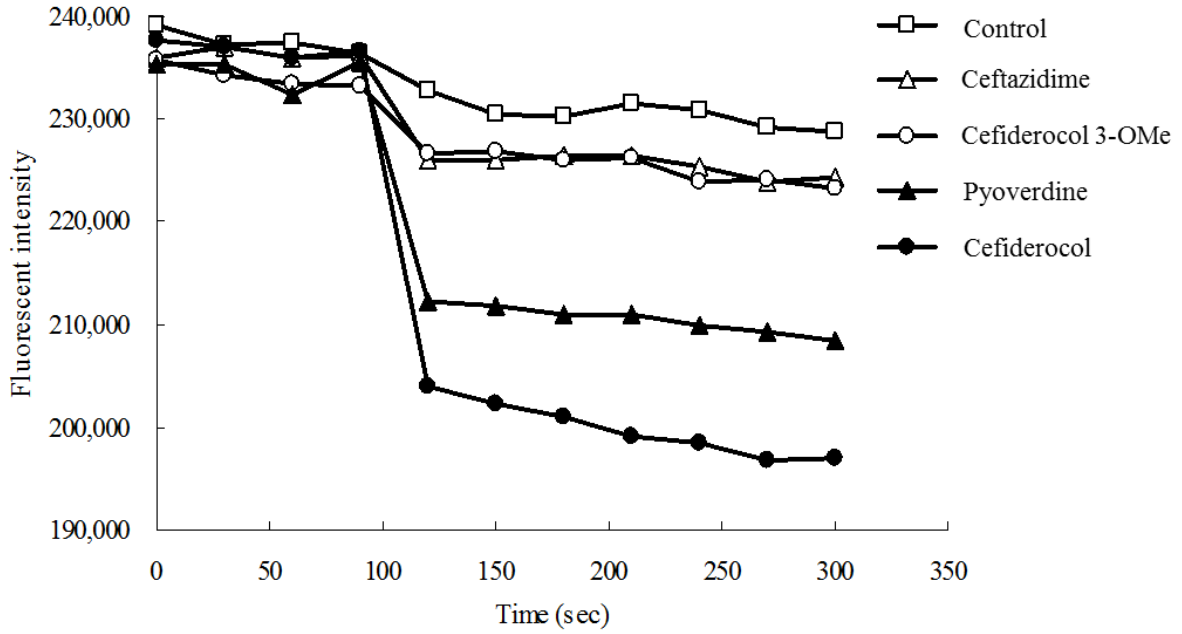
連続変化法によりセフィデロコルと三価鉄との複合体の組成比を求めた (S-649266-QB-235-N 試験)．本試験条件 (セフィデロコル及び三価鉄の総モル濃度が pH 7.0 で 50 μmol/L) において，セフィデロコルと三価鉄の複合体組成比は化学的量論的に 1:1 であることが示された．

(2) 培養液中へのセフィデロコル添加による細胞内鉄濃度増加

カルセインのアセトキシメチルエステル (カルセイン AM) は細胞内鉄濃度の変化の指標として用いることの出来る蛍光試薬として知られている．カルセイン AM を用いてセフィデロコル添加後の細胞内鉄濃度の変化を検出した (S-649266-EB-061-N 試験)．受動的に細胞内に透過したカルセイン AM は細胞内のエステラーゼによる加水分解を受けアセトキシメチル基が脱離し，緑色の蛍光を発する．カルセインは生理的な pH 条件で，鉄濃度が増加することで蛍光が減退する．セフィデロコルや陽性コントロールのピオベルジン (*P. aeruginosa* のシデロフォア) を添加したあと，カルセイン AM の蛍光強度の減退が確認された (図 2.7.2-65)．一方，セフィデ

ロコル 3-OMe (陰性コントロール) や CAZ (対照薬) を添加しても，カルセインの蛍光強度の減退は観察されなかった．以上の結果はセフィデロコルと鉄が結合することにより，菌体内への鉄の取り込みが増強され，カテコール基に依存して菌体内に輸送されていることを強く示唆している．

図 2.7.2-65 *P. aeruginosa* におけるセフィデロコル添加後のカルセイン AM の蛍光強度変化

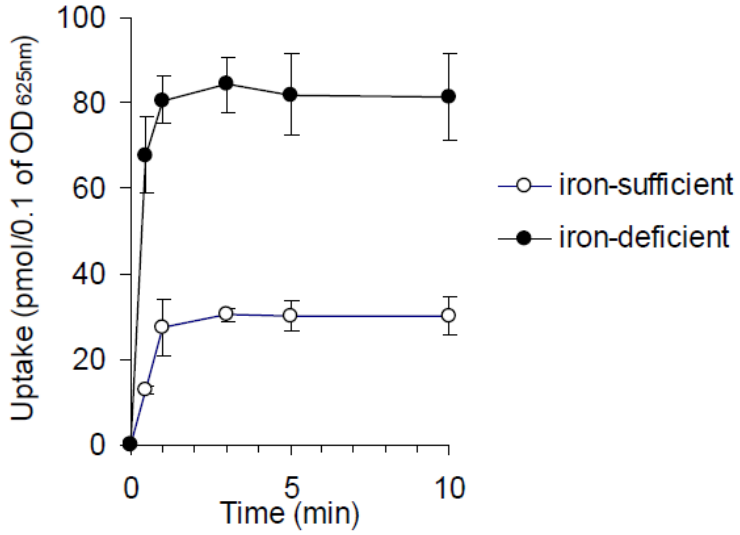


AM = alveolar macrophages
The compounds were added between at 90 and 120 seconds. The decrease of the fluorescent intensity means that fluorescence of calcein is quenched by the iron ion transported into the cells.
出典: S-649266-EB-061-N, Figure 2.

(3) 細菌細胞内への [Thiazole-^{14}C]-cefiderocol の取り込み

ID-CAMHB 及び鉄過剰条件下 (100 µmol/L 鉄添加) での細菌細胞内へのセフィデロコルの取り込み能を [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコルの放射活性を検出することにより評価した (S-649266-EB-061-N 試験)．細菌細胞内の [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコル量は 3 分以内に速やかに増加し，これは鉄過剰条件下に比して鉄欠乏条件下で明らかに高かった (図 2.7.2-66)．これらのデータは，セフィデロコルが鉄欠乏下で細菌細胞内に能動輸送されること，また，鉄欠乏下における鉄トランスポーター発現量の増加がこの現象に関与していることを示唆している．

図 2.7.2-66 鉄欠乏及び鉄過剰条件下における *P. aeruginosa* PAO1 の [Thiazole-^{14}C]-セフィデロコル細胞内取り込み能



SD = standard deviation
Data represents the mean ± SD (n = 3).
出典: S-649266-EB-061-N, Figure 1.

(4) セフィデロコルの抗菌活性に及ぼす *P. aeruginosa* 外膜鉄レセプター欠損の影響

P. aeruginosa PAO1 由来の外膜鉄レセプターが欠損した変異株に対するセフィデロコルの抗菌活性を測定した (S-649266-EB-191-N 試験). ID-CAMHB 及び CAMHB の両条件において，*piuA* 及び *piuC* 欠損株に対するセフィデロコルの MIC は，親株に比べて 32 倍以上に上昇した (表 2.7.2-90). PiuA 及び PiuC は共に鉄取り込みに関与する因子であることが知られている．これらの結果から，セフィデロコルは鉄輸送メカニズムを利用し，外膜を経由して能動的に輸送されることが示唆された．この試験において，CAZ 及び CFPM の MIC はいずれも，外膜鉄レセプター欠損による影響を受けなかった．

表 2.7.2-90 *P. aeruginosa* PAO1 由来の遺伝子欠損変異株に対する抗菌活性

Strain Number	KO gene	Description	MIC (μg/mL)					
			Cefiderocol		CAZ	CFPM	MEPM	CPFX
			CAMHB	ID-CAMHB				
PAO1	–		0.125	0.031	0.5	0.5	0.5	0.5
PW7590	*fecA*	Iron (III) dicitrate transport protein	0.125	0.063	1	2	0.5	0.125
PW4366	*feuA* (*cirA*)	Probable TonB-dependent receptor	0.25	0.063	2	1	0.5	0.125
PW1861	*fiuA*	Ferrichrome receptor	0.25	0.063	2	1	0.5	0.125
PW5144	*foxA* (*optS*)	Ferrioxamine receptor	0.25	0.125	2	1	0.5	0.125
PW8161	*fptA*	Iron (III)-pyochelin receptor	0.25	0.125	2	2	0.5	0.25
PW5036	*fpvA*	Ferripyoverdine receptor	0.25	0.063	2	2	0.5	0.125
PW8065	*fpvB*	Second ferric pyoverdine receptor	0.25	0.063	2	2	0.5	0.125
PW5503	*pfeA*	Ferric enterobactin receptor	0.125	0.063	1	1	0.25	0.063
PW3399	*pfuA*	Probable TonB-dependent receptor	0.25	0.063	2	1	0.5	0.125
PW2689	*pirA*	Ferric enterobactin receptor	0.25	0.063	2	1	0.5	0.125
PW8599	*piuA*	Probable iron transport receptor	4	2	2	2	0.5	0.125
SR-L00001	*piuA* and *pirA*	Probable iron transport receptor and ferric enterobactin receptor	4	2	2	2	0.5	0.125
PW8601	*piuC*	Conserved hypothetical protein	4	2	2	2	0.5	0.125
PW7952	*ampC*	β-Lactamase	0.125	0.063	2	2	0.5	0.25
PW8615	*ampD*	β-Lactamase	0.25	0.125	16	8	2	0.125
PW1781	*mexB*	Efflux pump	0.063	0.031	0.5	0.5	0.063	≤ 0.031
PW8750	*mexD*	Efflux pump	0.25	0.063	2	1	0.5	0.125
PW5183	*mexF*	Efflux pump	0.125	0.125	2	2	2	0.125
PW1777	*mexR*	Efflux pump	0.25	0.125	4	4	4	0.5
PW4498	*mexY*	Efflux pump	0.25	0.063	1	1	0.5	0.063
PW8753	*nfxB*	Efflux pump	0.5	0.125	2	2	0.5	0.25
PW2742	*oprD*	Outer membrane protein	0.25	0.063	2	2	2	0.125

CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; CPFX = ciprofloxacin; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; KO = knockout; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration
MIC determination: Broth microdilution method. For reference compounds, CAMHB was used as a test medium.
出典: S-649266-EB-191-N, Table 3.

(5) 抗菌活性に及ぼす外膜鉄透過性変化の影響

P. aeruginosa のカルバペネム系抗生物質に対する耐性獲得メカニズムには，カルバペネマーゼに加えて，しばしば AmpC の過剰発現あるいは外膜タンパク質のポーリンの欠損や排出ポンプの発現亢進が複合的に関与している．セフィデロコルの抗菌活性に及ぼすこれらの因子の影響を確認する目的で，PAO1 及びその外膜タンパク質欠損や排出タンパク質の機能欠損，あるいは AmpC 及び排出タンパクの過剰発現株に対するセフィデロコルの in vitro 活性を測定し，AZT，CAZ，IPM 及び CPFX の活性と比較した (S-649266-EB-204-N 試験).

P. aeruginosa においてカルバペネムの取り込みに必要な主要なポーリンは OprD であるが，このポーリンは他の β-ラクタム系抗生物質の取り込みに関与しているとは考えられていない [24]. 実際に，*P. aeruginosa* PAO1 由来の OprD 欠損株に対して，IPM の MIC は 8 倍の上昇が観察されたものの，セフィデロコル，CAZ，又は AZT の MIC は上昇しなかった．一方で，AmpC β-ラクタマーゼ高生産株や, 排出ポンプの高発現株に対しては, セフィデロコルの MIC は上昇しなかったものの, CAZ 及び AZT の MIC は上昇した (表 2.7.2-91). セフィデロコルは MexA-MexB-OprM の欠損及び MexC-MexD-OprJ の過剰産生を示す OFR 504 変異株に対しても強い抗菌活性を示した(表 2.7.2-91)．これらの結果から，セフィデロコルは外膜透過性が変化した *P. aeruginosa* に対して，カルバペネム系薬を含む他の市販抗菌薬と交差耐性を生じる可能性は低いと考えられる．

P. aeruginosa のポーリンが比較的狭いスペクトルであることとは対照的に，*E. coli* や *K. pneumoniae* などの Enterobacterales においてはカルバペネムとセファロスポリンの両方を含む β-ラクタム系抗生物質の取り込みが，非特異的な三量体ポーリン OmpC/OmpK36 及び OmpF/OmpK35 を介して行われる．*ompK35* 及び *ompK36* の欠損が検出された *K. pneumoniae* の臨床分離株に対するセフィデロコルの MIC を測定した結果，それらの株に対するセフィデロコルの MIC は 0.06～2 μg/mL であった (表 2.7.2-92) (S-649266-EF-260-N 試験)．この値は，正常に機能する *ompK* を有する *K. pneumoniae* の野生型臨床分離株の MIC と分布域が同じであった．これらの結果は，*K. pneumoniae* においてセフィデロコルの抗菌活性に及ぼす OmpK35/36 外膜タンパク質欠損の影響は小さいことを示唆している．

表 2.7.2-91 *P. aeruginosa* PAO1 変異株に対する抗菌活性

Strain Number	Phenotype	MIC (μg/mL)				
		Cefiderocol	CAZ	IPM	CPFX	AZT
PAO1 (TU)	Wild	0.125	2	1	0.125	4
IPM46	ΔOprD	0.063	2	8	0.063	4
SO20	OprM-high producer	0.125	4	0.5	0.5	32
YY165	ΔMexB	≤ 0.031	1	1	≤ 0.031	0.25
SLH910	ΔMexB, AmpC-high producer	0.25	> 32	1	≤ 0.031	> 32
OFR504	ΔMexB, OprJ-high producer	≤ 0.031	1	1	1	0.25
AC2064	ΔAmpC	0.063	2	0.125	0.125	4
DAC27	ΔOprD, ΔAmpC	0.063	2	0.25	0.125	4
AC22mx	ΔMexB, ΔAmpC	≤ 0.031	0.5	0.125	≤ 0.031	0.25

AZT = aztreonam; CAZ = ceftazidime; CPFX = ciprofloxacin; IPM = imipenem;
MIC = minimum inhibitory concentration
MIC determination: Broth microdilution method.
出典: S-649266-EB-204-N, Table 15.

表 2.7.2-92 *ompK35* 及び *ompK36* 遺伝子に変異のある *K. pneumoniae* 臨床分離株に対する抗菌活性

Strain Number	OmpK35	OmpK36	Type of β-Lactamase	MIC (μg/mL)			
				Cefiderocol	CAZ /AVI	CTLZ /TAZ	MEPM
1178692	88 aa (truncated)	275 aa (truncated)	KPC-2	1	64	64	16
1178721	88 aa (truncated)	275 aa (truncated)	KPC-2, VIM-1	2	> 64	> 64	> 64
1183917	88 aa (truncated)	277 aa (truncated)	KPC-2	0.5	32	32	> 64
1262125	26 aa (truncated)	312 aa (truncated)	OXA-48	1	> 64	> 64	8
1265340	88 aa (truncated)	No PCR product	KPC-3	0.5	> 64	> 64	64
1267999	62 aa (truncated)	314 aa (truncated)	OXA-48	0.06	64	64	8
1288417	62 aa (truncated)	300 aa (truncated)	OXA-48	2	> 64	> 64	16
1368755	88 aa (truncated)	318 aa (truncated)	KPC-3	1	> 64	64	64

aa = amino acids; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; OXA = oxacillinase; TAZ = tazobactam; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
出典: S-649266-EF-260-N, Table 16.

2.7.2.4.7 耐性メカニズムに関する研究

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 (S-649266-EF-114-N 試験). 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，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 (表

2.7.2-94) (S-649266-EB-268-N 試験). これらの株のゲノム配列解析の結果，セフィデロコルが高い MIC を示した *A. baumannii* 28 株のうち, 25 株がカルバペネマーゼではない ESBL である PER を産生していた (表 2.7.2-93) (S-649266-EB-331-N 試験). 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 (表 2.7.2-95) (S-649266-EF-118-N 試験)，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 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添加の影響は 4 倍以内とそれほど大きくなかった. 一方, MEPM の MIC はメタロ型 β-ラクタマーゼ阻害剤単独の添加で 64倍以上低下したことから，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，セフィデロコルにいまだ感受性があることを示唆していた.

さらに，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 (2.7.2.4.7.2 項参照). 要約すると，セフィデロコルの耐性出現頻度は CAZ と同じか低いものであった．CAZ 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 CAZ 耐性に関与していることが示唆された [25]. 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) の上流領域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* の上流領域の変異がセフィデロコルの MIC 上昇の原因と同定されている．また，*exbD* は鉄トランスポーターのエネルギー伝達，*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及び代謝に関わっている遺伝子であった [26, 27, 28, 29]. 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 (2.7.2.4.6.4 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，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．以上の結果から，鉄取り込み系遺伝子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.

2.7.2.4.7.1 国際的サーベイランス試験で収集されたグラム陰性臨床分離株の耐性メカニズム

評価資料 4.2.1.1-47，4.2.1.1-48，4.2.1.1-49，4.2.1.1-50

国際的サーベイランス試験 SIDERO-WT-2014 で収集された 9205 株中 39 株がセフィデロコル低感受性株 (MIC: ≥ 8 μg/mL) であることを見出した (S-649266-EF-114-N 試験)．*B. cepacia* 1 株を除くこれら 38 株について，保有する β-ラクタマーゼ遺伝子を含む分子生物学的解析及び multi-locus sequence typing (MLST) 解析を実施した (S-649266-EB-331-N 試験)．39 株の中で *A. baumannii* は 28 株，*K. pneumoniae* は 6 株，*S. marcescens* は 2 株であり，*P. aeruginosa*，*K. aerogenes*，及び *B. cepacia* がそれぞれ 1株であった (表 2.7.2-93). *A. baumannii* 28 株のうち 18 株がロシア，6 株がトルコで分離され，また，*K. pneumoniae* 6 株のうち 5 株がトルコで分離されたことから，特定の地域に同様のセフィデロコルの MIC 上昇メカニズムを有するクローンが存在することが示唆された．*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* の MLST 解析においては，それぞれの国で特定の Sequence Type (遺伝子型) が認められことから，これらの菌株が地域的に拡散した可能性が示唆された．*A. baumannii* で同定された遺伝子型は全て類似しており (7 つの対立遺伝子配列のうち 5 又は 6 つが同じ)，これらは単一系統 (clonal lineage) であった．一方，*K. pneumoniae* で同定された遺伝子型 ST395 及び ST14 は異なる系統 (7 つの対立遺伝子配列のうち 2 つのみが同じ) であった．

ゲノムシーケンス解析の結果，*A. baumannii* 28 株中 25 株が PER-1 を保有し，*K. pneumoniae* 6株中 5 株が NDM-1 を保有することが明らかになった (表 2.7.2-93)．PER-1 及び NDM-1 を除いて，セフィデロコル低感受性株に共通する β-ラクタマーゼは認められなかった．しかし，セフィデロコル低感受性 *A. baumannii* 株の多くで ADC-11, ADC-25, OXA-23, OXA-66 又は OXA-72 が認められた．ADC は染色体上にコードされた *A. baumannii* のセファロスポリナーゼであり，OXA-72 は OXA-24/40 の 1 アミノ酸置換変異体，OXA-66 は OXA-51-like であると報告されている [30]. OXA-24/40 型カルバペネマーゼとセフィデロコルの MIC 上昇との間に明確な関連性がないことは既に示されているが，OXA-66 とセフィデロコル感受性の関係については明確になっていない．一方，NDM 産生 *K. pneumoniae* 5 株で CTX-M-15，TEM-1 及び OXA-1 が認められたが，これらの酵素はセフィデロコル感性株を含むグラム陰性菌に広く分布していることから，セフィデロコル低感受性に関与する主要酵素ではないと考えられた．

セリン型 β-ラクタマーゼ阻害剤である AVI を添加すると，NDM 産生 *K. pneumoniae* 5 株以外の 33 株に対するセフィデロコルの MIC は大きく低下した (8 倍以上) (表 2.7.2-94) (S-649266-EB-268-N 試験)．追加検討の結果，セフィデロコルは PER 産生 *P. aeruginosa*，*A. baumannii*，Enterobacterales に対して良好な活性を示すことが明らかになった (表 2.7.2-95)．PER 産生株 46株に対して，セフィデロコルは MIC_{90} 値が 2 μg/mL であり，43 株の増殖を 4 μg/mL 以下で阻止した．一方，これらの菌株に対する CFPM の抗菌活性は不良であり，PER が CFPM 耐性要因であることが示唆された．*A. baumannii* の場合，この試験で用いられた PER 産生株 4株に対するセフィデロコルの MIC は 0.06，2，4 及び ＞64 μg/mL であった．これらの結果は，PER 単独ではセフィデロコル感受性低下要因とはならないことを示唆しているが，PER はセフィデロコル MIC 上昇のリスク因子となり得ることが示唆された．以上の結果から，ある種のセリン型

β-ラクタマーゼの組合せがセフィデロコルの低感受性の要因になっている可能性が示唆されたが，試験した株において PER-1 以外の特定の β-ラクタマーゼは検出されなかった．NDM 産生菌 5 株に対して，メタロ型 β-ラクタマーゼ阻害剤である DPA あるいは AVI を添加すると，セフィデロコルの MIC に大きな変動は見られなかったが (4 倍以下の低下), MEPM の MIC は DPA の添加により 64 倍以上の低下が観察されたことから, MEPM については NDM による耐性化が示唆された．これら NDM 産生菌 5株に対し，AVI 及び DPA の同時添加によりセフィデロコルの MIC は 8 倍以上の低下を示した．以上の結果から，セフィデロコルの低感受性には少なくとも 2 種の β-ラクタマーゼ (セリン型及びメタロ型 β-ラクタマーゼ) が関与している可能性が示唆された．

NDM 産生株に対するセフィデロコルの MIC を低下させるためには DPA を添加する必要があったことから，NDM も感受性低下要因の 1 つであると考えられる．しかし，DPA のみではセフィデロコルの MIC が低下しなかったことから, 他のセリン型 β-ラクタマーゼも感受性低下に関与している可能性が示唆された．

以上のように, PER や NDM 産生株の多くに対してセフィデロコルは抗菌活性を示すが, PER や NDM はセフィデロコルの耐性のリスク因子であると考えられた．

表 2.7.2-93 国際的サーベイランス試験 SIDERO-WT-2014 においてセフィデロコルの MIC が 8 μg/mL 以上を示した臨床分離株

Species	Strain Number	Identified β-Lactamase	MLST (ST)	Source	Collected Year
A. baumannii	1121546	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	502	Russia	2014
A. baumannii	1121547	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	502	Russia	2014
A. baumannii	1266355	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	502	Russia	2015
A. baumannii	1121548	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	502	Russia	2014
A. baumannii	1121555	PER-1, TEM-1, ADC-11, OXA-66	558	Russia	2014
A. baumannii	1266360	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	502	Russia	2015
A. baumannii	1121190	PER-1, ADC-11, OXA-23, OXA-66	558	Russia	2014
A. baumannii	1121211	PER-1, ADC-11, OXA-23, OXA-66	558	Russia	2014
A. baumannii	1121194	PER-1, ADC-11, OXA-69	558	Russia	2014
A. baumannii	1266757	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	450	Russia	2015
A. baumannii	1121552	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	502	Russia	2014
A. baumannii	1121554	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	502	Russia	2014
A. baumannii	1121550	PER-1, TEM-1, ADC-11, OXA-66	558	Russia	2014
A. baumannii	1266357	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	502	Russia	2015
A. baumannii	1121227	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	493	Russia	2014
A. baumannii	1266738	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	450	Russia	2015
A. baumannii	1266661	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	450	Russia	2015
A. baumannii	1266720	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	450	Russia	2015
A. baumannii	1178137	PER-1, GES-11, ADC-11, OXA-66, OXA-72	493	Sweden	2014
A. baumannii	1246851	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	452	Turkey	2015

Species	Strain Number	Identified β-Lactamase	MLST (ST)	Source	Collected Year
A. baumannii	1247944	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	452	Turkey	2015
A. baumannii	1247945	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	452	Turkey	2015
A. baumannii	1247951	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	452	Turkey	2015
A. baumannii	1247952	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	452	Turkey	2015
A. baumannii	1247963	PER-1, ADC-11, OXA-66	558	Turkey	2015
A. baumannii	1299176	ADC-33, OXA-82	281	US	2015
A. baumannii	1264808	ADC-33, OXA-82	281	US	2015
A. baumannii	1215489	ADC-33, OXA-82	281	US	2015
P. aeruginosa	1205534	AmpC_Pae, OXA-50-like	NT	Canada	2015
K. aerogenes	1252218	AmpC-ear-like	NT	Italy	2015
K. pneumoniae	1142926	CTX-M-15, TEM-1, SHV-11, OXA-1	395	Germany	2014
K. pneumoniae	1246888	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV group	14	Turkey	2015
K. pneumoniae	1246889	NDM-1, TEM-1, OXA-1, CTX-M-group, SHV group	14	Turkey	2015
K. pneumoniae	1246905	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV group	14	Turkey	2015
K. pneumoniae	1247970	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV-group	14	Turkey	2015
K. pneumoniae	1247973	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV-group	14	Turkey	2015
S. marcescens	1233240	SHV-12, AmpC_Smar-like	NT	Turkey	2015
S. marcescens	1230547	TEM-10, AmpC_Smar-like	NT	US	2015
B. cepacia	1219352	NT	NT	US	2015

AmpC = ampicillinase C; GES = Guiana extended-spectrum β-lactamase;
MIC = minimum inhibitory concentration; MLST = multi-locus sequencing typing;
NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; NT = not tested; OXA = oxacillinase;
PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase; SIDERO-WT = surveillance of cefiderocol-wild type;
ST = sequence type
OXA-72 belongs to subgroup of OXA-24/40 subgroup. OXA-66/69/82 belongs to OXA-51 subgroup.
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, B. cepacia = Burkholderia cepacia, K. aerogenes = Klebsiella aerogenes, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, S. marcescens = Serratia marcescens*.
出典: S-649266-EB-331-N, Table 5.

