フェトローージャ点滴静注用 1g

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 9
2.7.3 臨床的有効性 11
2.7.3.1 背景及び概観 11
2.7.3.1.1 臨床開発プログラム 11
2.7.3.1.2 治験対象集団 16
2.7.3.1.2.1 CREDIBLE-CR 試験の対象集団 16
2.7.3.1.2.2 APEKS-cUTI 試験の対象集団 17
2.7.3.1.2.3 APEKS-NP 試験の対象集団 19
2.7.3.1.3 試験デザイン 21
2.7.3.1.3.1 CREDIBLE-CR 試験 21
2.7.3.1.3.2 APEKS-cUTI 試験 22
2.7.3.1.3.3 APEKS-NP 試験 23
2.7.3.1.4 有効性評価 24
2.7.3.1.4.1 CREDIBLE-CR 試験における有効性評価 24
2.7.3.1.4.1.1 HAP/VAP/HCAP 被験者 25
2.7.3.1.4.1.2 cUTI 被験者 25
2.7.3.1.4.1.3 BSI/sepsis 被験者 25
2.7.3.1.4.2 APEKS-cUTI 試験における有効性評価 25
2.7.3.1.4.3 APEKS-NP 試験における有効性評価 26
2.7.3.1.5 データの提示及び統計解析 27
2.7.3.1.5.1 解析対象集団 27
2.7.3.1.5.2 CREDIBLE-CR 試験における有効性評価項目 31
2.7.3.1.5.3 APEKS-cUTI 試験における有効性評価項目 31
2.7.3.1.5.4 APEKS-NP 試験における有効性評価項目 32
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 39
2.7.3.2.1 CREDIBLE-CR 試験 39
2.7.3.2.1.1 TOC 時の被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果 39
2.7.3.2.1.2 EOT 時及び FU 時点の被験者ごとの臨床効果 42
2.7.3.2.1.3 EOT 時及び FU 時点の被験者ごとの細菌学的効果 42
2.7.3.2.1.4 原因菌ごとの臨床効果 43
2.7.3.2.1.5 原因菌ごとの細菌学的効果 48
2.7.3.2.1.6 ベースライン時の血液培養でカルバペネム耐性グラム陰性菌が原因菌として確認された被験者における細菌学的効果 53
2.7.3.2.1.7 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント 54
2.7.3.2.1.8 TOC 時の「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント 56

2.7.3.2.1.9 全死因死亡率 57
2.7.3.2.1.10 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア 58
2.7.3.2.1.11 臨床肺感染 (CPIS) スコア 58
2.7.3.2.1.12 まとめ 58
2.7.3.2.2 APEKS-cUTI 試験 58
2.7.3.2.2.1 TOC 時における臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント 59
2.7.3.2.2.2 EA 時点，EOT 時，及び FU 時点の複合エンドポイント 60
2.7.3.2.2.3 尿路病原菌ごとの複合エンドポイント (Micro-ITT 集団) 61
2.7.3.2.2.4 被験者ごとの細菌学的効果 (Micro-ITT 集団) 63
2.7.3.2.2.5 尿路病原菌ごとの細菌学的効果 64
2.7.3.2.2.6 被験者ごとの臨床効果 (Micro-ITT 集団) 66
2.7.3.2.2.7 尿路病原菌ごとの臨床効果 (Micro-ITT 集団) 67
2.7.3.2.2.8 ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が尿路原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果 68
2.7.3.2.2.9 まとめ 69
2.7.3.2.3 APEKS-NP 試験 69
2.7.3.2.3.1 Day 14 の全死因死亡率 70
2.7.3.2.3.2 主な副次評価項目 70
2.7.3.2.3.3 被験者ごとの臨床効果 70
2.7.3.2.3.4 原因菌ごとの臨床効果 71
2.7.3.2.3.5 被験者ごとの細菌学的効果 73
2.7.3.2.3.6 原因菌ごとの細菌学的効果 74
2.7.3.2.3.7 ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果 75
2.7.3.2.3.8 Day 28 及び EOS 時点までの全死因死亡率 77
2.7.3.2.3.9 SOFA スコア 77
2.7.3.2.3.10 CPIS パラメータ 77
2.7.3.2.3.11 まとめ 78
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 78
2.7.3.3.1 試験対象集団 78
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 78
2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性及び基準値特性 80
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 87
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 87
2.7.3.3.3.1 CREDIBLE-CR 試験の CR Micro-ITT 集団におけるサブグループ解析 87
2.7.3.3.3.2 APEKS-cUTI 試験におけるサブグループ解析 89

2.7.3.3.3.3 APEKS-NP 試験におけるサブグループ解析....93
2.7.3.3.3.4 耐性機構別の有効性 (臨床効果及び細菌学的効果)....97
2.7.3.3.3.4.1.1 メタロ β-ラクタマーゼ産生菌....97
2.7.3.3.3.4.1.2 NDM 産生菌....99
2.7.3.3.3.4.1.3 KPC 産生菌....101
2.7.3.3.3.4.1.4 OXA-48 産生菌....102
2.7.3.3.3.4.1.5 ポーリンチャネルの変異が認められた菌....103
2.7.3.3.3.4.1.6 基質拡張型 β-ラクタマーゼ産生菌....105
2.7.3.3.3.5 コリスチン耐性菌又はチゲサイクリン耐性菌に対する有効性....106
2.7.3.3.3.6 セフィデロコル投与後の抗菌薬耐性の発現....108
2.7.3.3.3.7 CREDIBLE-CR 試験の BSI/sepsis 被験者の再分類....110
2.7.3.3.4 コンパッショネートユース症例....111
2.7.3.4 推奨用法用量に関する臨床情報の解析....115
2.7.3.4.1 腎機能正常患者における推奨用法用量....115
2.7.3.4.2 腎機能障害患者 (血液透析を受けている患者を含む) における推奨用法用量....118
2.7.3.4.3 腎機能亢進患者における推奨用法用量....119
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性....119
2.7.3.6 付録....123

表

表 2.7.3-1 安全性・有効性の評価に用いた試験の概要....13
表 2.7.3-2 解析対象集団....28
表 2.7.3-3 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験....32
表 2.7.3-4 EA 時点，EOT 時，及び TOC 時における臨床効果の定義：CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験....34
表 2.7.3-5 EA 時点，EOT 時，及び TOC 時における細菌学的効果の定義：CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験....35
表 2.7.3-6 FU 時点における臨床効果の定義：CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験....36
表 2.7.3-7 FU 時点における細菌学的効果の定義：CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験....37
表 2.7.3-8 被験者ごとの臨床効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)....39
表 2.7.3-9 被験者ごとの細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)....41
表 2.7.3-10 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌 (2 例以上で認められた原因菌) ごとの臨床効果： CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)....44
表 2.7.3-11 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌 (2 例以上で認められた原因

菌) ごとの細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)....49
表 2.7.3-12 ベースライン時の血液培養でカルバペネム耐性グラム陰性菌が原因菌として確認された被験者における細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)....54
表 2.7.3-13 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)....55
表 2.7.3-14 TOC 時点における感染部位別の「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)....56
表 2.7.3-15 全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)....57
表 2.7.3-16 TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)....59
表 2.7.3-17 TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率 (感度分析及び事後解析)：APEKS-cUTI 試験 (ME 集団又は Micro-ITT 集団)....60
表 2.7.3-18 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)....60
表 2.7.3-19 主な原因菌 (*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Proteus mirabilis*) ごとの臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)....62
表 2.7.3-20 被験者ごとの細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)....63
表 2.7.3-21 主な原因菌 (*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Proteus mirabilis*) ごとの細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)....65
表 2.7.3-22 被験者ごとの臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)....66
表 2.7.3-23 主な原因菌 (*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Proteus mirabilis*) ごとの臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)....67
表 2.7.3-24 ベースライン時の血液培養 (血流感染症) で分離された原因菌が，投与前の尿路原因菌病原菌と同一であった被験者における細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)....69
表 2.7.3-25 Day 14 の全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)....70
表 2.7.3-26 被験者ごとの臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)....71
表 2.7.3-27 主な原因菌 (*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Acinetobacter baumannii*，*Escherichia coli*) ごとの臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)....71
表 2.7.3-28 被験者ごとの細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)....73
表 2.7.3-29 主な原因菌 (*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Acinetobacter baumannii*，*Escherichia coli*) ごとの細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)....74

表 2.7.3-30 ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 76
表 2.7.3-31 ベースライン時の血培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一である被験者における投与後の血液培養結果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 76
表 2.7.3-32 Day 28 及び EOS 時点までの全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 77
表 2.7.3-33 臨床試験の被験者の内訳 79
表 2.7.3-34 臨床試験における各解析対象集団の例数 80
表 2.7.3-35 被験者の人口統計学的特性：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団), APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団), APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 82
表 2.7.3-36 被験者の基準値特性：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団), APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団), APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 83
表 2.7.3-37 ベースライン時に認められたカルバペネム耐性グラム陰性菌の内訳：CREDIBLE -CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) 83
表 2.7.3-38 ベースライン時に分離されたグラム陰性菌：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 84
表 2.7.3-39 ベースライン時に分離されたグラム陰性菌：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 85
表 2.7.3-40 サブグループごとの TOC 時の臨床効果の有効率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) 87
表 2.7.3-41 サブグループごとの TOC 時の細菌学的効果の菌消失率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) 89
表 2.7.3-42 サブグループごとの TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 90
表 2.7.3-43 サブグループごとの TOC 時の臨床効果の有効率：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 91
表 2.7.3-44 サブグループごとの TOC 時の細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 92
表 2.7.3-45 サブグループごとの Day 14 の全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 93
表 2.7.3-46 サブグループごとの TOC 時の臨床効果の有効率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 95
表 2.7.3-47 サブグループごとの TOC 時の細菌学的効果の菌消失率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 96
表 2.7.3-48 ベースライン時の原因菌がメタロ β-ラクタマーゼ産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団), APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 98
表 2.7.3-49 ベースライン時の原因菌が NDM 産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団), APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 100
表 2.7.3-50 ベースライン時の原因菌が KPC 産生菌であった被験者における臨床効果及

び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)..... 101
表 2.7.3-51 ベースライン時の原因菌が OXA-48 産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)，APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団)..... 102
表 2.7.3-52 ベースライン時の原因菌にポーリンチャネルの変異が認められた被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団)..... 104
表 2.7.3-53 ベースライン時の原因菌が基質拡張型 β-ラクタマーゼ産生グラム陰性菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団)..... 105
表 2.7.3-54 コリスチン耐性菌に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)..... 107
表 2.7.3-55 チゲサイクリン耐性菌に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)..... 107
表 2.7.3-56 セフィデロコル投与後にセフィデロコルの MIC が 4 倍以上かつ MIC 4 μg/mL を超えていた被験者：CREDIBLE-CR 試験..... 108
表 2.7.3-57 投与後に BAT 治療薬の MIC が 4 倍以上となった被験者：CREDIBLE-CR 試験..... 109
表 2.7.3-58 BSI/sepsis 症例の原発感染部位別の TOC 時の被験者ごとの臨床効果：CREDIBRE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)..... 110
表 2.7.3-59 ベースラインの原因菌の内訳：コンパッショネートユース..... 111
表 2.7.3-60 臨床効果及び投与開始 28 日後の生存状況：コンパッショネートユース..... 112
表 2.7.3-61 日本の適応症分類に基づいて再分類した感染部位別の臨床効果及び投与開始 28 日後の生存状況：コンパッショネートユース..... 113
表 2.7.3-62 主な原因菌別の臨床効果及び投与開始 28 日後の生存状況：コンパッショネートユース..... 114
表 2.7.3-63 コリスチン及びチゲサイクリンの MIC がともに 2 μg/mL 以上であった患者の臨床効果：コンパッショネートユース..... 114
表 2.7.3-64 腎機能正常患者及び腎機能障害患者 (血液透析を受けている患者を含む) に推奨されるセフィデロコル用法用量..... 115
表 2.7.3-65 腎機能亢進患者に推奨されるセフィデロコル用法用量..... 115
表 2.7.3-66 腎機能障害者 PK 試験における腎機能群ごとの薬物動態パラメータ及び腎機能に基づく用法用量調節..... 119
表 2.7.3-67 ベースライン時の原因菌ごとの臨床効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)..... 123
表 2.7.3-68 臨床効果と細菌学的効果 (EU 基準) からなる複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)..... 127
表 2.7.3-69 細菌学的効果 (EU 基準)：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)..... 128

表 2.7.3-70 ベースライン時の原因菌ごとの臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 129
表 2.7.3-71 ベースライン時の原因菌ごとの臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団) 139

図

図 2.7.3-1 CREDIBLE-CR 試験への被験者の登録経路 17
図 2.7.3-2 経験的治療で効果が得られなかった患者の APEKS-NP 試験への登録経路 20
図 2.7.3-3 CREDIBLE-CR 試験の概要図 22
図 2.7.3-4 APEKS-cUTI 試験の概要図 23
図 2.7.3-5 APEKS-NP 試験の概要図 24
図 2.7.3-6 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セフィデロコルの治療効果 117

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
ABG	arterial blood gas	動脈血ガス
AmpC	class C ampicillinase	(クラス C β-ラクタマーゼの一つ)
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation	－
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BAT	best available therapy	既存薬を用いた最善の治療
BSI	bloodstream infection	血流感染症
CFU	colony-forming units	コロニー形成単位
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	－
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CPIS	clinical pulmonary infection score	臨床肺感染スコア
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CR-ME	Carbapenem-resistant Microbiologically Evaluable (population)	カルバペネム耐性微生物学的評価可能(集団)
CR Micro-ITT	Carbapenem-resistant Microbiologically Intent-to-treat (population)	カルバペネム耐性微生物学的 Intent to Treat (集団)
CSR	clinical study report	総括報告書
cUTI	complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
EA	Early Assessment (visit)	早期評価 (時点)
ECG	electrocardiogram/ electrocardiography	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOS	End of Study (visit)	試験終了 (時点)
EOT	End of Treatment (visit)	投与終了 (時)
ESBL	extended-spectrum β-lactamase	基質拡張型 β-ラクタマーゼ
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
EU	European Union	欧州連合
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
$fT_{>MIC}$	time above the MIC of free cefiderocol concentrations	遊離セフィデロコル濃度が MIC を超える時間
FU	Follow-up (visit)	後観察 (時点)
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験実施基準
HAP	hospital-acquired pneumonia	院内肺炎

略号	英語	日本語
HCAP	healthcare-associated pneumonia	医療ケア関連肺炎
HD	haemodialysis	血液透析
IMP	imipenemase	イミペネマーゼ
IPM/CS	imipenem/cilastatin	イミペネム/シラスタチン
ITT	intent-to-treat (population)	Intent-to-treat (集団)
KPC	Klebsiella pneumoniae carbapenemase	(クラス A カルバペネマーゼの一つ)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MDRD-eGFR	modification of diet in renal disease-estimated glomerular filtration rate calculated with the MDRD equation	MDRD 式により算出した推定糸球体濾過量
ME	Microbiologically Evaluable (population)	微生物学的評価可能 (集団)
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
Micro-ITT	Microbiological Intent-to-treat (population)	微生物学的 Intent to Treat (集団)
mITT	Intent-to-treat	修正 Intent to Treat (集団)
NDM	New Delhi metallo-β-lactmase	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)
OXA	oxacillinases	(クラス D カルバペネマーゼの一つ)
PaO_2/FiO_2	partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen	動脈血酸素分圧/吸入酸素分画
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PER	pseudomonas extended release	(クラス Aβ-ラクタマーゼの一つ)
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PTA	probability of target attainment	目標達成確率
q8h	every 8 hours	8 時間ごと
q12h	every 12 hours	12 時間ごと
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	－
TOC	Test of Cure (visit)	治癒判定 (時)
UTI	urinary tract infection	尿路感染症
VAP	ventilator- associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VIM	Verona integron-encoded metallo-β-lactam	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

セフィデロコル (開発コード番号 S-649266) は塩野義製薬株式会社で創製された，新規の注射用シデロフォアセファロスポリン系抗生物質である．セフィデロコルは，グラム陰性菌の細胞壁の合成を阻害することにより抗菌活性を示す．その活性は，特有の構造的特徴によるものであり，カテコール基が鉄と錯体を形成することで細菌の鉄輸送システムを利用してグラム陰性菌の外膜を通過することを可能にするとともに，既知のβ-ラクタマーゼに対する安定性を高めている. それらの β-ラクタマーゼには, セリン型カルバペネマーゼやメタロ型カルバペネマーゼなどがある．前者には，クラス A [例：K. pneumoniae carbapenemase (KPC)] 及びクラス D [oxacillinase (OXA)] があり，後者にはクラス B [例 : New Delhi metallo-β-lactamase (NDM)，Verona integron-encoded metallo-β-lactamase (VIM)，及びイミペネマーゼ (IMP)] がある．セフィデロコルは，カルバペネム耐性好気性グラム陰性菌による感染症の治療薬として開発が進められている．

本製造販売承認申請を裏付けるデータパッケージは，以下の要素で構成される．

- 8 つの臨床薬理試験
- カルバペネム耐性グラム陰性菌による様々な感染部位の感染症患者を対象としてセフィデロコル又は既存薬を用いた最善の治療 (BAT) を評価する第 3 相試験 (CREDIBLE-CR：R2131 試験；以下 CREDIBLE-CR 試験とする)
- グラム陰性菌による複雑性尿路感染症 (cUTI) 患者を対象として，臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントにおけるイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) に対するセフィデロコルの非劣性を検討した第 2 相試験 (APEKS-cUTI：R2121 試験；以下 APEKS-cUTI 試験とする)
- 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) 患者を対象として，Day 14 の全死因死亡率におけるメロペネムに対するセフィデロコルの非劣性を検討した第 3 相試験 (APEKS-NP：R2132 試験；以下 APEKS-NP 試験とする)
- 患者における薬物動態 (PK) の確認と薬物動態学/薬力学 (PK/PD) 理論に基づいた考察 (2.7.2 項参照)
- コンパッショネートユースのデータ
- 包括的微生物学的試験パッケージ [対象菌種に対する高い in vitro 活性の確認，対象菌種による動物感染モデル (in vivo) 試験での有効性の確認，in vitro/in vivo 試験における薬力学 (PD) に関する理論的な説明] (2.7.2.4 項参照)

2.7.3.1.1 臨床開発プログラム

臨床的有効性を評価するために用いた試験として, 表 2.7.3-1 に CREDIBLE-CR 試験, APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験の概要を示す．これらの試験は，2.5.1.3 項に示す通り，CREDIBLE-CR 試験は欧州での販売承認申請における主たる試験としていたことから，欧州規制当局の助言を踏まえて試験デザインを設定し，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験は米国

の販売承認申請における主たる試験としていたことから，米国の規制当局の助言を踏まえて試験デザインを設定した.

表 2.7.3-1 安全性・有効性の評価に用いた試験の概要

試験識別名 ［添付資料番号］ 資料区分	実施医療機関数 実施国	治験の実施状況 総登録例数/登録目標例数	デザイン 対照の種類	対象患者 選択基準	主要評価項目	投与期間	治験薬及び対照薬 用法用量及び投与経路	群別の被験者数 登録例数/完了例数	治験の目的
CREDIBLE-CR 試験 (R2131) [5.3.5.1-01] 評価	95 施設 16 ヵ国 米国，ブラジル，グアテマラ，イギリス，イタリア，クロアチア，ギリシャ，ドイツ，フランス，スペイン，イスラエル，トルコ，台湾，韓国，タイ，日本	終了 無作為割付け例数 152 例/予定例数 150	第 3 相多施設共同，非盲検，並行群間，無作為化 (2:1)，実薬対照	カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症 (HAP/VAP/HCAP，cUTI，又は BSI/sepsis) が臨床的に確認された入院成人患者	TOC 時における被験者ごとの効果： HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis 被験者における臨床効果 cUTI 被験者における (グラム陰性菌に対する) 細菌学的効果	7～14 日間 (最長 21 日間) cUTI 被験者の場合，被験者の感染症が治癒し，被験者にとって最善であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，最短 5 日間投与後に投与を中止できるものとした.	セフィデロコル 2 g，3 時間の点滴静注，q8h[a]	101/69	有効性，安全性，PK
							BAT：治験責任 (分担) 医師の判断に基づき各感染症の診断に対する各地域の標準的治療の範囲内で決定 (各実施医療機関で準備)	51/38	

試験識別名 ［添付資料番号］ 資料区分	実施医療機関数 実施国	治験の実施状況 総登録例数/登録目標例数	デザイン 対照の種類	対象患者 選択基準	主要評価項目	投与期間	治験薬及び対照薬 用法用量及び投与経路	群別の被験者数 登録例数/完了例数	治験の目的
APEKS-cUTI試験 (R2121) [5.3.5.1-02] 評価	67施設 14ヵ国 ポーランド，ロシア，ルーマニア，日本，チェコ，イタリア，ハンガリー，ドイツ，クロアチア，ブルガリア，ラトビア，ジョージア，米国，スペイン	終了 無作為割付け例数452例/予定例数450例	第2相多施設共同，二重盲検，並行群間，無作為化(2:1)，実薬対照，非劣性	cUTI (腎盂腎炎の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎の入院成人患者	TOC時における臨床効果の有効率と細菌学的効果の菌消失率の複合エンドポイント	7～14日間 (被験者にとって最善であると治験責任(分担)医師が判断した場合は，5日間でもよい)	セフィデロコル2 g，1時間の点滴静注，q8h[b] イミペネム1 g/シラスタチン1 g，1時間の点滴静注，q8h[b]	303/283 149/138	有効性，安全性，PK
APEKS-NP試験 (R2132) [5.3.5.1-03] 評価	114 施設 18 ヵ国 ベルギー，カナダ，チェコ，エストニア，フランス，ジョージア，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，日本，ラトビア，フィリピン，ロシア，セルビア，スペイン，台湾，ウクライナ，米国	終了 無作為割付け例数300 例/予定例数 300 例	第 3 相多施設共同，二重盲検，並行群間，無作為化，実薬対照，非劣性	HAP/VAP/HCAP の成人患者	Day 14 における全死因死亡率	7～14 日間 (最長 21 日間)	セフィデロコル2 g，3 時間の点滴静注，q8h[a] メロペネム2 g，3時間の点滴静注，q8h[c]	148/106 152/112	有効性，安全性，PK

BAT = 既存薬を用いた最善の治療；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；q8h = 8 時間ごと；TOC = 治癒判定時（

来院)；VAP＝ 人工呼吸器関連肺炎
a 腎機能に応じて用量 (0.75～2 g) 又は投与間隔 (6～12 時間) を調節
b セフィデロコル及びイミペネム/シラスタチンの用量範囲は，腎機能及び/又は体重に基づき，それぞれ 0.75～2 g 及び 0.25～1 g を 6～8 時間ごと投与
c 腎機能に応じて用量 (1～2 g) 又は投与間隔 (8～24 時間) を調節

2.7.3.1.2 治験対象集団

2.7.3.1.2.1 CREDIBLE-CR 試験の対象集団

本治験には，カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症のエビデンスが得られた 18 歳以上の男女で，感染症の治療のために入院を要する，下記のいずれかの感染症の患者を組み入れた．

- HAP－入院後 48 時間以降又は退院後 7 日以内に発症した急性細菌性肺炎と定義した．急性呼吸不全のため人工呼吸器が必要となった HAP の患者も含めた．
  又は
  VAP－気管内 (又は経鼻気管内) 人工呼吸器を装着後 48 時間以降の急性細菌性肺炎と定義した．
  又は
  HCAP－下記の基準の 1 項目以上に該当するものと定義した．
  - 感染発症前 90 日以内に急性期治療病院に 2 日以上入院した患者における急性細菌性肺炎
  - 養護ホーム又は長期ケア施設の入居者の急性の細菌性肺炎
  - 現在の感染発症前 30 日以内に抗菌薬の静脈内投与，化学療法，もしくは創傷ケアを受けた患者，又は血液透析クリニックを受診した患者の急性の細菌性肺炎
- cUTI－尿路の機能的もしくは構造的異常の存在下，又はカテーテル挿入下で発症する尿路感染症 (UTI). 膿尿を特徴とする症候群であるため，尿培養により原因菌を確定した．局所性及び全身性の他覚所見及び自覚症状としては，発熱，悪寒，倦怠感，側腹部痛，背部痛，及び/又は肋骨脊柱角圧痛又は尿路の機能的もしくは解剖学的異常やカテーテル挿入によって生じる圧痛を有する患者とした．cUTI 患者は，無作為割付け前 48 時間以内に採取された検体の尿培養において，カルバペネム耐性グラム陰性尿路病原菌が 10^5 コロニー形成単位 (CFU)/mL 以上含まれていなければならなかった．
- 血流感染症又は sepsis (BSI/sepsis)－このカテゴリーには，HAP/VAP/HCAP 又は cUTI 以外の血流感染症及び sepsis を含む．下記のいずれかに該当する患者を BSI/sepsis 群に組み入れることとした：
  - カルバペネム耐性グラム陰性菌による BSI であることが確認されている患者，
    又は
  - 全身性炎症反応症候群の臨床的基準を満たしており感染への全身反応が認められ，かつカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染源 (例：重症な皮膚感染，腹腔内感染) が特定されている患者．

なお，HAP/VAP/HCAP 又は cUTI の患者で BSI/sepsis の基準を満たす患者は，原発感染症の診断名 (すなわち HAP/VAP/HCAP 又は cUTI) で分類した．各感染症の患者の割合は，中央登録方式による無作為割付けで調整し，無作為割付けされた患者の約 50%が HAP/VAP/HCAP，30%未満が cUTI，残りの患者が BSI/sepsis となるように割り当てた．

以前に経験的抗菌薬治療を受けたが臨床的にも細菌学的にも無効であった患者は，同定されたカルバペネム耐性グラム陰性菌が経験的抗菌薬レジメン中の各抗菌薬に対して in vitro で非

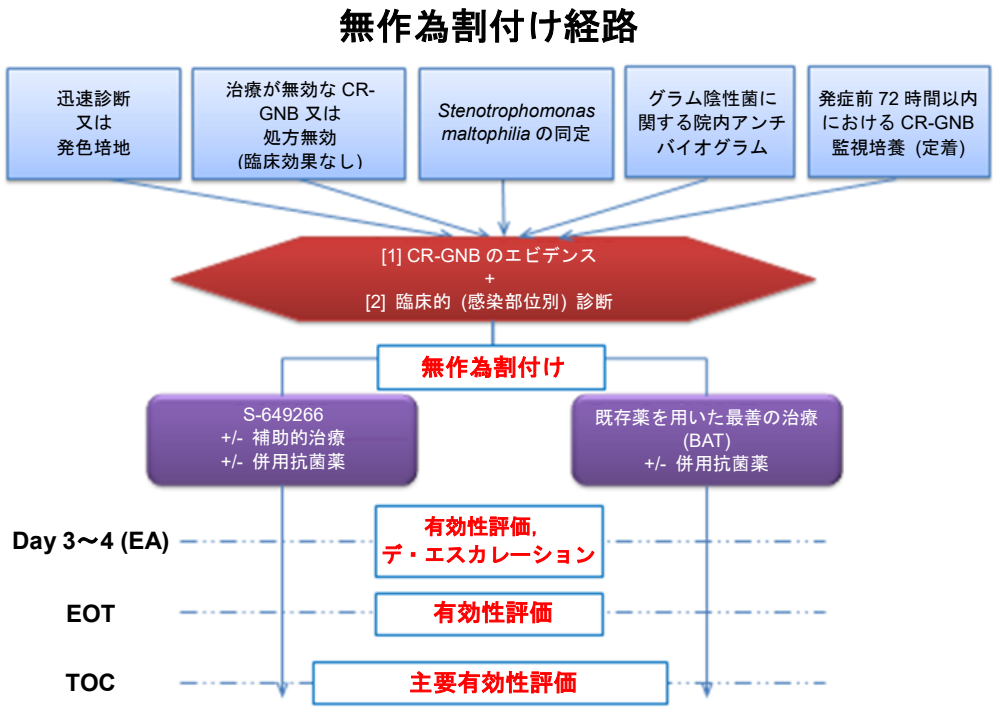
感性である場合又は経験的抗菌薬治療を 2 日以上行った後に実施された培養でカルバペネム耐性グラム陰性菌が発育した場合は，本治験に組み入れ可能とした．

分離培養による感受性検査の結果が得られる前に，速やかに適切な治療が開始できるように，迅速診断法又は選択的発色培地法を用いてカルバペネム耐性グラム陰性菌に感染した患者を特定することを可とした．このような方法には，カルバペネム加水分解酵素 (カルバペネマーゼ) の有無を判定する市販の検査や，カルバペネマーゼの存在を示す遺伝子の有無を判定する検査 (ポリメラーゼ連鎖反応) などがある．治験責任 (分担) 医師が各地域の細菌学的検査機関で利用可能な検査を使用することも可とした．開発中の迅速診断法が提供される可能性もあり，それを用いて本治験への被験者の適格性を判定することも可とした．

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

本治験におけるカルバペネム耐性とは，感受性判定の結果が非感性のものと定義する．すなわち，カルバペネムに対するブレイクポイントが中間の菌もカルバペネム耐性とみなした．

図 2.7.3-1 CREDIBLE-CR 試験への被験者の登録経路



CR-GNB = カルバペネム耐性グラム陰性菌；EA = 早期評価時点；EOT = 投与終了時；
S-649266 = セフィデロコル；TOC = 治癒判定時
無作為割付けは 2:1 とした．

2.7.3.1.2.2 APEKS-cUTI 試験の対象集団

本治験には，症候性複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎

炎が認められる 18 歳以上の男女入院患者を組み入れた.

本治験では，生命を脅かす感染症の治療に対して，セフィデロコルが有用である可能性を裏付けられるように，基礎疾患・合併症を有する複雑性尿路感染症の入院患者集団を対象としてセフィデロコルの安全性及び有効性を評価した．複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎の有無を問わない cUTI の場合) は，尿路の機能的もしくは構造的異常の存在下又はカテーテル挿入下で発現する UTI と定義した．これは膿尿を特徴とする症候群であるため，尿培養での原因菌により確定例又は疑い例と判断される．さらに，より重症で，薬物耐性感染症の可能性の高い複雑性尿路感染症患者集団の組み入れを促進するための選択/除外基準を策定した．これは，以下のような方法で行った.

- 経口抗菌薬への切り替え (ステップダウン) を禁止した．これは，重症度の低い感染症の患者の組み入れを妨げる役割も果たした.
- 年齢の上限を設けないことで，併存疾患を有する高齢集団が組み入れられるようにした.
- 免疫抑制療法による治療，免疫抑制状態，好中球減少症 (< 100/μL は除外)，血小板減少症 (< 40000/μL は除外)，又は癌を除外しなかった.
- 腎機能障害患者 [クレアチニンクリアランス (CrCL) ≥ 21 mL/min] の組み入れを可とすることによって，複雑性慢性腎臓病 (閉塞性尿路疾患，水腎症，高窒素血症，及び慢性腎盂腎炎など) の患者が参加できるようにした.
- 尿路閉塞，腎結石症，直近の尿路器具 (すなわち留置カテーテル) の使用がみられた入院患者を組み入れることによって，抗菌薬感受性が低く，バイオフィルムのリスク因子があるため根絶困難である可能性の高い，幅広いグラム陰性菌が含まれるようにした.

被験者は，cUTI 又は急性単純性腎盂腎炎の臨床診断かつ尿培養結果に基づき組み入れた．尿培養結果に基づく組み入れ基準は，イミペネム感性とみられるグラム陰性尿路病原菌が陽性 (≥ 10^5 CFU/mL 以上) であることとしたが，培養結果が陽性と予測される場合は結果判明前に患者を登録してもよいこととした.

以前に経験的抗菌薬治療を受けたことのある患者又は抗菌薬予防投与を受けている患者に関しては，cUTI 症候群が認められ，イミペネム感性とみられるグラム陰性尿路病原菌が陽性と確認された場合は，組み入れ可とした.

なお，本治験では，従来の cUTI を対象とした一般的な臨床試験に比べて比較的治療の難しい患者を対象とすることとしたため，急性単純性腎盂腎炎被験者の集団は組み入れ被験者全体の 30%以下に意図的に制限した (総登録例数 450 例とすると約 135 例). 急性単純性腎盂腎炎とは，複雑化要因のない上部尿路感染症である．さらに，急性単純性腎盂腎炎の患者は，7～14 日間の入院下で静注治療を必要とする重症感染症であることも選択基準とした．一般に，急性単純性腎盂腎炎は，抗菌薬耐性の発現率の低い市中病原菌により引き起こされ，女性で比較的多くみられる．これとは対照的に，cUTI は，発現率は男女で同程度であり，高齢者又は併存疾患を有する患者で多い．急性単純性腎盂腎炎の患者は治療に反応しやすい可能性があるため，臨床診断を層別因子として 2 つの階層 (腎盂腎炎の有無を問わない cUTI と急性単純性腎盂腎炎) のいずれかにおいて無作為割付けを行うことによって，群間で両サブグループの分布が等しくなるようにした.

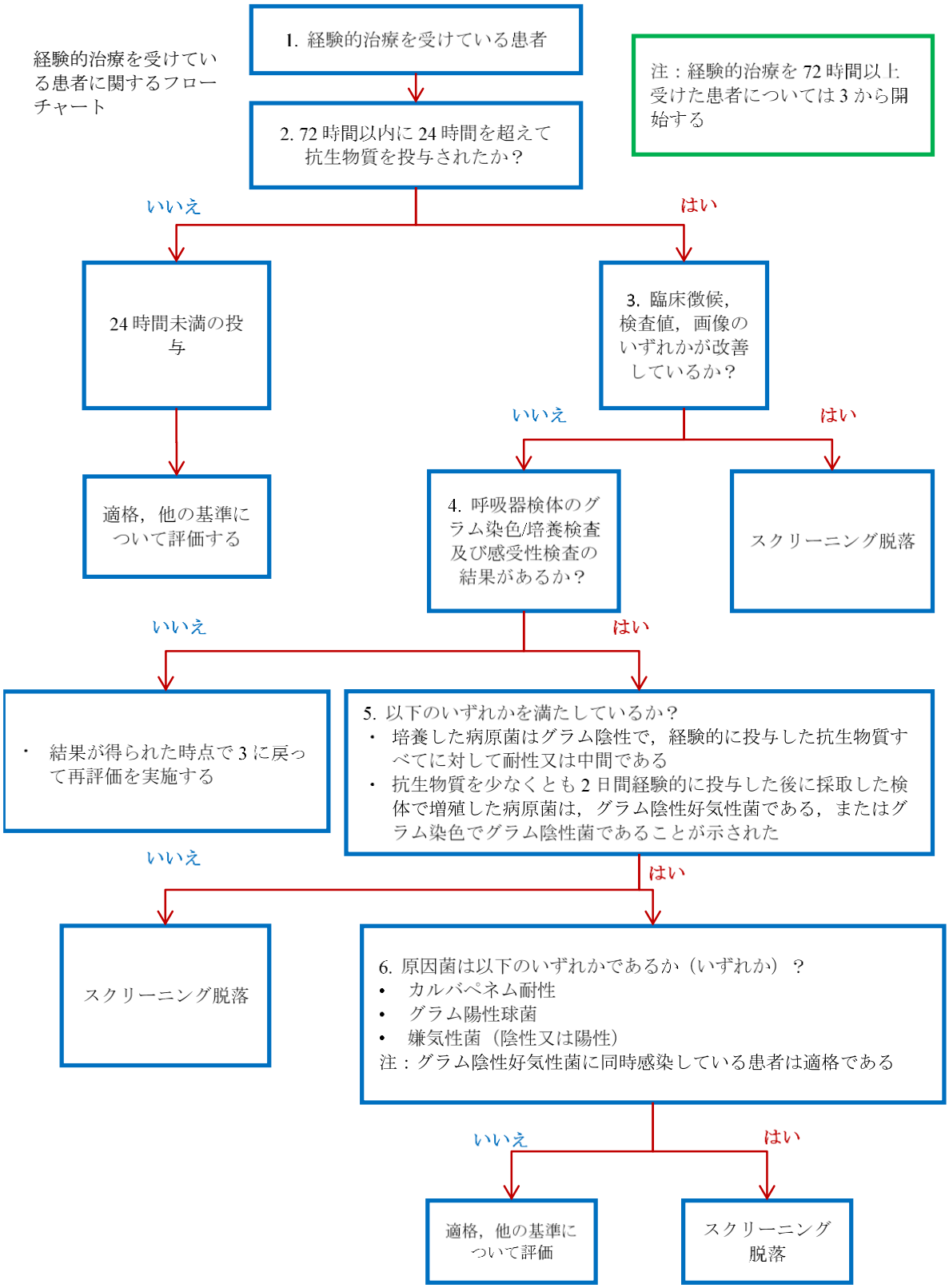
2.7.3.1.2.3 APEKS-NP 試験の対象集団

本治験には，グラム陰性菌による院内感染肺炎 (HAP/VAP/HCAP，定義は下記参照) が認められる 18 歳以上の男女入院患者を組み入れた．

- HAP－入院後 48 時間以降又は退院後 7 日以内に発現した急性細菌性肺炎と定義した．急性呼吸不全のため人工呼吸器を必要とする HAP の患者も含めた．
- VAP－気管内 (又は経鼻気管内) 挿管し人工呼吸器を装着 48 時間以降に発症した急性細菌性肺炎と定義した．
- HCAP－以下のいずれかの基準を満たす患者に発現した急性細菌性肺炎と定義した．
  - HCAP 発症前 90 日以内に急性期治療病院に 2 日以上入院していた患者．
  - 養護ホーム又は長期ケア施設の入居者．
  - 静脈内抗菌薬投与療法又は化学療法を受けた患者．
  - HCAP 発症前 30 日以内に創傷治療を受けた患者．
  - 病院又は血液透析クリニックに通院した患者．

経験的治療で効果が得られなかった患者は本治験に組み入れ可とした．ただし，臨床的無効及び細菌学的無効の確認を必須とした (図 2.7.3-2 参照)．

図 2.7.3-2 経験的治療で効果が得られなかった患者の APEKS-NP 試験への登録経路



2.7.3.1.3 試験デザイン

2.7.3.1.3.1 CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験は，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の成人患者を対象に，セフィデロコル又は BAT の臨床効果及び細菌学的効果並びに安全性を評価することを目的とした，第 3 相多施設国際共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験であった．

計 152 例の被験者を，セフィデロコル (2 g) を 3 時間の点滴静注により 8 時間ごとに投与する群又は BAT 群に 2:1 の比率で無作為に割付けた．対照薬である BAT は，グラム陰性菌に対する 1，2，又は 3 種類の抗菌薬を治験責任 (分担) 医師が選択した．セフィデロコル又は BAT の投与期間は 7～14 日間としたが，治験責任 (分担) 医師の臨床評価に基づき，最長 21 日間まで延長を可とした．cUTI 被験者の場合のみ，感染症が治癒し，被験者にとって最善であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，最短 5 日間の投与を可とした．また，腎機能に基づきセフィデロコルの用量を調節した．BAT は，各国の添付文書，治験責任 (分担) 医師の経験，論文等に従って投与した．

セフィデロコル群に無作為に割付けられた HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の被験者には，治験薬開始時点で，補助的治療としてグラム陰性菌に対する第二の抗菌薬を投与可とし (第三の抗菌薬は不可)，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．ただし，ポリミキシン (コリスチンもしくはポリミキシン B)，又はセファロスポリン/カルバペネム (セフタジジム/アビバクタムもしくはセフトロザン/タゾバクタム等の β-ラクタマーゼ阻害薬との併用を含む) との併用は禁止した．無作為割付け時点でセフィデロコルに第二の抗グラム陰性菌薬を併用していた場合は，治験責任 (分担) 医師は，セフィデロコルに対する感受性検査の結果が得られた時点で，早期評価時点 (EA) よりも前に，第二の抗グラム陰性菌薬の必要性を再評価することとした．その評価結果に応じて，補助的抗菌薬治療を中止することとした (デ・エスカレーション)．HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の被験者に対する補助的抗菌薬治療は，実施医療機関が準備した．cUTI 被験者ではセフィデロコル単剤療法とし，追加の抗グラム陰性菌薬との併用は禁止した．

セフィデロコル又は BAT の 21 日間以上の投与が必要であった場合，最終投与後できる限り速やかに (同日中に) 投与終了時 (EOT) 評価を実施し，1) セフィデロコル (及び補助的抗菌薬) の場合は治験薬投与を中止し，その後は各地域の臨床診療方針に従って治療を行い，2) BAT の場合は，BAT を継続するか，又は各地域の臨床診療方針に従い治療を変更するものとした．

本治験で定められたもの以外の抗グラム陰性菌薬は，治癒判定時 (TOC) までは使用禁止とした．なお，割付け後の抗菌薬の追加又は変更を行う場合は，その前に細菌学的又は臨床的に無効と評価し，EOT の評価後に行うこととした．

図 2.7.3-3 CREDIBLE-CR 試験の概要図

<table>
<tr><td rowspan="2">スクリーニング/
投与前</td><td colspan="4">投与期間</td><td rowspan="2">投与終了時
(EOT)</td><td rowspan="2">治癒判定時
(TOC)</td><td rowspan="2">有効性及び安全性
の後観察時点
(FU)</td><td rowspan="2">試験終了時点
(EOS)</td></tr>
<tr><td>無作為割付け (2:1)</td><td colspan="3">入院中にセフィデロコル 2 g を
8 時間ごとに連日点滴静注 [a]
又は
BAT</td></tr>
<tr><td>D -2～
D 1</td><td>D 1</td><td>PK
D 3</td><td>EA
D 3- 4</td><td>EOT
D 14 まで [b]</td><td>EOT +
7 (±2)</td><td>EOT +
14 (±3)</td><td>EOT +
28 (±3)</td></tr>
</table>

BAT = 既存薬を用いた最善の治療；D = Day；EA = 早期評価時点；EOS = 試験終了時点；EOT = 投与終了時 (治験薬最終投与日)；FU = 後観察時点 (来院)；PK = 薬物動態；TOC = 治癒判定時

a 腎機能亢進被験者及び腎機能障害被験者 (血液透析を受けている被験者も含む) では用量調節

b 投与期間は治験責任 (分担) 医師の臨床評価に基づき，最長 21 日間まで延長可とした.

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_付録 16.1.1

2.7.3.1.3.2 APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験は，グラム陰性菌による cUTI (腎盂腎炎の有無は問わない) 又は単純性腎盂腎炎の成人患者を対象に，臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントにおける IPM/CS に対するセフィデロコルの非劣性を検証すること，セフィデロコルの臨床効果及び細菌学的効果を対照薬である IPM/CS と比較すること，並びにセフィデロコルの安全性を評価することを目的とした，第 2 相多施設共同 (国際) 二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験であった.

計 452 例の被験者を，入院期間中にセフィデロコル (2 g) を 1 時間の点滴静注により 8 時間ごとに投与する群，又は実薬対照 IPM/CS (1 g/1 g) を 1 時間の点滴静注により 8 時間ごとに投与する群に 2:1 の比率で無作為に割付けた．腎機能障害及び/又は体重による用量調節を要する IPM/CS との盲検性を保つため，セフィデロコルについても腎機能障害だけでなく，体重も考慮した用量調節を実施した．セフィデロコル又は IPM/CS の投与期間は 7～14 日間としたが，早期の退院が被験者にとって最善であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，最短で 5 日間の投与を可とした．また，本治験では，経口抗生物質による逐次 (ステップダウン) 療法は禁止した.