表 2.7.2-94 国際的サーベイランス試験 SIDERO-WT-2014 においてセフィデロコルの MIC が 8 μg/mL 以上を示した臨床分離株に対する β-ラクタマーゼ阻害剤の併用効果

Species	Strain Number	Character	Cefiderocol MIC (μg/mL)				MEPM MIC (μg/mL)			
			–	w/ AVI	w/ DPA	w/ AVI and DPA	–	w/ AVI	w/ DPA	w/ AVI and DPA
A. baumannii	1121546	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	32	0.25	> 32	0.25	32	16	16	8
A. baumannii	1121547	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.25	> 32	0.25	32	16	16	8
A. baumannii	1266355	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.25	> 32	0.25	32	16	16	8
A. baumannii	1121548	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.25	> 32	0.25	32	16	16	8
A. baumannii	1121555	PER-1, TEM-1, ADC-11, OXA-66	> 32	0.25	> 32	0.25	1	1	1	0.25
A. baumannii	1266360	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.5	> 32	0.25	32	16	16	8
A. baumannii	1121190	PER-1, ADC-11, OXA-23, OXA-66	> 32	1	> 32	1	32	32	32	16
A. baumannii	1121211	PER-1, ADC-11, OXA-23, OXA-66	> 32	2	> 32	1	32	32	32	16
A. baumannii	1121194	PER-1, ADC-11, OXA-69	16	0.06	16	0.125	0.5	0.25	0.25	0.25
A. baumannii	1266757	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	> 32	0.25	> 32	0.125	32	32	32	32
A. baumannii	1121552	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.25	> 32	0.25	> 32	32	32	32
A. baumannii	1121554	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.25	> 32	0.25	> 32	32	32	32
A. baumannii	1121550	PER-1, TEM-1, ADC-11, OXA-66	> 32	0.5	32	0.5	1	1	1	1
A. baumannii	1266357	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	32	0.25	> 32	0.25	32	16	32	16
A. baumannii	1121227	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	16	0.25	32	0.25	> 32	32	32	16
A. baumannii	1266738	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	> 32	0.5	> 32	0.5	32	32	32	16
A. baumannii	1266661	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	> 32	0.5	> 32	0.25	32	16	32	16
A. baumannii	1266720	PER-1, ADC-11, OXA-66, OXA-72	> 32	0.5	> 32	0.25	32	32	32	16
A. baumannii	1178137	PER-1, GES-11, ADC-11, OXA-66, OXA-72	16	0.125	32	0.125	32	32	32	16
A. baumannii	1246851	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.25	> 32	0.25	32	16	32	16
A. baumannii	1247944	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	≤0.03	> 32	≤ 0.03	16	4	8	4
A. baumannii	1247945	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.25	> 32	0.25	32	16	16	8
A. baumannii	1247951	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	> 32	0.25	32	0.25	32	16	16	8
A. baumannii	1247952	PER-1, ADC-25, OXA-23, OXA-66	16	0.25	16	0.25	16	8	16	8
A. baumannii	1247963	PER-1, ADC-11, OXA-66	8	0.25	16	0.5	2	2	1	1
A. baumannii	1299176	ADC-33, OXA-82	8	0.25	8	0.5	16	4	16	4

Species	Strain Number	Character	Cefiderocol MIC (μg/mL)				MEPM MIC (μg/mL)			
			–	w/ AVI	w/ DPA	w/ AVI and DPA	–	w/ AVI	w/ DPA	w/ AVI and DPA
A. baumannii	1264808	ADC-33, OXA-82	4	0.5	2	0.5	> 32	32	32	32
A. baumannii	1215489	ADC-33, OXA-82	2	0.5	2	0.5	> 32	32	32	32
P. aeruginosa	1205534	AmpC_Pae, OXA-50-like	2	0.25	2	0.25	1	0.125	1	0.125
K. aerogenes	1252218	AmpC-ear-like	4	≤ 0.03	4	≤ 0.03	0.125	≤ 0.03	0.125	≤ 0.03
K. pneumoniae	1142926	CTX-M-15, TEM-1, SHV-11, OXA-1	4	0.125	2	0.06	0.06	≤ 0.03	0.06	≤ 0.03
K. pneumoniae	1246888	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV-group	4	2	2	0.25	> 32	32	0.5	0.125
K. pneumoniae	1246889	NDM-1, TEM-1, OXA-1, CTX-M-group, SHV group	4	4	1	0.06	16	1	≤ 0.03	≤ 0.03
K. pneumoniae	1246905	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV group	4	4	1	0.5	> 32	> 32	0.5	0.125
K. pneumoniae	1247970	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV group	4	4	2	0.5	> 32	> 32	0.5	0.125
K. pneumoniae	1247973	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-1, SHV group	4	2	4	0.5	> 32	32	0.5	0.06
S. marcescens	1233240	SHV-12, AmpC_Smar-like	4	0.06	4	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
S. marcescens	1230547	TEM-10, AmpC_Smar-like	8	0.25	32	0.25	0.06	0.06	0.06	0.06

AmpC = ampicillinase C; AVI = avibactam; DPA = dipicolinic acid; GES = Guiana extended-spectrum β-lactamase; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, K. aerogenes = Klebsiella aerogenes, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa. S. marcescens = Serratia marcescens*.
出典: S-649266-EB-268-N, Table 3.

表 2.7.2-95 臨床分離 PER 産生グラム陰性菌に対するセフィデロコルと CFPM の MIC

Species	Strain Number	Type of β-Lactamase	MIC (μg/mL)	
			Cefiderocol	CFPM
A. baumannii	1103521	PER	0.06	64
A. baumannii	1103525	PER	2	> 64
A. baumannii	1103522	PER	4	> 64
A. baumannii	984538	PER	> 64	64
E. cloacae	866387	PER	1	4
E. coli	966415	PER	> 64	64
K. pneumoniae	1079939	PER	2	64
K. pneumoniae	1131091	PER	0.25	> 64
P. aeruginosa	847239	PER	0.5	32
P. aeruginosa	871357	PER	0.5	> 64
P. aeruginosa	899504	PER	1	> 64
P. aeruginosa	870465	PER	2	64
P. aeruginosa	1041886	PER	0.5	32
P. aeruginosa	850478	PER	1	64
P. aeruginosa	870473	PER	1	64
P. aeruginosa	975750	PER	0.25	64
P. aeruginosa	949736	PER	0.5	64
P. aeruginosa	1121494	PER	0.5	64
P. aeruginosa	1145013	PER	0.5	16
P. aeruginosa	938952	PER	1	64
P. aeruginosa	870463	PER	2	64
P. aeruginosa	969706	PER	2	64
P. aeruginosa	1049155	PER	2	64
P. aeruginosa	1049161	PER	2	> 64
P. aeruginosa	850514	PER	0.5	64
P. aeruginosa	871350	PER	0.5	64
P. aeruginosa	871365	PER	0.5	64
P. aeruginosa	1131190	PER	0.5	32
P. aeruginosa	1145009	PER	0.5	64
P. aeruginosa	1145015	PER	0.5	32
P. aeruginosa	1145602	PER	2	32
P. aeruginosa	869935	PER	0.25	64
P. aeruginosa	869947	PER	0.5	64
P. aeruginosa	975751	PER	0.5	32
P. aeruginosa	996024	PER	0.5	64
P. aeruginosa	1120639	PER	0.5	64
P. aeruginosa	1121493	PER	0.5	32
P. aeruginosa	848578	PER	0.12	64
P. aeruginosa	930033	PER	0.25	64
P. aeruginosa	1147229	PER	0.5	32
P. aeruginosa	1097014	PER	0.5	32
P. aeruginosa	938816	PER	≤ 0.03	64
P. mirabilis	885512	PER	2	8
P. mirabilis	984851	PER	2	8
P. mirabilis	942992	PER	> 64	> 64
P. rettgeri	1119483	PER	0.25	4
MIC_{50}			0.5	64
MIC_{90}			2	> 64

CFPM = cefepime; MIC = minimum inhibitory concentration;
$MIC_{50\,(90)}$ = MIC at which 50% (90%) of tested strains are inhibited;
PER = *Pseudomonas* extended resistant β-lactamase
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa,*

P. mirabilis = *Proteus mirabilis, P. rettgeri* = *Providencia rettgeri.*
出典: S-649266-EF-118-N, Table 15.

2.7.2.4.7.2 耐性出現頻度

評価資料 4.2.1.1-17，4.2.1.1-49，4.2.1.1-51，4.2.1.1-52，4.2.1.1-53

E. coli，*E. cloacae*，*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* の耐性の出現頻度を 10 × MIC の濃度のセフィデロコル存在下で測定し，耐性株が分離された場合には，耐性株に対するセフィデロコルの in vitro 活性を測定し，親株の感受性と比較した (S-649266-EB-085-N, [redacted], S-649266-EB-204-N 及び S-649266-EB-331-N 試験)．カルバペネマーゼ産生株 4 株 (KPC 産生株 2 株，NDM 産生株 1 株及び IMP 産生株 1 株) を含む合計 8 株 (*E. coli* 1 株，*K. pneumoniae* 4株，*E. cloacae* 1 株及び *P. aeruginosa* 2 株) について，鉄結合タンパク質であるアポトランスフェリンを添加あるいは非添加 MHA を用いて, セフィデロコルに対する耐性の出現頻度を評価した．MHA を用いた試験における *P. aeruginosa* SR24888 での耐性頻度が 10^{-6} であった以外は，カルバペネマーゼ産生 3 株を含む 7 株のセフィデロコルに対する耐性頻度は 10^{-7}～＜10^{-8} であった．試験菌株の多くは CAZ 耐性株であり CAZ に対しては限られた 4 株での評価であったが，*P. aeruginosa* SR24888 での耐性頻度が 10^{-5} であった以外は，耐性頻度は 10^{-7}～＜10^{-8} と，セフィデロコルと同程度の頻度であった．Enterobacterales については，KPC 及び NDM 産生に関係なく，セフィデロコルに対する耐性出現頻度は 10^{-7}～10^{-8} であった．IMP 産生株 1 株を含む *P. aeruginosa* 2 株での耐性出現頻度は 10^{-6}～10^{-8} であり，IMP 非産生株 *P. aeruginosa* 1 株での CAZ の耐性出現頻度は 10^{-5} であった．これらの結果から，セフィデロコルに対する耐性出現頻度は CAZ と同程度あることが示唆された (表 2.7.2-96).

セフィデロコル及び CAZ の耐性頻度試験で分離した耐性株について MIC を測定し，変異遺伝子を同定した．CAZ 耐性は 4 株中 2 株 (*P. aeruginosa* SR24883 及び *E. cloacae* 1480700) で認められ，いずれの場合も AmpC の過剰産生を引き起こす *dacB* 変異が認められた．これら 2 株でセフィデロコルの MIC の有意な上昇は認められなかった (4 倍以下)．一方，3 株 (IMP-1 産生 *P. aeruginosa* SR24888，*K. pneumoniae* ATCC 13883 及び *E. cloacae* 1480700) では，セフィデロコルの MIC 上昇 (8 倍以上) が認められた．全ての試験株において，これらの耐性株に対するセフィデロコルの MIC は 8 倍以上に上昇したが，MIC は 8 μg/mL 以下であった (表 2.7.2-97). 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 3 株 (NDM 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443 1 株，並びに KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-361 及び VA-384 の 2 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 (表 2.7.2-98).

ゲノム配列の解析で種々の遺伝子変異が特定された (表 2.7.2-97 及び表 2.7.2-98)．*P. aeruginosa* の *pvdS* (ピオベルジン産生遺伝子)，PA3860 (putative *fadD3*；脂肪酸アシル CoA 合成酵素遺伝子)，*K. pneumoniae* の *baeS*，*envZ*，*ompR* (全て二成分制御系遺伝子) 及び *exbD* (biopolymer transport gene) に変異遺伝子が同定された．

表 2.7.2-96 セフィデロコル及び CAZ の耐性出現頻度

Test Organisms	Test and Reference Compounds	Resistance Frequency [a]
P. aeruginosa SR24883 (MDRP)	Cefiderocol	$< 1.4 \times 10^{-8}$
	CAZ	2.2×10^{-5}
P. aeruginosa SR24888 (MDRP) IMP-1-producer	Cefiderocol	1.6×10^{-6}
E. coli 1161435 CAZ-susceptible strain	Cefiderocol	$< 5.0 \times 10^{-8}$
	CAZ	$< 1.0 \times 10^{-8}$
E. cloacae 1480700	Cefiderocol	1.6×10^{-8}
	CAZ	8.8×10^{-7}
K. pneumoniae ATCC 13883	Cefiderocol	1.3×10^{-7}
	CAZ	$< 3.3 \times 10^{-8}$
K. pneumoniae NCTC 13443 NDM-1-producer	Cefiderocol	ND
K. pneumoniae VA-361 KPC-producer	Cefiderocol	$< 2.6 \times 10^{-8}$
K. pneumoniae VA-384 KPC-producer	Cefiderocol	$< 2.1 \times 10^{-8}$

CAZ = ceftazidime; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MHA = Mueller Hinton agar; ND = not determined (For reasons unknown, a heavy lawn was observed);
NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*
MHA was used as the test medium.
a Ten-times concentration of MIC was used for selection of spontaneous resistant mutants.
Abbreviated species name: *E. cloacae = Enterobacter cloacae, E. coli = Escherichia coli, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EB-085-N, Table 3; [redacted]_00, Table 1.

表 2.7.2-97 MHA を用いた耐性頻度試験で分離した耐性株に対する MIC

Species	Strain Number	Selection Drug	Mutation (Position)	Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/TAZ
P. aeruginosa (MDRP)	SR24883	–	–	0.25	16	8	4	> 32	2	1
	SR24883 FoR-1	CAZ	PA1333 (Upstream), *dacB* (CDS), PA5478 (Upstream)	0.125	> 32	32	16	> 32	8	8
	SR24883 FoR-5	CAZ	PA1333 (Upstream), *dacB* (CDS), PA5478 (Upstream)	0.063	> 32	32	8	> 32	8	4
	SR24883 FoR-26	CAZ	*mucD* (CDS), PA1333 (Upstream), *dacB* (CDS), PA5478 (Upstream)	0.5	> 32	32	8	> 32	16	4
P. aeruginosa (MDRP) IMP-1-producer	SR24888	–	–	0.125	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR24888 FoR-3	Cefiderocol	PA1788 (Upstream), *pvdS* (Upstream)	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR24888 FoR-8	Cefiderocol	ACSF2 (CDS)	2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR24888 FoR-9	Cefiderocol	*pvdS* (Upstream)	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR24888 FoR-10	Cefiderocol	*pvdS* (Upstream)	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR24888 FoR-17	Cefiderocol	ACSF2 (CDS)	2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR24888 FoR-21	Cefiderocol	*pvdS* (Upstream)	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR24888 FoR-22	Cefiderocol	*pcaG* (CDS), ACSF2 (CDS)	4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR24888 FoR-25	Cefiderocol	*pvdS* (Upstream), *dppB* (CDS)	1	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
E. cloacae	1480700	–	–	0.063	1	0.063	0.063	2	1	0.25
	1480700 FoR-2	Cefiderocol	no mutation detected	0.5	2	2	0.125	8	2	2
	1480700 FoR-3	Cefiderocol	no mutation detected	0.5	2	1	0.25	8	2	2
	1480700 FoR-4	CAZ	*dacB* (CDS)	0.25	32	1	0.063	32	1	4
	1480700 FoR-5	CAZ	no mutation detected	0.5	> 32	4	0.25	> 32	1	16
	1480700 FoR-6	CAZ	*dacB* (CDS)	0.25	32	1	0.063	32	1	8

Species	Strain Number	Selection Drug	Mutation (Position)	Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/TAZ
K. pneumoniae	ATCC 13883	–	–	0.063	0.25	0.063	≤ 0.031	4	0.25	0.5
	ATCC 13883 Isolate #1	Cefiderocol	*baeS* (CDS)	2	1	0.125	≤ 0.031	4	2	2
	ATCC 13883 Isolate #2	Cefiderocol	*baeS* (CDS)	2	1	0.125	≤ 0.031	8	1	2
	ATCC 13883 Isolate #3	Cefiderocol	*baeS* (CDS)	2	1	0.125	≤ 0.031	8	2	2
	ATCC 13883 Isolate #4	Cefiderocol	*baeS* (CDS)	2	1	0.25	≤ 0.031	8	1	2
	ATCC 13883 Isolate #6	Cefiderocol	*baeS* (CDS)	2	1	0.125	≤ 0.031	8	1	2

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CDS = coding sequence; CFPM = cefepime; CTLZ = ceftolozane; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; IMP = imipenemase; MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam
MIC determination: Broth microdilution method,
Test medium: ID-CAMHB.
ACSF2: acyl-CoA synthetase family member 2.
Abbreviated species name: *E. cloacae = Enterobacter cloacae, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*
出典: [redacted]_00, Table 2; S-649266-EB-204-N, Table 11; S-649266-EB-331-N, Table 6.

表 2.7.2-98 20 µmol/L アポトランスフェリン添加 MHA を用いた耐性頻度試験で分離した耐性株に対する MIC

Species	Strain Number	Selection Drug	Mutation (Position)	Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/TAZ
K. pneumoniae NDM-1-producer	NCTC 13443	–	–	4	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	NCTC 13443 Isolate #2	Cefiderocol	*exbD* (CDS)	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	NCTC 13443 Isolate #26	Cefiderocol	*baeS* (CDS)	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	NCTC 13443 Isolate #30	Cefiderocol	*baeS* (CDS) KP1_1740 (CDS)	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	NCTC 13443 Isolate #34	Cefiderocol	*yicM* (CDS)	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
K. pneumoniae KPC-producer	VA-361	–	–	4	> 32	> 32	16	> 32	0.5	> 32
	VA-361 Isolate #1	Cefiderocol	*envZ* (CDS)	4	> 32	> 32	16	> 32	2	> 32
	VA-361 Isolate #3	Cefiderocol	*envZ* (CDS)	16	> 32	> 32	16	> 32	2	> 32
	VA-361 Isolate #8	Cefiderocol	*ompR* (CDS)	8	> 32	> 32	32	> 32	1	> 32
K. pneumoniae KPC-producer	VA-384	–	–	4	> 32	> 32	> 32	> 32	1	> 32
	VA-384 Isolate #1	Cefiderocol	*baeS* (CDS)	16	> 32	> 32	> 32	> 32	2	> 32
	VA-384 Isolate #2	Cefiderocol	*envZ* (CDS), KPHS_44870 (CDS)	16	> 32	> 32	> 32	> 32	2	32
	VA-384 Isolate #10	Cefiderocol	*envZ* (CDS)	16	> 32	> 32	> 32	> 32	2	> 32
	VA-384 Isolate #11	Cefiderocol	*envZ* (CDS)	16	> 32	> 32	> 32	> 32	2	> 32

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CDS = coding sequence; CFPM = cefepime; CTLZ = ceftolozane; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam
MIC determination: Broth microdilution method,
Test medium: ID-CAMHB
Abbreviated species name: *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae.*
出典: [redacted]_00, Table 2; S-649266-EB-204-N, Table 11.

これらの遺伝子変異がセフィデロコルの有効性に及ぼす影響について検討するため，KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-384 及び NDM-1 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443 から得られたセフィデロコル耐性変異株に対するセフィデロコルの in vivo 治療効果をマウス肺感染モデルで評価した ([redacted]_00 試験).

KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-384 による肺感染モデルにおいて，セフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し，400 mg/kg/dose の 3 時間ごと投与群において対照群に比べて有意な除菌効果が認められた (表 2.7.2-99). 親株と比較して，*envZ* に変異をもつ *K. pneumoniae* VA-384 #10 株及び #11 株に対するセフィデロコルの殺菌作用は MIC の上昇を反映して低下した.

表 2.7.2-99 KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-384 の親株及び耐性変異株を用いた肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果

		Viable Cells in Lung (log_{10} CFU/lung, Mean ± SD)		
		***K. pneumoniae* VA-384** [a]	***K. pneumoniae* VA-384 Isolate #10** [b]	***K. pneumoniae* VA-384 Isolate #11** [b]
Controls (48 hours)		5.63 ± 1.78	6.06 ± 1.44	6.90 ± 0.56
Controls (1 hour)		5.00 ± 0.85	4.69 ± 0.62	4.96 ± 1.76
Cefiderocol	800 mg/kg/dose, q3h [c]	NT	5.22 ± 1.90	3.58 ± 2.36 **
	400 mg/kg/dose, q3h [c]	2.10 ± 1.97 **	6.41 ± 0.73	5.68 ± 2.76
	400 mg/kg/dose, q6h [d]	4.85 ± 2.55	7.60 ± 0.72	5.22 ± 1.64
	200 mg/kg/dose, q6h [d]	6.43 ± 1.10	7.17 ± 1.43	5.05 ± 2.24
	100 mg/kg/dose, q6h [d]	6.77 ± 1.16	NT	NT

CFU = colony forming unit; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth;
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NT = not tested; q3h = every 3 hours; q6h = every 6 hours;
SD = standard deviation
**: p≤0.01 (Significant reduction vs 48-hour controls by Student *t*-test)
a Parent strain (MIC in ID-CAMHB: 4 µg/mL)
b Mutant colonies (Mutation: *envZ*) isolated from in vitro frequency of resistance studies of cefiderocol (MIC in ID-CAMHB: 16 µg/mL)
c Eight equally divided doses every 3 hours
d Four equally divided doses every 6 hours
Abbreviated species name: *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae.*
出典: [redacted]_00, Table 3.

NDM-1 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443 による肺感染モデルにおいて，セフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し，400 mg/kg/dose 以上の投与用量で対照群に比べて有意な生菌数減少が認められた (表 2.7.2-100). *K. pneumoniae* NCTC 13443 から派生した *exbD* 及び *yicM* のそれぞれに変異を有する#2 株及び#34 株に対するセフィデロコルの MIC は 4 µg/mL (親株) から > 32 µg/mL に上昇していたが，in vivo における殺菌作用は親株と同程度であった．このことから，*exbD* あるいは *yicM* に変異を有する細菌においては in vitro において見られたセフィデロコルに対する感受性の低下が in vivo 活性に反映しないことが示唆された.