尿路感染症 (UTI) の予防薬を含めて，本治験で定められたもの以外の抗グラム陰性菌薬の投与は，治験薬投与中，EOT，及び TOC までのいずれの期間も禁止とした (これらの使用は治験実施計画書違反であり，「無効」とみなした). レスキュー療法は，治験薬が無効と判断された場合のみ開始できるものとし，UTI の予防薬は TOC 以降まで再開できないものとした.

図 2.7.3-4 APEKS-cUTI 試験の概要図

<table>
<tr><td rowspan="2">スクリーニング(投与前</td><td colspan="4">投与期間</td><td rowspan="2">投与終了時 (EOT)</td><td rowspan="2">治癒判定時 (TOC)</td><td rowspan="2">有効性及び安全性の後観察時点 (FU)</td><td rowspan="2">安全性のみ 試験終了時点 (EOS)</td></tr>
<tr><td>無作為割付け (2:1)</td><td colspan="3">入院中に，8 時間ごとに連日点滴静注 [a]
セフィデロコル 2 g
又は
IPM/CS 1 g</td></tr>
<tr><td>D -2～D 1</td><td>D 1</td><td>PK
D 3 + 2</td><td>EA
D 4 ± 1</td><td>EOT
D 14 まで</td><td>EOT + 7 (±2)</td><td>EOT + 14 (±3)</td><td>EOT + 28 (±3)</td></tr>
</table>

D = Day；EA = 早期評価時点；EOS = 試験終了時点；EOT = 投与終了時 (治験薬最終投与日)；FU = 後観察時点；IPM/CS = イミペネム/シラスタチン；PK = 薬物動態；TOC = 治癒判定時

a 腎機能障害及び/又は体重に基づく用法用量調節を行う場合は，投与間隔を 6 時間にできるものとした.

出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_付録 16.1.1

2.7.3.1.3.3 APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験は，グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP の成人患者を対象に，Day 14 の全死因死亡率におけるメロペネムに対するセフィデロコルの非劣性を検証すること，セフィデロコルの全死因死亡率，臨床効果及び細菌学的効果を対照薬であるメロペネムと比較すること，並びにセフィデロコルの安全性を評価することを目的とした，第 3 相多施設共同 (国際) 二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験であった.

計 300 例の被験者を，入院期間中にセフィデロコル (2 g) を 3 時間の点滴静注により 8 時間ごとに投与する群，又は実薬対照メロペネム (2 g) を 3 時間の点滴静注により 8 時間ごとに投与する群に 1:1 の比率で無作為に割付けた. セフィデロコル又はメロペネムの投与期間は 7～14 日間としたが，治験責任 (分担) 医師の臨床評価に基づき，最長 21 日間まで延長を可とした. 両群でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の治療を担保すること, 試験の盲検性を維持すること，セフィデロコル群でグラム陽性菌の治療を担保することを目的として，少なくとも 5 日間，被験者にリネゾリドを投与した (投与量は 600 mg を点滴静注により 12 時間ごとに投与した). また，本治験では，経口抗生物質による逐次 (ステップダウン) 療法は禁止した.

グラム陰性菌による院内感染肺炎に対し，適切な目標 MIC に達するように，メロペネムの投与方法は，用量 2 g の 8 時間ごと 3 時間点滴静注 (高用量長時間投与) に設定した. 被験者の治療中，盲検性が維持されるように，セフィデロコルと対照薬メロペネムの溶液の容量は同じとし，点滴静注時間の長さも同じとした. 溶液の調製には，いずれの薬剤についても，生理食塩水を使用した. セフィデロコル及びメロペネムはいずれも腎排泄されることから，血清クレアチニン濃度から求めた腎機能に基づく用量調節を実施した. 用量調節は，治験責任 (分担) 医師が盲検下で指示した後，非盲検下にある薬剤師又は資格を有する被指名人が割付けられた薬剤を調製した.

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

抗菌薬の全身投与は，無作為割付け時から TOC 時まで禁止した.

図 2.7.3-5 APEKS-NP 試験の概要図

<table>
<tr><td rowspan="2">スクリーニング/投与前</td><td colspan="3">投与期間</td><td rowspan="2">投与終了時 (EOT)</td><td rowspan="2">治癒判定時 (TOC)</td><td rowspan="2">有効性及び安全性の後観察時点 (FU)</td><td rowspan="2">試験終了時点 (EOS)</td></tr>
<tr><td>無作為割付け (1:1)</td><td colspan="2">入院中にセフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに連日点滴静注 [a]
又は
メロペネム 2 g を 8 時間ごとに連日点滴静注 [b]</td></tr>
<tr><td>D -2～ D 1</td><td>D 1</td><td>EA, PK D 3- 4</td><td>EOT D 14 まで [c]</td><td>EOT + 7 (±2)</td><td>EOT + 14 (±3)</td><td>EOT + 28 (±3)</td></tr>
</table>

D = Day；EA = 早期評価時点；EOS = 試験終了時点；EOT = 投与終了時 (治験薬最終投与日)；FU = 後観察時点 (来院)；PK = 薬物動態；TOC = 治癒判定時

a 腎機能亢進被験者及び腎機能障害被験者 (血液透析を受けている被験者も含む) では用量調節

b 腎機能障害被験者では用量調節

c 治験責任 (分担) 医師による被験者の臨床評価に基づいて，治療期間を 21 日まで延長してもよいこととした.

出典：APEKS-NP 試験 CSR_付録 16.1.1

2.7.3.1.4 有効性評価

2.7.3.1.4.1 CREDIBLE-CR 試験における有効性評価

有効性は，臨床効果及び細菌学的効果について評価した.

有効性評価は，EA (Day 3～4)，EOT，TOC (EOT + 7 日間)，及び後観察時点 (FU) (EOT + 14 日間) で実施した．投与期間が 14 日間を超えて延長された場合は，Day 14 に規定外の評価を実施した．TOC における評価を主要評価項目とした.

本治験のスクリーニング/投与前の原因菌の同定と感受性検査の目的のために，全ての被験者から，治験薬初回投与時の点滴開始前 48 時間以内に適切な臨床検体を採取した．また，同意書への署名前 48 時間以内に実施医療機関で採取された臨床検体を用いることも可とした. 経験的治療が無効であった被験者の場合は，無作為割付け前 72 時間以内に得られた臨床検体をスクリーニング/投与前の細菌培養データとして使用可とした.

細菌培養のための生体組織又は体液などの検体は各地域の検査機関で検査し，感染症の原因となった全ての病原菌を同定した．単離した原因菌は中央測定機関に送付され，その後，全ての被験者について，中央検査機関で原因菌の同定と感受性検査を行うことによって，各患者の本試験における適格性を確認するものとした．治験薬投与開始後，規定の評価時点において，適切な臨床検体を採取した．治験薬初回投与開始前 48 時間以内に，別々の静脈穿刺によって 2 本の血液検体を採取した．その後は，最初の培養が陽性であった場合のみ，血液培養を実施した. 細菌学的効果は, 治験依頼者が, 各感染部位に応じて評価した (2.7.3.1.5.2 項の定義を参照).

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアリングシステムを用いて，臓器の機能又は障害度 (スコアが高いほど重症) を評価した．これは，呼吸器，心血管系，肝臓，凝固系，腎臓，

及び中枢神経系の 6 項目についてのそれぞれのスコアに基づく評価である.

投与前及び治験中に，感染症の一般的他覚所見及び/又は自覚症状を疲労，悪寒，倦怠感，悪心，嘔吐などについて評価した．臨床効果は，治験責任 (分担) 医師が，各感染部位に応じて評価した (2.7.3.1.5.2 項の定義を参照). さらに，以下の項に詳述するように，感染症特異的な評価を実施した.

2.7.3.1.4.1.1 HAP/VAP/HCAP 被験者

投与前に，喀痰，気管内分泌物の増加，咳嗽，呼吸困難 (陥没呼吸を含む)，胸痛，喘鳴，ラ音，水泡音，ヤギ声，打診時の濁音，気管支性呼吸音といった HAP/VAP/HCAP に特有の他覚所見及び自覚症状を，「なし」，「軽度」，「中等度」，「高度」，「不明」のいずれかに評価した．投与前に発現していた他覚所見及び自覚症状は，以降の定められた評価時点においても同様に評価した．治験期間中に各被験者に発現した原因感染症の新たな他覚所見又は自覚症状も全て評価した.

臨床肺感染スコア (CPIS) は診断及び治療効果の代替指標である. 体温, 白血球数, 喀痰の量, 動脈血ガス [酸素分圧/吸入酸素分画 (PaO_2/FiO_2)]，及び胸部 X 線所見の 5 つの変量について，観察された所見に点数 (0，1，又は 2) を割り当てた．PaO_2/FiO_2 評価では各地域の診療方針に従って血液ガスを測定していない，又は人工呼吸器が装着されていない被験者については，ポイント 0 を割り当てるものとした.

定められた評価時点及び臨床的に必要とされた時点に, 胸部 X 線検査 [側面, posterior/anterior (PA)，又は携帯型 (被験者の状態が悪く，放射線科に移動できない場合)] を実施した.

2.7.3.1.4.1.2 cUTI 被験者

投与前に，排尿困難，頻尿，恥骨上痛，尿意切迫，側腹痛/肋骨脊柱角圧痛などの特異的な感染症の他覚所見及び自覚症状について，「なし」，「軽度」，「中等度」，「高度」，「不明」のいずれかに評価した．投与前に発現していた他覚所見及び自覚症状は，以降の定められた評価時点においても同様に評価した．治験期間中に各被験者に発現した原因感染症の新たな他覚所見及び自覚症状も全て評価した.

2.7.3.1.4.1.3 BSI/sepsis 被験者

BSI/sepsis の原因となった感染症の臨床的な他覚所見及び自覚症状について，投与前に，「なし」，「軽度」，「中等度」，「高度」，「不明」のいずれかに評価した．投与前に発現していた他覚所見及び自覚症状は，以降の定められた評価時点においても同様に評価した．治験期間中に各被験者に発現した原因感染症の新たな他覚所見及び自覚症状も全て評価した.

2.7.3.1.4.2 APEKS-cUTI 試験における有効性評価

有効性は，臨床効果及び細菌学的効果に基づき評価した.

有効性評価は，EA (Day 4)，EOT，TOC (EOT + 7 日間)，及び FU (EOT + 14 日間) の各時点で実施した.

各評価時点において，体系的患者インタビューを行い被験者における自覚症状の有無及び重症度を判定し，尿の細菌学的評価 (定量的培養) のために検体を採取した．

スクリーニング時に，治療前のベースラインとなる尿培養のための検体を採取した．また，治験薬の初回投与開始前 48 時間以内に，別々の静脈穿刺によって 2 本の血液検体を採取した．全ての被験者を対象に尿及び血液培養を実施した．治験開始前に，有効である可能性がある抗菌薬治療を受けた (前 72 時間の間に最大 24 時間) cUTI 患者は，これらの抗菌薬治療前に得られた培養結果をベースラインとした．スクリーニング/投与前の尿及び血液培養は医療機関で実施し，分離した菌を中央測定機関に送付した．IPM に対する感受性検査は医療機関で実施したが，セフィデロコルに対する感受性検査は中央測定機関で実施した．尿培養は，治療効果を評価するためにそれぞれ規定された評価時点で実施した．血液培養結果がベースラインの尿培養結果と同じ場合，その後の血液培養は，結果が陰性になるまで，規定の評価時点に実施した．

2.7.3.1.4.3 APEKS-NP 試験における有効性評価

有効性は，全死因死亡率，臨床効果及び細菌学的効果に基づき評価した．

有効性評価は，EA (Day 4)，EOT，TOC (EOT + 7 日間)，及び FU (EOT + 14 日間) の各時点で実施した．EOS まで，生存状況を確認し，死亡した場合は，死因を調査した．

投与前に，喀痰，気管内分泌物の増加，咳嗽，呼吸困難 (陥没呼吸を含む)，胸痛，喘鳴，ラ音，水泡音，ヤギ声，打診時の濁音，気管支性呼吸音といった HAP/VAP/HCAP に特有の他覚所見及び自覚症状を，「なし」，「軽度」，「中等度」，「高度」，「不明」のいずれかに評価した．投与前に発現していた他覚所見及び自覚症状は，以降の定められた評価時点においても同様に評価した．

治験薬の初回投与開始前 48 時間以内に，すべての被験者から適切な臨床検体を採取した．同意書への署名前 48 時間以内に実施医療機関で採取された臨床検体を用いることも可とした．経験的治療が無効であった被験者の場合は，無作為割付け前 72 時間以内に得られた臨床検体をスクリーニング/投与前の細菌培養データとして使用することを可とした．また，治験薬の初回投与開始前 48 時間以内に，別々の静脈穿刺によって 2 本の血液検体を採取した．

細菌培養のための下気道検体及び血液培養のための血液検体は，各地域の検査機関で検査し，感染症の原因となった全ての病原菌を同定した．単離した原因菌は中央測定機関に送付され，中央検査機関で，分離株の原因菌の同定と感受性検査試験を行った．

細菌培養は，治療効果を評価するためにそれぞれ規定された評価時点で実施した．その後の血液培養は，結果が陰性になるまで，規定の評価時点に実施した．

SOFA スコアリングシステムを用いて，臓器の機能又は障害度を評価した．

PaO_2，動脈血二酸化炭素分圧，FiO_2 及び酸素飽和度を含む酸素化指標は，可能な限り動脈血ガス (ABG) により評価し，末梢毛細血管の酸素飽和度は，パルスオキシメータにより評価した．

CPIS の評価では，体温，白血球数，喀痰の量，動脈血ガス (PaO_2/FiO_2)，及び胸部 X 線所見の 5 つの変量について，観察された所見に点数 (0，1，又は 2) を割り当てた．PaO_2/FiO_2 評価では，血液ガスを測定していない，又は人工呼吸器が装着されていない被験者については，ポイ

ント 0 を割り当てた.

定められた評価時点及び臨床的な必要性があるとされた時点に，胸部 X 線検査 [側面，posterior/anterior (PA)，又は携帯型 (被験者の状態が悪く，放射線科に移動できない場合)] を実施した.

2.7.3.1.5 データの提示及び統計解析

2.7.3.1.5.1 解析対象集団

有効性解析に用いた解析対象集団を表 2.7.3-2 に定義する．これらの集団は，被験者が無作為に割付けられた治験薬に従い解析した.

CREDIBLE-CR 試験の主要な有効性解析対象集団は，カルバペネム耐性微生物学的 Intent-to-treat (CR Micro-ITT) 集団とした．結論の頑健性を評価するために，カルバペネム耐性微生物学的評価可能 (CR-ME) 集団及び微生物学的 Intent-to-treat (Micro-ITT) 集団を用いた.

APEKS-cUTI 試験では，Micro-ITT 集団を主要な有効性解析対象集団とし，微生物学的評価可能 (Microbiologically Evaluable, ME) 集団を感度分析に用いた.

APEKS-NP 試験では，modified Intent-to-treat (mITT) 集団を主要な有効性解析対象集団とし，ITT 集団及び ME 集団を感度分析に用いた.

表 2.7.3-2 解析対象集団

解析対象集団	CREDIBLE-CR 試験	APEKS-cUTI 試験	APEKS-NP 試験
Intent-to-treat (ITT) 集団	無作為に割付けられ，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者.	無作為に割付けられ，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者．GCP 不適合の実施医療機関で組み入れられた被験者は除外した.	無作為に割付けられ，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者.
微生物学的 Intent-to-treat (Micro-ITT) 集団	ITT 集団のうち，ベースライン時に適切な臨床検体からグラム陰性菌が検出された全ての被験者．無作為割付け後にイベント (例：追跡不能) が発生した被験者も，この集団から除外しなかった.	【主要解析対象集団】 ITT 集団のうち，ベースライン時に尿又は血液の培養で cUTI の原因となったグラム陰性尿路病原菌 ($\geq 10^5$ CFU/mL) が検出された全ての被験者．無作為割付け後にイベント (例：追跡不能) が発生した被験者も，この集団から除外しなかった.	－
modified Intent-to-treat (mITT) 集団	－	－	【主要解析対象集団】 ITT 集団のうち，以下のいずれかを満たす全ての被験者. • 培養，グラム染色又はその他の診断検査のいずれかに基づいて，下気道のグラム陰性感染が確認されている被験者. • 下気道感染は確認されているが，培養又はその他の診断検査による微生物学的診断が得られていない被験者. 注：好気性グラム陽性菌又は嫌気性 (グラム陽性又はグラム陰性) 菌のみによる細菌性肺炎の被験者は，mITT 集団から除外した.

解析対象集団	CREDIBLE-CR 試験	APEKS-cUTI 試験	APEKS-NP 試験
カルバペネム耐性微生物学的 Intent-to-treat (CR Micro-ITT) 集団	【主要解析対象集団】 Micro-ITT 被験者のうち，ベースライン時に検出されたグラム陰性菌が中央判定でカルバペネム耐性菌と確認された全ての被験者.	－	－
微生物学的評価可能 (ME) 集団	－	Micro-ITT 集団のうち，治験実施計画書に定められた重要な要素を遵守し，重大な治験実施計画書違反のなかった全ての被験者．選択基準を以下に示す： • 治療が無効でなく，5～14 日間の治験薬点滴静注後，EOT 評価が行われた被験者. • 前回までの評価が「無効」でなく，EOT 後 7 ± 2 日に TOC 評価が行われた被験者. • 選択/除外基準に関して，重大な治験実施計画書違反がなかった被験者. • TOC までに，グラム陰性菌に有効な併用抗菌薬についての制限に違反がなかった被験者. • EOT までに，バルプロ酸，プロベネシド，メトトレキサート，又はプロカインアミドの併用禁止に違反がなかった被験者. • 投与前及び TOC の両時点で培養結果が得られた被験者.	mITT 集団のうち，重大な治験実施計画書違反がなく，培養によりグラム陰性菌の診断が確認された全ての被験者.

解析対象集団	CREDIBLE-CR 試験	APEKS-cUTI 試験	APEKS-NP 試験
カルバペネム耐性微生物学的評価可能 (CR-ME) 集団	CR Micro-ITT 集団のうち，治験実施計画書に定められた重要な要素を遵守し，重大な治験実施計画書違反のなかった全ての被験者．選択基準を以下に示す： • 治療が無効でなく，5 日間以上の治験薬点滴静注が行われた被験者． • TOC 評価を受けた被験者． • 選択/除外基準に関して，重大な治験実施計画書違反がなかった被験者． • グラム陰性菌に有効な併用抗菌薬を含めて，併用療法についての制限に違反がなかった被験者．	―	―

GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準；CFU = コロニー形成単位；CR = カルバペネム耐性；cUTI = 複雑性尿路感染症；EOT = 投与終了時 (来院)；ITT = Intent-to-treat (集団)；ME = 微生物学的評価可能 (集団)；Micro ITT = 微生物学的 Intent-to-treat 集団；TOC = 治癒判定時 (来院)

2.7.3.1.5.2 CREDIBLE-CR 試験における有効性評価項目

主要有効性評価項目は，CR Micro-ITT 集団を対象とした，HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis 被験者における TOC 時の被験者ごとの臨床効果 (表 2.7.3-4 参照), 及び cUTI 被験者における TOC 時の被験者ごとの (グラム陰性菌に対する) 細菌学的効果 (表 2.7.3-5 参照) であった．cUTI 被験者における細菌学的効果の菌消失基準は，欧州医薬品庁/医薬品委員会 (EMA/CHMP) 細菌感染症治療薬の評価に関するガイドライン補遺 [1] に従い，登録時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^3 CFU/mL 未満に減少した場合，と定義した．また，本ガイドライン補遺に従い，本治験では推測検定 (inferential testing) は計画せず，治験の解析は，有効率の記述統計量及び 95%信頼区間 (CI) を用いて実施した．

FU における臨床効果及び細菌学的効果の詳細を, それぞれ表 2.7.3-6 及び表 2.7.3-7 に示す．TOC 時点で治癒しなかった被験者については，効果判定のカテゴリーが治験実施計画書で定義されていなかったため，治癒しなかったこれらの被験者を計上するために，統計解析計画書において臨床効果に「無効」，細菌学的効果に「不変」のカテゴリーを追加した．

主要評価項目以外の，EOT，TOC，及び FU 時点における被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果は，副次評価項目として解析した．同様に，EOT，TOC，及び FU 時点における原因菌ごとの臨床効果及び細菌学的効果，ベースラインの血液培養でカルバペネム耐性グラム陰性菌が原因菌として確認された被験者における細菌学的効果 (感染症の一次診断を問わない),「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント，並びに臨床的効果と細菌学的効果の複合エンドポイントも副次評価項目として解析した. さらに, EOT, TOC, FU 時点における SOFA スコアも，全ての被験者群における副次評価項目として解析した．HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の被験者集団における全死因死亡率も副次評価項目として解析した (統計解析計画書において，cUTI 被験者の全死因死亡率の要約も追加した)．HAP/VAP/HCAP 被験者集団のみ，EOT，TOC，及び FU 時点における CPIS を副次評価項目として解析した．

2.7.3.1.5.3 APEKS-cUTI 試験における有効性評価項目

APEKS-cUTI 試験における事前に計画された統計解析の目的は，TOC 時の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントを主要評価項目として IPM/CS に対するセフィデロコルの非劣性を検証することであった．本治験の当初のデザインでは，非劣性マージンは 20%であった．米国食品医薬品局 (FDA) と協議後，最初に定めた 20%の非劣性マージンに加えて，15%のマージンにおける非劣性も検証することとした．この時の検定の多重性は固定順序法を用いて調整した．

本試験の主要有効性評価項目は，Micro-ITT 集団における TOC 時の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントであった．臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントは, 被験者ごとの細菌学的効果と臨床効果の複合的な評価に基づき判定した (表 2.7.3-3 参照). TOC 時の臨床効果の有効 (臨床的治癒) とは, 登録時に認められた cUTI の自覚症状が消失又は改善し, 新たな自覚症状が認められない場合と定義した (表 2.7.3-4 参照). 細菌学的効果の菌消失とは，登録時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^4 CFU/mL 未満に減少した場合と定義した (表

2.7.3-5 参照). さらに，より厳密な EU の細菌学的効果の菌消失基準 (ベースライン時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^3 CFU/mL 未満に減少した場合)[1] を用いて事後解析を実施した.

副次有効性評価項目は，EA，EOT，及び FU 時における臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント，並びに EA，EOT，TOC，及び FU における原因菌/被験者ごとの細菌学的効果及び臨床効果であった (定義は表 2.7.3-4～表 2.7.3-7 参照).

表 2.7.3-3 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験

EA，EOT 及び TOC 時：

被験者ごとの細菌学的効果	臨床効果	複合評価
消失	有効	有効
消失	無効	無効
消失	判定不能	判定不能
無効	有効	無効
無効	無効	無効
無効	判定不能	無効
判定不能	有効	判定不能
判定不能	無効	無効
判定不能	判定不能	判定不能

FU 時：

被験者ごとの細菌学的効果	臨床効果	複合評価
消失持続	効果持続	有効
消失持続	無効	無効
消失持続	再発	無効
消失持続	判定不能	判定不能
無効	効果持続	無効
無効	無効	無効
無効	再発	無効
無効	判定不能	無効
判定不能	効果持続	判定不能
判定不能	無効	無効
判定不能	再発	無効
判定不能	判定不能	判定不能

2.7.3.1.5.4 APEKS-NP 試験における有効性評価項目

APEKS-NP 試験において事前に計画された統計解析の目的は，メロペネムに対するセフィデロコルの非劣性を検証することであった. 主要有効性評価項目は，mITT 集団における Day 14 の全死因死亡率であり，この評価項目に関して，セフィデロコルがメロペネムに比べて 12.5%超の劣性を示すという可能性を否定することを仮説として，非劣性マージンを 12.5%とした.

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

各時点における被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果は，副次評価項目とした (定義は表 2.7.3-4～表 2.7.3-7 参照). 同様に，各時点における原因菌ごとの臨床効果及び細菌学的効果，

Day 28，EOS 時点までの全死因死亡率も，副次評価項目とした．SOFA スコア及び CPIS パラメータのベースライン及び各時点の値並びにベースラインからの変化量も副次評価項目とした．

表 2.7.3-4 EA 時点，EOT 時，及び TOC 時における臨床効果の定義：CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験

効果の評価	CREDIBLE-CR 試験			APEKS-cUTI 試験	APEKS-NP 試験
	HAP/VAP/HCAP	cUTI	BSI/sepsis		
有効 (clinical cure)	ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状が消失又は大幅に改善され (SOFA スコア及び CPIS パラメータの低下を含む)，かつ胸部 X 線検査異常が改善又は進行がみられず，現感染症の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合.	ベースライン時に認められた cUTI の徴候/症状が消失又は大幅に改善され，あるいは尿路感染症発症前の状態 (判明している場合) に戻り，現感染症の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合.	ベースライン時に認められた徴候/症状が消失又は大幅に改善され (SOFA スコアの低下を含む)，BSI/sepsis の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合．菌血症の被験者は，グラム陰性菌による菌血症が消失していること.	ベースラインで認められた cUTI 症状が消失又は改善した場合，あるいは尿路感染症発症前の状態 (判明している場合) に戻った場合.	EA 又は EOT 時点で，現在の感染症治療に追加の抗菌薬療法を必要としない及び TOC 時点で，現在の感染症治療に抗菌薬療法を全く必要としないなど，SOFA スコア及び CPIS パラメータの低下，胸部 X 線検査異常の改善又は無増悪を含めた，ベースライン時の肺炎の徴候及び症状の消失又は大幅な改善となった場合.
無効 (clinical failure)	治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状が持続又は悪化した場合，肺炎の徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな肺炎の徴候/症状が発現した場合，胸部 X 線検査異常が進行した場合，あるいは肺炎により死亡した場合.	治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた cUTI の徴候/症状が持続又は悪化した場合，cUTI の徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな cUTI の徴候/症状が発現した場合，あるいは cUTI により死亡した場合.	治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた徴候/症状が持続又は悪化した場合，徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな徴候/症状が発現した場合，あるいは BSI/sepsis により死亡した場合.	治療に不応であり，ベースラインで認められた cUTI 症状が継続して認められた，あるいは EA 時点，EOT 時，TOC 時又はそれより前に，症状・所見の再燃が認められた場合.	明白な治療効果がない，ベースライン時の肺炎の徴候及び/又は症状の持続又は悪化，肺炎の徴候及び/又は症状の再発，試験治療以外又はこれに追加した抗菌薬療法が必要な新たな肺炎の徴候及び/又は症状の発現，胸部 X 線検査異常の進行，あるいは肺炎による死亡の場合.
判定不能 (indeterminate)	追跡不可能のため臨床効果判定ができない場合.	追跡不可能のため臨床効果判定ができない場合.	追跡不可能のため臨床効果判定ができない場合.	追跡不可能のため臨床効果判定ができない場合.	追跡不可能のため臨床効果判定ができない場合.

BSI = 血流感染症；CPIS = 臨床肺感染スコア；cUTI = 複雑性尿路感染症；HAP = 院内肺炎；HCAP = 医療ケア関連肺炎；SOFA = Sequential Organ Failure Assessment；VAP = 人工呼吸器関連肺炎

表 2.7.3-5 EA 時点，EOT 時，及び TOC 時における細菌学的効果の定義：CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験

効果の評価	CREDIBLE-CR 試験			APEKS-cUTI 試験	APEKS-NP 試験
	HAP/VAP/HCAP	cUTI	BSI/sepsis		
消失 (eradication)	適切な臨床検体から，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が消失した場合．又は，適切な臨床検体培養が得られなかったが，臨床効果が認められた場合．	尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であったグラム陰性原因菌が 10^3 CFU/mL 未満に減少した場合．	血液培養及び/又はその他の一次感染源 (該当する場合) から，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が消失した場合．BSI/sepsis の場合，適切な臨床検体培養が得られなかったが，臨床効果が認められた場合．	尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった菌量が 10^4 CFU/mL 未満に減少した場合． (被験者ごとの評価) ベースラインで認められた全てのグラム陰性菌が消失した場合．	適切な臨床検体に，ベースライン時に認められた病原性グラム陰性菌が存在しない場合．又は，適切な臨床培養のための検体が得られなかったが，良好な臨床効果が得られた場合．
不変 (persistence)	適切な臨床検体に，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が引き続き存在していた場合．	尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であったグラム陰性原因菌が 10^3 CFU/mL 以上であった場合．	血液培養及び/又はその他の一次感染源において，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が引き続き存在していた場合．	尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった菌量が 10^4 CFU/mL 以上であった場合． (被験者ごとの評価：無効) ベースラインで認められたいずれかのグラム陰性菌が残存していた場合．	適切な臨床検体に，ベースライン時に認められた病原性グラム陰性菌が継続して存在していた場合．EOT 又は TOC 時の残存は繰り越すこととした．
判定不能 (indeterminate)	適切な臨床検体培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合．	尿培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合．	適切な培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合．	尿培養結果未入手又は尿培養が判定不可能． (被験者ごとの評価) 上記判定以外．	適切な臨床検体から培養が得られなかった，又は，現在の感染症治療のために追加の抗菌薬療法を実施した場合．

BSI = 血流感染症；CFU = コロニー形成単位；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

表 2.7.3-6 FU 時点における臨床効果の定義：CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験

効果の評価	CREDIBLE-CR 試験			APEKS-cUTI 試験	APEKS-NP 試験
	HAP/VAP/HCAP	cUTI	BSI/sepsis		
効果持続 (sustained clinical cure)	TOC 時点で有効と判定された被験者において，ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状の消失又は大幅な改善が持続し，肺炎治療のための抗菌薬療法が不要となった場合.	TOC 時点で有効と判定された被験者において，ベースライン時に認められた cUTI の徴候/症状の消失又は改善が持続した場合，あるいは尿路感染症発症前の状態 (判明している場合) に戻った場合.	TOC 時点で有効と判定された被験者において，ベースライン時に認められた徴候/症状の消失又は大幅な改善が持続し (SOFA スコアの低下を含む)，BSI/sepsis の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合.	治験薬最終投与以降，治療前に認められたすべての cUTI 症状の再燃が認められなかった場合.	TOC 時に有効と評価された被験者で，ベースライン時に認められた肺炎の徴候及び症状の消失又は大幅な改善が持続し，感染症治療に抗菌薬療法を全く必要としない場合.
再発 (relapse)	TOC 時点で有効と判定された被験者において，肺炎の徴候/症状の再発，新たな肺炎徴候/症状の発現，胸部 X 線検査における新たな肺炎のエビデンス，又は肺炎による死亡が認められた場合.	TOC 時点で有効と判定された被験者において，cUTI の徴候/症状の再発，又は新たな cUTI の徴候/症状の発現が認められた場合.	TOC 時点で有効と判定された被験者において，BSI/sepsis の徴候/症状の再発，新たな BSI/sepsis の徴候/症状の発現，又は BSI/sepsis による死亡が認められた場合.	TOC 時には消失していた cUTI 症状の再燃が認められた場合.	TOC 時に有効と評価された被験者で，肺炎の徴候及び/又は症状が再発した，新たな肺炎の徴候又は症状が発現した，あるいは胸部 X 線検査で新たな肺炎の証拠が認められた場合.
判定不能 (indeterminate)	追跡不可能のため臨床効果持続判定ができない場合，又は現感染症のためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合.	追跡不可能のため臨床効果持続判定ができない場合，又は現感染症のためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合.	追跡不可能のため臨床効果持続判定ができない場合，又は現感染症のためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合.	臨床効果判定ができず追跡が不可能の場合.	追跡調査不能となり，臨床的効果持続/再発の判定ができない，又は現在の感染症治療のために追加の抗菌薬療法を受けた場合.
無効 (clinical failure)	TOC 時点で無効であった被験者の判定が，引き続き無効 (EA 時点，EOT 時，及び TOC 時の定義と同じ) であった場合.	TOC 時点で無効であった被験者の判定が，引き続き無効 (EA 時点，EOT 時，及び TOC 時の定義と同じ) であった場合.	TOC 時点で無効であった被験者の判定が，引き続き無効 (EA 時点，EOT 時，及び TOC 時の定義と同じ) であった場合.	TOC 時に認められた症状・所見が継続して認められた場合.	TOC 時点で無効であった被験者の判定が，引き続き無効 (EA 時点，EOT 時，及び TOC 時の定義と同じ) であった場合.

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；SOFA = Sequential Organ Failure Assessment；TOC = 治癒判定時 (来院)；VAP = 人工呼吸器関連肺炎

表 2.7.3-7 FU 時点における細菌学的効果の定義：CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験

効果の評価	CREDIBLE-CR 試験			APEKS-cUTI 試験	APEKS-NP 試験
	HAP/VAP/HCAP	cUTI	BSI/sepsis		
消失持続 (sustained eradication)	TOC 後に，適切な臨床検体から，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が消失した場合．又は，適切な臨床検体培養が得られなかったが，TOC 後に臨床効果が認められた場合.	TOC 時に消失が確認された後にいずれかの時点で実施された尿培養，及び FU 時点の尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった尿病原菌が，依然として 10^3 CFU/mL 未満であった場合.	TOC 後に，血液培養又はその他の一次感染源 (該当する場合) において，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が検出されなかった場合．又は，適切な臨床検体培養が得られなかったが，TOC 後に臨床効果が認められた場合.	治験薬最終投与後 14～28 日に得られた尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった菌量が 10^4 CFU/mL 未満に減少した場合. (被験者ごとの評価) ベースラインで認められた全てのグラム陰性菌の消失が TOC 時から持続していた場合.	TOC 以降，適切な臨床検体に，ベースライン時に認められた病原性グラム陰性菌が存在しない場合．又は，TOC 以降，適切な臨床培養のための検体が得られなかったが，良好な臨床効果が得られた場合.
再発 (recurrence)	TOC 時に消失と判定された後に得られた適切な臨床検体培養から，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が再び検出された場合.	TOC 時に消失が確認された後に FU 時点までのいずれかの時点で実施された尿培養の結果，ベースライン時の尿路病原菌が，10^3 CFU/mL 以上であった場合.	TOC 時に消失と判定された後に得られた血液培養又はその他の一次感染源において，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が再び検出された場合.	TOC 時に消失と判定された後に得られた尿培養の結果，ベースライン時に認められた原因菌が 10^4 CFU/mL 以上認められた場合.	TOC 時の培養が陰性で，TOC 後に採取した適切な臨床検体にベースライン時に認められた病原性グラム陰性菌が再出現した場合.
判定不能 (indeterminate)	適切な臨床検体培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合.	尿培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合.	培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合.	治験薬最終投与後 14～28 日の尿培養結果未入手又は尿培養が判定不可能. (被験者ごとの評価) 消失持続又は無効以外.	適切な臨床検体から培養が得られなかった，又は，現在の感染症治療のために追加の抗菌薬療法を実施した場合.

効果の評価	CREDIBLE-CR 試験			APEKS-cUTI 試験	APEKS-NP 試験
	HAP/VAP/HCAP	cUTI	BSI/sepsis		
不変 (persistence)	適切な臨床検体に，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が引き続き存在していた場合.	尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であったグラム陰性原因菌が 10^3 CFU/mL 以上であった場合.	血液培養及び/又はその他の一次感染源において，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が引き続き存在していた場合.	治験薬投与完了後に得られた尿培養の結果，原因菌が 10^4 CFU/mL 以上であった場合，あるいは TOC 時に残存していた原因菌が継続して認められた場合. (被験者ごとの評価：無効) ベースラインで認められたいずれかのグラム陰性菌が残存又は再発した場合.	適切な臨床検体に，ベースライン時に認められた病原性グラム陰性菌が継続して存在していた場合.

BSI = 血流感染症；CFU = コロニー形成単位；cUTI = 複雑性尿路感染症；FU = 後観察時点 (来院)；HAP = 院内肺炎；HCAP = 医療ケア関連肺炎；TOC = 治癒判定時 (来院)；VAP = 人工呼吸器関連肺炎

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 CREDIBLE-CR 試験

本治験では 152 例がセフィデロコル群と BAT 群に 2：1 の比で無作為割付され，150 例 (セフィデロコル群 101 例，BAT 群 49 例) が治験薬の投与を受けた．BAT 群の 2 例が未投与であった．ITT 集団は，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 150 例全例であり，Micro-ITT 集団は 130 例 (セフィデロコル群 86 例，BAT 群 44 例)，有効性の主要解析対象集団である CR Micro-ITT 集団は 118 例 (セフィデロコル群 80 例，BAT 群 38 例)，CR-ME 集団は 80 例 (セフィデロコル群 57 例，BAT 群 23 例) であった．

2.7.3.2.1.1 TOC 時の被験者ごとの臨床効果及び細菌学的効果

主要解析対象集団である CR Micro-ITT 集団における TOC 時の被験者ごと及び感染部位ごと (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，cUTI，HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，及び全体) の臨床効果を表 2.7.3-8 に，細菌学的効果を表 2.7.3-9 に示す．

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

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

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

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

表 2.7.3-8 被験者ごとの臨床効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
HAP/VAP/HCAP	**N' = 40**		**N' = 19**	
End of Treatment				
Clinical cure	24 (60.0)	(43.3, 75.1)	12 (63.2)	(38.4, 83.7)
Clinical failure	13 (32.5)		7 (36.8)	
Indeterminate	3 (7.5)		0	
Test of Cure				
Clinical cure	20 (50.0)	(33.8, 66.2)	10 (52.6)	(28.9, 75.6)
Clinical failure	16 (40.0)		6 (31.6)	
Indeterminate	4 (10.0)		3 (15.8)	

Infection Site Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
Follow-up				
Sustained clinical cure	20 (50.0)	(33.8, 66.2)	6 (31.6)	(12.6, 56.6)
Relapse	0		3 (15.8)	
Clinical failure	16 (40.0)		6 (31.6)	
Indeterminate	4 (10.0)		4 (21.1)	
BSI/sepsis	**N' = 23**		**N' = 14**	
End of Treatment				
Clinical cure	16 (69.6)	(47.1, 86.8)	7 (50.0)	(23.0, 77.0)
Clinical failure	6 (26.1)		7 (50.0)	
Indeterminate	1 (4.3)		0	
Test of Cure				
Clinical cure	10 (43.5)	(23.2, 65.5)	6 (42.9)	(17.7, 71.1)
Clinical failure	9 (39.1)		7 (50.0)	
Indeterminate	4 (17.4)		1 (7.1)	
Follow-up				
Sustained clinical cure	9 (39.1)	(19.7, 61.5)	4 (28.6)	(8.4, 58.1)
Relapse	1 (4.3)		1 (7.1)	
Clinical failure	9 (39.1)		7 (50.0)	
Indeterminate	4 (17.4)		2 (14.3)	
cUTI	**N' = 17**		**N' = 5**	
End of Treatment				
Clinical cure	13 (76.5)	(50.1, 93.2)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)
Clinical failure	1 (5.9)		1 (20.0)	
Indeterminate	3 (17.6)		1 (20.0)	
Test of Cure				
Clinical cure	12 (70.6)	(44.0, 89.7)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)
Clinical failure	2 (11.8)		1 (20.0)	
Indeterminate	3 (17.6)		1 (20.0)	
Follow-up				
Sustained clinical cure	9 (52.9)	(27.8, 77.0)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)
Relapse	1 (5.9)		0	
Clinical failure	2 (11.8)		1 (20.0)	
Indeterminate	5 (29.4)		1 (20.0)	
HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis	**N' = 63**		**N' = 33**	
End of Treatment				
Clinical cure	40 (63.5)	(50.4, 75.3)	19 (57.6)	(39.2, 74.5)
Clinical failure	19 (30.2)		14 (42.4)	
Indeterminate	4 (6.3)		0	
Test of Cure				
Clinical cure	30 (47.6)	(34.9, 60.6)	16 (48.5)	(30.8, 66.5)
Clinical failure	25 (39.7)		13 (39.4)	
Indeterminate	8 (12.7)		4 (12.1)	
Follow-up				
Sustained clinical cure	29 (46.0)	(33.4, 59.1)	10 (30.3)	(15.6, 48.7)
Relapse	1 (1.6)		4 (12.1)	
Clinical failure	25 (39.7)		13 (39.4)	
Indeterminate	8 (12.7)		6 (18.2)	
All Infection Sites Combined	**N' = 80**		**N' = 38**	
End of Treatment				
Clinical cure	53 (66.3)	(54.8, 76.4)	22 (57.9)	(40.8, 73.7)
Clinical failure	20 (25.0)		15 (39.5)	
Indeterminate	7 (8.8)		1 (2.6)	
Test of Cure				
Clinical cure	42 (52.5)	(41.0, 63.8)	19 (50.0)	(33.4, 66.6)
Clinical failure	27 (33.8)		14 (36.8)	
Indeterminate	11 (13.8)		5 (13.2)	
Follow-up				
Sustained clinical cure	38 (47.5)	(36.2, 59.0)	13 (34.2)	(19.6, 51.4)
Relapse	2 (2.5)		4 (10.5)	
Clinical failure	27 (33.8)		14 (36.8)	
Indeterminate	13 (16.3)		7 (18.4)	

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract

infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia
Percentage was calculated using N' as the denominator where N' is the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.
出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.1.1.1

表 2.7.3-9 被験者ごとの細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
HAP/VAP/HCAP	**N' = 40**		**N' = 19**	
End of Treatment				
Eradication	12 (30.0)	(16.6, 46.5)	5 (26.3)	(9.1, 51.2)
Persistence	15 (37.5)		9 (47.4)	
Indeterminate	13 (32.5)		5 (26.3)	
Test of Cure				
Eradication	9 (22.5)	(10.8, 38.5)	4 (21.1)	(6.1, 45.6)
Persistence	8 (20.0)		7 (36.8)	
Indeterminate	23 (57.5)		8 (42.1)	
Follow-up				
Sustained eradication	8 (20.0)	(9.1, 35.6)	3 (15.8)	(3.4, 39.6)
Recurrence	0		1 (5.3)	
Persistence	8 (20.0)		7 (36.8)	
Indeterminate	24 (60.0)		8 (42.1)	
BSI/sepsis	**N' = 23**		**N' = 14**	
End of Treatment				
Eradication	14 (60.9)	(38.5, 80.3)	4 (28.6)	(8.4, 58.1)
Persistence	1 (4.3)		1 (7.1)	
Indeterminate	8 (34.8)		9 (64.3)	
Test of Cure				
Eradication	7 (30.4)	(13.2, 52.9)	4 (28.6)	(8.4, 58.1)
Persistence	3 (13.0)		2 (14.3)	
Indeterminate	13 (56.5)		8 (57.1)	
Follow-up				
Sustained eradication	6 (26.1)	(10.2, 48.4)	3 (21.4)	(4.7, 50.8)
Recurrence	0		0	
Persistence	3 (13.0)		2 (14.3)	
Indeterminate	14 (60.9)		9 (64.3)	
cUTI [a]	**N' = 17**		**N' = 5**	
End of Treatment				
Eradication	12 (70.6)	(44.0, 89.7)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Persistence	0		0	
Indeterminate	5 (29.4)		4 (80.0)	
Test of Cure				
Eradication	9 (52.9)	(27.8, 77.0)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Persistence	5 (29.4)		1 (20.0)	
Indeterminate	3 (17.6)		3 (60.0)	
Follow-up				
Sustained eradication	7 (41.2)	(18.4, 67.1)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Recurrence	0		0	
Persistence	5 (29.4)		1 (20.0)	
Indeterminate	5 (29.4)		3 (60.0)	
HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis	**N' = 63**		**N' = 33**	
End of Treatment				
Eradication	26 (41.3)	(29.0, 54.4)	9 (27.3)	(13.3, 45.5)
Persistence	16 (25.4)		10 (30.3)	
Indeterminate	21 (33.3)		14 (42.4)	
Test of Cure				
Eradication	16 (25.4)	(15.3, 37.9)	8 (24.2)	(11.1, 42.3)
Persistence	11 (17.5)		9 (27.3)	
Indeterminate	36 (57.1)		16 (48.5)	
Follow-up				
Sustained eradication	14 (22.2)	(12.7, 34.5)	6 (18.2)	(7.0, 35.5)

Infection Site Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
Recurrence	0		1 (3.0)	
Persistence	11 (17.5)		9 (27.3)	
Indeterminate	38 (60.3)		17 (51.5)	
All Infection Sites Combined	**N' = 80**		**N' = 38**	
End of Treatment				
Eradication	38 (47.5)	(36.2, 59.0)	10 (26.3)	(13.4, 43.1)
Persistence	16 (20.0)		10 (26.3)	
Indeterminate	26 (32.5)		18 (47.4)	
Test of Cure				
Eradication	25 (31.3)	(21.3, 42.6)	9 (23.7)	(11.4, 40.2)
Persistence	16 (20.0)		10 (26.3)	
Indeterminate	39 (48.8)		19 (50.0)	
Follow-up				
Sustained eradication	21 (26.3)	(17.0, 37.3)	7 (18.4)	(7.7, 34.3)
Recurrence	0		1 (2.6)	
Persistence	16 (20.0)		10 (26.3)	
Indeterminate	43 (53.8)		20 (52.6)	

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

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' is the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

a Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at ≥ 10^5 CFU/mL are reduced to < 10^3 CFU/mL.