表 2.7.2-100 NDM-1 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443 の親株及び耐性変異株を用いた肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果

		Viable Cell in Lung (log_{10} CFU/lung, Mean ± SD)		
		K. pneumoniae **NCTC 13443** [a]	***K. pneumoniae*** **NCTC 13443 Isolate #2** [b]	***K. pneumoniae*** **NCTC 13443 Isolate #34** [c]
Controls (48 hours)		6.54 ± 0.96	7.47 ± 0.57	6.56 ± 1.30
Controls (1 hour)		4.23 ± 0.28	5.05 ± 0.47	4.29 ± 0.44
Cefiderocol	800 mg/kg/dose, q3h [d]	NT	≤ 1.22 **	2.08 ± 1.92 **
	400 mg/kg/dose, q3h [d]	1.28 ± 0.13 **	1.40 ± 0.27 **	3.42 ± 2.30 *
	400 mg/kg/dose, q6h [e]	3.23 ± 2.27 **	5.98 ± 1.87	6.28 ± 2.82
	200 mg/kg/dose, q6h [e]	5.82 ± 2.32	6.27 ± 0.92	6.26 ± 0.84
	100 mg/kg/dose, q6h [e]	6.97 ± 1.01	NT	NT

CFU = colony forming unit; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth;
NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; NT = not tested; q3h = every 3 hours; q6h = every 6 hours;
SD = standard deviation
*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ (Significant reduction vs 48-hour controls by Student *t*-test)
a Parent strain (MIC in ID-CAMHB: 4 μg/mL)
b Mutant colonies (Mutation: *exbD*) isolated from in vitro frequency of resistance studies of cefiderocol (MIC in ID-CAMHB: > 32 μg/mL)
c Mutant colonies (Mutation: *yicM*) isolated from in vitro frequency of resistance studies of cefiderocol (MIC in ID-CAMHB: > 32 μg/mL)
d Eight equally divided doses every 3 hours
e Four equally divided doses every 6 hours
Abbreviated species name: *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*.
出典: [redacted]_00, Table 2.

2.7.2.4.7.3 継代培養による耐性獲得

評価資料 4.2.1.1-17，4.2.1.1-54

IMP 産生株を含む *P. aeruginosa* 2 株 (PAO1 及び SR27001) 及び KPC 産生株を含む *K. pneumoniae* 3 株 (ATCC 13883，VA-357 及び VA-364) の耐性獲得について，CAMHB 及び鉄制限した培地 Chelex®-treated Iso-Sensitest broth (CT-ISB) を用いて 10 日間連続継代培養して評価した (S-649266-EB-084-N 及び S-649266-EB-204-N 試験)．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) が，CAZ の PAO1 に対する MIC は継代培養後に有意に上昇した (表 2.7.2-101 及び表 2.7.2-102)．これらの結果から，セフィデロコルに対する耐性変異株の出現頻度は低いことが示された．

表 2.7.2-101 継代培養中のセフィデロコルの MIC

Test Organisms	Medium	Test and Reference Substances	MIC (μg/mL) during Passage										
			Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11
P. aeruginosa PAO1	CAMHB	Cefiderocol	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	1	0.5	2
		CAZ	4	4	2	2	4	16	32	64	8	64	64
		MEPM	2	1	2	2	2	4	4	2	4	4	4
	CT-ISB	Cefiderocol	0.25	1	1	2	1	2	1	1	2	1	2
		CAZ	4	2	2	4	2	4	4	4	2	4	2
		MEPM	2	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2
P. aeruginosa SR27001 (MDRP) IMP-1-producer	CAMHB	Cefiderocol	8	8	8	16	16	16	16	32	16	16	16
		CAZ	> 64										
		MEPM	> 64										
	CT-ISB	Cefiderocol	4	4	8	16	16	16	16	32	16	16	16
		CAZ	> 64										
		MEPM	> 64										
K. pneumoniae ATCC 13883	CAMHB	Cefiderocol	2	0.5	1	0.5	1	2	1	2	2	1	2
		CAZ	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2	1
		MEPM	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
	CT-ISB	Cefiderocol	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5
		CAZ	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
		MEPM	0.25	0.063	0.25	0.063	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5
K. pneumoniae VA-357 KPC-producer	CAMHB	Cefiderocol	8	8	8	16	16	8	16	16	16	16	8
		CAZ	> 64										
		MEPM	64	64	> 64								
	CT-ISB	Cefiderocol	2	2	4	4	4	4	4	8	8	8	8
		CAZ	64	64	64	64	64	> 64					
		MEPM	32	64	16	64	64	64	8	64	64	> 64	

Test Organisms	Medium	Test and Reference Substances	MIC (μg/mL) during Passage										
			Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11
K. pneumoniae VA-364 KPC-producer	CAMHB	Cefiderocol	4	8	8	8	8	8	16	8	8	8	16
		CAZ	> 64										
		MEPM	> 64										
	CT-ISB	Cefiderocol	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		CAZ	64	64	64	64	64	64	> 64				
		MEPM	64	64	64	64	> 64						

CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CT-ISB = Chelex®-treated Iso-Sensitest broth; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration
Abbreviated species name: *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EB-084-N, Table 1, Table 2, Table 3, Table 4, Table 5.

表 2.7.2-102 継代培養 (10 日) 後の純培養した株に対するセフィデロコルの MIC

Species	Strain Number	Selection Drug	Cefiderocol	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC/TAZ	CAZ/AVI	CTLZ/TAZ	IPM	AMK
P. aeruginosa	PAO1	–	0.063	1	2	0.25	4	1	0.5	0.125	2
	PAO1_Isolate #2	Cefiderocol [a]	0.063	2	2	0.5	4	2	0.5	1	4
	PAO1_Isolate #5	CAZ [a]	0.125	32	16	1	32	2	1	1	4
	PAO1_Isolate #8	MEPM [a]	0.063	4	2	1	4	2	0.5	2	4
	PAO1_Isolate #11	Cefiderocol [b]	0.125	1	2	0.5	4	2	0.5	1	4
	PAO1_Isolate #14	CAZ [b]	0.125	32	32	0.5	32	8	16	1	4
	PAO1_Isolate #17	MEPM [b]	0.125	32	32	0.5	32	8	16	1	4
P. aeruginosa	SR27001 [IMP-1]	–	1	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR27001_Isolate #20	Cefiderocol [a]	2	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
	SR27001_Isolate #29	Cefiderocol [b]	8	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
K. pneumoniae	ATCC 13883	–	0.063	0.25	0.063	≤ 0.031	4	0.25	0.5	0.5	1
	ATCC 13883_Isolate #38	Cefiderocol [a]	0.25	0.5	0.125	≤ 0.031	8	0.25	0.5	0.5	2
	ATCC 13883_Isolate #41	CAZ [a]	0.125	1	0.25	≤ 0.031	8	0.5	0.5	0.5	1
	ATCC 13883_Isolate #44	MEPM [a]	0.125	0.25	0.063	≤ 0.031	4	0.25	0.5	0.5	1
	ATCC 13883_Isolate #47	Cefiderocol [b]	0.25	1	0.063	≤ 0.031	8	0.5	0.5	0.5	1
	ATCC 13883_Isolate #50	CAZ [b]	0.25	1	0.125	0.125	8	1	1	0.5	1
	ATCC 13883_Isolate #53	MEPM [b]	0.25	0.5	0.125	≤ 0.031	8	0.25	0.5	0.5	1
K. pneumoniae	VA-357 [KPC]	–	1	> 32	> 32	32	> 32	2	> 32	16	16
	VA-357_Isolate #56	Cefiderocol [a]	4	> 32	> 32	32	> 32	1	> 32	16	16
	VA-357_Isolate #62	MEPM [a]	2	> 32	> 32	32	> 32	1	> 32	16	16
	VA-357_Isolate #65	Cefiderocol [b]	4	> 32	32	32	> 32	1	> 32	16	16
	VA-357_Isolate #68	CAZ [b]	2	> 32	> 32	32	> 32	2	> 32	16	32
	VA-357_Isolate #71	MEPM [b]	1	> 32	> 32	32	> 32	1	> 32	16	16
K. pneumoniae	VA-364 [KPC]	–	2	> 32	> 32	> 32	> 32	0.5	> 32	16	16
	VA-364_Isolate #74	Cefiderocol [a]	2	32	> 32	> 32	> 32	0.063	> 32	8	16
	VA-364_Isolate #83	Cefiderocol [b]	2	> 32	> 32	> 32	> 32	0.5	> 32	16	16
	VA-364_Isolate #86	CAZ [b]	1	> 32	> 32	> 32	> 32	0.5	> 32	16	16
	VA-364_Isolate #89	MEPM [b]	0.125	> 32	> 32	> 32	> 32	1	> 32	> 32	16

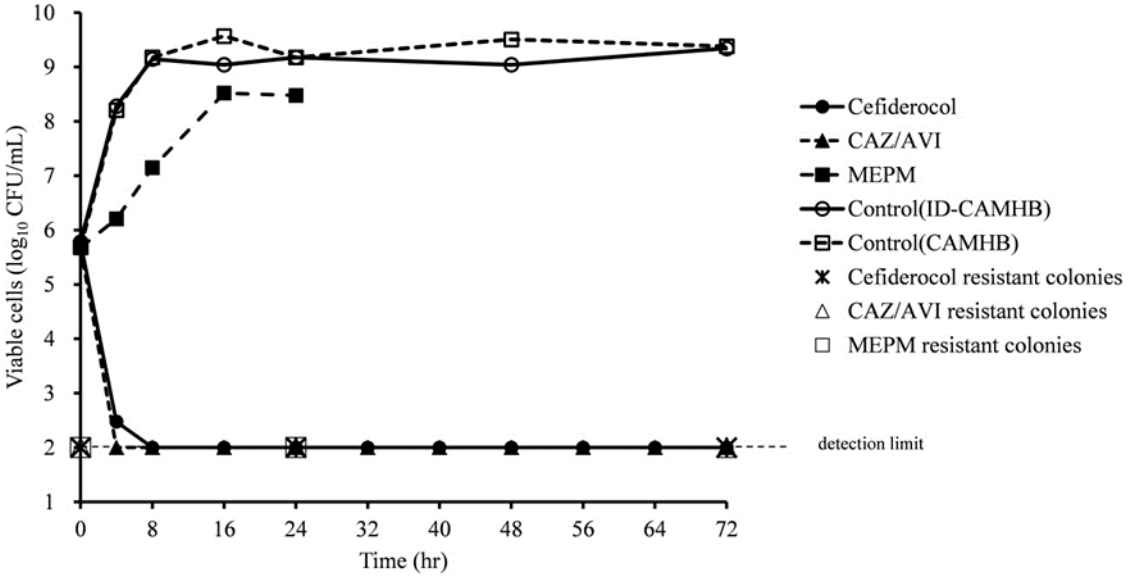
AMK = amikacin; AVI = avibactam; CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; CTLZ = ceftolozane;
CT-ISB = Chelex®-treated Iso-Sensitest broth; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; IMP = imipenemase; IPM = imipenem;
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; PIPC = piperacillin; TAZ = tazobactam
MIC was determined by broth microdilution method using ID-CAMHB.
a Isolated from CAMHB medium.
b Isolated from CT-ISB medium.
Abbreviated species name: *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EB-204-N, Table 11.

2.7.2.4.7.4 In vitro PD モデルを用いた in vitro 耐性獲得試験

評価資料 4.2.1.1-17，4.2.1.1-55

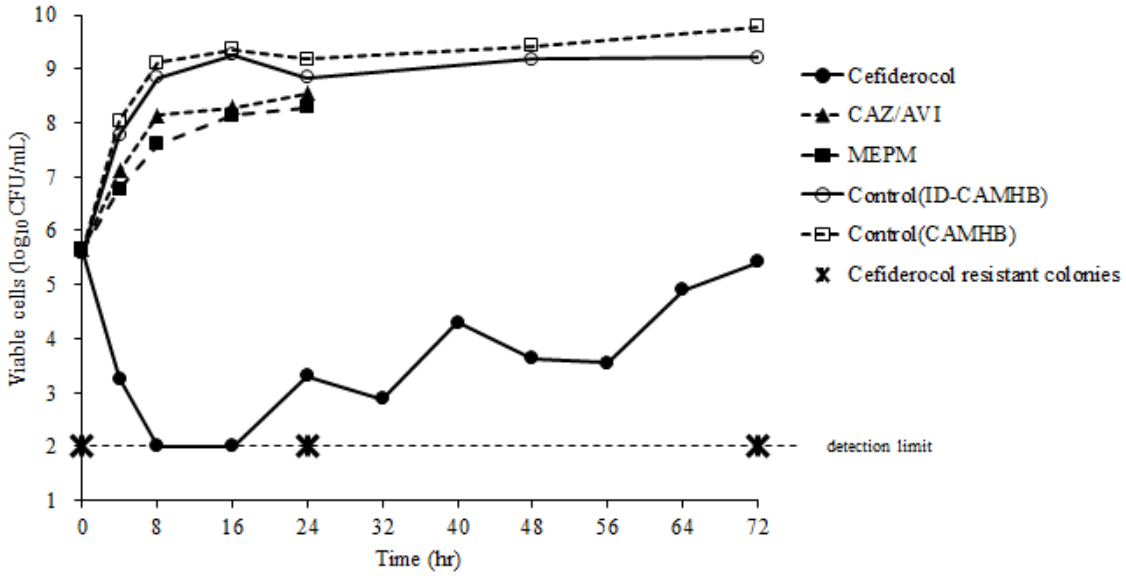
ヒト血漿中遊離型濃度時間曲線をシミュレートした in vitro PD モデルを使用して，治療中の患者のセフィデロコル耐性株の出現リスクを確認した (S-649266-EB-226-N 試験)．シミュレートした濃度時間曲線は，セフィデロコル 2 g，1 日 3 回投与 (8 時間間隔)，3 時間点滴静注，CAZ/AVI 2 g/0.5 g，1 日 3 回投与 (8 時間間隔)，2 時間点滴静注及び MEPM 1g，1 日 3回投与 (8時間間隔)，1 時間点滴静注とした．耐性出現頻度試験において *K. pneumoniae* 2 株で MIC ≥ 16 μg/mL の耐性変異株が出現し，*P. aeruginosa* で耐性出現頻度が高い株が存在したことから，KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-384，NDM 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443 及び IMP 産生 *P. aeruginosa* SR24888 を試験株とした．3 株全てに対してセフィデロコルは 4 時間以内に速やかな殺菌作用を示し，*K. pneumoniae* VA-384 (図 2.7.2-67) 及び *P. aeruginosa* SR24888 (図 2.7.2-69) では 72 時間培養でも再増殖は認められなかった．*K. pneumoniae* NCTC 13443 (図 2.7.2-68) の場合，再増殖が認められたが，セフィデロコルに対する耐性コロニーは 24 及び 72 時間の時点では検出されなかった (表 2.7.2-103)．これらの結果から，ヒト治療における曝露条件下，セフィデロコル耐性株が高頻度に出現する可能性は低いことが示唆された．

図 2.7.2-67 In vitro PD モデルにおける *K. pneumoniae* VA-384 の生菌数変化



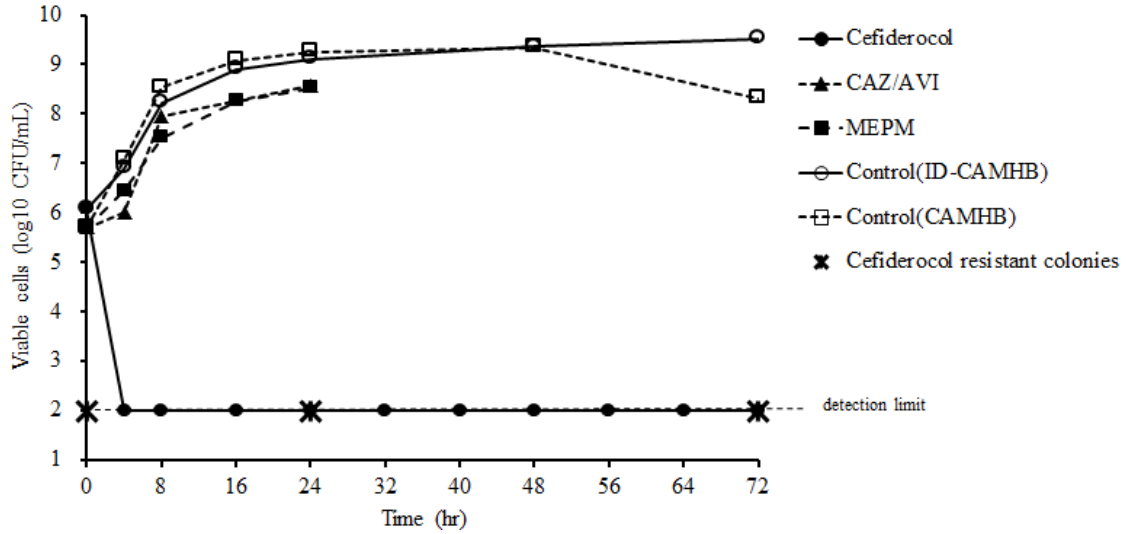
AVI = avibactam; CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MEPM = meropenem; PD = pharmacodynamic
出典: S-649266-EB-226-N, Figure 1.

図 2.7.2-68 In vitro PD モデルにおける *K. pneumoniae* NCTC 13443 の生菌数変化



AVI = avibactam; CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MEPM = meropenem; PD = pharmacodynamic
出典: S-649266-EB-226-N, Figure 2.

図 2.7.2-69 In vitro PD モデルにおける *P. aeruginosa* SR24888 の生菌数変化



AVI = avibactam; CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MEPM = meropenem; PD = pharmacodynamic
出典: S-649266-EB-226-N, Figure 3.

表 2.7.2-103 In vitro PD モデルにおけるセフィデロコルの耐性獲得の有無

Species	Strain Number	Test and Reference Compound	MIC (μg/mL)	Regrowth of Viable Cells		Increase of Resistant Mutant		
				24 hours	72 hours	0 hours	24 hours	72 hours
K. pneumoniae	VA-384 (KPC-producer)	Cefiderocol	4	No	No	No	No	No
		CAZ/AVI	1	No	No	No	No	No
		MEPM	> 32	Yes	NT	No	No	NT
K. pneumoniae	NCTC 13443 (NDM-1-producer)	Cefiderocol	4	Yes	Yes	No	No	No
		CAZ/AVI	> 32	Yes	NT	NT	NT	NT
		MEPM	> 32	Yes	NT	NT	NT	NT
P. aeruginosa MDRP	SR24888 (IMP-1-producer)	Cefiderocol	0.125	No	No	No	No	No
		CAZ/AVI	> 32	Yes	NT	NT	NT	NT
		MEPM	> 32	Yes	NT	NT	NT	NT

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; NT = not tested; PD = pharmacodynamic
Abbreviated species name: *K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EB-204-N, Table 11. S-649266-EB-226-N, Figure 1, Figure 2, Figure 3, Appendix 4, Appendix 5, Appendix 6.

2.7.2.4.8 In vivo 試験

CRE，MDRP 及び多剤耐性 *A. baumannii* (MDRA) を含む種々のグラム陰性菌を感染菌とした多数の動物感染モデルを用い，セフィデロコルの治療効果を評価した．動物モデルは *E. cloacae*，*S. marcescens*，*P. aeruginosa*，*S. maltophilia* 並びに *B. cepacia* 腹腔内感染によるマウス全身感染 (急性敗血症) (表 2.7.2-105) 及び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モデル，好中球減少症マウス大腿部感染並びに免疫能正常ラット肺感染などの局所感染などで構成されている (図 2.7.2-70～図 2.7.2-89)．各動物モデルにおける投与量を含む試験デザイン及び試験菌株に対するセフィデロコルの MIC を要約して表 2.7.2-104 に示す．これら動物モデルを通して，セフィデロコルはそれぞれの感染部位において MIC を反映した用量依存的な生菌数減少を示し，カルバペネム及び β-ラクタム系抗生物質/β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤のような対照薬がほとんど効果を示さないカルバペネマーゼ産生菌を含むカルバペネム耐性/多剤耐性グラム陰性菌に対して有効性を示した．

MB-1 及び SMC-3176 といった他のシデロフォア β-ラクタムについては，in vitro 活性 (MIC) と in vivo 治療効果の乖離がみられる事象として適応耐性が報告されているが，セフィデロコルは適応耐性を示す *P. aeruginosa* に対して優れた治療効果を示した (図 2.7.2-84)．

ヒトにおける血漿中遊離型濃度推移を模したラット肺感染モデルにおいて，セフィデロコルの治療効果は，ヒトでの用量に相当する 2 g 投与で，点滴静注時間を 1 時間から 3 時間に延長することで増強されたことから，セフィデロコルの有効性と $\%fT_{>MIC}$ 値の間に相関性があることが示唆された (図 2.7.2-86 及び図 2.7.2-87)．シミュレートした 2 g, 1 日 3 回投与 (8 時間間隔), 3 時間点滴の用法用量において，セフィデロコルの MIC が 16 μg/mL を示すカルバペネム耐性菌による感染に対しても有効性を示す可能性が示された (図 2.7.2-87)．

また，ラット髄膜炎モデルにおいて，正常ラット及び髄膜炎ラットにおけるセフィデロコル

の血漿中及び脳脊髄液中のセフィデロコル濃度を測定した結果，正常群及び髄膜炎群の両群において血漿から脳脊髄液へのセフィデロコルの移行が確認された (表 2.7.2-108). また，髄膜炎の状態では，正常な状態と比較して，脳脊髄液へのセフィデロコルの透過が増加した.

表 2.7.2-104 全身感染及び局所感染モデルを用いた in vivo 薬効試験デザインのまとめ

Type of Infection Model	**Test Organisms**	**Dosage**	**Cefiderocol MIC (μg/mL)**	**Table/Figure No.**
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	表 2.7.2-105
	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	表 2.7.2-70
	K. pneumoniae NUBL-25 (IMP-6)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	≤ 0.031	表 2.7.2-71
	K. pneumoniae AFR7 (NDM-1)	10 to 300 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	2	表 2.7.2-72
	P. aeruginosa NUBL-1122 (MDRP; IMP-1)	30 to 600 mg/kg/dose, SC, 2, 5, and 8 hours after infection	1	表 2.7.2-73
	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	表 2.7.2-74
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	表 2.7.2-75
	K. pneumoniae NUBL-25 (IMP-6)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	≤ 0.031	表 2.7.2-76
	K. pneumoniae VA-357 (KPC)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	1	表 2.7.2-77
	P. aeruginosa NUBL-1122 (MDRP; IMP-1)	3 to 100 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	1	表 2.7.2-78
	P. aeruginosa SR10163 (CAZ-resistant)	100 to 600 mg/kg/dose, SC, 4, 10, 28, and 34 hours after infection	0.25	表 2.7.2-79

Type of Infection Model	Test Organisms	Dosage	Cefiderocol MIC (μg/mL)	Table/Figure No.
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]	表 2.7.2-106
	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	図 2.7.2-81
	21 *P. aeruginosa*		0.12 to > 64	図 2.7.2-82
	35 *A. baumannii*		0.25 to 8	図 2.7.2-83
	8 *P. aeruginosa* including the strains with adaptive resistance		0.12 to > 256	図 2.7.2-84
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	図 2.7.2-86
	5 *K. pneumoniae* (KPC or NDM-1)		4 to 16	図 2.7.2-87
	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	図 2.7.2-88
	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	図 2.7.2-89
	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.

2.7.2.4.8.1 マウス全身感染モデルにおける治療効果

評価資料 4.2.1.1-56

グラム陰性菌 5 菌種 5 株によるマウス全身性感染モデルでのセフィデロコルの治療効果を，対照薬である CFPM, CAZ/AVI, MEPM/シラスタチン (CS) 及び CST と比較した (S-649266-EB-254-N 試験). セフィデロコルの全身感染による致死を抑制する 50%有効量 (ED_{50}) は 0.218～9.45 mg/kg/dose であり, CFPM や CAZ/AVI と比較しておよそ 1/3～1/85 以下の低い値であった. またセフィデロコルはカルバペネム又は CST 耐性株に対しても, 良好な MIC を反映した in vivo 薬効を示した (表 2.7.2-105).