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.2.1.1

2.7.3.2.1.2 EOT 時及び FU 時点の被験者ごとの臨床効果

CR Micro-ITT 集団における EOT 時及び FU 時点の被験者ごと及び感染部位ごとの臨床効果を表 2.7.3-8 に示す.

CR Micro-ITT 集団の HAP/VAP/HCAP 被験者では，EOT 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 60.0% (24/40 例)，BAT 群で 63.2% (12/19 例)，FU 時の臨床効果の効果持続率はセフィデロコル群で 50.0% (20/40 例)，BAT 群で 31.6% (6/19 例)であった.

BSI/sepsis 被験者では，EOT 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 69.6% (16/23 例), BAT 群で 50.0% (7/14 例), FU 時の臨床効果の効果持続率はセフィデロコル群で 39.1% (9/23 例), BAT 群で 28.6% (4/14 例) であった.

cUTI 被験者では，EOT 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 76.5% (13/17 例)，BAT 群で 60.0% (3/5 例)，FU 時の臨床効果の効果持続率はセフィデロコル群で 52.9% (9/17 例)，BAT 群で 60.0% (3/5 例) であった.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，EOT 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 66.3% (53/80 例)，BAT 群で 57.9% (22/38 例)，FU 時の臨床効果の効果持続率はセフィデロコル群で 47.5% (38/80 例)，BAT 群で 34.2% (13/38 例)であった.

FU 時の効果持続率は，HAP/VAP/HCAP 被験者及び BSI/sepsis 被験者では，BAT 群と比較してセフィデロコル群で高かった.

2.7.3.2.1.3 EOT 時及び FU 時点の被験者ごとの細菌学的効果

CR Micro-ITT 集団における EOT 時及び FU 時点の被験者ごと及び感染部位ごとの細菌学的効

果を表 2.7.3-9 に示す.

CR Micro-ITT 集団の HAP/VAP/HCAP 被験者では，EOT 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 30.0% (12/40 例)，BAT 群で 26.3% (5/19 例)，FU 時点の菌消失持続率はセフィデロコル群で 20.0% (8/40 例)，BAT 群で 15.8% (3/19 例) であった.

BSI/sepsis 被験者では, EOT 時の細菌学的効果の菌消失率は, セフィデロコル群で 60.9% (14/23 例)，BAT 群で 28.6% (4/14 例)，FU 時点の菌消失持続率はセフィデロコル群で 26.1% (6/23 例)，BAT 群で 21.4% (3/14 例)であった.

cUTI 被験者では, EOT 時の細菌学的効果の菌消失率は, セフィデロコル群で 70.6% (12/17 例)，BAT 群で 20.0% (1/5 例)，FU 時点の菌消失持続率は，セフィデロコル群で 41.2% (7/17 例)，BAT 群で 20.0% (1/5 例)であった.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，EOT 時の細菌学的効果の菌消失率はセフィデロコル群で 47.5% (38/80 例)，BAT 群で 26.3% (10/38 例)，FU 時の菌消失持続率はセフィデロコル群で 26.3% (21/80 例)，BAT 群で 18.4% (7/38 例)であった.

FU 時の菌消失持続率は，HAP/VAP/HCAP 被験者及び BSI/sepsis 被験者では，両群で同程度であったが，cUTI 被験者では BAT 群よりもセフィデロコル群で高かった.

2.7.3.2.1.4 原因菌ごとの臨床効果

CR Micro-ITT 集団におけるベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌 (2 例以上で認められた原因菌) ごとの臨床効果を表 2.7.3-10 に，すべてのベースライン時の原因菌ごとの臨床効果を表 2.7.3-67 に示す.

高頻度で分離されたカルバペネム耐性の原因菌は，*Acinetobacter baumannii*，*Klebsiella pneumonia*，*Pseudomonas aeruginosa*，及び *Stenotrophomonas maltophilia* であった．*S. maltophilia* はセフィデロコル群の 5 例から分離されたが，BAT 群では投与前に *S. maltophilia* が分離された被験者はいなかったため，この原因菌については両群における比較評価を行うことができなかった．これら 4 種以外の原因菌の分離頻度も低く，両群における結果の比較解釈は困難であった.

TOC 時の感染部位全体での臨床効果の有効率は, *A. baumannii* [セフィデロコル群 43.2% (16/37 例), BAT 群 52.9% (9/17 例)] 及び *P. aeruginosa* [セフィデロコル群 58.3% (7/12 例), BAT 群 50.0% (5/10 例)] に対してはセフィデロコル群と BAT 群で同程度であったが, *K. pneumoniae* [セフィデロコル群 66.7% (18/27 例)，BAT 群 50.0% (6/12 例)] に対する有効率は BAT 群よりもセフィデロコル群で高かった．一方，FU 時点での効果持続率は，*A. baumannii* [セフィデロコル群 43.2% (16/37 例)，BAT 群 35.3% (6/17 例)] では大きな差はなかったが，*P. aeruginosa* [セフィデロコル群 50.0% (6/12 例)，BAT 群 30.0% (3/10 例)]，*K. pneumoniae* [セフィデロコル群 55.6% (15/27 例)，BAT 群 41.7% (5/12 例)] のいずれも，BAT 群よりもセフィデロコル群で高かった.

前述のように，*S. maltophilia* が分離された被験者は，セフィデロコル群 5 例，BAT 群 0 例であった．ベースライン時に *S. maltophilia* が認められた 5 例中 3 例で，TOC 時の臨床効果は無効，残りの 2 例は判定不能であった．5 例とも治験期間中人工呼吸器及び気管内チューブを装着しており，*S. maltophilia* が検体より同定された．いずれの被験者においても，*S. maltophilia* に

対するセフィデロコルの MIC は EOT 時及び TOC 時も含めて最高値でも 0.25 μg/mL であったことから，*S. maltophilia* はセフィデロコルに対する感受性を有することが示唆された.

E.coli 感染被験者は，セフィデロコル群 2 例及び BAT 群 1 例であった．このうち，セフィデロコル群の 1 例は TOC 時点で臨床効果が有効であったが, セフィデロコル群のもう 1 例と BAT 群の 1 例の *E. coli* 感染被験者は臨床効果が無効であった.

Acinetobacter nosocomialis 感染被験者は，セフィデロコル群 2 例，BAT 群 0 例であった．これら 2 例の *A. nosocomialis* 感染被験者では，治験期間中に臨床効果の有効は認められなかった.

Enterobacter cloacae 感染被験者は，セフィデロコル群 2 例，BAT 群 0 例であった．これら 2 例中 1 例の *E. cloacae* 感染被験者は TOC 時点で臨床効果が有効であったが，もう 1 例は無効であった.

表 2.7.3-10 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌 (2 例以上で認められた原因菌) ごとの臨床効果： CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
All Infection Sites Combined		
Acinetobacter baumannii	**N' = 37**	**N' = 17**
End of Treatment		
Clinical Cure	23 (62.2)	10 (58.8)
Clinical Failure	11 (29.7)	7 (41.2)
Indeterminate	3 (8.1)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	16 (43.2)	9 (52.9)
Clinical Failure	17 (45.9)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (10.8)	2 (11.8)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	16 (43.2)	6 (35.3)
Relapse	0	3 (17.6)
Clinical Failure	17 (45.9)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (10.8)	2 (11.8)
Klebsiella pneumoniae	**N' = 27**	**N' = 12**
End of Treatment		
Clinical Cure	21 (77.8)	7 (58.3)
Clinical Failure	4 (14.8)	4 (33.3)
Indeterminate	2 (7.4)	1 (8.3)
Test of Cure		
Clinical Cure	18 (66.7)	6 (50.0)
Clinical Failure	5 (18.5)	4 (33.3)
Indeterminate	4 (14.8)	2 (16.7)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	15 (55.6)	5 (41.7)
Relapse	2 (7.4)	0
Clinical Failure	5 (18.5)	4 (33.3)
Indeterminate	5 (18.5)	3 (25.0)
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 12**	**N' = 10**
End of Treatment		
Clinical Cure	7 (58.3)	6 (60.0)
Clinical Failure	3 (25.0)	4 (40.0)
Indeterminate	2 (16.7)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	7 (58.3)	5 (50.0)
Clinical Failure	3 (25.0)	4 (40.0)
Indeterminate	2 (16.7)	1 (10.0)

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	6 (50.0)	3 (30.0)
Relapse	0	1 (10.0)
Clinical Failure	3 (25.0)	4 (40.0)
Indeterminate	3 (25.0)	2 (20.0)
Stenotrophomonas maltophilia	**N' = 5**	**N' = 0**
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (20.0)	---
Clinical Failure	4 (80.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Escherichia coli	**N' = 2**	**N' = 1**
End of Treatment		
Clinical Cure	2 (100.0)	0
Clinical Failure	0	1 (100.0)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	1 (50.0)	0
Clinical Failure	1 (50.0)	1 (100.0)
Indeterminate	0	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	0
Relapse	0	0
Clinical Failure	1 (50.0)	1 (100.0)
Indeterminate	0	0
Acinetobacter nosocomialis	**N' = 2**	**N' = 0**
End of Treatment		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	2 (100.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Enterobacter cloacae	**N' = 2**	**N' = 0**
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (50.0)	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	1 (50.0)	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
HAP/VAP/HCAP		
Acinetobacter baumannii	**N' = 26**	**N' = 10**
End of Treatment		
Clinical Cure	16 (61.5)	7 (70.0)
Clinical Failure	7 (26.9)	3 (30.0)
Indeterminate	3 (11.5)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	13 (50.0)	6 (60.0)
Clinical Failure	11 (42.3)	2 (20.0)
Indeterminate	2 (7.7)	2 (20.0)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	13 (50.0)	4 (40.0)
Relapse	0	2 (20.0)
Clinical Failure	11 (42.3)	2 (20.0)
Indeterminate	2 (7.7)	2 (20.0)
Klebsiella pneumoniae	**N' = 6**	**N' = 5**
End of Treatment		
Clinical Cure	5 (83.3)	2 (40.0)
Clinical Failure	1 (16.7)	3 (60.0)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	4 (66.7)	2 (40.0)
Clinical Failure	2 (33.3)	3 (60.0)
Indeterminate	0	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	4 (66.7)	2 (40.0)
Relapse	0	0
Clinical Failure	2 (33.3)	3 (60.0)
Indeterminate	0	0
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 6**	**N' = 5**
End of Treatment		
Clinical Cure	3 (50.0)	4 (80.0)
Clinical Failure	3 (50.0)	1 (20.0)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	3 (50.0)	3 (60.0)
Clinical Failure	2 (33.3)	1 (20.0)
Indeterminate	1 (16.7)	1 (20.0)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	3 (50.0)	1 (20.0)
Relapse	0	1 (20.0)
Clinical Failure	2 (33.3)	1 (20.0)
Indeterminate	1 (16.7)	2 (40.0)
Stenotrophomonas maltophilia	**N' = 5**	**N' = 0**
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (20.0)	---
Clinical Failure	4 (80.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Acinetobacter nosocomialis	**N' = 2**	**N' = 0**
End of Treatment		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	2 (100.0)	---

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Enterobacter cloacae	**N' = 2**	**N' = 0**
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (50.0)	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	1 (50.0)	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
BSI/sepsis		
Acinetobacter baumannii	**N' = 10**	**N' = 7**
End of Treatment		
Clinical Cure	7 (70.0)	3 (42.9)
Clinical Failure	3 (30.0)	4 (57.1)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	3 (30.0)	3 (42.9)
Clinical Failure	5 (50.0)	4 (57.1)
Indeterminate	2 (20.0)	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	3 (30.0)	2 (28.6)
Relapse	0	1 (14.3)
Clinical Failure	5 (50.0)	4 (57.1)
Indeterminate	2 (20.0)	0
Klebsiella pneumoniae	**N' = 10**	**N' = 4**
End of Treatment		
Clinical Cure	6 (60.0)	3 (75.0)
Clinical Failure	3 (30.0)	1 (25.0)
Indeterminate	1 (10.0)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	5 (50.0)	2 (50.0)
Clinical Failure	3 (30.0)	1 (25.0)
Indeterminate	2 (20.0)	1 (25.0)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	4 (40.0)	1 (25.0)
Relapse	1 (10.0)	0
Clinical Failure	3 (30.0)	1 (25.0)
Indeterminate	2 (20.0)	2 (50.0)
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 2**	**N' = 3**
End of Treatment		
Clinical Cure	2 (100.0)	1 (33.3)
Clinical Failure	0	2 (66.7)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	2 (100.0)	1 (33.3)
Clinical Failure	0	2 (66.7)

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Indeterminate	0	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	2 (100.0)	1 (33.3)
Relapse	0	0
Clinical Failure	0	2 (66.7)
Indeterminate	0	0
cUTI		
Klebsiella pneumoniae	**N' = 11**	**N' = 3**
End of Treatment		
Clinical Cure	10 (90.9)	2 (66.7)
Clinical Failure	0	0
Indeterminate	1 (9.1)	1 (33.3)
Test of Cure		
Clinical Cure	9 (81.8)	2 (66.7)
Clinical Failure	0	0
Indeterminate	2 (18.2)	1 (33.3)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	7 (63.6)	2 (66.7)
Relapse	1 (9.1)	0
Clinical Failure	0	0
Indeterminate	3 (27.3)	1 (33.3)
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 4**	**N' = 2**
End of Treatment		
Clinical Cure	2 (50.0)	1 (50.0)
Clinical Failure	0	1 (50.0)
Indeterminate	2 (50.0)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	2 (50.0)	1 (50.0)
Clinical Failure	1 (25.0)	1 (50.0)
Indeterminate	1 (25.0)	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (25.0)	1 (50.0)
Relapse	0	0
Clinical Failure	1 (25.0)	1 (50.0)
Indeterminate	2 (50.0)	0

BAT = best available therapy
Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' was the number of subjects with the relevant pathogen.
a Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).
出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.1.2.3

2.7.3.2.1.5 原因菌ごとの細菌学的効果

CR Micro-ITT 集団におけるベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌 (2 例以上で認められた原因菌) ごとの細菌学的効果を表 2.7.3-11 に示す.

ベースライン時に高頻度で分離された原因菌は，2.7.3.2.1.4 項で述べたとおりであった.

TOC 時点の細菌学的効果の菌消失率は，*A. baumannii* [セフィデロコル群 27.0% (10/37 例), BAT 群 29.4% (5/17 例)] に対してはセフィデロコル群と BAT 群で同程度であったが，*K. pneumoniae* [セフィデロコル群 48.1% (13/27 例)，BAT 群 25.0% (3/12 例)] に対しては BAT 群よりもセフィデロコル群が高く，*P. aeruginosa* [セフィデロコル群 8.3% (1/12 例)，BAT 群 20.0% (2/10 例)] に対してはセフィデロコル群よりも BAT 群が高かった. FU 時点の菌消失持続率でも同様の傾向が見られた.

セフィデロコル群の 5 例の *S. maltophilia* 感染被験者のうち，TOC 又は FU 時点で菌消失に達した被験者はいなかった.

3 例の *E. coli* 感染被験者 (セフィデロコル群 2 例，BAT 群 1 例) のうち，TOC 又は FU 時点で菌消失に達した被験者はいなかった.

セフィデロコル群の 2 例の *A. nosocomialis* 感染被験者では，治験期間中に細菌学的効果の菌消失は認められなかった.

セフィデロコル群の 2 例の *E. cloacae* 感染被験者のうち，1 例で TOC 時及び FU 時点で菌消失が認められた.

表 2.7.3-11 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌 (2 例以上で認められた原因菌) ごとの細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
All Infection Sites Combined		
Acinetobacter baumannii	**N' = 37**	**N' = 17**
End of Treatment		
Eradication	15 (40.5)	5 (29.4)
Persistence	9 (24.3)	7 (41.2)
Indeterminate	13 (35.1)	5 (29.4)
Test of Cure		
Eradication	10 (27.0)	5 (29.4)
Persistence	5 (13.5)	4 (23.5)
Indeterminate	22 (59.5)	8 (47.1)
Follow-up		
Sustained eradication	9 (24.3)	3 (17.6)
Recurrence	0	1 (5.9)
Persistence	5 (13.5)	4 (23.5)
Indeterminate	23 (62.2)	9 (52.9)
Klebsiella pneumoniae	**N' = 27**	**N' = 12**
End of Treatment		
Eradication	18 (66.7)	2 (16.7)
Persistence	1 (3.7)	1 (8.3)
Indeterminate	8 (29.6)	9 (75.0)
Test of Cure		
Eradication	13 (48.1)	3 (25.0)
Persistence	4 (14.8)	4 (33.3)
Indeterminate	10 (37.0)	5 (41.7)
Follow-up		
Sustained eradication	11 (40.7)	3 (25.0)
Recurrence	0	0
Persistence	4 (14.8)	4 (33.3)
Indeterminate	12 (44.4)	5 (41.7)
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 12**	**N' = 10**
End of Treatment		
Eradication	4 (33.3)	4 (40.0)
Persistence	4 (33.3)	2 (20.0)
Indeterminate	4 (33.3)	4 (40.0)
Test of Cure		
Eradication	1 (8.3)	2 (20.0)
Persistence	4 (33.3)	2 (20.0)
Indeterminate	7 (58.3)	6 (60.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	2 (20.0)
Recurrence	0	0
Persistence	4 (33.3)	2 (20.0)
Indeterminate	8 (66.7)	6 (60.0)
Stenotrophomonas maltophilia	**N' = 5**	**N' = 0**
End of Treatment		

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Eradication	1 (20.0)	---
Persistence	3 (60.0)	---
Indeterminate	1 (20.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
Escherichia coli	**N' = 2**	**N' = 1**
End of Treatment		
Eradication	2 (100.0)	0
Persistence	0	0
Indeterminate	0	1 (100.0)
Test of Cure		
Eradication	0	0
Persistence	2 (100.0)	0
Indeterminate	0	1 (100.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	0
Recurrence	0	0
Persistence	2 (100.0)	0
Indeterminate	0	1 (100.0)
Acinetobacter nosocomialis	**N' = 2**	**N' = 0**
End of Treatment		
Eradication	0	---
Persistence	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	2 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	2 (100.0)	---
Enterobacter cloacae	**N' = 2**	**N' = 0**
End of Treatment		
Eradication	1 (50.0)	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Test of Cure		
Eradication	1 (50.0)	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	1 (50.0)	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
HAP/VAP/HCAP		
Acinetobacter baumannii	**N' = 26**	**N' = 10**
End of Treatment		
Eradication	9 (34.6)	3 (30.0)
Persistence	9 (34.6)	6 (60.0)
Indeterminate	8 (30.8)	1 (10.0)
Test of Cure		

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Eradication	8 (30.8)	3 (30.0)
Persistence	4 (15.4)	3 (30.0)
Indeterminate	14 (53.8)	4 (40.0)
Follow-up		
Sustained eradication	7 (26.9)	2 (20.0)
Recurrence	0	1 (10.0)
Persistence	4 (15.4)	3 (30.0)
Indeterminate	15 (57.7)	4 (40.0)
Klebsiella pneumoniae	**N' = 6**	**N' = 5**
End of Treatment		
Eradication	2 (33.3)	1 (20.0)
Persistence	1 (16.7)	1 (20.0)
Indeterminate	3 (50.0)	3 (60.0)
Test of Cure		
Eradication	0	1 (20.0)
Persistence	2 (33.3)	2 (40.0)
Indeterminate	4 (66.7)	2 (40.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	1 (20.0)
Recurrence	0	0
Persistence	2 (33.3)	2 (40.0)
Indeterminate	4 (66.7)	2 (40.0)
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 6**	**N' = 5**
End of Treatment		
Eradication	2 (33.3)	2 (40.0)
Persistence	3 (50.0)	2 (40.0)
Indeterminate	1 (16.7)	1 (20.0)
Test of Cure		
Eradication	0	1 (20.0)
Persistence	1 (16.7)	2 (40.0)
Indeterminate	5 (83.3)	2 (40.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	1 (20.0)
Recurrence	0	0
Persistence	1 (16.7)	2 (40.0)
Indeterminate	5 (83.3)	2 (40.0)
Stenotrophomonas maltophilia	**N' = 5**	**N' = 0**
End of Treatment		
Eradication	1 (20.0)	---
Persistence	3 (60.0)	---
Indeterminate	1 (20.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
Acinetobacter nosocomialis	**N' = 2**	**N' = 0**
End of Treatment		
Eradication	0	---
Persistence	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	2 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	0	---

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	2 (100.0)	---
Enterobacter cloacae	**N' = 2**	**N' = 0**
End of Treatment		
Eradication	1 (50.0)	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Test of Cure		
Eradication	1 (50.0)	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	1 (50.0)	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
BSI/sepsis		
Acinetobacter baumannii	**N' = 10**	**N' = 7**
End of Treatment		
Eradication	6 (60.0)	2 (28.6)
Persistence	0	1 (14.3)
Indeterminate	4 (40.0)	4 (57.1)
Test of Cure		
Eradication	2 (20.0)	2 (28.6)
Persistence	1 (10.0)	1 (14.3)
Indeterminate	7 (70.0)	4 (57.1)
Follow-up		
Sustained eradication	2 (20.0)	1 (14.3)
Recurrence	0	0
Persistence	1 (10.0)	1 (14.3)
Indeterminate	7 (70.0)	5 (71.4)
Klebsiella pneumoniae	**N' = 10**	**N' = 4**
End of Treatment		
Eradication	7 (70.0)	1 (25.0)
Persistence	0	0
Indeterminate	3 (30.0)	3 (75.0)
Test of Cure		
Eradication	5 (50.0)	2 (50.0)
Persistence	0	1 (25.0)
Indeterminate	5 (50.0)	1 (25.0)
Follow-up		
Sustained eradication	4 (40.0)	2 (50.0)
Recurrence	0	0
Persistence	0	1 (25.0)
Indeterminate	6 (60.0)	1 (25.0)
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 2**	**N' = 3**
End of Treatment		
Eradication	0	1 (33.3)
Persistence	1 (50.0)	0
Indeterminate	1 (50.0)	2 (66.7)
Test of Cure		
Eradication	0	0
Persistence	1 (50.0)	0
Indeterminate	1 (50.0)	3 (100.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	0
Recurrence	0	0
Persistence	1 (50.0)	0
Indeterminate	1 (50.0)	3 (100.0)
cUTI [a]		

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Klebsiella pneumoniae	**N' = 11**	**N' = 3**
End of Treatment		
Eradication	9 (81.8)	0
Persistence	0	0
Indeterminate	2 (18.2)	3 (100.0)
Test of Cure		
Eradication	8 (72.7)	0
Persistence	2 (18.2)	1 (33.3)
Indeterminate	1 (9.1)	2 (66.7)
Follow-up		
Sustained eradication	7 (63.6)	0
Recurrence	0	0
Persistence	2 (18.2)	1 (33.3)
Indeterminate	2 (18.2)	2 (66.7)
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 4**	**N' = 2**
End of Treatment		
Eradication	2 (50.0)	1 (50.0)
Persistence	0	0
Indeterminate	2 (50.0)	1 (50.0)
Test of Cure		
Eradication	1 (25.0)	1 (50.0)
Persistence	2 (50.0)	0
Indeterminate	1 (25.0)	1 (50.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	1 (50.0)
Recurrence	0	0
Persistence	2 (50.0)	0
Indeterminate	2 (50.0)	1 (50.0)

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

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

a Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ CFUs/mL are reduced to $< 10^3$ CFUs/mL.

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.2.3.4

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

治験実施計画書の規定により，BSI/sepsis のカテゴリーには原発巣が HAP/VAP/HCAP 又は cUTI の被験者は含めていないが (2.7.3.1.2.1 項参照)，HAP/VAP/HCAP 又は cUTI 被験者でも菌血症を合併することがあるため，感染部位全体を対象に菌血症被験者に関する追加解析を行った．CR Micro-ITT 集団で，ベースライン時の血液培養でカルバペネム耐性グラム陰性菌が原因菌として確認された被験者における細菌学的効果の結果を表 2.7.3-12 に示す.

カルバペネム耐性グラム陰性菌血症に対する TOC 時の菌消失率は，セフィデロコル群で 31.8% (7/22 例)，BAT 群で 30.8% (4/13 例)，不変率はセフィデロコル群で 4.5% (1/22 例)，BAT 群で 7.7% (1/13 例)，判定不能の割合がセフィデロコル群で 63.6% (14/22 例)，BAT 群で 61.5% (8/13 例) であった．TOC 時の菌血症に対する細菌学的効果は，いずれの群でも判定不能の割合が最も多く，不変の割合は少なかった．判定不能の理由として，規定時点での血液培養が欠測であったことが考えられる．

カルバペネム耐性グラム陰性菌血症に対する TOC 時の細菌学的効果の有効率の低さは，いず

れの群でも判定不能の割合が高いことが影響している可能性があるが，この判定不能の結果は，必ずしも細菌学的に不変であることを示すものではない．被験者の治療効果をさらに検討するため，原因疾患 (BSI/sepsis 以外の感染症)，ベースラインの原因菌，EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果 (判定不能の場合はその理由) 及び臨床効果を調査した．TOC 時の細菌学的効果が判定不能であったセフィデロコル群 14 例中 6 例，BAT 群 8 例中 3 例が EOT 時点で臨床効果が有効であった．これは，菌血症が持続していたならば起こりえない判定であり，これらの被験者では菌血症が回復していた可能性が高いと考えた [2.7.6.8.2.2 (K) 項参照].

表 2.7.3-12 ベースライン時の血液培養でカルバペネム耐性グラム陰性菌が原因菌として確認された被験者における細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N' = 22) n (%)	95% CI	BAT (N' = 13) n (%)	95% CI
Subjects with Gram-negative bacteremia				
End of Treatment				
Eradication	12 (54.5)	(32.2, 75.6)	4 (30.8)	(9.1, 61.4)
Persistence	0		0	
Indeterminate	10 (45.5)		9 (69.2)	
Test of Cure				
Eradication	7 (31.8)	(13.9, 54.9)	4 (30.8)	(9.1, 61.4)
Persistence	1 (4.5)		1 (7.7)	
Indeterminate	14 (63.6)		8 (61.5)	
Follow-up				
Sustained eradication	6 (27.3)	(10.7, 50.2)	3 (23.1)	(5.0, 53.8)
Recurrence	0		0	
Persistence	1 (4.5)		1 (7.7)	
Indeterminate	15 (68.2)		9 (69.2)	

BAT = best available therapy; CI = confidence interval
Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.
出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.2.2.1

2.7.3.2.1.7 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

CR Micro-ITT 集団における臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントを表 2.7.3-13 に示す.

TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は，CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，セフィデロコル群で 30.0% (24/80 例)，BAT 群で 21.1% (8/38 例) であった. HAP/VAP/HCAP 被験者ではセフィデロコル群で 22.5% (9/40 例), BAT 群で 21.1% (4/19 例), BSI/sepsis 被験者ではセフィデロコル群で 30.4% (7/23 例)，BAT 群で 21.4% (3/14 例) であった. cUTI 被験者ではセフィデロコル群で 47.1% (8/17 例)，BAT 群で 20.0% (1/5 例) であり，cUTI 被験者では BAT 群よりもセフィデロコル群で高かった.

表 2.7.3-13 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Time Point Composite Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
HAP/VAP/HCAP	N' = 40		N' = 19	
End of Treatment				
Response	12 (30.0)	(16.6, 46.5)	5 (26.3)	(9.1, 51.2)
Failure	19 (47.5)		12 (63.2)	
Indeterminate	9 (22.5)		2 (10.5)	
Test of Cure				
Response	9 (22.5)	(10.8, 38.5)	4 (21.1)	(6.1, 45.6)
Failure	18 (45.0)		10 (52.6)	
Indeterminate	13 (32.5)		5 (26.3)	
Follow-up				
Response	8 (20.0)	(9.1, 35.6)	3 (15.8)	(3.4, 39.6)
Failure	18 (45.0)		11 (57.9)	
Indeterminate	14 (35.0)		5 (26.3)	
BSI/sepsis	N' = 23		N' = 14	
End of Treatment				
Response	13 (56.5)	(34.5, 76.8)	3 (21.4)	(4.7, 50.8)
Failure	7 (30.4)		7 (50.0)	
Indeterminate	3 (13.0)		4 (28.6)	
Test of Cure				
Response	7 (30.4)	(13.2, 52.9)	3 (21.4)	(4.7, 50.8)
Failure	11 (47.8)		7 (50.0)	
Indeterminate	5 (21.7)		4 (28.6)	
Follow-up				
Response	6 (26.1)	(10.2, 48.4)	2 (14.3)	(1.8, 42.8)
Failure	12 (52.2)		8 (57.1)	
Indeterminate	5 (21.7)		4 (28.6)	
cUTI	N' = 17		N' = 5	
End of Treatment				
Response	12 (70.6)	(44.0, 89.7)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Failure	1 (5.9)		1 (20.0)	
Indeterminate	4 (23.5)		3 (60.0)	
Test of Cure				
Response	8 (47.1)	(23.0, 72.2)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Failure	6 (35.3)		2 (40.0)	
Indeterminate	3 (17.6)		2 (40.0)	
Follow-up				
Response	7 (41.2)	(18.4, 67.1)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Failure	6 (35.3)		2 (40.0)	
Indeterminate	4 (23.5)		2 (40.0)	
HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis	N' = 63		N' = 33	
End of Treatment				
Response	25 (39.7)	(27.6, 52.8)	8 (24.2)	(11.1, 42.3)
Failure	26 (41.3)		19 (57.6)	
Indeterminate	12 (19.0)		6 (18.2)	
Test of Cure				
Response	16 (25.4)	(15.3, 37.9)	7 (21.2)	(9.0, 38.9)
Failure	29 (46.0)		17 (51.5)	
Indeterminate	18 (28.6)		9 (27.3)	
Follow-up				
Response	14 (22.2)	(12.7, 34.5)	5 (15.2)	(5.1, 31.9)
Failure	30 (47.6)		19 (57.6)	
Indeterminate	19 (30.2)		9 (27.3)	
All Infection Sites Combined	N' = 80		N' = 38	
End of Treatment				

Infection Site Time Point Composite Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
Response	37 (46.3)	(35.0, 57.8)	9 (23.7)	(11.4, 40.2)
Failure	27 (33.8)		20 (52.6)	
Indeterminate	16 (20.0)		9 (23.7)	
Test of Cure				
Response	24 (30.0)	(20.3, 41.3)	8 (21.1)	(9.6, 37.3)
Failure	35 (43.8)		19 (50.0)	
Indeterminate	21 (26.3)		11 (28.9)	
Follow-up				
Response	21 (26.3)	(17.0, 37.3)	6 (15.8)	(6.0, 31.3)
Failure	36 (45.0)		21 (55.3)	
Indeterminate	23 (28.8)		11 (28.9)	

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-16

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

CR Micro-ITT 集団での「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」からなる複合エンドポイントの結果を表 2.7.3-14 に示す.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では, TOC 時のこの複合エンドポイントの有効率は, セフィデロコル群で 62.5% (50/80 例), BAT 群で 60.5% (23/38 例) であった.

表 2.7.3-14 TOC 時点における感染部位別の「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Composite Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI	Difference (95% CI)
HAP/VAP/HCAP	N' = 40		N' = 19		
Response	22 (55.0)	(38.5, 70.7)	12 (63.2)	(38.4, 83.7)	
Failure	18 (45.0)		7 (36.8)		
BSI/sepsis	N' = 23		N' = 14		
Response	15 (65.2)	(42.7, 83.6)	8 (57.1)	(28.9, 82.3)	
Failure	8 (34.8)		6 (42.9)		
cUTI	N' = 17		N' = 5		
Response	13 (76.5)	(50.1, 93.2)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)	
Failure	4 (23.5)		2 (40.0)		
All Infection Sites Combined	N' = 80		N' = 38		
Response	50 (62.5)	(51.0, 73.1)	23 (60.5)	(43.4, 76.0)	1.1 (-17.7,20.0)
Failure	30 (37.5)		15 (39.5)		

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI for each treatment group was calculated using Clopper-Pearson method and 95% CI for treatment difference was calculated using Wald method.

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-17

2.7.3.2.1.9 全死因死亡率

CREDIBLE-CR 試験における全死因死亡率を表 2.7.3-15 に示す．また，2.7.4.2.1.2.1 項に，報告された死亡についての詳細な考察を示す.

全被験者 (感染部位全体) に対する全死因死亡率は，Day 14 ではセフィデロコル群で 18.8% (19/101 例)，BAT 群で 12.2% (6/49 例)，Day 28 ではセフィデロコル群で 24.8% (25/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例)，EOS 時点では，セフィデロコル群で 29.7% (30/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例) であり，いずれの時点でもセフィデロコル群の全死因死亡率は BAT 群より高かった.

EOS 時点は被験者ごとに期間が異なるため，固定された時点として Day 49 時点での全死因死亡率も事後の追加解析にて評価した．Day 49 時点での全死因死亡率は，セフィデロコル群で 33.7% (34/101 例)，BAT 群で 20.4% (10/49 例) であり，セフィデロコル群の全死因死亡率は BAT 群より高かった.

本試験で 2 群間にみられた全死因死亡率の差は，セフィデロコルの有効性の欠如又は直接的な薬剤性の有害作用によって生じた可能性は低く，各群の *Acinetobacter* species (spp.) 感染症患者のベースライン特性に不均衡があったためと考えられた (詳細は 2.7.4.2.1.2.1 項参照).

表 2.7.3-15 全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site All-cause Mortality Rate	Cefiderocol (N = 101) n/N (%)	95% CI	BAT (N = 49) n/N (%)	95% CI
All Infection Sites Combined	N' = 101		N' = 49	
Day 14	19/101 (18.8)	(11.7, 27.8)	6/49 (12.2)	(4.6, 24.8)
Day 28	25/101 (24.8)	(16.7, 34.3)	9/49 (18.4)	(8.8, 32.0)
Through EOS visit	30/101 (29.7)	(21.0, 39.6)	9/49 (18.4)	(8.8, 32.0)
Day 49	34/101 (33.7)	(24.6, 43.8)	10/49 (20.4)	(10.2, 34.3)
HAP/VAP/HCAP	N' = 45		N' = 22	
Day 14	11/45 (24.4)	(12.9, 39.5)	3/22 (13.6)	(2.9, 34.9)
Day 28	14/45 (31.1)	(18.2, 46.6)	4/22 (18.2)	(5.2, 40.3)
Through EOS visit	18/45 (40.0)	(25.7, 55.7)	4/22 (18.2)	(5.2, 40.3)
Day 49	19/45 (42.2)	(27.7, 57.8)	4/22 (18.2)	(5.2, 40.3)
BSI/sepsis	N' = 30		N' = 17	
Day 14	5/30 (16.7)	(5.6, 34.7)	1/17 (5.9)	(0.1, 28.7)
Day 28	7/30 (23.3)	(9.9, 42.3)	3/17 (17.6)	(3.8, 43.4)
Through EOS visit	9/30 (30.0)	(14.7, 49.4)	3/17 (17.6)	(3.8, 43.4)
Day 49	11/30 (36.7)	(19.9, 56.1)	4/17 (23.5)	(6.8, 49.9)
cUTI	N' = 26		N' = 10	
Day 14	3/26 (11.5)	(2.4, 30.2)	2/10 (20.0)	(2.5, 55.6)
Day 28	4/26 (15.4)	(4.4, 34.9)	2/10 (20.0)	(2.5, 55.6)
Through EOS visit	3/26 (11.5)	(2.4, 30.2)	2/10 (20.0)	(2.5, 55.6)
Day 49	4/26 (15.4)	(4.4, 34.9)	2/10 (20.0)	(2.5, 55.6)
HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis	N' = 75		N' = 39	
Day 14	16/75 (21.3)	(12.7, 32.3)	4/39 (10.3)	(2.9, 24.2)
Day 28	21/75 (28.0)	(18.2, 39.6)	7/39 (17.9)	(7.5, 33.5)
Through EOS visit	27/75 (36.0)	(25.2, 47.9)	7/39 (17.9)	(7.5, 33.5)
Day 49	30/75 (40.0)	(28.9, 52.0)	8/39 (20.5)	(9.3, 36.5)

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; EOS = End of Study; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N as the denominator where N is the number of subjects who had the specified infection site and continued the study or expired at each time point. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

The additional deaths reported spontaneously after study ended (2 subjects in the cefiderocol group and 5 subjects in the BAT group) were not included in this table.

The subjects who were unknown survival status at Day 49 (ie, censored before Day 49) were included as survivor.

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Add Table 14.2.4.1.3，Add Table 14.2.4.1.8

2.7.3.2.1.10 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア

セフィデロコル群では，HAP/VAP/HCAP 被験者又は cUTI 被験者に比べて BSI/sepsis 被験者で SOFA スコアの低下が大きく，また HAP/VAP/HCAP 被験者では，EOT 時点よりも TOC 時点での低下が大きかった.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，ベースライン時の SOFA スコアの平均値は両群ともに 5.6 であり，中央値はセフィデロコル群で 4.0，BAT 群で 5.5 であった．いずれの投与群でも EOT，TOC 及び FU 時の SOFA スコアの平均値及び中央値のベースラインからの減少が認められた (ベースラインからの変化量 平均値：−0.9〜−1.9，中央値−0.5〜−1.0)[2.7.6.8.2.2 (O) 項参照].

2.7.3.2.1.11 臨床肺感染 (CPIS) スコア

HAP/VAP/HCAP 被験者では，ベースライン時の CPIS パラメータの平均値はセフィデロコル群で 5.1，BAT 群で 5.0 であり，中央値はセフィデロコル群と BAT 群でともに 5.0 であった．いずれの投与群でも EOT，TOC 及び FU 時点で CPIS パラメータはベースラインより減少した．TOC 時の CPIS パラメータのベースラインからの変化量の平均値及び中央値は，セフィデロコル群ではそれぞれ−3.1 及び−4.0，BAT 群ではそれぞれ−2.7 及び−2.5 であった [2.7.6.8.2.2 (N) 項参照].

2.7.3.2.1.12 まとめ

本治験の CR Micro-ITT 集団の結果から, 全ての感染部位において, いずれの時点 (EOT, TOC, 及び FU) でも，セフィデロコル群は BAT 群と同程度又はそれより高い臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率が示された.

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

全死因死亡率にセフィデロコル群と BAT 群で差がみられ, セフィデロコル群の方が高かった. 本試験でみられた全死因死亡率の差は，セフィデロコルの有効性の欠如又は直接的な薬剤性の有害作用によって生じた可能性は低く，各群の *Acinetobacter* spp. 感染症患者のベースライン特性に不均衡があったためと考えられた.

2.7.3.2.2 APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験では 452 例が無作為に割付けられたが, そのうち, 448 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた (セフィデロコル群 300 例，IPM/CS 群 148 例). 大多数の被験者が治験を完了した (セフィデロコル群 93.4%, IPM/CS 群 92.6%). Micro-ITT 集団は 371 例で構成され, うち 252 例がセフィデロコル群，119 例が IPM/CS 群であった．医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) 不適合であったことが判明した実施医療機関で組み入れられた 11 例及び投与前のグラム陰性尿路病原菌が 10^5 CFU/mL 未満であった 66 例の被験者を Micro-ITT 集団から除外した.

2.7.3.2.2.1 TOC 時における臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

本試験では，Micro-ITT 集団における TOC 時の臨床効果 (医師から報告された他覚所見及び自覚症状に基づく) と細菌学的効果からなる複合エンドポイントを主要有効性評価項目とした．この複合エンドポイントの結果を表 2.7.3-16 に示す．

主要評価項目である TOC 時の複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群で 72.6% (183/252 例)，IPM/CS 群で 54.6% (65/119 例) であった．調整済み群間差 (セフィデロコル − IPM/CS) は 18.58% (95% CI：8.23%, 28.92%) であり，群間差の 95% CI の下限 (8.23%) が事前に設定した非劣性マージンである−20%を上回ったことから，セフィデロコルの IPM/CS に対する非劣性が示された．同様に，群間差の 95% CI の下限は事前に設定した 2 つ目の非劣性マージンである−15%も上回った．さらに，群間差の 95% CI の下限は 0 も上回ったことから，セフィデロコルの IPM/CS に対する優越性を示唆する結果が得られた．

表 2.7.3-16 TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical and Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Test of Cure				
Response	183 (72.6)	65 (54.6)	18.58	(8.23, 28.92)
Failure	54 (21.4)	46 (38.7)		
Indeterminate	15 (6.0)	8 (6.7)		

CI = confidence interval; IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-4

TOC 時の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの有効率について，感度分析及び事後解析を行った．それらの結果を表 2.7.3-17 に示す．

全ての感度分析の結果が，主要解析と一致したことから，事前に定められた－20%及び－15%の両マージンにおいて，IPM/CS に対するセフィデロコルの非劣性が裏付けられた．さらに，各解析において，群間差の 95% CI 下限が 0 を上回った．また，TOC 時の尿培養について，より厳密な EU の細菌学的効果の菌消失基準 (登録時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^3 CFU/mL 未満に減少) を用いた場合の結果を表 2.7.3-17 及び表 2.7.3-68 に示す．臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群で 68.3% (172/252 例)，IPM/CS 群で 52.1% (62/119 例) であり，調整済み群間差は 16.77% (95% CI：6.27%～27.26%) であった．

表 2.7.3-17 TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率 (感度分析及び事後解析)：APEKS-cUTI 試験 (ME 集団又は Micro-ITT 集団)

Response Rate	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Difference (%)	Comparison[a] 95% CI
Preplanned sensitivity analyses				
ME population	182/228 (79.8)	65/106 (61.3)	19.35	(8.87, 29.82)
Excluding subjects with indeterminate responses (Micro-ITT population)	183/237 (77.2)	65/111 (58.6)	19.33	(8.91, 29.75)
Outcome based on subject Reported Symptoms (Micro-ITT population)	181 (71.8)	66 (55.5)	16.95	(6.59, 27.32)
Post hoc sensitivity analyses				
Microbiologic eradication defined as urine culture that showed the bacterial uropathogen(s) identified at baseline at $\geq 10^5$ CFU/mL were reduced to $< 10^3$ CFU/mL (Micro-ITT population)	172 (68.3)	62 (52.1)	16.77	(6.27, 27.26)

CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; IPM/CS = imipenem/cilastatin; ME = microbiologically evaluable

a Treatment difference (cefiderocol minus imipenem/cilastatin) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.1.3.1, Table 14.2.1.1.3

2.7.3.2.2.2 EA 時点，EOT 時，及び FU 時点の複合エンドポイント

Micro-ITT 集団における各時点の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントを表 2.7.3-18 に示す.