表 2.7.2-105 グラム陰性菌によるマウス全身感染に対するセフィデロコルの治療効果

Test Organism (Challenge Dose: CFU/mouse)	**Test and Reference Substances**	**ED_{50} [a] (mg/kg/dose)**	**95% CI**	**MIC [b] (μg/mL)**
E. cloacae SR4321 [c] (3.9×10^5)	Cefiderocol	0.947	NC	0.5
	CFPM	3.17	NC	8
	CAZ/AVI	2.69	0.627-8.75	1
	MEPM/CS	0.295	NC	0.125
S. marcescens SR36500 [d] (2.0×10^5)	Cefiderocol	0.218	0.0696-0.709	0.125
	CFPM	3.49	1.18 – 17.7	1
	CAZ/AVI	9.45	NC	2
	MEPM/CS	0.317	NC	0.25
P. aeruginosa SR27001 [d] MDRP, IMP-1-producer (3.3×10^4)	Cefiderocol	9.45	NC	1
	CFPM	> 100	NC	> 32
	CAZ/AVI	> 100	NC	> 32
	MEPM/CS	> 100	NC	> 32
	CST	2.69	0.627-8.75	2
S. maltophilia SR21970 [c] (1.3×10^7)	Cefiderocol‡	1.17	0.0417-4.68	0.125
	CFPM‡	> 100	NC	> 32
	CAZ/AVI‡	> 100	NC	> 32
	MEPM/CS‡	> 100	NC	> 32
	CST	> 10.0	NC	32
B. cepacia SR25744 [c] (1.2×10^5)	Cefiderocol‡	2.11	0.378-11.8	0.016
	CFPM‡	> 100	NC	16
	CAZ/AVI‡	> 100	NC	2
	MEPM/CS‡	4.83	0.225-22.9	8
	CST	> 10.0	NC	> 32

AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; CI = confidence interval; CS = cilastatin; CST = colistin; ED_{50} = 50% effective dose; IMP = imipenemase; MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; NC = not calculated
Animal: Jcl:ICR mice, male; n = 5
Infection: intraperitoneal injection
Subcutaneous administration; 1 and 5 hours after infection (‡; 1, 3, and 5 hours after infection)
a Calculated by logit analysis method from the survival rates on the seventh day after the infection. Each dose of CAZ/AVI and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
b MEPM/CS MIC represent the MIC of MEPM alone.
c Neutropenic mice
d Immunocompetent mice
Abbreviated species name: *B. cepacia = Burkholderia cepacia, E. cloacae = Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia, S. marcescens = Serratia marcescens.*
出典: S-649266-EB-254-N, Table 7.

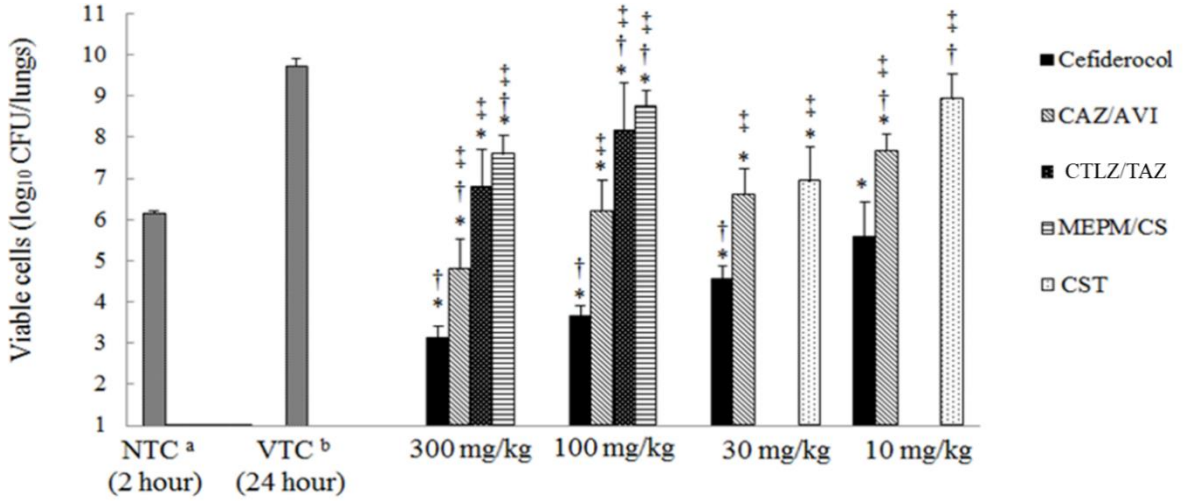
2.7.2.4.8.2 好中球減少症マウス肺感染モデルにおける治療効果

評価資料 4.2.1.1-57

K. pneumoniae SR08668，*K. pneumoniae* NUBL-25，*K. pneumoniae* AFR7，*P. aeruginosa* NUBL-1122 及び *A. baumannii* NUBL-7714 を感染菌に用いた好中球減少症マウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果を CAZ/AVI，CTLZ/TAZ，MEPM/CS 及び CST と比較した (図 2.7.2-70～図 2.7.2-74) (S-649266-EB-202-N 試験)．*K. pneumoniae* AFR7 については，CAZ を対照薬に追加した．

カルバペネム耐性 KPC 産生 *K. pneumoniae* SR08668 による肺感染モデルにおいてセフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し，10 mg/kg/dose 以上の投与群で媒体投与対照群と比較して有意な生菌数減少が認められた (図 2.7.2-70)．セフィデロコルによる肺内生菌数の減少は，同じ用量の CAZ/AVI (10～300 mg/kg/dose) 及び MEPM/CS (100 及び 300 mg/kg/dose) を含む対照薬に比べて優れていた．本試験モデルにおいて，セフィデロコルは KPC 産生 *K. pneumoniae* SR08668 に対して最も優れた治療効果を示した．

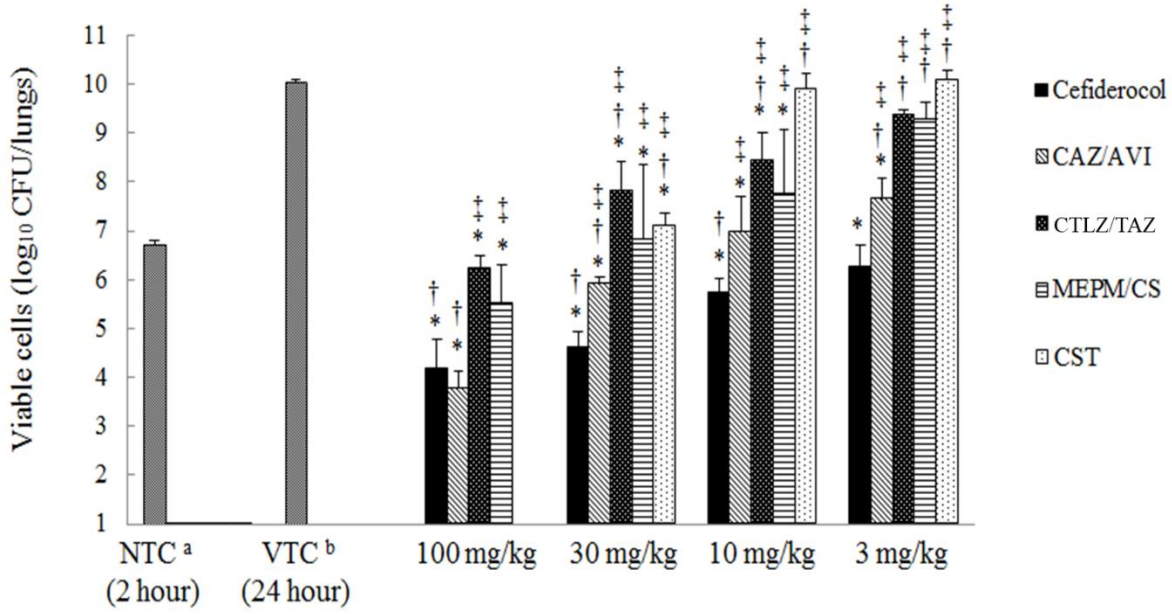
図 2.7.2-70 KPC 産生 *K. pneumoniae* SR08668 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; CST = colistin; CTLZ = ceftolozane; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; TAZ = tazobactam
Animal: Jcl:ICR mice, neutropenic, male; n = 5 except for CST 30 mg/kg/dose group (n = 4)
Infection: intranasal instillation (Challenge dose: 1.2×10^6 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 2, 5, and 8 hours after infection
Evaluation item: Viable cells in lungs at 24 hours after infection (detection limit, 1.0 $\log_{10}$ CFU/lungs)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose group of cefiderocol (Welch's *t* test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ/TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: Cefiderocol, 1 μg/mL; CAZ/AVI, 1 μg/mL; CTLZ/TAZ, > 32 μg/mL; MEPM, 16 μg/mL; CST, 32 μg/mL.
出典: S-649266-EB-202-N, Figure 1.

カルバペネム耐性 IMP-6 産生 *K. pneumoniae* NUBL-25 による肺感染モデルにおいて，セフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し，3 mg/kg/dose 以上の投与群で媒体投与対照群と比較して有意な生菌数減少が認められた (図 2.7.2-71)．セフィデロコルによる肺内生菌数の減少は，同じ用量の CAZ/AVI (3～30 mg/kg/dose) 及び MEPM/CS (3～100 mg/kg/dose) に比べて優れていた．IMP-6 産生 *K. pneumoniae* NUBL-25 に対してセフィデロコルは最も優れた治療効果を示した．

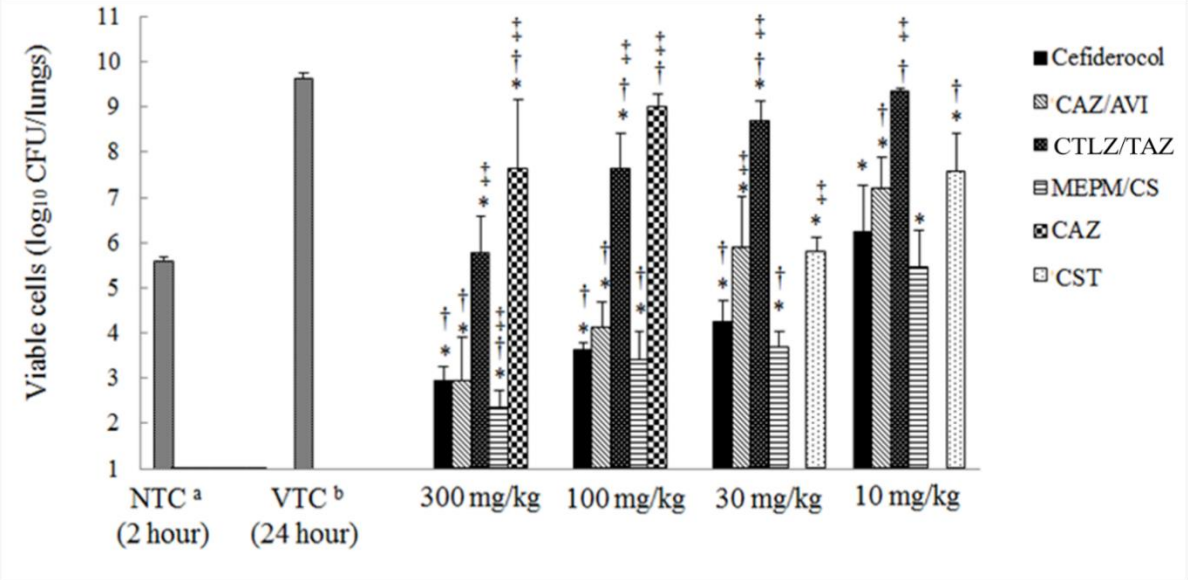
図 2.7.2-71 IMP-6 産生 *K. pneumoniae* NUBL-25 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; CST = colistin; CTLZ = ceftolozane; IMP = imipenemase; MEPM = meropenem; TAZ = tazobactam
Animal: Jcl:ICR mice, neutropenic, male; n = 5 except for VTC group (n = 4)
Neutropenic by intraperitoneal administration of cyclophosphamide with 150 and 100 mg/kg at 4 and 1 days before infection, respectively.
Infection: intranasal instillation (Challenge dose: 6.0×10^6 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 2, 5, and 8 hours after infection
Evaluation item: Viable cells in lungs at 24 hours after infection (detection limit, 1.0 $\log_{10}$ CFU/lungs)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose group of cefiderocol (Welch's t test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ/TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: Cefiderocol, ≤ 0.031 μg/mL; CAZ/AVI, 16 μg/mL; CTLZ/TAZ, 32 μg/mL; MEPM, 16 μg/mL; CST, 0.25 μg/mL.
出典: S-649266-EB-202-N, Figure 2.

NDM-1 産生 *K. pneumoniae* AFR7 による肺感染モデルにおいて，セフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し，10 mg/kg/dose 以上の群で媒体投与対照群と比較して有意な生菌数減少が認められた (図 2.7.2-72). 試験菌株に対する CAZ/AVI 及び MEPM の MIC は高かったが, 30 mg/kg/dose 投与群においてセフィデロコルによる肺内生菌数の減少が MEPM/CS と比較して優れていた以外は，セフィデロコルの治療効果は MEPM/CS 及び CAZ/AVI と同程度であった．さらに，本モデルにおいて CAZ はほとんど治療効果を示さなかったが，AVI はクラス B β-ラクタマーゼ阻害活性を保有していないにもかかわらず CAZ/AVI は有効であった．MEPM/CS 及び CAZ/AVI の in vitro 活性と in vivo 活性が相関しないことは以前から報告されており，NDM の発現がマウス肺感染モデルにおいて十分でない可能性が報告されている [31].

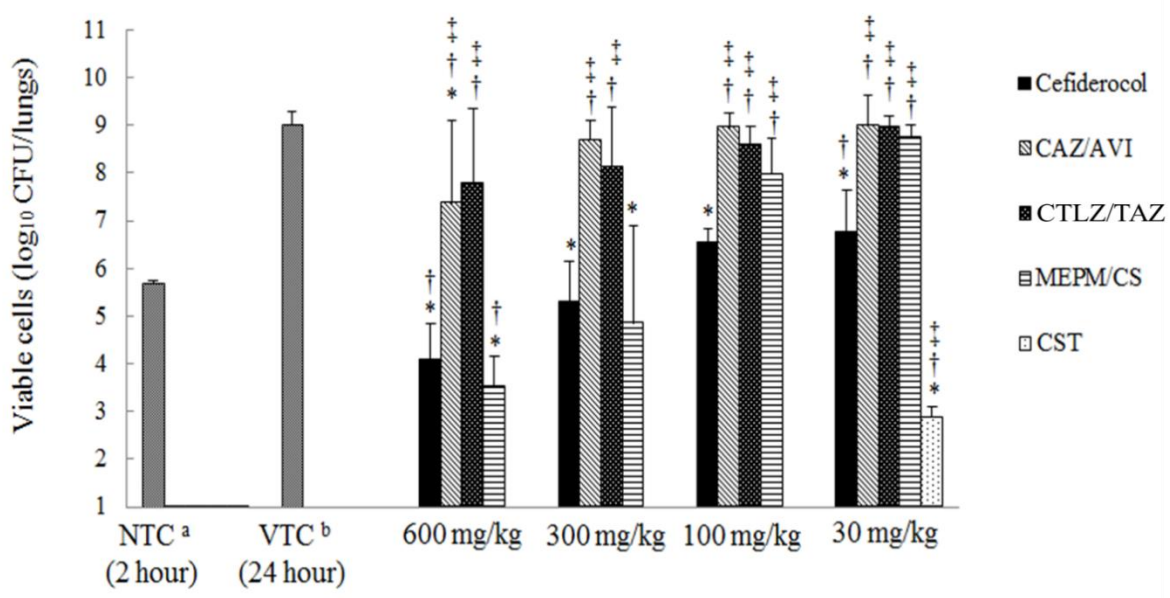
図 2.7.2-72 NDM-1 産生 *K. pneumoniae* AFR7 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; CST = colistin; CTLZ = ceftolozane; MEPM = meropenem; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; TAZ = tazobactam
Animal: Jcl:ICR mice, neutropenic, male; n = 5
Infection: intranasal instillation (Challenge dose: 3.8×10^5 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 2, 5, and 8 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in lungs at 24 hours after infection (detection limit, 1.0 $\log_{10}$ CFU/lungs)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose treated group of cefiderocol (Welch's *t* test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ/TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: Cefiderocol, 2 μg/mL; CAZ/AVI, > 32 μg/mL; CTLZ/TAZ, > 32 μg/mL; MEPM, 32 μg/mL; CAZ, > 32 μg/mL; CST, 0.25 μg/mL.
出典: S-649266-EB-202-N, Figure 3.

多剤耐性 IMP-1 産生 *P. aeruginosa* NUBL-1122 による肺感染モデルにおいて，媒体対照群の肺内生菌数は感染 24 時間後に 10^9 CFU/lung にまで増加した (図 2.7.2-73). セフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し，30 mg/kg/dose 以上の投与群で媒体投与群と比較して有意な生菌数減少が認められた．高用量ではセフィデロコルの治療効果は MEPM/CS と同程度であったが，30 及び 100 mg/kg/dose ではセフィデロコルによる肺内生菌数の減少が MEPM/CS と比較して優れていた．CST は 30 mg/kg/dose で肺内生菌数を減少させたが，最終投与後に全てのマウスが死亡したことから，感染マウスは CST 投与に対する忍容性がなかったことが示唆された．CAZ/AVI 及び CTLZ/TAZ は IMP-1 産生 *P. aeruginosa* NUBL-1122 に対して有効性を示さなかった．

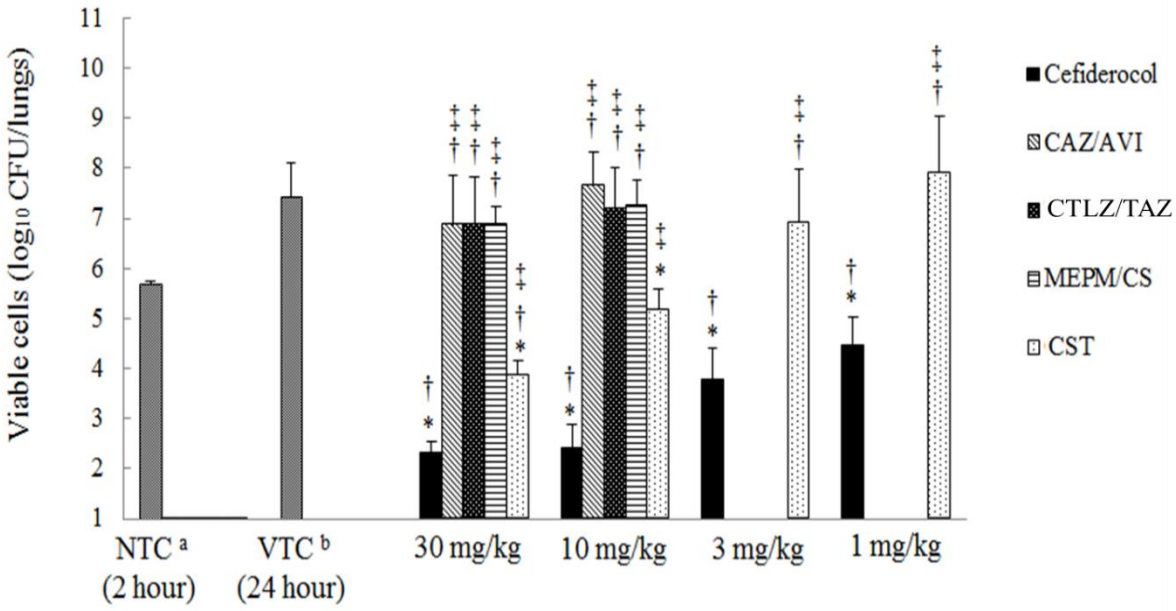
図 2.7.2-73 IMP-1 産生 *P. aeruginosa* NUBL-1122 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; CST = colistin; CTLZ = ceftolozane; IMP = imipenemase; MEPM = meropenem; TAZ = tazobactam
Animal: Jcl:ICR mice, neutropenic, male; n = 5 except for 30 mg/kg/dose treated group of CST (n = 4)
Infection: intranasal instillation (Challenge dose: 2.3×10^5 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 2, 5, and 8 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in lungs at 24 hours after infection (detection limit, 1.0 $\log_{10}$ CFU/lungs)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose treated group of cefiderocol (Welch's t test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ/TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: Cefiderocol, 1 μg/mL; CAZ/AVI, > 32 μg/mL; CTLZ/TAZ, > 32 μg/mL; MEPM, > 32 μg/mL; CST, 1 μg/mL.
出典: S-649266-EB-202-N, Figure 4.

多剤耐性 OXA-58 及び IMP-1 産生 *A. baumannii* NUBL-7714 による肺感染モデルにおいて，セフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し，1 mg/kg/dose 以上の投与群において溶媒投与対照群と比較して有意な生菌数減少が認められた (図 2.7.2-74). セフィデロコルによる生菌数減少は，1～30 mg/kg/dose の全ての同じ試験用量において CST に比べて有意に優れていた．CAZ/AVI, CTLZ/TAZ, MEPM/CS は OXA-58 及び IMP-1 産生 *A. baumannii* NUBL-7714 に対して有効性を示さなかった.

図 2.7.2-74 OXA-58 及び IMP-1 産生 *A. baumannii* NUBL-7714 を感染菌とするマウス肺感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; CST = colistin; IMP = imipenemase; MEPM = meropenem; TAZ = tazobactam
Animal: Jcl:ICR mice, neutropenic, male; n = 5
Infection: intranasal instillation (Challenge dose: 2.7×10^5 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 2, 5, and 8 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in lungs at 24 hours after infection (detection limit, 1.0 $\log_{10}$ CFU/lungs)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose treated group of cefiderocol (Welch's t test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ/TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: cefiderocol, 0.25 µg/mL; CAZ/AVI, > 32 µg/mL; CTLZ/TAZ, > 32 µg/mL; MEPM, > 32 µg/mL; CST, 2 µg/mL.
出典: S-649266-EB-202-N, Figure 5.

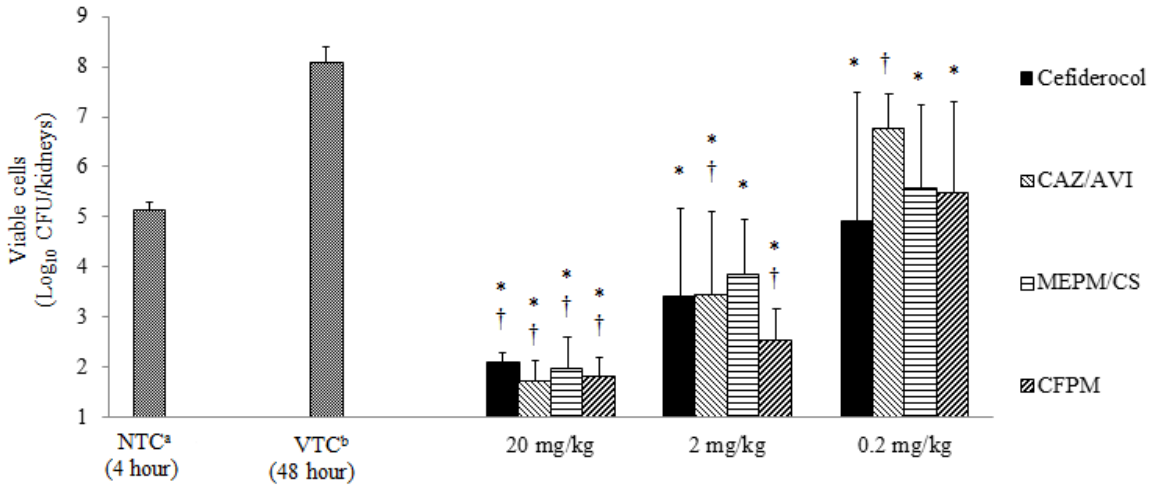
2.7.2.4.8.3 免疫能正常マウス尿路感染モデルにおける治療効果

評価資料 4.2.1.1-58

E. coli EC-14，*K. pneumoniae* NUBL-25，*K. pneumonia*e VA-357，*P. aeruginosa* NUBL-1122 及び *P. aeruginosa* SR10163 を感染菌とする免疫能正常マウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果を CAZ/AVI，CTLZ/TAZ，MEPM/CS，CFPM 及び CST と比較した (図 2.7.2-75～図 2.7.2-79) (S-649266-EB-194-N 試験).