Micro-ITT 集団における EA 及び EOT 時の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの有効率は高く，両群間で同程度であり，EOT 時ではセフィデロコル群で 96.4% (243/252 例)，IPM/CS 群で 95.8% (114/119 例) であった．FU 時点で，効果が持続していた被験者は，セフィデロコル群で 54.4% (137/252 例)，IPM/CS 群で 39.5% (47/119 例) であり，調整済みの群間差は 15.31% (95% CI；4.69%～25.92%) であった.

表 2.7.3-18 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical and Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	95% CI
Early Assessment				
Response	222 (88.1)	104 (87.4)	0.66	(-6.48, 7.79)
Failure	24 (9.5)	11 (9.2)		
Indeterminate	6 (2.4)	4 (3.4)		
End of Treatment				
Response	243 (96.4)	114 (95.8)	0.72	(-3.48, 4.92)
Failure	5 (2.0)	3 (2.5)		
Indeterminate	4 (1.6)	2 (1.7)		
Test of Cure				
Response	183 (72.6)	65 (54.6)	18.58	(8.23, 28.92)
Failure	54 (21.4)	46 (38.7)		
Indeterminate	15 (6.0)	8 (6.7)		

Time Point Clinical and Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Follow-up				
Response	137 (54.4)	47 (39.5)	15.31	(4.69, 25.92)
Failure	92 (36.5)	49 (41.2)		
Indeterminate	23 (9.1)	23 (19.3)		

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

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

a Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-4

2.7.3.2.2.3 尿路病原菌ごとの複合エンドポイント (Micro-ITT 集団)

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

高頻度で分離された 4 種類の尿路病原菌に対する各時点の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの結果を表 2.7.3-19 に示す．

E. coli に対しては，Micro-ITT 集団における TOC 時の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群 74.0%に対して IPM/CS 群 58.4%であり，群間差は 15.53% (95% CI：2.42%～28.64%) であった．

K. pneumoniae に対しては, TOC 時の複合エンドポイントの有効率は, セフィデロコル群 73.9%に対して IPM/CS 群 48.0%であり，群間差は 25.91% (95% CI：2.58%～49.25%) であった．

両尿路病原菌に対して，EA 時と EOT 時の複合エンドポイントの有効率は両群間でおおむね同程度であったが，FU 時点では IPM/CS 群に比べてセフィデロコル群の方で効果持続率が良好であった．*E. coli* に対しては, FU 時の複合エンドポイントの有効率は, セフィデロコル群 57.5%に対して IPM/CS 群 40.3%であり，群間差は 17.27% (95% CI：3.70%～30.85%) であった．*K. pneumoniae* に対しては，FU 時の複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群 56.5%に対して IPM/CS 群 40.0%であり，群間差は 16.52% (95% CI：-7.44%～40.48%) であった．

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

P. mirabilis については，Micro-ITT 集団において，セフィデロコル群で 13 株，IPM/CS 群では 1 株のみが分離された．セフィデロコル群における複合エンドポイントの有効率は，EOT 時 92.3%，TOC 時 69.2%，FU 時 53.8%であり，IPM/CS 群では，それぞれ 100%，0%，及び 0%であった．

表 2.7.3-19 主な原因菌 (*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Proteus mirabilis*) ごとの臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Gram-negative Uropathogen*	Cefiderocol	IPM/CS		
Time Point	(N = 252)	(N = 119)	Treatment Comparison [a]	
Clinical and Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
Escherichia coli	N' = 146	N' = 77		
Early Assessment				
Response	131 (89.7)	72 (93.5)	-3.78	(-11.17, 3.61)
Failure	11 (7.5)	2 (2.6)		
Indeterminate	4 (2.7)	3 (3.9)		
End of Treatment				
Response	143 (97.9)	75 (97.4)	0.54	(-3.69, 4.78)
Failure	2 (1.4)	1 (1.3)		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
Test of Cure				
Response	108 (74.0)	45 (58.4)	15.53	(2.42, 28.64)
Failure	29 (19.9)	26 (33.8)		
Indeterminate	9 (6.2)	6 (7.8)		
Follow-up				
Response	84 (57.5)	31 (40.3)	17.27	(3.70, 30.85)
Failure	46 (31.5)	31 (40.3)		
Indeterminate	16 (11.0)	15 (19.5)		
Klebsiella pneumoniae	N' = 46	N' = 25		
Early Assessment				
Response	37 (80.4)	20 (80.0)	0.43	(-18.99, 19.86)
Failure	8 (17.4)	4 (16.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
End of Treatment				
Response	45 (97.8)	23 (92.0)	5.83	(-5.61, 17.27)
Failure	0	1 (4.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
Test of Cure				
Response	34 (73.9)	12 (48.0)	25.91	(2.58, 49.25)
Failure	10 (21.7)	12 (48.0)		
Indeterminate	2 (4.3)	1 (4.0)		
Follow-up				
Response	26 (56.5)	10 (40.0)	16.52	(-7.44, 40.48)
Failure	16 (34.8)	11 (44.0)		
Indeterminate	4 (8.7)	4 (16.0)		
Pseudomonas aeruginosa	N' = 15	N' = 4		
Early Assessment				
Response	14 (93.3)	3 (75.0)	18.33	
Failure	1 (6.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	13 (86.7)	4 (100.0)	-13.33	
Failure	2 (13.3)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	7 (46.7)	2 (50.0)	-3.33	
Failure	7 (46.7)	2 (50.0)		
Indeterminate	1 (6.7)	0		
Follow-up				
Response	4 (26.7)	1 (25.0)	1.67	
Failure	9 (60.0)	1 (25.0)		
Indeterminate	2 (13.3)	2 (50.0)		
Proteus mirabilis	N' = 13	N' = 1		
Early Assessment				
Response	10 (76.9)	1 (100.0)	-23.08	
Failure	2 (15.4)	0		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
End of Treatment				

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	95% CI
Response	12 (92.3)	1 (100.0)	-7.69	
Failure	0	0		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
Test of Cure				
Response	9 (69.2)	0	69.23	
Failure	3 (23.1)	1 (100.0)		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
Follow-up				
Response	7 (53.8)	0	53.85	
Failure	6 (46.2)	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.
* The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).
a Treatment difference: cefiderocol minus IPM/CS. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.2.1.1.4

2.7.3.2.2.4 被験者ごとの細菌学的効果 (Micro-ITT 集団)

Micro-ITT 集団における各時点における被験者ごとの細菌学的効果を表 2.7.3-20 に示す.

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

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

これらについて，より厳密な EU の細菌学的効果の菌消失基準 (登録時の原因菌が TOC 時の尿培養で 10^3 CFU/mL 未満に減少) を用いた事後解析も実施した．この基準を用いた場合，TOC における細菌学的効果の菌消失率は, セフィデロコル群で 68.7% (173/252 例), IPM/CS 群で 53.8% (64/119 例) であり，調整済み群間差は 15.44% (95% CI：4.94%～25.94%) であった (表 2.7.3-69 参照).

表 2.7.3-20 被験者ごとの細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point / Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Treatment Difference (%)	Comparison [a] 95% CI
Early Assessment				
Microbiological Eradication	232 (92.1)	108 (90.8)	1.28	(-4.83, 7.39)
Microbiological Failure	14 (5.6)	7 (5.9)		
Indeterminate	6 (2.4)	4 (3.4)		
End of Treatment				
Microbiological Eradication	244 (96.8)	114 (95.8)	1.10	(-3.04, 5.25)
Microbiological Failure	3 (1.2)	3 (2.5)		
Indeterminate	5 (2.0)	2 (1.7)		
Test of Cure				
Microbiological Eradication	184 (73.0)	67 (56.3)	17.25	(6.92, 27.58)
Microbiological Failure	53 (21.0)	44 (37.0)		

	Cefiderocol (N = 252)	IPM/CS (N = 119)	Treatment Difference (%)	Comparison [a] 95% CI
Time Point	n (%)	n (%)		
Microbiological Outcome				
Indeterminate	15 (6.0)	8 (6.7)		
Follow-up				
Sustained Microbiological Eradication	144 (57.1)	52 (43.7)	13.92	(3.21, 24.63)
Microbiological Failure	84 (33.3)	42 (35.3)		
Indeterminate	24 (9.5)	25 (21.0)		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the eradication rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-8

2.7.3.2.2.5 尿路病原菌ごとの細菌学的効果

Micro-ITT 集団における各時点の 4 種類の主要な尿路病原菌 (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，及び *P. mirabilis*) ごとの細菌学的効果を表 2.7.3-21 に示す.

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

表 2.7.3-21 主な原因菌 (*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Proteus mirabilis*) ごとの細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Gram-negative Uropathogen*	Cefiderocol	IPM/CS		
Timepoint	(N = 231)	(N = 110)	Treatment Comparison [a]	
Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
Escherichia coli	N' = 152	N' = 79		
Early Assessment				
Eradication	141 (92.8)	75 (94.9)	-2.17	(-8.52, 4.18)
Persistence	7 (4.6)	0		
Indeterminate	4 (2.6)	4 (5.1)		
End of Treatment				
Eradication	150 (98.7)	77 (97.5)	1.22	(-2.69, 5.12)
Persistence	0	1 (1.3)		
Indeterminate	2 (1.3)	1 (1.3)		
Test of Cure				
Eradication	114 (75.0)	46 (58.2)	16.77	(3.90, 29.64)
Persistence	25 (16.4)	24 (30.4)		
Indeterminate	13 (8.6)	9 (11.4)		
Follow-up				
Sustained Eradication	91 (59.9)	33 (41.8)	18.10	(4.72, 31.48)
Persistence	22 (14.5)	17 (21.5)		
Recurrence	17 (11.2)	7 (8.9)		
Indeterminate	22 (14.5)	22 (27.8)		
Klebsiella pneumoniae	N' = 48	N' = 25		
Early Assessment				
Eradication	43 (89.6)	22 (88.0)	1.58	(-13.81, 16.98)
Persistence	3 (6.3)	2 (8.0)		
Indeterminate	2 (4.2)	1 (4.0)		
End of Treatment				
Eradication	47 (97.9)	23 (92.0)	5.92	(-5.46, 17.29)
Persistence	0	1 (4.0)		
Indeterminate	1 (2.1)	1 (4.0)		
Test of Cure				
Eradication	36 (75.0)	13 (52.0)	23.00	(-0.10, 46.10)
Persistence	9 (18.8)	9 (36.0)		
Indeterminate	3 (6.3)	3 (12.0)		
Follow-up				
Sustained Eradication	28 (58.3)	13 (52.0)	6.33	(-17.71, 30.38)
Persistence	7 (14.6)	6 (24.0)		
Recurrence	6 (12.5)	0		
Indeterminate	7 (14.6)	6 (24.0)		
Pseudomonas aeruginosa	N' = 18	N' = 5		
Early Assessment				
Eradication	17 (94.4)	4 (80.0)	14.44	
Persistence	1 (5.6)	1 (20.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Eradication	16 (88.9)	5 (100.0)	-11.11	
Persistence	1 (5.6)	0		
Indeterminate	1 (5.6)	0		
Test of Cure				
Eradication	8 (44.4)	3 (60.0)	-15.56	
Persistence	8 (44.4)	2 (40.0)		
Indeterminate	2 (11.1)	0		
Follow-up				
Sustained Eradication	5 (27.8)	1 (20.0)	7.78	
Persistence	7 (38.9)	1 (20.0)		
Recurrence	1 (5.6)	0		
Indeterminate	5 (27.8)	3 (60.0)		
Proteus mirabilis	N' = 17	N' = 2		
Early Assessment				
Eradication	15 (88.2)	2 (100.0)	-11.76	

Gram-negative Uropathogen*	Cefiderocol	IPM/CS		
Timepoint	(N = 231)	(N = 110)	Treatment Comparison [a]	
Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
Persistence	1 (5.9)	0		
Indeterminate	1 (5.9)	0		
End of Treatment				
Eradication	16 (94.1)	2 (100.0)	-5.88	
Persistence	0	0		
Indeterminate	1 (5.9)	0		
Test of Cure				
Eradication	13 (76.5)	1 (50.0)	26.47	
Persistence	3 (17.6)	1 (50.0)		
Indeterminate	1 (5.9)	0		
Follow-up				
Sustained Eradication	11 (64.7)	0	64.71	
Persistence	3 (17.6)	1 (50.0)		
Recurrence	2 (11.8)	1 (50.0)		
Indeterminate	1 (5.9)	0		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.
* The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).
a Treatment difference: cefiderocol minus IPM/CS. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-9

2.7.3.2.2.6 被験者ごとの臨床効果 (Micro-ITT 集団)

Micro-ITT 集団における各時点における被験者ごとの臨床効果を表 2.7.3-22 に示す.

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

表 2.7.3-22 被験者ごとの臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point	Cefiderocol (N = 252)	IPM/CS (N = 119)	Treatment Comparison [a]	
Clinical Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
Early Assessment				
Clinical Cure	228 (90.5)	108 (90.8)	-0.26	(-6.57, 6.05)
Clinical Failure	23 (9.1)	10 (8.4)		
Indeterminate	1 (0.4)	1 (0.8)		
End of Treatment				
Clinical Cure	247 (98.0)	118 (99.2)	-1.07	(-3.42, 1.29)
Clinical Failure	4 (1.6)	0		
Indeterminate	1 (0.4)	1 (0.8)		
Test of Cure				
Clinical Cure	226 (89.7)	104 (87.4)	2.39	(-4.66, 9.44)
Clinical Failure	14 (5.6)	8 (6.7)		
Indeterminate	12 (4.8)	7 (5.9)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	205 (81.3)	86 (72.3)	9.02	(-0.37, 18.41)
Clinical Failure	19 (7.5)	13 (10.9)		
Clinical Relapse	12 (4.8)	12 (10.1)		
Indeterminate	16 (6.3)	8 (6.7)		

CI = confidence interval, IPM/CS = Imipenem/Cilastatin
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
a Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified

analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-10

2.7.3.2.2.7 尿路病原菌ごとの臨床効果 (Micro-ITT 集団)

Micro-ITT 集団における 4 種類の主要な尿路病原菌 (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，及び *P. mirabilis*) ごとの臨床効果を表 2.7.3-23 に，すべての尿路病原菌ごとの臨床効果を表 2.7.3-70 に示す．*P. aeruginosa* 及び *P. mirabilis* は，IPM/CS 群における例数が少なかったため，群間比較は実施できなかった．

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

表 2.7.3-23 主な原因菌 (*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Proteus mirabilis*) ごとの臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 220) n (%)	IPM/CS (N = 107) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Escherichia coli	N' = 146	N' = 77		
Early Assessment				
Clinical Cure	134 (91.8)	74 (96.1)	-4.32	(-10.53, 1.88)
Clinical Failure	11 (7.5)	2 (2.6)		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
End of Treatment				
Clinical Cure	143 (97.9)	76 (98.7)	-0.76	(-4.18, 2.66)
Clinical Failure	2 (1.4)	0		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
Test of Cure				
Clinical Cure	131 (89.7)	68 (88.3)	1.41	(-7.29, 10.12)
Clinical Failure	6 (4.1)	4 (5.2)		
Indeterminate	9 (6.2)	5 (6.5)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	121 (82.9)	56 (72.7)	10.15	(-1.53, 21.82)
Clinical Failure	8 (5.5)	8 (10.4)		
Clinical Relapse	5 (3.4)	7 (9.1)		
Indeterminate	12 (8.2)	6 (7.8)		
Klebsiella pneumoniae	N' = 46	N' = 25		
Early Assessment				
Clinical Cure	38 (82.6)	22 (88.0)	-5.39	(-22.19, 11.41)
Clinical Failure	8 (17.4)	3 (12.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	46 (100.0)	25 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	41 (89.1)	21 (84.0)	5.13	(-11.82, 22.08)
Clinical Failure	3 (6.5)	3 (12.0)		
Indeterminate	2 (4.3)	1 (4.0)		
Follow-up				

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 220) n (%)	IPM/CS (N = 107) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Sustained Clinical Cure	38 (82.6)	17 (68.0)	14.61	(-6.71, 35.92)
Clinical Failure	5 (10.9)	3 (12.0)		
Clinical Relapse	2 (4.3)	4 (16.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
Pseudomonas aeruginosa	N' = 15	N' = 4		
Early Assessment				
Clinical Cure	14 (93.3)	3 (75.0)	18.33	
Clinical Failure	1 (6.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	14 (93.3)	4 (100.0)	-6.67	
Clinical Failure	1 (6.7)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	11 (73.3)	3 (75.0)	-1.67	
Clinical Failure	4 (26.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	8 (53.3)	3 (75.0)	-21.67	
Clinical Failure	5 (33.3)	1 (25.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	2 (13.3)	0		
Proteus mirabilis	N' = 13	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	11 (84.6)	1 (100.0)	-15.38	
Clinical Failure	2 (15.4)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	13 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	13 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	11 (84.6)	1 (100.0)	-15.38	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	2 (15.4)	0		
Indeterminate	0	0		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen. The uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory, if possible.
a Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the cure rate between the two Treatment arms. The 95% CIs (2-sided) are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For baseline pathogens with a frequency less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-11

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

Micro-ITT 集団で，ベースライン時の血液培養 (血流感染症) で分離された原因菌 (グラム陰性菌) が，投与前の尿路原因菌病原菌と同一であった被験者における細菌学的効果の結果を表 2.7.3-24 に示す.

尿路病原菌と同一菌の菌血症が認められた被験者は，セフィデロコル群 18 例，IPM/CS 群 8 例であった．EA における細菌学的効果の菌消失率は両群間で同程度であり，セフィデロコル群

88.9% (16/18 例) に対して，IPM/CS 群 87.5% (7/8 例) であった．EOT における細菌学的効果の菌消失率は，IPM/CS 群 (75.0%，6/8 例) に比べてセフィデロコル群 (88.9%，16/18 例) で高く，TOC においても同様であった [セフィデロコル群 55.6% (10/18 例)，IPM/CS 群 37.5% (3/8 例)]. FU における菌消失持続率は，IPM/CS 群 (25.0%，2/8 例) に比べてセフィデロコル群 (50.0%，9/18 例) で高かった．なお，TOC 時には，血液培養の結果が一度陰性となった被験者では，血液培養は必須ではなかった.

表 2.7.3-24 ベースライン時の血液培養 (血流感染症) で分離された原因菌が，投与前の尿路原因菌病原菌と同一であった被験者における細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 18) n (%)	IPM/CS (N = 8) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%) 95% CI
Early Assessment			
Microbiological Eradication	16 (88.9)	7 (87.5)	1.10
Microbiological Failure	0	1 (12.5)	
Indeterminate	2 (11.1)	0	
End of Treatment			
Microbiological Eradication	16 (88.9)	6 (75.0)	12.09
Microbiological Failure	1 (5.6)	1 (12.5)	
Indeterminate	1 (5.6)	1 (12.5)	
Test of Cure			
Microbiological Eradication	10 (55.6)	3 (37.5)	15.38
Microbiological Failure	6 (33.3)	4 (50.0)	
Indeterminate	2 (11.1)	1 (12.5)	
Follow-up			
Sustained Microbiological Eradication	9 (50.0)	2 (25.0)	21.43
Microbiological Failure	8 (44.4)	5 (62.5)	
Indeterminate	1 (5.6)	1 (12.5)	

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin.
Percentage is calculated using the number of subjects, whose gram-negative pathogens isolated from blood culture are the same as uropathogen at baseline, in the column heading as the denominator.
a Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the eradication rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis). If the number of subjects is less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.2.2.1.3

2.7.3.2.2.9 まとめ

TOC における臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの有効率に関して，セフィデロコルは，IPM/CS に対する非劣性が示された．群間差 (セフィデロコル - IPM/CS) の 95% CI 下限は，事前に定められた−20%及び−15%の非劣性マージンを上回った．さらに，95% CI 下限は 0 を上回ったが，これは，IPM/CS に対するセフィデロコルの優越性を示す事後所見である.

2.7.3.2.3 APEKS-NP 試験

本治験では，300 例がセフィデロコル群とメロペネム群に 1：1 で割付けられ (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 152 例)，298 例 (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 150 例) が

治験薬の投与を受けた. ITT 集団は 298 例全例であり, 有効性の主たる解析対象集団である mITT 集団は 292 例 (セフィデロコル群 145 例，メロペネム群 147 例) であった.

2.7.3.2.3.1 Day 14 の全死因死亡率

本試験では，mITT 集団における Day 14 の全死因死亡率を主要評価項目とした．Day 14 の全死因死亡率を表 2.7.3-25 に示す.

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

表 2.7.3-25 Day 14 の全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

				Treatment Comparison [a]		
	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)	Total (N = 292)	Difference (%)	95% CI [b]	p-value
Survival Status	n/N' (%)	n/N' (%)	n/N' (%)			
Day 14 ACM	18/145 (12.4)	17/146 (11.6)	35/291 (12.0)	0.8	(−6.6, 8.2)	0.0020 [c]

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

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the ACM rate at Day 14 between the 2 treatment arms based on Cochran-Mantel Haenszel weights using APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor.

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

c p-value for noninferiority hypothesis.

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-5

2.7.3.2.3.2 主な副次評価項目

主要評価項目で非劣性が示されたことから，主な副次評価項目について，規定された順序で多重性の調整に基づいて検定を行った. 規定された順の最初の項目である TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果について，統計学的に有意な差は認められなかった．そのため，その他の主な副次評価項目 (TOC 時の被験者ごとの臨床効果, Day 14 の全死因死亡率における優越性の検討) では統計学的有意差の検討は行うことができなかった.

2.7.3.2.3.3 被験者ごとの臨床効果

mITT 集団での被験者ごとの臨床効果の結果を表 2.7.3-26 に示す.

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

臨床効果の有効率は，セフィデロコル群では，EA 時で 82.8% (120/145 例)，EOT 時で 77.2% (112/145 例) 及び FU 時で 57.9% (84/145 例) であり, メロペネム群では, EA 時で 83.0% (122/147 例)，EOT 時で 81.0% (119/147 例) 及び FU 時で 57.8% (85/147 例) であった.