E. coli EC-14 (セフェム感性株) によるマウス尿路感染モデルにおいて，腎内生菌数は感染48時間後には 10^8 CFU/kidneys まで増加した (図 2.7.2-75). セフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し，0.2 mg/kg/dose 以上の投与群において溶媒投与対照群と比較して有意な生菌数減少が認められた．セフィデロコルの in vivo 治療効果は CFPM，CAZ/AVI 及び MEPM/CS と同等であった.

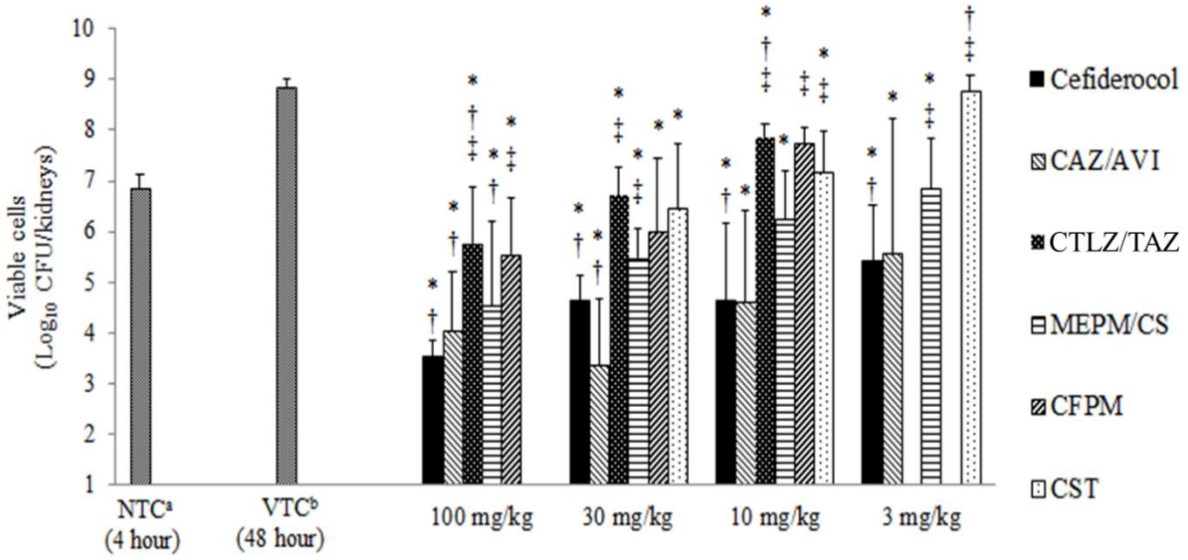
図 2.7.2-75 *E. coli* EC-14 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CFPM = cefepime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; MEPM = meropenem
Mice: Jcl:ICR mice, female; n = 6
Infection: transurethral inoculation (Challenge dose: 3.4×10^5 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 4, 10, 28, and 34 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in kidneys at 48 hours after infection (detection limit, 1.18 $\log_{10}$ CFU/kidneys).
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
Each dose of CAZ/AVI and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ and MEPM, respectively.
The ratio of CAZ and AVI was 4:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: cefiderocol, ≤ 0.031 μg/mL; CAZ/AVI, 0.063 μg/mL; MEPM, ≤ 0.031 μg/mL; CFPM, ≤ 0.031 μg/mL.
出典: S-649266-EB-194-N, Figure 8.

IMP-6 産生 *K. pneumoniae* NUBL-25 によるマウス尿路感染モデルにおいて，腎内生菌数は感染 48 時間後には 10^9 CFU/kidney まで増加した (図 2.7.2-76)．溶媒投与対照群からの有意な生菌数減少がセフィデロコルの 3 mg/kg/dose 以上の投与群で認められた．セフィデロコルの in vivo 治療効果は同じ用量 (3～100 mg/kg/dose) で比較して CAZ/AVI と同程度であり，MEPM/CS，CTLZ/TAZ 及び CFPM に比べて優れていた．

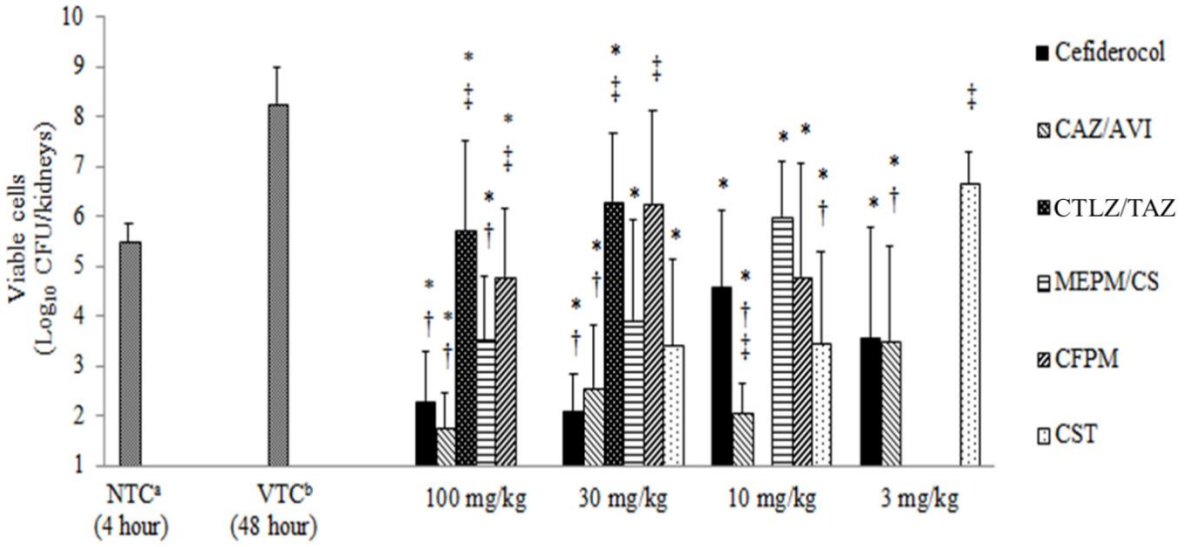
図 2.7.2-76 IMP-6 産生 *K. pneumoniae* NUBL-25 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; CST = colistin; IMP = imipenemase; MEPM = meropenem; TAZ = tazobactam
Mice: Jcl:ICR mice, female; n = 3 to 6
Infection: transurethral inoculation (Challenge dose: 1.9×10^6 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 4, 10, 28, and 34 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in kidneys at 48 hours after infection (detection limit, 1.18 $\log_{10}$ CFU/kidneys)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose treated group of cefiderocol (Welch's t test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ /TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: cefiderocol, ≤ 0.031 µg/mL; CAZ/AVI, 16 µg/mL; CTLZ/TAZ, 32 µg/mL; MEPM, 16 µg/mL; CFPM, > 32 µg/mL; CST, 0.25 µg/mL.
出典: S-649266-EB-194-N, Figure 6.

KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-357 によるマウス尿路感染モデルにおいて，腎内生菌数は感染 48 時間後には 10^8 CFU/kidney にまで増加した (図 2.7.2-77)．溶媒投与対照群からの有意な生菌数減少がセフィデロコルの 3 mg/kg/dose 以上の投与群で認められた．セフィデロコルの in vivo 治療効果は同じ用量 (30 及び 100 mg/kg/dose) で比較して CAZ/AVI と同等であった．セフィデロコル投与群の腎内生菌数は同じ用量 (30 及び 100 mg/kg/dose) の CTLZ/TAZ 及び CFPM に比べて有意に減少していた．

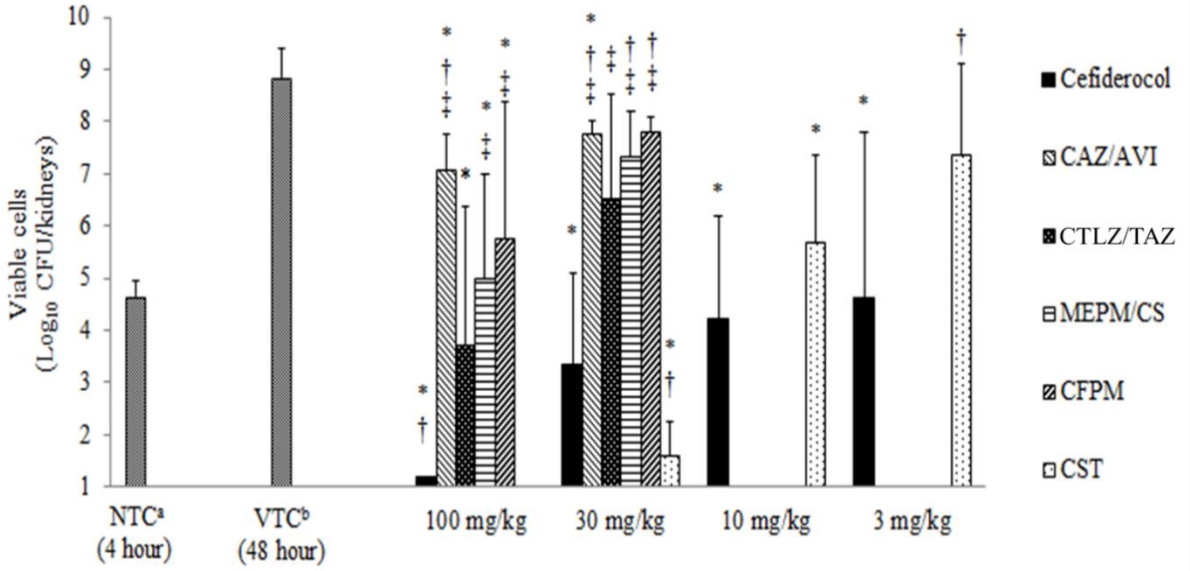
図 2.7.2-77 KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-357 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; CST = colistin; IMP = imipenemase; MEPM = meropenem; TAZ = tazobactam
UTI = urinary tract infection
Mice: Jcl:ICR mice, female; n = 4 to 6
Infection: transurethral inoculation (Challenge dose: 2.2×10^5 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 4, 10, 28, and 34 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in kidneys at 48 hours after infection (detection limit, 1.18 $\log_{10}$ CFU/kidneys)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose treated group of cefiderocol (Welch's t test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ /TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was, 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: cefiderocol, 1 μg/mL; CAZ/AVI, 2 μg/mL; CTLZ /TAZ, > 32 μg/mL; MEPM, 32 μg/mL; CFPM, > 32 μg/mL; CST, 0.25 μg/mL.
出典: S-649266-EB-194-N, Figure 5.

多剤耐性 IMP-1 産生 *P. aeruginosa* NUBL-1122 によるマウス尿路感染モデルにおいて，腎内生菌数は感染 48 時間後には 10^9 CFU/kidney にまで増加した (図 2.7.2-78). 溶媒投与対照群からの有意な生菌数減少がセフィデロコルの 3 mg/kg/dose 以上の投与群で認められた．セフィデロコルの治療効果は同じ用量 (30 及び 100 mg/kg/dose) で比較して CAZ/AVI，MEPM/CS 及び CFPM に比べて優れていた.

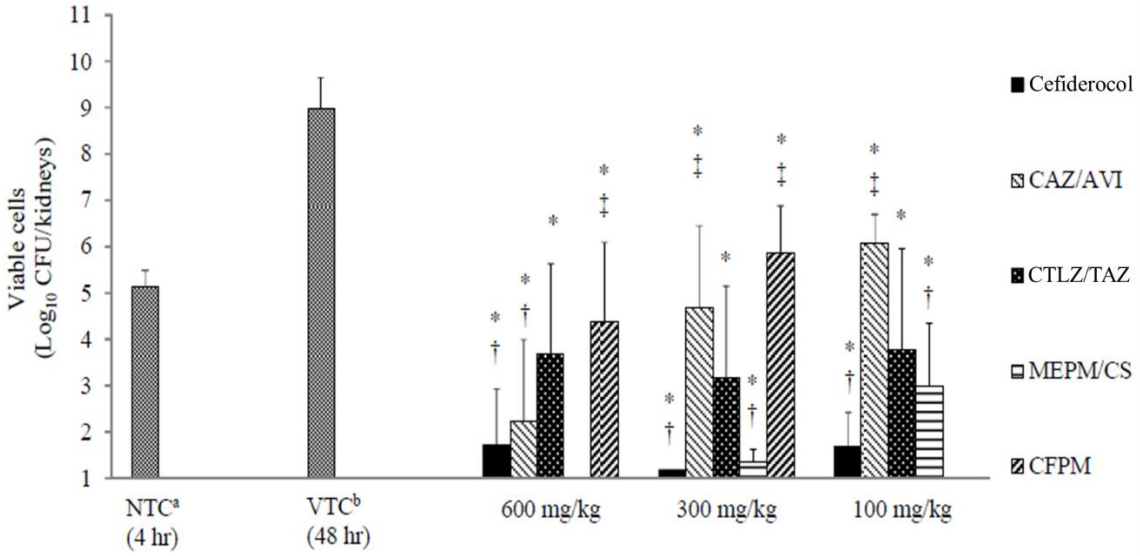
図 2.7.2-78 IMP-1 産生 *P. aeruginosa* NUBL-1122 (多剤耐性 *P. aeruginosa*) を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; CST = colistin; IMP = imipenemase; MEPM = meropenem; TAZ = tazobactam
Mice: Jcl:ICR mice, female; n = 3 to 6
Infection: transurethral inoculation (Challenge dose: 2.1×10^5 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 4, 10, 28, and 34 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in kidneys at 48 hours after infection (detection limit, 1.18 $\log_{10}$ CFU/kidneys)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose treated group of cefiderocol (Welch's t test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ /TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively. The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was, 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: cefiderocol, 1 μg/mL; CAZ/AVI, > 32 μg/mL; CTLZ /TAZ, > 32 μg/mL; MEPM, > 32 μg/mL; CFPM, > 32 μg/mL; CST, 1 μg/mL.
出典: S-649266-EB-194-N, Figure 1.

CAZ 耐性 *P. aeruginosa* SR10163 によるマウス尿路感染モデルにおいて, 腎内生菌数は感染 48 時間後には 10^9 CFU/kidney にまで増加した (図 2.7.2-79). 溶媒投与対照群からの有意な生菌数減少がセフィデロコル 100 mg/kg/dose 以上の投与群で認められた. セフィデロコルの治療効果は同じ用量 (100 及び 300 mg/kg/dose) で比較して CAZ/AVI に比べて有意に優れており, 同じ用量の MEPM (100 mg/kg/dose 以上) と同等であった. セフィデロコル投与群の腎内生菌数は CTLZ/TAZ 投与群に比べて少なかったが, セフィデロコルと CTLZ/TAZ の間に有意差は認められなかった.

図 2.7.2-79 CAZ 耐性 *P. aeruginosa* SR10163 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果



AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CTLZ = ceftolozane; CFPM = cefepime; CFU = colony forming unit; CS = cilastatin; MEPM = meropenem; TAZ = tazobactam
Animal: Jcl:ICR mice, female; n = 4 to 6
Infection: transurethral inoculation (Challenge dose: 3.9×10^5 CFU/mouse)
Subcutaneous administration: 4, 10, 28, and 34 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in kidneys at 48 hours after infection (detection limit, 1.18 $\log_{10}$ CFU/kidneys)
a Non-treated control group
b Vehicle-treated control group
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs VTC (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs NTC (multiple comparison with Dunnett's test)
‡ $p < 0.05$ vs the same dose treated group of cefiderocol (Welch's t test)
Each dose of CAZ/AVI, CTLZ/TAZ, and MEPM/CS was represented as the dose of CAZ, CTLZ, and MEPM, respectively.
The ratio of CAZ and AVI was 4:1, that of CTLZ and TAZ was 2:1, and that of MEPM and CS was 1:1.
MIC: cefiderocol, 0.25 µg/mL; CAZ/AVI, 8 µg/mL; CTLZ/TAZ, 2 µg/mL; MEPM, 0.25 µg/mL;
CFPM, 16 µg/mL.
出典: S-649266-EB-194-N, Figure 2.

2.7.2.4.8.4 好中球減少症マウス皮下感染モデルにおける治療効果

参考資料 4.2.1.1-70

E. coli 3 株 (EC-14，SR33971，及び SR21182)，*K. pneumoniae* 3 株 (SR1，SR34866，及び ATCC BAA-1705)，又は *A. baumannii* 3 株 (SR27316，SR27323，及び SBRKM-281) を好中球減少症マウスへ皮下接種した皮下感染マウスモデルに対するセフィデロコルの治療効果を，膿瘍内生菌数を指標として，対照薬の CFPM と比較した (表 2.7.2-106) ([redacted]試験).

E. coli 3 株による皮下感染において，無治療対照群の膿瘍内生菌数が感染 24 時間後に 10^8～10^9 CFU/膿瘍レベルまで増加したのに対し，セフィデロコルの 3 mg/kg/dose 以上の投与群では膿瘍内生菌数が 10^2 CFU/膿瘍レベルとなり，無治療対照群に比べて有意に減少した．*E. coli* EC-14 による皮下感染に対するセフィデロコルの治療効果は CFPM と同程度であった．*E. coli* SR33971 による感染系においても，セフィデロコルの 3 mg/kg/dose 以上の投与群では膿瘍内生菌数が 10^2 CFU/膿瘍レベルとなり，無治療対照群に比べて有意に減少した．セフィデロコルを 3 及び 10 mg/kg/dose 投与したときの膿瘍内生菌数は，CFPM の 3 及び 10 mg/kg/dose 投与群よ

りも有意に低かったことから，*E. coli* SR33971 による皮下感染に対するセフィデロコルの治療効果は CFPM よりも優れていることが示唆された．ESBL 産生 *E. coli* SR21182 による感染系においても，セフィデロコルの 3 mg/kg/dose 投与群では膿瘍内生菌数が 10^2 CFU/膿瘍レベルとなり，無治療対照群に比べて有意に減少した．また，セフィデロコルを 10 及び 30 mg/kg/dose 投与したときの膿瘍内生菌数は，CFPM の 10 及び 30 mg/kg/dose 投与群よりも有意に低かったことから, ESBL 産生 *E. coli* SR21182 による皮下感染に対するセフィデロコルの治療効果は CFPM よりも優れていることが示唆された (表 2.7.2-106).

K. pneumoniae SR1 及び SR34866 による皮下感染モデルでは，無治療対照群の膿瘍内生菌数が感染 24 時間後に 10^6～10^9 CFU/膿瘍レベルまで増加したのに対し，セフィデロコルの 3 mg/kg/dose 以上の投与群では，10^1～10^2 CFU/膿瘍レベルにまで膿瘍内生菌数が減少した．*K. pneumoniae* SR1 及び SR34866 による皮下感染に対するセフィデロコルの治療効果は CFPM と同程度であった．KPC 産生 *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 については，無治療対照群では感染 24 時間後の膿瘍内生菌数が 10^8 CFU/膿瘍レベルにまで増加したのに対し, セフィデロコルの 10 mg/kg/dose 投与群では, 10^5 CFU/膿瘍レベルまで膿瘍内生菌数が有意に減少した. 一方, CFPM は 100 mg/kg/dose 投与群でも膿瘍内生菌数は無治療対照群と比較して有意な減少はみられなかったことから，セフィデロコルの治療効果は CFPM よりも優れていることが示唆された (表 2.7.2-106).

A. baumannii SR27316 による皮下感染モデルにおいて，無治療対照群では感染 24 時間後の膿瘍内生菌数が 10^8 CFU/膿瘍レベルにまで増加したのに対し，セフィデロコルの 10 mg/kg/dose 以上の投与群では，10^3 CFU/膿瘍レベルにまで膿瘍内生菌数が減少した．また，CFPM では 100-mg/kg/dose の投与群において 10^3 CFU/膿瘍レベルまで膿瘍内生菌数が減少した．10 及び 30 mg/kg/dose 投与群においては，セフィデロコル投与による膿瘍内生菌数の減少が CFPM より優れていた．OXA-23 及び OXA-58 産生 *A. baumannii* SR27323 による皮下感染モデルでは，セフィデロコルの 100 mg/kg/dose 投与群において 10^3 CFU/膿瘍レベルにまで膿瘍内生菌数が減少したが，CFPM では 100 mg/kg/dose 投与群でも 10^5 CFU/膿瘍レベルまでの減少に留まった．さらに，MBL 産生 *A. baumannii* SBRKM-281 による皮下感染モデルでは，セフィデロコルは 30 mg/kg/dose 投与群において 10^4 CFU/膿瘍レベルにまで膿瘍内生菌数が減少したが，CFPM は 100 mg/kg/dose 投与群においても膿瘍内生菌数の減少は認められなかった．これらの *A. baumannii* 3 株を試験株として用いた試験において, セフィデロコルの治療効果は CFPM よりも優れていることが示唆された (表 2.7.2-106).

表 2.7.2-106 グラム陰性菌によるマウス皮下感染に対する治療効果

Test Organism (Challenge Dose : CFU/mouse)			**Viable Cell Number in Abscess (log_{10} CFU/abscess, average ± SD))**	
			Cefiderocol	CFPM
Escherichia coli EC-14 (4.6×10^4)	Dose (mg/kg/dose)	30	2.59 ± 0.18 *	2.67 ± 0.08 *
		10	2.67 ± 0.33 *	3.03 ± 0.25 *
		3	2.82 ± 0.34 *	3.16 ± 0.23 *
	Control (0)		8.02 ± 0.68	
	MIC (μg/mL)		0.016	0.031
Escherichia coli SR33971 (4.0×10^4)	Dose (mg/kg/dose)	30	2.36 ± 0.19 *	2.67 ± 0.37 *
		10	2.35 ± 0.38 *	3.58 ± 0.43 *†
		3	2.68 ± 0.34 *	4.22 ± 0.83 *†
	Control (0)		9.19 ± 0.29	
	MIC (μg/mL)		0.063	0.063
Escherichia coli SR21182 (5.0×10^4) ESBL producer	Dose (mg/kg/dose)	100	–	5.25 ± 0.19 *
		30	1.64 ± 0.39 *	7.71 ± 0.73 †
		10	1.57 ± 0.34 *	7.05 ± 1.75 *†
		3	2.56 ± 0.55 *	–
	Control (0)		8.79 ± 0.18	
	MIC (μg/mL)		0.063	> 64
Klebsiella pneumoniae SR1 (1.8×10^4)	Dose (mg/kg/dose)	30	1.00 ± 0.00 *	1.00 ± 0.00 *
		10	1.00 ± 0.00 *	1.14 ± 0.31 *
		3	1.29 ± 0.58 *	1.95 ± 1.28 *
	Control (0)		9.86 ± 0.13	
	MIC (μg/mL)		0.125	0.031
Klebsiella pneumoniae SR34866 (3.5×10^4)	Dose (mg/kg/dose)	30	1.50 ± 0.87 *	2.46 ± 0.32 *
		10	1.87 ± 0.55 *	2.64 ± 0.46 *†
		3	2.50 ± 0.54 *	2.70 ± 0.15 *
	Control (0)		6.27 ± 1.51	
	MIC (μg/mL)		0.063	0.031
Klebsiella pneumoniae ATCC BAA-1705 (1.8×10^5) KPC producer	Dose (mg/kg/dose)	100	–	8.53 ± 1.05
		30	4.88 ± 0.06 *	8.88 ± 0.56 †
		10	5.83 ± 0.25 *	8.83 ± 0.13 †
		3	7.90 ± 0.86 *	–
	Control (0)		8.91 ± 0.20	
	MIC (μg/mL)		0.063	> 64
Acinetobacter baumannii SR27316 (1.1×10^6)	Dose (mg/kg/dose)	100	2.77 ± 0.30 *	2.56 ± 0.68 *
		30	2.59 ± 0.26 *	5.19 ± 1.01 *†
		10	3.54 ± 1.20 *	5.65 ± 1.32 *†
	Control (0)		7.70 ± 0.31	
	MIC (μg/mL)		1	16
Acinetobacter baumannii SR27323 (1.7×10^6)	Dose (mg/kg/dose)	100	3.51 ± 0.43 *	5.48 ± 1.21 *†
		30	7.10 ± 0.71 *	5.54 ± 1.23 *†
		10	7.54 ± 0.45 *	8.85 ± 0.55 †
	Control (0)		8.55 ± 0.30	
	MIC (μg/mL)		1	16
Acinetobacter baumannii SBRKM-281 (2.4×10^5) MBL producer	Dose (mg/kg/dose)	100	4.41 ± 2.58	8.61 ± 0.09 †
		30	4.39 ± 3.07	8.44 ± 0.29
		10	7.00 ± 1.45	8.32 ± 0.24
	Control (0)		8.39 ± 0.35	
	MIC (μg/mL)		1	> 64

CFPM = cefepime; CFU = colony forming unit, ESBL = extended-spectrum β-lactamase;
KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL = metallo-β-lactamase;
MIC = minimum inhibitory concentration; NC = not calculated; SD = standard deviation
Animal: Jcl:ICR, neutropenic, male; n = 3 to 5.
Infection: subcutaneous inoculation.
Subcutaneous administration: 2, 5, and 8 hours after infection.
Evaluation item: Viable cells in abscess at 24 hours after infection (detection limit, 1.00 log_{10} CFU/abscess)
Significant difference:
* $p < 0.05$ vs control (multiple comparison with Dunnett's test)
† $p < 0.05$ vs the same dose treated group of cefiderocol (Welch's t test)
MIC of cefiderocol was determined by broth microdilution method in CAMHB supplemented with 20 μmol/L

apotransferrin.
出典: [redacted], Table 2, Appendix 1.

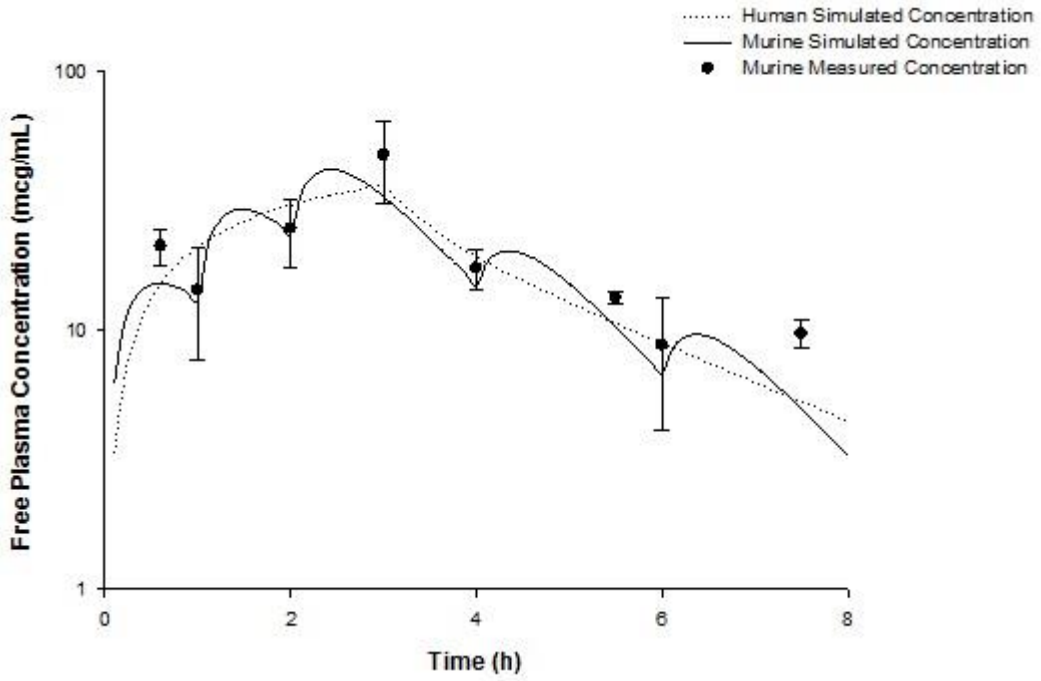
2.7.2.4.8.5 好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおけるヒト曝露プロファイル下での各種評価

評価資料 4.2.1.1-59，4.2.1.1-64

1. 多様なグラム陰性菌集団に対するセフィデロコルの治療効果

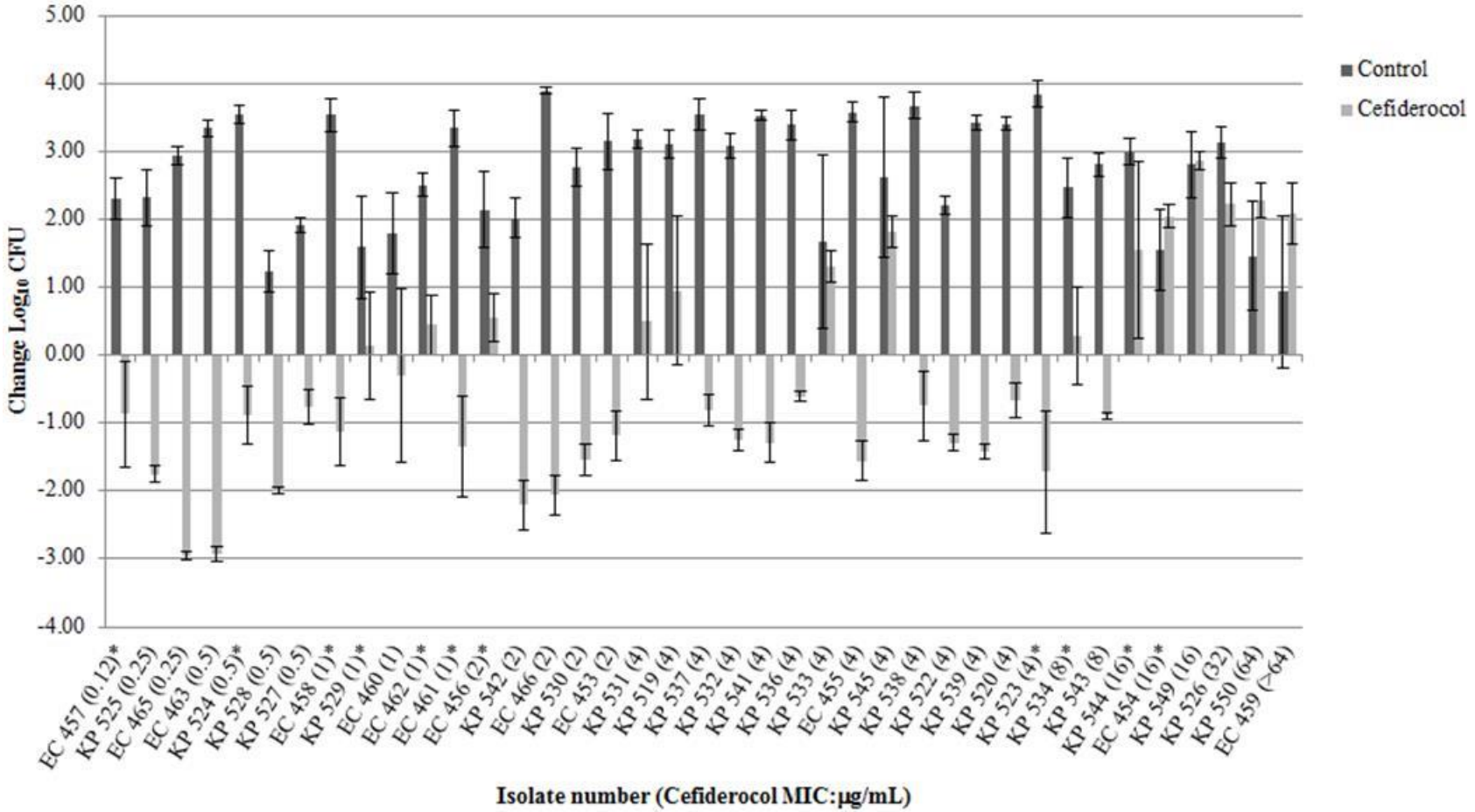
幅広いセフィデロコルの MIC を示す Enterobacterales 39 株，*P. aeruginosa* 21 株，*A. baumannii* 35株による好中球減少症マウス大腿部感染モデルを用い，ヒト PK プロファイル [2 g，1 日 3 回 (8 時間間隔) 3 時間点滴静注により投与した際の血漿中遊離型濃度推移] をシミュレートした際のセフィデロコルの in vivo 有効性を評価した (図 2.7.2-80) (S-649266-EF-231-R 試験)．MIC が 4 μg/mL 以下の試験菌のうち，静菌効果又は 1 $\log_{10}$ CFU 以上の生菌数減少が認められた Enterobacterales，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* はそれぞれ，77%，85%及び 88%であった．MIC が 4 μg/mL を示す 19 株中 4 株を除く全ての菌株において無処置対照群に比べて菌数減少がみられたことは特記すべきことであった．MIC が 8 μg/mL の株に対しては 6 株中 3 株で静菌効果あるいは 1 $\log_{10}$ 以上の生菌数減少がみられた．MIC が 16 μg/mL 以上の株に対しては 22 株 (Enterobacterales 6 株及び *A. baumannii* 16 株) 中 2 株のみで静菌効果あるいは 1 $\log_{10}$ 以上の生菌数減少がみられた．MIC が 4 μg/mL 以下の株に対しては，セフィデロコルのヒト PK プロファイルを再現した条件下で同様の菌数減少がみられたが，16 μg/mL 以上の菌株に対してはセフィデロコルを投与しても増殖が認められた (図 2.7.2-81～図 2.7.2-83).

図 2.7.2-80 好中球減少症マウスを用いた大腿部感染モデルで再現した血漿中濃度推移



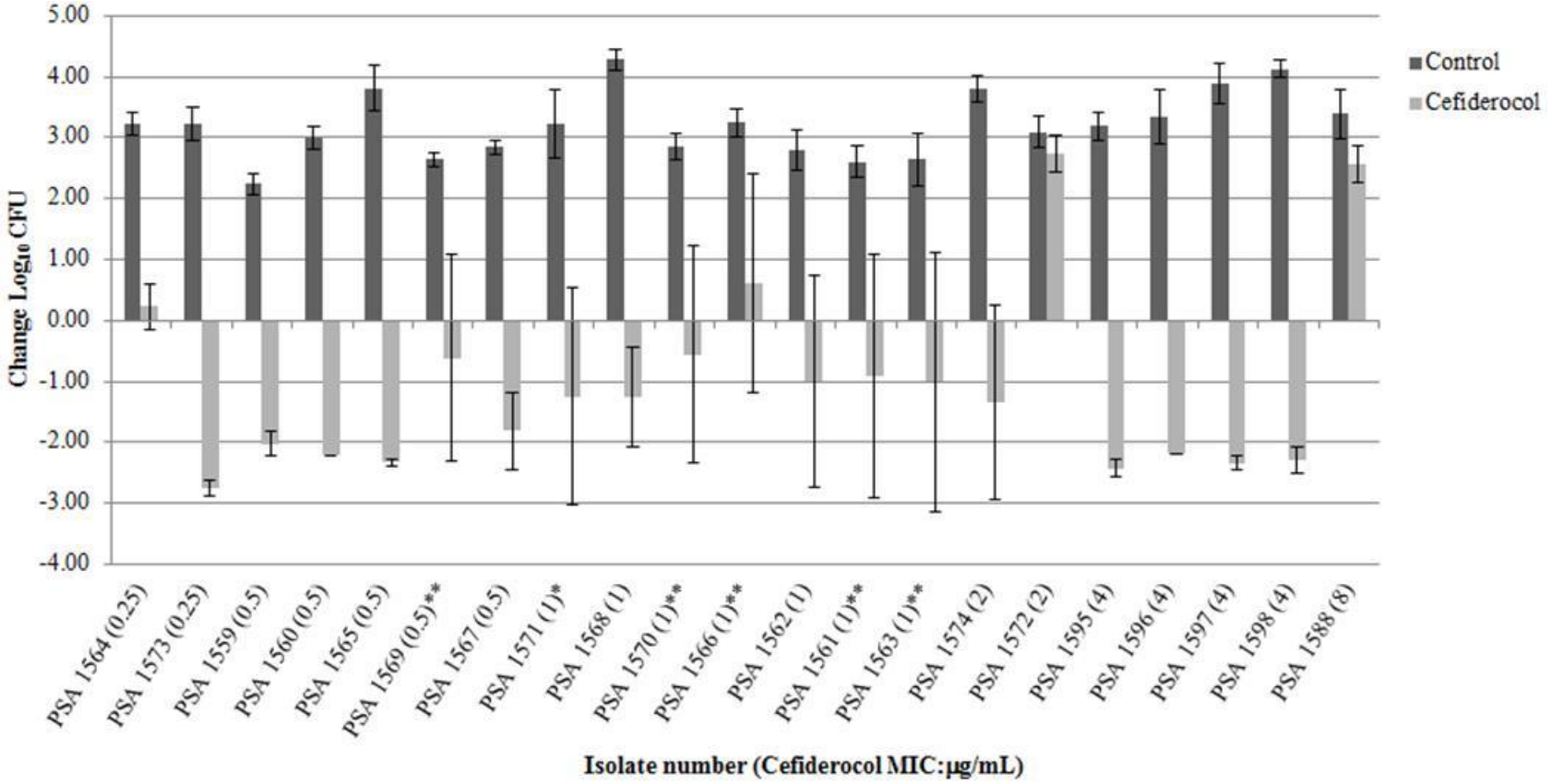
PK = pharmacokinetic
Animal: ICR mice, neutropenic, female; n = 6
Mice were also received a single intraperitoneally injection of 5 mg/kg of uranyl nitrate inducing a predictable degree of renal impairment.
Infection: intramuscular inoculation
Evaluation item: plasma concentration
出典: S-649266-EF-231-R, Figure 1.

図 2.7.2-81 好中球減少症マウスを用いた大腿部感染モデルにおける種々の MIC を示す Enterobacterales に対するセフィデロコルの治療効果



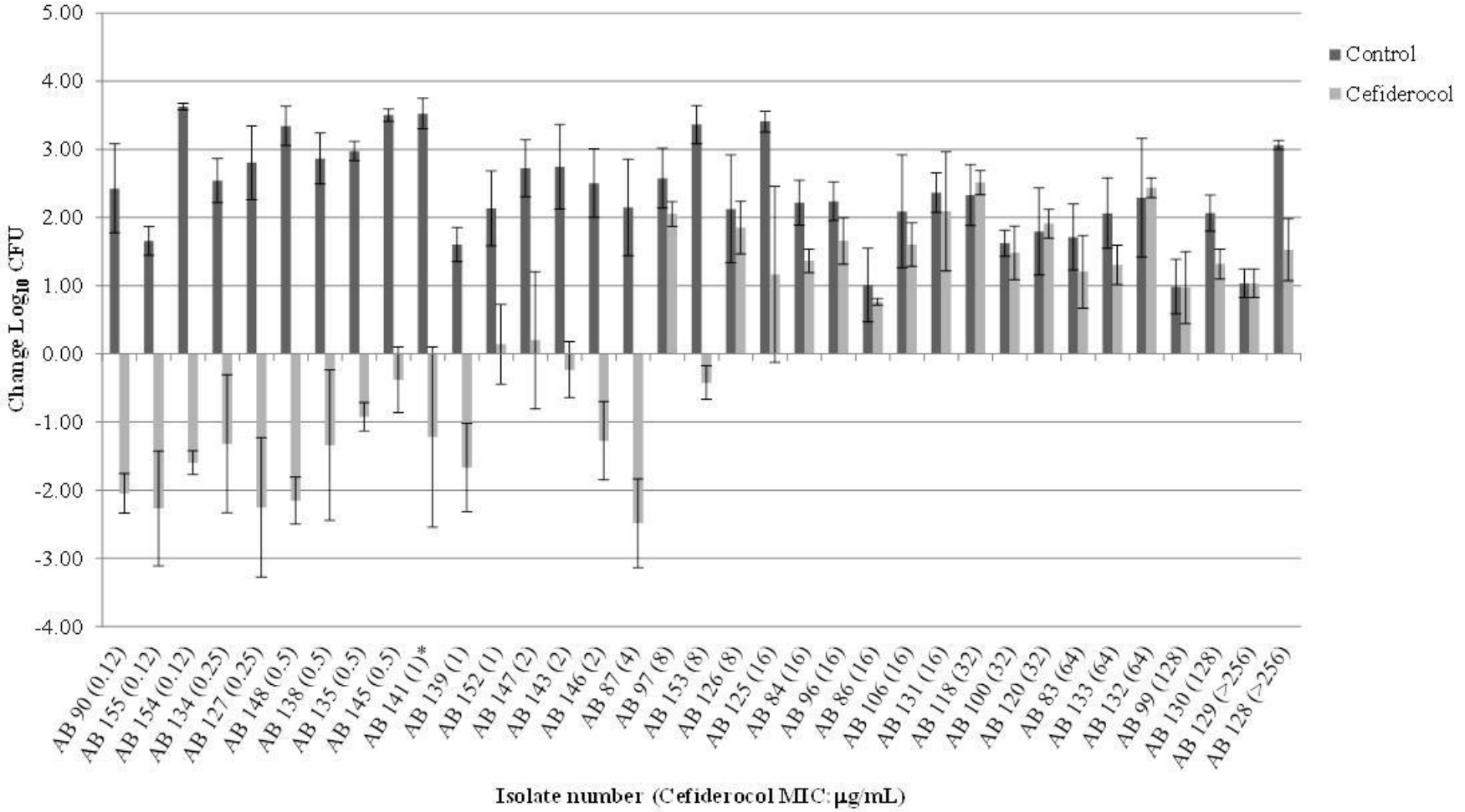
CFU = colony forming unit; EC = *E. coli*; KP = *K. pneumoniae*; MIC = minimum inhibitory concentration; SD = standard deviation
Each * represents the number of times the isolate was repeated. All repeat data were averaged together. Data are mean ± SD.
出典: S-649266-EF-231-R, Figure 4.

図 2.7.2-82 好中球減少症マウスを用いた大腿部感染モデルにおける種々の MIC を示す *P. aeruginosa* に対するセフィデロコルの治療効果



CFU = colony forming unit; MIC = minimum inhibitory concentration; PSA = *P. aeruginosa*; SD = standard deviation
Each * represents the number of times the isolate was repeated. All repeat data were averaged together. Data are mean ± SD.
出典: S-649266-EF-231-R, Figure 5.

図 2.7.2-83 好中球減少症マウスを用いた大腿部感染モデルにおける種々の MIC を示す *A. baumannii* に対するセフィデロコルの治療効果



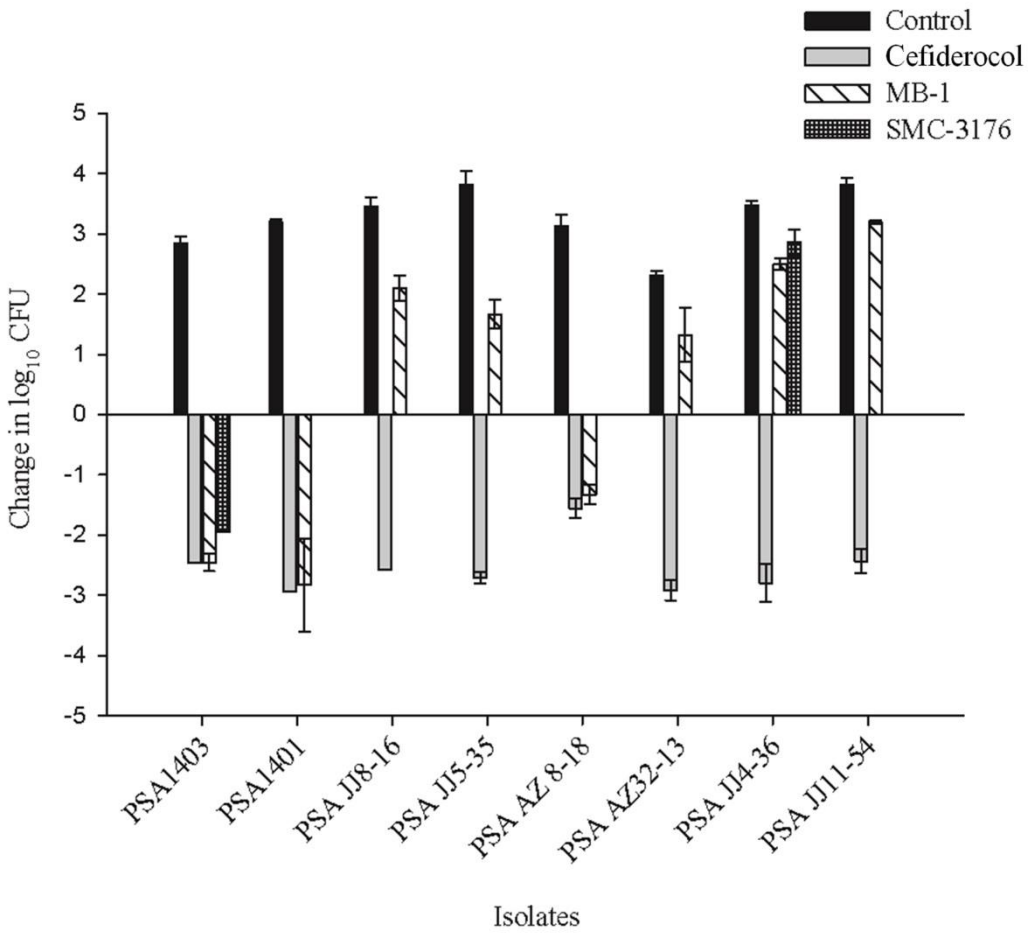
AB = *A. baumannii;* CFU = colony forming unit; MIC = minimum inhibitory concentration; SD = standard deviation
Each * represents the number of times the isolate was repeated. All repeat data were averaged together. Data are mean ± SD.
出典: S-649266-EF-231-R, Figure 6.

2. 適応耐性リスクの評価

P. aeruginosa における適応耐性によるセフィデロコルの有効性減弱リスクを PK/PD 法により評価した (S-649266-EF-151-R 試験). MB-1 及び SMC-3176 (AZ-3176) はシデロフォアモノバクタム化合物であり，適応耐性を示す対照薬として使用した [17]. *P. aeruginosa* 8 株 (PSA1403, PSA1401, PSAJJ8-16, PSAJJ5-35, PSAAZ8-18, PSAAZ32-13, PSAJJ4-36 及び PSAJJ11-54) によるマウス大腿部感染モデルを用いて，セフィデロコルの治療効果を MB-1 及び SMC-3176 と比較した (図 2.7.2-84). セフィデロコル，MB-1 及び SMC-3176 の MIC はそれぞれ 0.063～0.5 μg/mL，0.063～0.5 μg/mL 及び 0.063～1 μg/mL であった．セフィデロコルはヒトの PK プロファイル [2 g, 1 日 3 回 (8 時間間隔), 3 時間点滴静注] をマウス血漿中で再現した. MB-1 [2 g, 1 日 3 回 (8 時間間隔), 4 時間点滴静注] 及び SMC-3176 (50 mg/kg，3 時間間隔，皮下投与) は，シデロフォア化合物間の比較を行うため，これまでに報告されている試験と同様の用法用量で投与した．投与開始時にマウス 3 例から対照群として菌を回収した．他の全てのマウスは投与 24 時間後に菌を回収した．投与開始時の対照群の生菌数は 5.5 $\log_{10}$ CFU，無処置 24時間後の生菌数は 8.6 $\log_{10}$ CFU であった．投与開始時からの大腿部における生菌数の 1 $\log_{10}$ CFU 以上の減少を有効と定義すると，セフィデロコルは評価した全ての菌株に対して有効であり，8 株中 7 株で 2 $\log_{10}$ CFU 以上の生菌数減少が認められた．対照的に MB-1 は 8 株中 3 株のみに対して活性を示し，残り 5 株については有意な活性を示さなかった．SMC-3176 は比較の目的で 2 株に対してのみ評価した．SMC-3176 は PSA 1403 に対して活性を示したが，PSA JJ4-36 は無治療対照群と同様に再増殖した.

以上の結果から，セフィデロコルを投与した際には適応耐性の所見は認められず，適応耐性による有効性減弱のリスクは, MB-1 及び SMC-3176 など他のシデロフォア β-ラクタムに比べてはるかに小さいことが示唆された．このような差が認められた理由は不明であるが，セフィデロコル (カテコール側鎖) とシデロフォアモノバクタム (ヒドロキシピリドン側鎖) のシデロフォア構造の違いが関与している可能性が考えられる.

図 2.7.2-84 *P. aeruginosa* によるマウス大腿部感染モデルにおけるセフィデロコル，MB-1 及び SMC-3176 の治療効果



CFU = colony forming unit; q3h = every 3 hours; q8h = every 8 hours
Animal: ICR mice, neutropenic, female; n = 3.
Mice were also received a single intraperitoneally injection of 5 mg/kg of uranyl nitrate inducing a predictable degree of renal impairment.
Infection: intramuscular inoculation.
Evaluation item: Viable cells in thighs at 24 hours after treatment.
Dosing regimens; cefiderocol 2 g, 3-hour IV infusion, q8h, MB-1 2g, 4-hour IV infusion, q8h, SMC-3176 50 mg/kg, subcutaneous administration, q3h.
出典: S-649266-EF-151-R, Figure 2.

2.7.2.4.8.6 免疫能正常ラット肺感染モデルにおける 1 及び 3 時間点滴静注によるヒト曝露プロファイル下での治療効果

評価資料 4.2.1.1-60，4.2.1.1-61，4.2.1.1-62，4.2.1.1-63

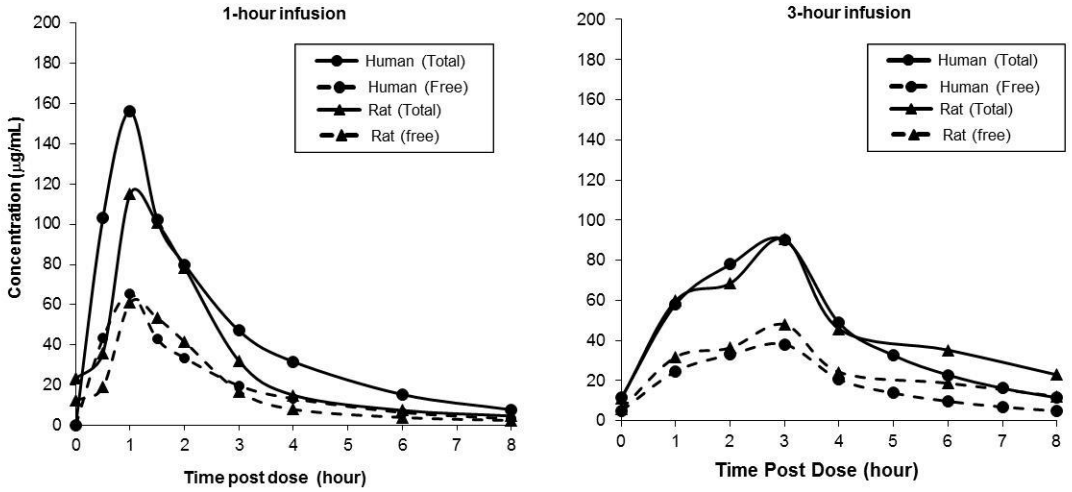
セフィデロコルの薬力学的指標をより明確にするために，ラット肺感染モデルを構築した．この評価モデルでは，ラットに静脈内カテーテルを留置して正確にヒト PK を再現することができる．このラットモデルは，免疫系が正常であるという点でマウス肺感染モデルとは異なる．また，このモデルは，点滴持続時間を 1 又は 3 時間とした際のヒト血中濃度をそれぞれ再現させることによって，点滴持続時間の影響を評価することができる ([redacted] 及び S-649266-EB-303-N 試験)．一連の試験は，ヒト PK プロファイル下でのカルバペネム耐性株に対するセフィデロコ

ルの有効性を評価するために実施した.

1. ラットにおけるヒト血漿中濃度推移の再現

セフィデロコルを健康成人被験者に 2 g，1 時間点滴静注で単回投与したときに得られる血漿中遊離型濃度時間曲線を反映するラット曝露曲線が得られるようにプログラム設計した (図 2.7.2-85). さらに，2 g，3 時間点滴静注で単回投与したときのセフィデロコルの血漿中濃度時間曲線をシミュレートし，ラット血漿中で期待される曝露曲線が再現されるようにプログラム設計した (図 2.7.2-85). このモデルは有効性に必要な PK/PD パラメータ値を算出するために検証されたモデルではないが，表 2.7.2-107 に種々のセフィデロコルの MIC に対してこれらの PK プロファイルで達成される%$fT_{>MIC}$ 値を要約した.

図 2.7.2-85　セフィデロコル 2 g を 1 あるいは 3 時間点滴静注したヒト及びコンピュータ制御点滴ポンプを用いて投与したラットの血漿中濃度時間曲線



出典: [redacted], Figure 2; S-649266-EB-303-N, Figure 1.

表 2.7.2-107 セフィデロコル 2 g を 1 日 3 回 (8 時間間隔) 投与時のヒト PK プロファイルをラットで再現した際に達成される%$fT_{>MIC}$値

MIC (μg/mL)	%$fT_{>MIC}$ (rat)	
	1-hour Infusion	3-hour Infusion
2	100	100
4	75	100
8	50	78
16	41	50
32	25	13

MIC = minimum inhibitory concentration; %$fT_{>MIC}$ = percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations

出典: [redacted], Table 2; S-649266-EB-303-N, Table 1.

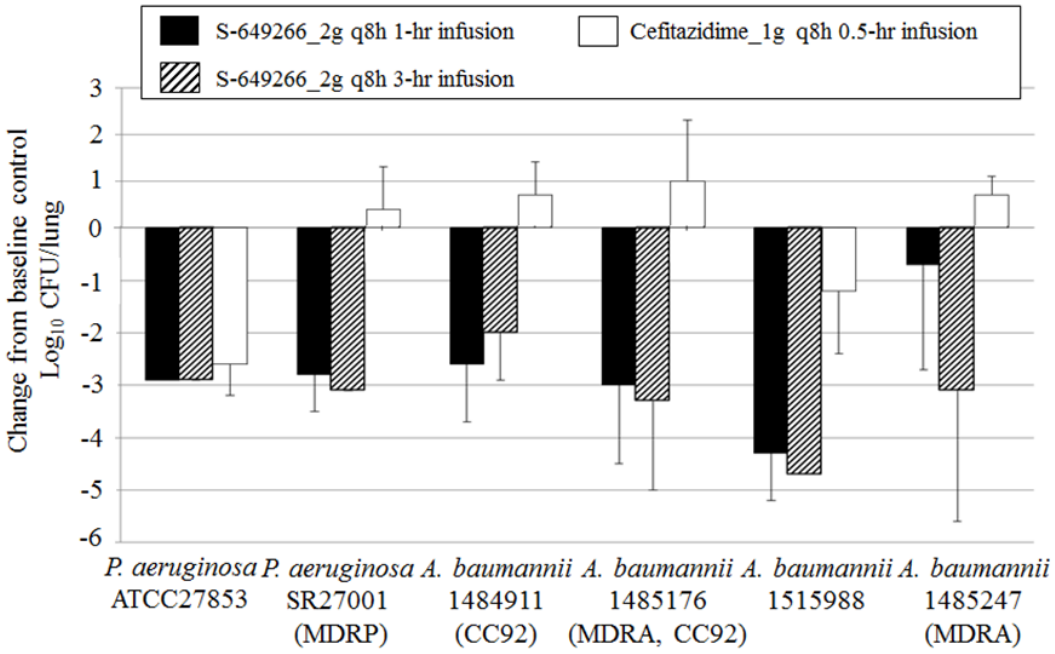
2. セフィデロコル (ヒト 2 g，1 日 3 回 8 時間間隔，4 日間投与) 1 及び 3 時間点滴静注の治療効果

ヒト曝露条件下でのセフィデロコルの治療効果について, 多剤耐性株 1 株を含む *P. aeruginosa* 2 株，多剤耐性株 2 株を含む *A. baumannii* 4 株，NDM-1 産生 *K. pneumoniae* 2 株，KPC 産生 *K. pneumoniae* 3 株及び *S. maltophilia* 2 株によるラット肺感染モデルを用いて評価した (S-649266-EB-299-N 及び S-649266-EB-303-N 試験)．各試験で得られた生菌数減少の結果を図 2.7.2-86，図 2.7.2-87 及び図 2.7.2-88 に示す．治療開始時の平均生菌数は *P. aeruginosa* で 4.1 及び 4.3 $\log_{10}$ CFU/lung，*A. baumannii* で 5.6～6.4 $\log_{10}$ CFU/lung，*K. pneumoniae* で 4.9～5.9 $\log_{10}$ CFU/lung，*S. maltophilia* で 6.0～6.2 $\log_{10}$ CFU/lung であった．CAZ 1g，1 日 3回 (8 時間間隔)，30 分点滴で 4 日間投与したときのヒト PK プロファイルを再現したとき，CAZ 感性 *P. aeruginosa* ATCC 27853 に対しては生菌数減少が認められたが，CAZ 耐性株 7 株に対しては初菌数に比べ菌数減少は認められなかった．例外的に CAZ 耐性 *A. baumannii* 1515988 においても CAZ 投与で生菌数が減少した (図 2.7.2-86)．MEPM 8 時間間隔のボーラス投与でのヒト PK プロファイルを再現したとき，MEPM 耐性 *K. pneumoniae* 2 株に対して生菌数減少は認められなかった (図 2.7.2-87)．また，MEPM 1g，1 日 3 回 (8 時間間隔)，30 分点滴でのヒト PK プロファイルを再現したとき，*S. maltophilia* 2 株に対して生菌数減少は認められなかった (図 2.7.2-88)．以上の結果から，本モデルを用いることでヒト PK プロファイルに基づく有効性評価が可能であることが示唆された.

セフィデロコル 2 g，1 日 3 回 (8 時間間隔)，1 時間点滴で 4 日間投与したときのヒト PK プロファイルを再現したラットにおいて，試験した 11 株中 *K. pneumoniae* VA-384 (CFDC MIC：4 μg/mL) を除く 10 株 (*P. aeruginosa*，*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae*) で 0.7～4.3 $\log_{10}$ CFU の生菌数減少が認められた (図 2.7.2-86 及び図 2.7.2-87)．また，11 株中 6 株で 2 $\log_{10}$ CFU を超える生菌数減少が認められた．さらに，点滴時間を 3 時間に延長することにより，これら 11 株に対してより強い殺菌効果が得られた．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 (図 2.7.2-86 及び図 2.7.2-87)．*S. maltophilia* に対する治療効果は 3 時間点滴条件でのみで実施したが，試験した *S. maltophilia* 2 株で 2 $\log_{10}$ CFU 以上の生菌数減少が認められた (図 2.7.2-88)．点滴時間の延長

によるセフィデロコルの活性増強は，他の β-ラクタム系抗生物質と同じように%$fT_{>MIC}$ の増加によると考えられる．以上の結果は，セフィデロコルの 2 g，1 日 3 回 (8 時間間隔)，3 時間点滴投与は，MIC が 16 µg/mL のように高い値を示すカルバペネム耐性菌による感染に対しても有効性を示すポテンシャルを有することを示している．

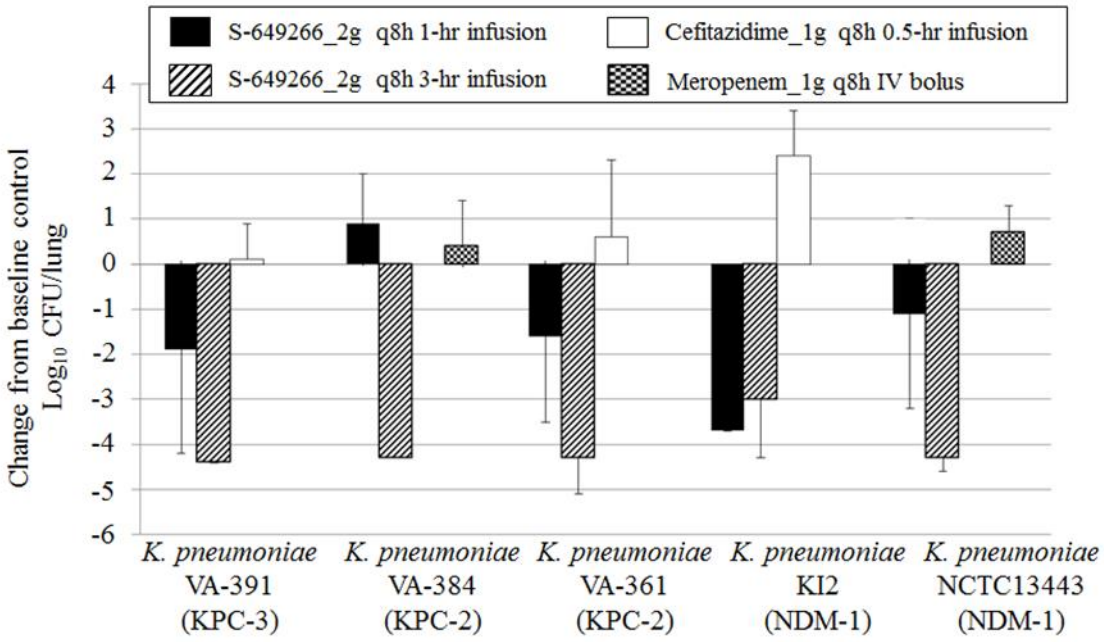
図 2.7.2-86 ヒト血漿中濃度推移を再現したラット肺感染モデルにおける *P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* に対するセフィデロコルの治療効果



Test Compound	MIC (µg/mL)					
Cefiderocol	0.5	2	0.25	0.125	0.125	2
CAZ	2	> 32	> 32	> 32	32	> 32
MEPM	0.25	> 32	1	32	2	8

CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; MDRA = multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii;*
MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa;* MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration;
PK = pharmacokinetic; q8h = every 8 hours; SD = standard deviation
Animal: Crl:CD(SD) rat, immunocompetent, male, 5 - 6 weeks (n = 4 to 6).
Infection: Intratracheal inoculation with molten nutrient agar.
Dosing: Controlled infusion was initiated 2 hours after infection for *P. aeruginosa* and 1 hour after infection for *A. baumannii* and ended 96 hours after infection.
Simulated human PK regimen: 2 g cefiderocol q8h as a 1-hour or 3-hour infusion, or 1 g CAZ q8h as a 0.5-hour infusion.
Evaluation: Viable cells in lungs 96 hours after infection.
Each bar represents the mean and SD.
Abbreviated species name: *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EB-303-N, Figure 2.

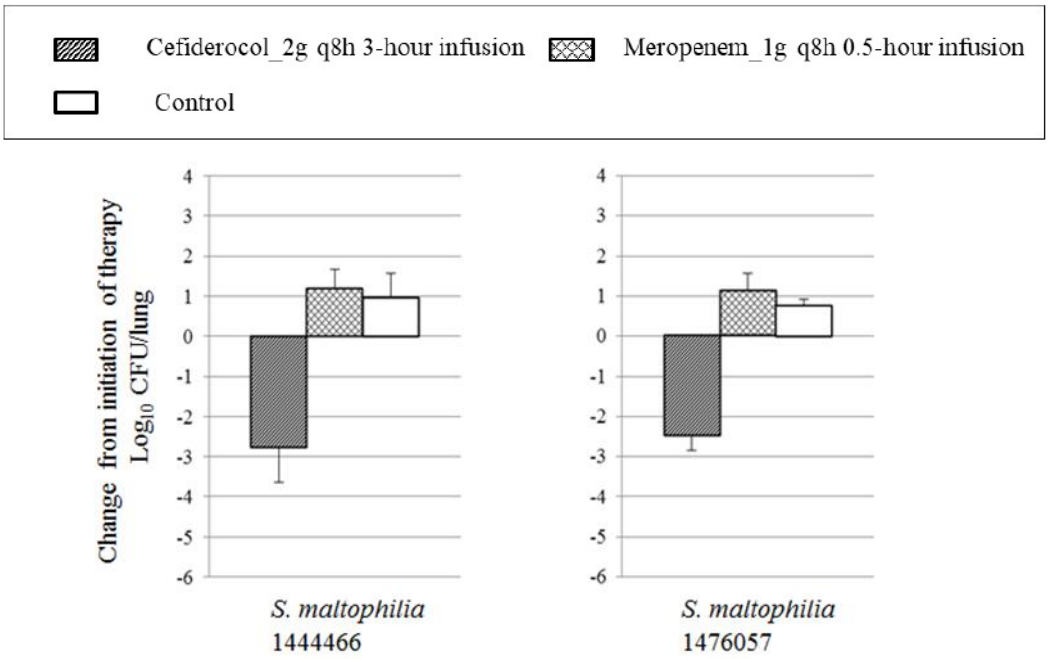
図 2.7.2-87 ヒト血漿中濃度推移を再現したラット肺感染モデルにおける Enterobacterales に対するセフィデロコルの治療効果



Test Compound	MIC (μg/mL)				
Cefiderocol	4	4	4	8	16
CAZ	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
MEPM	16	> 32	16	> 32	> 32

CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase;
MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase;
PK = pharmacokinetic; q8h = every 8 hours; SD = standard deviation
Animal: Crl:CD(SD) rat, immunocompetent, male, 5 -6 weeks (n = 3 to 7).
Infection: Intratracheal inoculation with molten nutrient agar.
Dosing: Controlled infusion was initiated 1 hour after infection and ended 96 hours after infection.
Simulated human PK regimen: 2 g cefiderocol q8h as a 1-hour or 3-hour infusion, 1 g CAZ q8h as a 0.5-hour infusion, or 1 g MEPM q8h as bolus.
Evaluation: Viable cells in lungs 96 hours after infection.
Each bar represents the mean and SD.
Abbreviated species name: *K. pneumoniae* =*Klebsiella pneumoniae.*
出典: S-649266-EB-303-N, Figure 3.

図 2.7.2-88 ヒト血漿中濃度推移を再現したラット肺感染モデルにおける *S. maltophilia* に対するセフィデロコルの治療効果



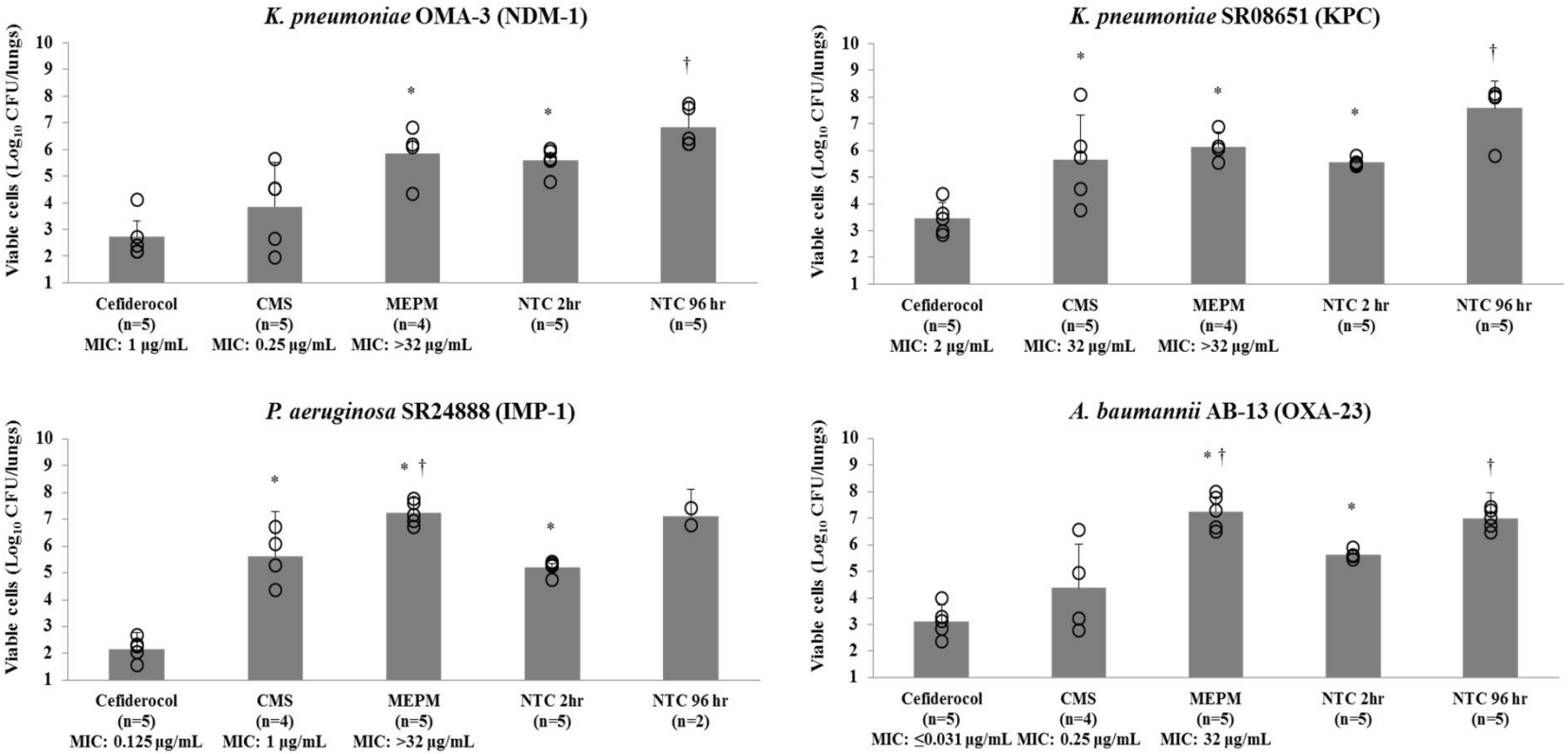
Test Compound	MIC (μg/mL)	
Cefiderocol	0.063	0.5
MEPM	64	128

CAZ = ceftazidime; CFU = colony forming unit; MEPM = meropenem; MIC = minimum inhibitory concentration; PK = pharmacokinetic; q8h = every 8 hours; SD = standard deviation
Animal: Crl:CD(SD) rat, immunocompetent, male, 5 weeks (n = 3 to 6).
Infection: Intratracheal inoculation with molten nutrient agar.
Dosing: Controlled infusion was initiated 2 hours after infection and ended 96 hours after infection.
Simulated human PK regimen: 2 g cefiderocol q8h as a 3-hour infusion or 1 g MEPM q8h as a 0.5-hour infusion.
Evaluation: Viable cells in lungs 96 hours after infection.
Each bar represents the mean and SD.
Abbreviated species name: *S. maltophilia* = *Stenotrophomonas maltophilia*.
出典: S-649266-EB-299-N, Figure 2.

他の市販抗菌薬とセフィデロコルの in vivo 治療効果を比較するため, NDM-1 産生 *K. pneumoniae* OMA-3, KPC 産生 *K. pneumoniae* SR08651, IMP-1 産生 *P. aeruginosa* SR24888 (MDRP) 及び OXA-23 産生 *A. baumannii* AB-13 (MDRA) によるラット肺感染モデルを用いて，ヒト PK プロファイル下で追加試験を実施した (S-649266-EB-157-N 試験)．セフィデロコル 2g，1 日 3 回 (8 時間間隔)，1 時間点滴に加え，対象薬として MEPM 1 g，1 日 3 回 (8 時間間隔)，0.5 時間点滴，及びコリスチンメタンスルホン酸 (CMS) [CST ナトリウムとして 2.5 mg/kg，1 日 2 回 (12時間間隔)，ボーラス投与] を使用した (図 2.7.2-89)．これら 4 つの試験菌株を用いた肺感染モデルにおいて，肺内生菌数は感染 96 時間で 10^7～10^8 CFU/lung まで増加した．試験株に対するセフィデロコルの MIC は ≤0.031～2 μg/mL であり，セフィデロコル投与により肺内細菌数は 10^2～10^3 CFU/lung レベルにまで有意に減少した．一方，MEPM の MIC は ≥32 μg/mL であり，除菌効果は認められなかった．

CMS の場合，MIC が 0.25 μg/mL を示す 2株に対しては，初菌数から約 2 $\log_{10}$ CFU の生菌数減少が認められたが，MIC が 1 及び 32 μg/mL を示す 2 株には無効であった．注目すべき点として，CST 感性株に対しても，セフィデロコルによる除菌効果は CMS に比べて大きかった．これらの結果から，セフィデロコルはカルバペネム及び CST 耐性グラム陰性菌による感染に対して有効性を示すポテンシャルを有することが示唆された．

図 2.7.2-89 カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* によるラット肺感染モデルに対するセフィデロコルの治療効果



1.

CFU = colony forming unit; CMS = colistin methanesulfonate; IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MEPM = meropenem; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; NTC = not treated control; OXA = oxacillinase; q8h = every 8 hours; SD = standard deviation
Animal: Crl:CD(SD) rat, immunocompetent, male, 5 weeks (n = 2 to 5).
Infection: Intrabronchial inoculation with 1.35% nutrient agar (approximately 1×10^4 CFU/0.1 mL/rat)
Dosing: Controlled infusion was initiated 2 hours after infection and ended 96 hours after infection.
Simulated human PK regimen: 2 g cefiderocol q8h as a 1-hour infusion, 2.5 mg/kg CMS every 12 hours as a bolus infusion, and 1 g MEPM q8h as a 0.5-hour infusion.
Evaluation: Viable cells in lungs 96 hours after infection. Each symbol represents the individual value. Each bar represents the mean and SD.
Statistical analysis was performed by Welch's t test; Cefiderocol vs CMS, MEPM, NTC 2 hours (*: $p < 0.05$), NTC 2 hours vs CMS, MEPM, NTC 96 hours (†: $p < 0.05$).
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EB-157-N, Figure 2, Figure 3, Figure 4, Figure 5.

2.7.2.4.8.7 ラット髄膜炎モデルにおける薬物動態

参考資料 4.2.1.1-71

ラット髄膜炎モデルにおけるセフィデロコルの薬物動態評価を行った．*E. coli* SR200138 の菌懸濁液を，麻酔した免疫能正常ラットの大槽内に接種することで感染させ，髄膜炎を引き起こした．正常ラット及び髄膜炎ラットにおける血漿中及び脳脊髄液中のセフィデロコル濃度を測定した (S-649266-EB-399-N 試験)．正常ラット及び髄膜炎ラットにおけるセフィデロコルの薬物動態パラメータを表 2.7.2-108 に示す. 正常群及び髄膜炎群の両群における消失半減期を見ると，脳脊髄液からのセフィデロコルの消失は，血漿からの消失と比較して遅いことが分かる．正常群の濃度-時間曲線下面積 (AUC) 比から算出した脳脊髄液へのセフィデロコルの透過率は，0.0508 から 0.0588 であり，正常ラットにおける脳脊髄液へのセフィデロコルの透過性は低いと考えられる．髄膜炎群においては，脳脊髄液へのセフィデロコルの透過率は 0.149 から 0.183 であった．これらのデータは，ラットモデルにおいて，髄膜炎の状態では，正常な状態と比較して，脳脊髄液へのセフィデロコルの透過が亢進したことを示している．

表 2.7.2-108 正常ラット及び *E. coli* SR200138 を感染菌とした髄膜炎ラットにおけるセフィデロコルの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters	**Sample**	**Normal**		**Meningitis**	
		50 mg/kg	200 mg/kg	50 mg/kg	200 mg/kg
C_{max} (μg/mL)	Plasma	88.0	339	70.3	280
T_{max} (hr)		0.250	0.250	0.250	0.250
$t_{1/2,z}$ (hr)		0.317	0.427	0.292	0.353
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·μg/mL)		80.4	301	64.9	248
C_{max} (μg/mL)	CSF	2.36	6.09	5.97	31.2
T_{max} (hr)		0.250	0.250	0.250	0.250
$t_{1/2,z}$ (hr)		1.57	2.24	1.58	1.14
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·μg/mL)		4.73	15.3	9.66	45.4
AUC ratio		0.0588	0.0508	0.149	0.183

AUC = area under the concentration; AUC ratio = AUC_{CSF}/AUC_{plasma}; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum concentration; CSF = cerebrospinal fluid; T_{max} = time to reach the maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = elimination half-life
Animal: Crl:CD(SD) rat, immunocompetent, male; n = 3 or 4 for each sampling point in each treatment group.
Infection: intracisternal inoculation (challenge dose: 8.7×10^1 CFU/rat).
Dose: bolus administration into tail vein; 24 hours after infection for meningitis group.
Sampling point after dosing: 0.25, 0.5, 1, 3, and 5 hours.
出典: S-649266-EB-399-N, Table 5.

2.7.2.4.9 非臨床 PK/PD 試験

2.7.2.4.9.1 好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおける生菌数減少と PK/PD パラメータの相関関係

評価資料 4.2.1.1-02，4.2.1.1-03

CFPM 感性の *P. aeruginosa* SR27016 による好中球減少症マウス大腿部感染モデルを用いて，セフィデロコルの PK/PD 解析を実施し，生菌数減少と PK/PD パラメータの相関関係を検討した (図 2.7.2-42) (R-649266-EB-039-N 及び S-649266-EB-227-N 試験). 3 種のインデックス C_{max}/MIC，AUC/MIC，$fT_{>MIC}$ を PK/PD パラメータとして使用し，シグモイド E_{max} モデルの適合性について

予測値と実測値の間の相関 [残差平方和 (RSS) 及び決定係数 (R^2)] に基づき評価したところ，セフィデロコルに対して血漿中の $fT_{>MIC}$ の R^2 が最も高かった．CFPM もまた，治療効果と血漿中の $fT_{>MIC}$ との R^2 が最も高かった (図 2.7.2-42)．これらの結果から，セフィデロコルの治療効果は $fT_{>MIC}$ と最も良く相関し，CFPM と同様に時間依存的であることが明らかとなった．*P. aeruginosa* SR27016 に対して治療効果に必要な $fT_{>MIC}$ 値は CFPM よりも小さかった (表 2.7.2-109).

表 2.7.2-109 好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて Static effect，1 log_{10} reduction 及び 2 log_{10} reduction を示すために必要な%$fT_{>MIC}$

Test Organism	Test Compound	%$fT_{>MIC}$			MIC (μg/mL)
		Static Effect	1 log_{10} Reduction	2 log_{10} Reduction	
P. aeruginosa SR27016	Cefiderocol	47.5	57.6	69.7	0.25
	CFPM	61.7	87.7	100	1

CAMHB = cation-adjusted Mueller Hinton broth; CFPM = cefepime; ID-CAMHB = iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth; MIC = minimum inhibitory concentration; q3h = every 3 hours; q6h = every 6 hours; q12h = every 12 hours; %$fT_{>MIC}$ = percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations
Animal: Jcl:ICR, male; n = 5 per each dosing group and vehicle control.
Infection: intramuscularly injection (Challenge dose: 3.6×10^5 CFU/mouse)
Treatment protocols: Administration at 2 hours after infection.
The total dose of test and reference compound is given as:
One dose in 24 hours.
Two equally divided doses q12h.
Four equally divided doses q6h.
Eight equally divided doses q3h.
Evaluation item: Viable cells in thigh at 24 hours after initiation of treatment.
MIC determination: Broth microdilution method.
Test medium: ID-CAMHB for cefiderocol or CAMHB for CFPM.
Static effect: %$fT_{>MIC}$ required for reduction to the number of viable cells in the thigh at the initiation of treatment
1 log_{10} (2 log_{10}) reduction: %$fT_{>MIC}$ required for reduction to 1/10 (1/100) of the number of bacterial cells in the thigh at the initiation of treatment.
Abbreviated species name: *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EB-227-N, Table 2.

2.7.2.4.9.2 好中球減少症マウス大腿部及び肺感染モデルで薬効に必要な PK/PD パラメータ値

評価資料 4.2.1.1-09

カルバペネム耐性株 18 株を含む種々の MIC を示す合計 23 株のグラム陰性菌による好中球減少症マウス大腿部モデル及び肺感染モデルを用いて，静菌効果及び 1 log_{10} 殺菌効果に必要な%$fT_{>MIC}$ 値を決定した (S-649266-EB-316-N 試験)．試験菌株は，NDM 産生 Enterobacterales 5 株，KPC 産生 Enterobacterales 4 株，VIM 産生 *P. aeruginosa* 1 株，IMP 産生 *P. aeruginosa* 1 株，OXA-23 産生 *A. baumannii* 1 株，OXA-24/40 産生 *A. baumannii* 1 株及び *S. maltophilia* 4 株とし，マウス大腿部感染モデル及び肺感染モデルでそれぞれ 12 株及び 19 株を評価した (表 2.7.2-110). 静菌効果に必要なセフィデロコルの%$fT_{>MIC}$ 平均値は 57.5～63.9%であり，1 log_{10} reduction に必要な%$fT_{>MIC}$ 平均値は 66.9～75.6%であった (図 2.7.2-44 及び表 2.7.2-37)．同じ菌株間で比較すると，治療効果に必要な%$fT_{>MIC}$ 値は，マウス大腿部感染モデルに比べて肺感染モデルの方がわずかに低かった (表 2.7.2-111)．また，菌種によって静菌効果及び 1 log_{10} 殺菌効果に必要

な%$fT_{>MIC}$値にばらつきがみられた．1 log_{10}殺菌効果を示すのに必要なセフィデロコルの PK/PD パラメータ値として，標準法である好中球減少症マウス大腿部感染モデルを用いて算出された%$fT_{>MIC}$平均値 75%を用いることとした．

表 2.7.2-110 マウス大腿部感染及び肺感染モデルによる PK/PD 解析に用いた試験菌株

Test Organisms	**Carbapenem Resistance**	**Infection Model**
E. coli ATCC 25922	(susceptible)	Thigh
E. coli AB	NDM-4	Lung
E. coli IR-5	NDM-1	Lung
K. pneumoniae ATCC 13883	(susceptible)	Thigh
K. pneumoniae 1478266	(susceptible)	Thigh
K. pneumoniae 1478677	(susceptible)	Thigh
K. pneumoniae 6560-MAR	NDM-1	Thigh, Lung
K. pneumoniae KI2	NDM-1	Thigh, Lung
K. pneumoniae NCTC 13443	NDM-1	Thigh, Lung
K. pneumoniae VA-357	KPC-2	Thigh, Lung
K. pneumoniae VA-361	KPC-2	Lung
K. pneumoniae VA-384	KPC-2	Thigh, Lung
K. pneumoniae VA-391	KPC-3	Thigh, Lung
P. aeruginosa ATCC 27853	(susceptible)	Thigh, Lung
P. aeruginosa SR27001 (MDRP)	IMP-1	Thigh, Lung
P. aeruginosa NCTC 13437 (MDRP)	VIM-10	Lung
A. baumannii BEN ST BRI (MDRA)	OXA-24/40	Lung
A. baumannii 1485247 (MDRA)	Not identified	Lung
A. baumannii NCTC 13301 (MDRA)	OXA-23	Lung
S. maltophilia 1146824	(resistant)	Lung
S. maltophilia 1371071	(resistant)	Lung
S. maltophilia 1392567	(resistant)	Lung
S. maltophilia 1444463	(resistant)	Lung

IMP = imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MDRA = multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; NDM = New Delhi metallo-β-lactamase; OXA = oxacillinase; VIM = Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
Abbreviated species name: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii, E. coli = Escherichia coli, K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa, S. maltophilia = Stenotrophomonas maltophilia*
出典: S-649266-EB-316-N, Table 1.

表 2.7.2-111 マウス大腿部感染と肺感染モデルにおける治療効果に必要な%$fT_{>MIC}$値の比較

Test Organisms	$fT_{>MIC}$ (%) Required for 1 log_{10} Reduction in	
	Thigh Infection	Lung Infection
P. aeruginosa ATCC 27853	100	66.8
P. aeruginosa SR27001	74.1	63.6
K. pneumoniae 6560-MAR	98.9	72.0
K. pneumoniae KI2	75.6	42.6
K. pneumoniae NCTC 13443	75.8	34.7
K. pneumoniae VA-357	77.0	40.8
K. pneumoniae VA-384	100	76.9
K. pneumoniae VA-391	95.3	80.8

%$fT_{>MIC}$ = percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations
Abbreviated species name: *K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.*
出典: S-649266-EB-316-N, Table 2, Table 3.

2.7.2.4.9.3 母集団 PK モデルを用いたモンテカルロシミュレーションによる目標達成確率の算出

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 (2.7.2.3.8.1項参照) を用いてモンテカルロシミュレーションを行った (2.7.2.3.10 項参照). また, 肺移行薬物動態モデル (2.7.2.3.8.2 項参照) を用いてモンテカルロシミュレーションにより, HAP/VAP/HCAP 患者の%$fT_{>MIC,ELF}$の目標達成確率についての同様に算出した. 腎機能に応じた用法用量で投与したときの 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症 (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, 及び cUTI) においても MIC 4 μg/mL まで 97.3%以上であった. また, HAP/VAP/HCAP 患者における ELF 中の%$fT_{>MIC}$ ($fT_{>MIC,ELF}$) に基づく検討でも, 75% $fT_{>MIC,ELF}$ に対する目標達成確率は MIC 4 μg/mL まで 87.7%以上であった.

2.7.2.5 付録

臨床薬理試験の要約を表 2.7.2-112～表 2.7.2-114 に示す.

表 2.7.2-112 臨床薬理試験の要約 (健康成人における薬物動態)

試験番号 (実施国) 添付資料番号	製剤/ ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録/完了被験者数 (男性/女性)	被験者 (年齢：平均, 範囲)	投与	薬物動態パラメータの幾何平均値 (%幾何変動係数)			
							C_{max} (μg/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
R2111 (日本) m5.3.3.1-01	S-649266/ [redacted] (ヨウ素含有), [redacted] (ヨウ素非含有) プラセボ (生理食塩水)/ [redacted]	安全性, 薬物動態	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 単回投与及び反復投与	70/69 (65/5)	健康被験者 (Part 1, 実薬群 29.6 歳, 20～60 歳；Part 1, プラセボ群 34.5 歳, 21～59 歳. Part2, 実薬群 29.6～34.1 歳, 21～49 歳；Part 2, プラセボ群 31.8 歳, 24～47 歳)	100 mg (単回)[b]	7.76 (7.8)	1.0 (1.0, 1.0)	17.49 (8.5)	2.00 (4.4)
						250 mg (単回)[b]	18.9 (4.9)	1.0 (1.0, 1.0)	41.94 (6.3)	1.98 (5.5)
						500 mg (単回)[b]	46.6 (10.7)	1.0 (1.0, 1.0)	108.6 (22.7)	2.12 (15.5)
						1 g (単回)[b]	76.4 (4.6)	1.0 (1.0, 1.0)	168.1 (7.0)	2.26 (5.8)
						2 g (単回)[b]	156 (7.9)	1.0 (1.0, 1.0)	389.7 (9.0)	2.74 (10.2)
						1 g (反復) Day1 (ヨウ素混入)[b]	72.2 (12.0)	1.0 (1.0, 1.0)	177.4 (10.9)	2.37 (11.4)
						1 g (反復) Day 10 (ヨウ素混入)[b]	69.8 (13.3)	1.0 (1.0, 1.0)	160.5 [d] (13.5)	2.35 (18.5)
						1 g (反復) Day1 (ヨウ素非混入)[b]	68.1 (16.2)	1.00 (1.00, 1.00)	172.0 (10.6)	2.25 (8.8)
						1 g (反復) Day10 (ヨウ素非混入)[b]	72.2 (11.5)	1.00 (1.00, 1.25)	168.6 [d] (11.0)	2.19 (4.3)
						2 g (反復) Day1 [b]	141 (22.7)	1.00 (1.00, 1.25)	338.5 (15.5)	2.40 (13.2)
						2 g (反復) Day 10 [b]	153 (12.9)	1.00 (1.00, 1.25)	366.5 [d] (14.0)	2.72 (21.6)

試験番号 (実施国) 添付資料番号	製剤/ ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録/完了被験者数 (男性/女性)	被験者 (年齢：平均，範囲)	投与	薬物動態パラメータの幾何平均値 (%幾何変動係数)			
							C_{max} (µg/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
R2112 (日本) m5.3.3.1-02	S-649266/ [redacted]	肺内薬物動態	非盲検，単回投与	20/20 (20/0)	健康被験者 (26.3 歳，21～36 歳)	2 g，血漿 [b]	142 (13.2)	1.0 (1.0, 1.0)	328.5 (11.7)	1.79 (7.9)
						2 g，ELF [b]	13.8	1.0	33.12	1.76
						2 g，AM [b]	1.23	6.0	5.203 [e]	NE
R2114 (米国) m5.3.3.1-03	[^{14}C]-S-649266/ [redacted]	薬物動態	非盲検，単回投与	6/6 (6/0)	健康被験者 (36.0 歳，26～47 歳)	1 g，血漿中総放射能 [b]	59.8 (9.3)	0.99 (0.98, 1.01)	158.0 (9.8)	2.73 (14.5)
						1 g，血漿中セフィデロコル [b]	72.9 (12.4)	0.97 (0.50, 1.00)	171.7 (8.4)	2.29 (9.5)
R2116 (米国) m5.3.4.1-01	S-649266/ [redacted] プラセボ (0.9% 生理食塩水)/ [redacted] モキシフロキサシン/ [redacted]	QT/QTc 評価，安全性，薬物動態	無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，4 期クロスオーバー，単回投与	パート 1 16/16 (11/5) パート 2 48/40 (27/21)	健康被験者 (パート 1，[33.3 歳，18～50 歳] パート 2，[33.3 歳，19～50 歳])	Part 1, 3 g[c]	132 (25.5)	2.86 (2.00, 2.90)	525.9 (28.4)	2.29 (19.3)
						Part 1, 4 g[c]	186 (28.4)	2.90 (2.90, 2.93)	723.3 (13.2)	2.71 (9.8)
						Part 2, 2 g[c]	89.7 (20.5)	2.90 (2.08, 4.58)	386.1 (17.2)	2.41 (14.0)
						Part 2, 4 g[c]	183 (17.3)	2.90 (2.08, 2.97)	791.6 (17.1)	2.57 (7.5)

ELF = 気道上皮被覆液；AM = 肺胞マクロファージ
a 中央値 (最小値，最大値).
b 1 時間点滴.
c 3 時間点滴.
d $AUC_{0\text{-}\tau}$
e $AUC_{0\text{-}last}$

表 2.7.2-113 臨床薬理試験の要約 (薬物動態に及ぼす内因性要因の影響)

試験番号 (国) 添付資料番号	製剤/ ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録/完了被験者数 (男性/女性)	被験者(年齢：平均, 範囲)	投与	薬物動態パラメータの幾何平均値 (%幾何変動係数)			
							C_{max} (µg/mL)	T_{max} [a] (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
R2113 (米国) m5.3.3.3-01	S-649266/ [redacted] (ロット番号：[redacted])	薬物動態	非盲検，並行群間，単回投与 末期腎不全患者：非盲検，1系列2期クロスオーバー，単回投与	8/8 (5/3)	健康成人 (56.5 歳，44～67 歳)	1 g[b]	81.0 (27.4)	1.00 (1.00, 1.03)	213.4 (26.5)	2.82 (16.5)
				8/8 (6/2)	軽度腎機能障害被験者 (58.1 歳，44～74 歳)	1 g[b]	73.4 (21.3)	1.00 (1.00, 1.00)	218.7 (22.2)	2.98 (8.4)
				8/7 (5/3)	中程度腎機能障害被験者 (60.1 歳，40～71 歳)	1 g[b]	78.0 (31.1)	1.00 (1.00, 1.00)	312.3 (38.4)	4.13 (12.6)
				6/6 (4/2)	高度腎機能障害被験者 (51.8 歳，35～63 歳)	1 g[b]	80.1 (19.8)	1.00 (1.00, 1.07)	543.2 (23.6)	6.91 (30.6)
				8/8 (5/3)	血液透析を要する末期腎不全被験者(45.8 歳，27～58 歳)	1 g, 透析後投与[b]	93.0 (27.8)	1.00 (1.00, 1.02)	880.7 (24.2)	9.60 (33.4)
						1 g, 透析前投与[b]	75.4 (31.1)	1.00 (1.00, 1.53)	318.1 (20.3)	9.45 (32.8)

a 中央値（最小値，最大値）.
b 1 時間点滴.

表 2.7.2-114 薬物動態的薬物相互作用試験の要約

試験番号 (国) 添付資料番号	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録/完了被験者数(男性/女性)	被験者(年齢：平均，範囲)	投与		薬物動態パラメータの幾何平均値(%幾何変動係数)				幾何最小二乗平均の比(90%信頼区間)[a]	
						用法用量/剤型	測定対象	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [b] (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
R2115 (米国) m5.3.3.4-01	S-649266/[redacted] フロセミド/[redacted] メトホルミン/[redacted] ロスバスタチン/[redacted]	薬物相互作用	無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー，単回投与 (フロセミド，メトホルミン，ロスバスタチン)，反復投与 (セフィデロコル)	パート 1 12/12 (10/2) パート 2 13/12 (10/3) パート 3 13/12 (9/4)	健康被験者 (36.1 歳，18～50 歳)	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 液剤 パート 1：フロセミド 20 mg (経口錠) 単独又はセフィデロコル併用投与 パート 2：メトホルミン 1 g (経口錠) 単独又はセフィデロコル併用投与 パート 3：ロスバスタチン 10 mg (経口錠) 単独又はセフィデロコル併用投与	フロセミド(単独)	488 (61.5)	1.50 (1.00, 3.50)	1093 (26.4)	2.42 (30.7)	100.38 (70.86-142.20)	91.69 (72.78-115.52)
							フロセミド(セフィデロコル併用)	490 (41.2)	2.00 (1.00, 3.50)	1006 (33.1)	2.98 (43.0)	N/A	N/A
							セフィデロコル(フロセミド併用)	83.8[c] (14.6)	2.95 (2.50, 2.98)	314.9[d] (14.2)	N/A	N/A	N/A
							メトホルミン(単独)	1800 (29.4)	1.50 (1.00, 3.50)	10690 (27.8)	9.78 (62.2)	108.58 (92.16-127.93)	103.37 (93.23-114.61)
							メトホルミン(セフィデロコル併用)	1960 (32.3)	2.25 (1.00, 4.00)	11190 (32.6)	8.62 (38.4)	N/A	N/A
							セフィデロコル(メトホルミン併用)	85.2[c] (10.8)	2.95 (2.50, 3.03)	316.5[d] (9.5)	N/A	N/A	N/A
							ロスバスタチン(単独)	3.18 (44.0)	5.00 (2.00, 6.00)	38.48 (37.3)	13.5 (55.4)	127.87 (111.70-146.37)	120.80 (107.83-135.32)
							ロスバスタチン(セフィデロコル併用)	3.97 (42.6)	5.00 (2.00, 5.00)	45.27 (42.6)	16.4 (51.3)	N/A	N/A
							セフィデロコル(ロスバスタチン併用)	81.0[c] (12.4)	2.95 (2.95, 2.95)	297.5[d] (12.3)	N/A	N/A	N/A

試験番号 (国) 添付資料番号	製剤/ロット番号	試験目的	試験デザイン	登録/完了被験者数(男性/女性)	被験者(年齢：平均，範囲)	投与		薬物動態パラメータの幾何平均値(%幾何変動係数)				幾何最小二乗平均の比(90%信頼区間)[a]	
						用法用量/剤型	測定対象	C_{max} (ng/mL)	T_{max} [b] (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
R2118 (米国) m5.3.3.4-02	S-649266/[redacted] ミダゾラム/[redacted]	薬物相互作用	無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与 (ミダゾラム)，反復投与 (セフィデロコル)	14/12 (5/9)	健康被験者 (40.9歳，18～59歳)	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 液剤 ミダゾラム 5 mg (シロップ) 単独又はセフィデロコル併用投与	ミダゾラム (単独)	25.3 (45.3)	0.51 (0.50, 1.00)	68.69 (47.8)	5.39 (33.7)	108.65 (97.24-121.41)	112.39 (98.87-127.76)
							ミダゾラム (セフィデロコル併用)	28.8 (35.0)	0.51 (0.50, 1.07)	81.07 (45.6)	6.10 (41.7)	N/A	N/A
							セフィデロコル (ミダゾラム併用)	80.5[c] (21.8)	2.92 (2.90, 2.98)	355.4 [d] (20.2)	N/A	N/A	N/A

N/A = not applicable.
a 併用投与/単独投与比.
b 中央値 (最小値，最大値).
c 単位：μg/mL.
d $AUC_{0\text{-}\tau}$ (単位：μg·hr/mL).