表 2.7.3-26 被験者ごとの臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment					
Clinical Cure	120 (82.8)	122 (83.0)	242 (82.9)	−0.3	(−8.8, 8.2)
Clinical Failure	21 (14.5)	18 (12.2)	39 (13.4)		
Indeterminate	4 (2.8)	7 (4.8)	11 (3.8)		
End of Treatment					
Clinical Cure	112 (77.2)	119 (81.0)	231 (79.1)	−3.8	(−12.8, 5.1)
Clinical Failure	21 (14.5)	21 (14.3)	42 (14.4)		
Indeterminate	12 (8.3)	7 (4.8)	19 (6.5)		
Test of Cure					
Clinical Cure	94 (64.8)	98 (66.7)	192 (65.8)	−2.0	(−12.5, 8.5)
Clinical Failure	27 (18.6)	31 (21.1)	58 (19.9)		
Indeterminate	24 (16.6)	18 (12.2)	42 (14.4)		
Follow-up					
Sustained Clinical Cure	84 (57.9)	85 (57.8)	169 (57.9)	−0.1	(−10.9, 10.8)
Clinical Failure	27 (18.6)	31 (21.1)	58 (19.9)		
Relapse	4 (2.8)	2 (1.4)	6 (2.1)		
Indeterminate	30 (20.7)	29 (19.7)	59 (20.2)		

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

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

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

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-10，Table 11-18

2.7.3.2.3.4 原因菌ごとの臨床効果

ベースライン時に高頻度に分離された 4 種類の原因菌ごとの臨床効果の結果を表 2.7.3-27 に，すべての原因菌ごとの臨床効果を表 2.7.3-71 に示す.

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

表 2.7.3-27 主な原因菌 (*Klebsiella pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Acinetobacter baumannii*，*Escherichia coli*) ごとの臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Klebsiella pneumoniae	N' = 48	N' = 44		
Early Assessment				
Clinical Cure	41 (85.4)	36 (81.8)	3.6	(−11.6, 18.7)
Clinical Failure	7 (14.6)	6 (13.6)		
Indeterminate	0	2 (4.5)		

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
End of Treatment				
Clinical Cure	38 (79.2)	35 (79.5)	−0.4	(−16.9, 16.2)
Clinical Failure	6 (12.5)	7 (15.9)		
Indeterminate	4 (8.3)	2 (4.5)		
Test of Cure				
Clinical Cure	31 (64.6)	29 (65.9)	−1.3	(−20.8, 18.1)
Clinical Failure	9 (18.8)	10 (22.7)		
Indeterminate	8 (16.7)	5 (11.4)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	27 (56.3)	25 (56.8)	−0.6	(−20.8, 19.7)
Clinical Failure	9 (18.8)	10 (22.7)		
Clinical Relapse	2 (4.2)	2 (4.5)		
Indeterminate	10 (20.8)	7 (15.9)		
Pseudomonas aeruginosa	N' = 24	N' = 24		
Early Assessment				
Clinical Cure	20 (83.3)	20 (83.3)	0.0	(−21.1, 21.1)
Clinical Failure	4 (16.7)	3 (12.5)		
Indeterminate	0	1 (4.2)		
End of Treatment				
Clinical Cure	22 (91.7)	19 (79.2)	12.5	(−7.2, 32.2)
Clinical Failure	2 (8.3)	2 (8.3)		
Indeterminate	0	3 (12.5)		
Test of Cure				
Clinical Cure	16 (66.7)	17 (70.8)	−4.2	(−30.4, 22.0)
Clinical Failure	5 (20.8)	2 (8.3)		
Indeterminate	3 (12.5)	5 (20.8)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	14 (58.3)	13 (54.2)	4.2	(−23.9, 32.2)
Clinical Failure	5 (20.8)	2 (8.3)		
Clinical Relapse	2 (8.3)	0		
Indeterminate	3 (12.5)	9 (37.5)		
Acinetobacter baumannii	N' = 23	N' = 24		
Early Assessment				
Clinical Cure	19 (82.6)	17 (70.8)	11.8	(−12.1, 35.7)
Clinical Failure	2 (8.7)	6 (25.0)		
Indeterminate	2 (8.7)	1 (4.2)		
End of Treatment				
Clinical Cure	15 (65.2)	19 (79.2)	−13.9	(−39.3, 11.4)
Clinical Failure	3 (13.0)	2 (8.3)		
Indeterminate	5 (21.7)	3 (12.5)		
Test of Cure				
Clinical Cure	12 (52.2)	14 (58.3)	−6.2	(−34.5, 22.2)
Clinical Failure	5 (21.7)	6 (25.0)		
Indeterminate	6 (26.1)	4 (16.7)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	10 (43.5)	13 (54.2)	−10.7	(−39.1, 17.7)
Clinical Failure	5 (21.7)	6 (25.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	8 (34.8)	5 (20.8)		
Escherichia coli	N' = 19	N' = 22		
Early Assessment				
Clinical Cure	16 (84.2)	20 (90.9)	−6.7	(−27.0, 13.6)
Clinical Failure	3 (15.8)	2 (9.1)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	15 (78.9)	19 (86.4)	−7.4	(−30.7, 15.9)
Clinical Failure	3 (15.8)	3 (13.6)		
Indeterminate	1 (5.3)	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	12 (63.2)	13 (59.1)	4.1	(−25.8, 33.9)
Clinical Failure	3 (15.8)	5 (22.7)		
Indeterminate	4 (21.1)	4 (18.2)		
Follow-up				

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Sustained Clinical Cure	12 (63.2)	11 (50.0)	13.2	(−17.0, 43.3)
Clinical Failure	3 (15.8)	5 (22.7)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	4 (21.1)	6 (27.3)		

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

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

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

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

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-20

2.7.3.2.3.5 被験者ごとの細菌学的効果

mITT 集団での被験者ごとの細菌学的効果の結果を表 2.7.3-28 に示す.

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

細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群では，EA 時で 41.9% (52/124 例)，EOT 時で 63.7% (79/124 例) 及び FU 時で 43.5% (54/124 例) であり，メロペネム群では，EA 時で 53.5% (68/127 例)，EOT 時で 66.9% (85/127 例) 及び FU 時で 38.6% (49/127 例) であった.

表 2.7.3-28 被験者ごとの細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Eradication	52 (41.9)	68 (53.5)	120 (47.8)	−12.4	(−24.4, −0.5)
Persistence	66 (53.2)	47 (37.0)	113 (45.0)		
Indeterminate	6 (4.8)	12 (9.4)	18 (7.2)		
End of Treatment	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Eradication	79 (63.7)	85 (66.9)	164 (65.3)	−3.8	(−15.5, 7.9)
Persistence	18 (14.5)	19 (15.0)	37 (14.7)		
Indeterminate	27 (21.8)	23 (18.1)	50 (19.9)		
Test of Cure	N*=124	N*=127	N*=251		
Eradication	59 (47.6)	61 (48.0)	120 (47.8)	−1.4	(−13.5, 10.7)
Persistence	26 (21.0)	27 (21.3)	53 (21.1)		
Indeterminate	39 (31.5)	39 (30.7)	78 (31.1)		
Follow-up	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Sustained Eradication	54 (43.5)	49 (38.6)	103 (41.0)	3.9	(−7.9, 15.8)
Persistence	27 (21.8)	28 (22.0)	55 (21.9)		
Recurrence	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)		
Indeterminate	42 (33.9)	48 (37.8)	90 (35.9)		

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

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

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

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-14，Table 11-21

2.7.3.2.3.6 原因菌ごとの細菌学的効果

mITT 集団でベースライン時に高頻度に分離された 4 種類の原因菌ごとの細菌学的効果の結果を表 2.7.3-29 に示す.

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

表 2.7.3-29 主な原因菌 (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*) ごとの細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Gram-negative Pathogen [a] Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Klebsiella pneumoniae	**N' = 48**	**N' = 44**		
Early Assessment				
Eradication	19 (39.6)	30 (68.2)	−28.6	(−48.1, −9.1)
Persistence	26 (54.2)	11 (25.0)		
Indeterminate	3 (6.3)	3 (6.8)		
End of Treatment				
Eradication	28 (58.3)	33 (75.0)	−16.7	(−35.6, 2.3)
Persistence	9 (18.8)	5 (11.4)		
Indeterminate	11 (22.9)	6 (13.6)		
Test of Cure				
Eradication	22 (45.8)	24 (54.5)	−8.7	(−29.1, 11.7)
Persistence	10 (20.8)	7 (15.9)		
Indeterminate	16 (33.3)	13 (29.5)		
Follow-up				
Sustained Eradication	19 (39.6)	17 (38.6)	0.9	(−19.0, 20.9)
Persistence	10 (20.8)	7 (15.9)		
Recurrence	0	1 (2.3)		
Indeterminate	19 (39.6)	19 (43.2)		
Pseudomonas aeruginosa	**N' = 24**	**N' = 24**		
Early Assessment				
Eradication	8 (33.3)	11 (45.8)	−12.5	(−39.9, 14.9)
Persistence	13 (54.2)	9 (37.5)		
Indeterminate	3 (12.5)	4 (16.7)		
End of Treatment				
Eradication	17 (70.8)	16 (66.7)	4.2	(−22.0, 30.4)
Persistence	2 (8.3)	2 (8.3)		
Indeterminate	5 (20.8)	6 (25.0)		
Test of Cure				
Eradication	9 (37.5)	11 (45.8)	−8.3	(−36.1, 19.5)
Persistence	4 (16.7)	4 (16.7)		
Indeterminate	11 (45.8)	9 (37.5)		
Follow-up				
Sustained Eradication	10 (41.7)	10 (41.7)	0.0	(−27.9, 27.9)
Persistence	6 (25.0)	4 (16.7)		
Recurrence	0	0		
Indeterminate	8 (33.3)	10 (41.7)		
Acinetobacter baumannii	**N' = 23**	**N' = 24**		
Early Assessment				

Gram-negative Pathogen [a] Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Eradication	11 (47.8)	9 (37.5)	10.3	(−17.8, 38.5)
Persistence	10 (43.5)	13 (54.2)		
Indeterminate	2 (8.7)	2 (8.3)		
End of Treatment				
Eradication	14 (60.9)	11 (45.8)	15.0	(−13.2, 43.2)
Persistence	2 (8.7)	7 (29.2)		
Indeterminate	7 (30.4)	6 (25.0)		
Test of Cure				
Eradication	9 (39.1)	8 (33.3)	5.8	(−21.7, 33.2)
Persistence	5 (21.7)	8 (33.3)		
Indeterminate	9 (39.1)	8 (33.3)		
Follow-up				
Sustained Eradication	7 (30.4)	7 (29.2)	1.3	(−24.9, 27.4)
Persistence	5 (21.7)	9 (37.5)		
Recurrence	0	0		
Indeterminate	11 (47.8)	8 (33.3)		
Escherichia coli	**N' = 19**	**N' = 22**		
Early Assessment				
Eradication	8 (42.1)	11 (50.0)	−7.9	(−38.4, 22.6)
Persistence	10 (52.6)	8 (36.4)		
Indeterminate	1 (5.3)	3 (13.6)		
End of Treatment				
Eradication	12 (63.2)	16 (72.7)	−9.6	(−38.1, 19.0)
Persistence	1 (5.3)	2 (9.1)		
Indeterminate	6 (31.6)	4 (18.2)		
Test of Cure				
Eradication	10 (52.6)	11 (50.0)	2.6	(−28.0, 33.3)
Persistence	2 (10.5)	2 (9.1)		
Indeterminate	7 (36.8)	9 (40.9)		
Follow-up				
Sustained Eradication	9 (47.4)	9 (40.9)	6.5	(−24.0, 36.9)
Persistence	2 (10.5)	2 (9.1)		
Recurrence	0	0		
Indeterminate	8 (42.1)	11 (50.0)		

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat population

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

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

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

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-23

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

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

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

表 2.7.3-30 ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment	N* = 7	N* = 8	N* = 15		
Eradication	0	4 (50.0)	4 (26.7)	−50.0	
Persistence	4 (57.1)	4 (50.0)	8 (53.3)		
Indeterminate	3 (42.9)	0	3 (20.0)		
End of Treatment	N* = 7	N* = 8	N* = 15		
Eradication	2 (28.6)	4 (50.0)	6 (40.0)	−21.4	
Persistence	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)		
Indeterminate	4 (57.1)	3 (37.5)	7 (46.7)		
Test of Cure	N* = 7	N* = 8	N* = 15		
Eradication	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)	−23.2	
Persistence	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)		
Indeterminate	5 (71.4)	4 (50.0)	9 (60.0)		
Follow-up	N* = 7	N* = 8	N* = 15		
Sustained Eradication	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)	−10.7	
Persistence	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)		
Recurrence	0	0	0		
Indeterminate	5 (71.4)	5 (62.5)	10 (66.7)		

CI = confidence interval; EA = early assessment; EOT = end of treatment; FU = follow-up; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the microbiological outcome category; N* = number of subjects with nonmissing baseline pathogens; TOC = test of cure

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

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

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-24

ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一であった被験者における投与後の血液培養結果のまとめを表 2.7.3-31 に示す.

投与後に血液の微生物学的培養検査が陰性となったのはセフィデロコル群で 42.9% (3/7 例), メロペネム群で 87.5% (7/8 例) であった. 投与後も陽性を示している被験者はいなかった. セフィデロコル群の残りの 4 例中 3 例は, 死亡により投与後の血液培養のデータが得られなかった. セフィデロコル群の投与後の血液培養のデータがなかった 1 例は, EA 時点を含むすべての観測時点で臨床的有効と判断された. メロペネム群の投与後の血液の微生物学的培養検査のデータがなかった 1 例は, EA 時点及び EOT 時では臨床的有効, TOC 時及び FU 時点では, 無効と判断された.

表 2.7.3-31 ベースライン時の血培養で分離された原因菌が下気道原因菌と同一である被験者における投与後の血液培養結果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

	Cefiderocol (N = 7) n (%)	**Meropenem (N = 8) n (%)**
Negative	3 (42.9)	7 (87.5)
Positive	0 (0.0)	0 (0.0)
No Data	4 (57.1)	1 (12.5)

mITT = Modified Intent-to-Treat

Percentages are calculated using N as the denominator (N = number of subjects whose baseline Gram-negative pathogens isolated in blood culture were the same as those isolated from the lower respiratory tract).

2.7.3.2.3.8 Day 28 及び EOS 時点までの全死因死亡率

mITT 集団での Day 28 及び EOS 時点までの全死因死亡率を表 2.7.3-32 に示す.

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

表 2.7.3-32 Day 28 及び EOS 時点までの全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

				Treatment Comparison [a]	
Survival Status	Cefiderocol (N = 145) n/N' (%)	Meropenem (N = 147) n/N' (%)	Total (N = 292) n/N' (%)	Difference (%)	95% CI [b]
Day 28 ACM	30/143 (21.0)	30/146 (20.5)	60/289 (20.8)	0.5	(−8.7, 9.8)
ACM Until EOS Visit [c]	38/142 (26.8)	34/146 (23.3)	72/288 (25.0)	3.6	(−6.3, 13.4)

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

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

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

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

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-25，Table 11-27

2.7.3.2.3.9 SOFA スコア

SOFA スコアのベースライン，EOT，TOC 及び FU 時の値並びにベースラインからの変化量について，投与群別に要約した．ベースライン時の SOFA スコアの平均値はセフィデロコル群で 4.7，メロペネム群で 4.9 であり，中央値はセフィデロコル群で 5.0，メロペネム群で 4.0 であった．SOFA スコアのベースラインからの変化量の平均値は，セフィデロコル群では，EOT 時で −1.8，TOC 時で−2.4 及び FU 時で−2.9 であり，メロペネム群では，EOT 時で−1.8，TOC 時で−2.6 及び FU 時で−2.5 であった [2.7.6.10.2.2 (H) 項参照].

2.7.3.2.3.10 CPIS パラメータ

CPIS パラメータのベースライン，EOT，TOC 及び FU 時の値並びにベースラインからの変化量について，投与群別に要約した．ベースライン時の CPIS パラメータの平均値はセフィデロコル群で 5.4，メロペネム群で 5.2 であり，中央値はセフィデロコル群で 6.0，メロペネム群で 5.0 であった．CPIS パラメータのベースラインからの変化量の平均値は，セフィデロコル群では，EOT 時で−3.5，TOC 時で−3.9 及び FU 時で−4.1 であり，メロペネム群では，EOT 時で−3.5，TOC 時で−3.6 及び FU 時で−3.8 であった [2.7.6.10.2.2 (I) 項参照].

2.7.3.2.3.11 まとめ

グラム陰性菌による院内感染肺炎 (HAP，VAP 又は HCAP) 患者の治療において，mITT 集団における Day 14 の全死因死亡率に関して，セフィデロコルのメロペネム (高用量長時間投与) に対する非劣性が示された.

臨床効果及び細菌学的効果において，セフィデロコルは，メロペネム (高用長時間投与の) と同程度の有効性を示した.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験における被験者の内訳を表 2.7.3-33 に示す.

CREDIBLE-CR 試験において無作為に割付けられた 152 例のうち，150 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた (セフィデロコル群 101 例，BAT 群 49 例). 大多数の被験者が治験を完了した (セフィデロコル群 68.3%，BAT 群 74.5%).

APEKS-cUTI 試験において無作為に割付けられた 452 例のうち，448 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた (セフィデロコル群 300 例，IPM/CS 群 148 例). 大多数の被験者が治験を完了した (セフィデロコル群 93.4%，IPM/CS 群 92.6%).

APEKS-NP 試験において無作為に割付けられた 300 例のうち，298 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 150 例). 大多数の被験者が治験を完了した (セフィデロコル群 71.6%，メロペネム群 73.7%).

CREDIBLE-CR 試験における治療完了とは，cUTI 被験者では回復又は 5 日間以上の治験薬投与，HAP/VAP/HCAP 被験者又は BSI/sepsis 被験者では回復又は 7 日間以上の治験薬投与と定義した．治療を完了した被験者の割合は，セフィデロコル群 88.1%，BAT 群 90.2%であった.

APEKS-cUTI 試験における治療完了とは，被験者の回復，又は 5 日間以上の治験薬投与と定義した. 治療を完了した被験者の割合は，セフィデロコル群 96.7%，IPM/CS 群 96.6%であった.

APEKS-NP 試験では治療完了の定義を規定しておらず，治療の中止及び完了に関して症例報告書でデータを取得していない．EOT 評価より前に治験を中止した被験者を治療中止と扱い，EOT 評価を実施した被験者を治療完了例と扱った場合，治療を完了した被験者の割合は，セフィデロコル群 88.5%，メロペネム群 93.3%であった.

表 2.7.3-33 臨床試験の被験者の内訳

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
	Cefiderocol	BAT	Cefiderocol	IPM/CS	Cefiderocol	Meropenem
Screened	258		495		357	
Randomised:	101	51	303	149	148	152
Not treated	0	2	3 (1.0)	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Treated	101 (100.0)	49 (96.1)	300 (99.0)	148 (99.3)	148 (100.0)	150 (98.7)
Completed treatment	89 (88.1)	46 (90.2)	293 (96.7)	144 (96.6)	131 (88.5) [a]	140 (93.3) [a]
Discontinued treatment:	12 (11.9)	3 (5.9)	7 (2.3)	4 (2.7)	17 (11.5) [a]	10 (6.7) [a]
Withdrawal by subject	0	0	2 (0.7)	2 (1.3)	-	-
Death	7 (6.9)	0	0	0	-	-
Protocol violation	0	1 (2.0)	0	0	-	-
Lack of efficacy	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	-	-
Adverse event	2 (2.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.7)	-	-
Other	1 (1.0)	0	3 (1.0)	1 (0.7)	-	-
Completed study	69 (68.3)	38 (74.5)	283 (93.4)	138 (92.6)	106 (71.6)	112 (73.7)
Discontinued study:	32 (31.7)	13 (25.5)	20 (6.6)	11 (7.4)	42 (28.4)	38 (25.0)
Withdrawal by subject	1 (1.0)	2 (3.9)	3 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	3 (2.0)
Death	30 (29.7)	9 (17.6)	1 (0.3)	0	39 (26.4)	34 (22.4)
Protocol violation	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Lost to follow-up	1 (1.0)	0	10 (3.3)	4 (2.7)	0	0
Adverse event	0	0	2 (0.7)	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Lack of efficacy	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
Recovery	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Other	0	1 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.7)	0	1 (0.7)

BAT = best available therapy; cUTI = complicated urinary tract infection; IPM/CS = imipenem/cilastatin

a When the randomized subjects were discontinued the study before End of Treatment, these subjects were categorized “Discontinued treatment”. The others are “Completed treatment”.

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験における各解析対象集団の例数を表 2.7.3-34 に示す.

表 2.7.3-34 臨床試験における各解析対象集団の例数

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
	Cefiderocol	**BAT**	**Cefiderocol**	**IPM/CS**	**Cefiderocol**	**Meropenem**
Randomised	101	51	303	149	148	152
ITT	101	49	290[a]	147[a]	148	150
Micro-ITT/mITT	86	44	**252[b]**	**119[b]**	**145**	**147**
CR Micro-ITT	**80**	**38**	-	-	-	-
ME	-	-	228[c]	106[c]	105	101
CR-ME	23	15	-	-	-	-

BAT = best available therapy; CR = carbapenem-resistant; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = End of Treatment; IPM/CS = imipenem/cilastatin; ITT = Intent-to-treat population; ME = Microbiologically Evaluable population; Micro-ITT = Microbiological Intent-to-treat population; NA = not applicable; TOC = Test of Cure
The primary populations for the efficacy analyses are shown in bold (Section 2.7.3.1.5.1)

a Subjects at sites with Good Clinical Practice noncompliance (11 subjects from 2 sites) were removed from the analysis populations for efficacy (ITT, Micro-ITT, and ME).

b Subjects in the ITT population were excluded from the Micro-ITT population if they had no baseline Gram-negative uropathogen with $\geq 10^5$ CFU (12.5% [38/303] of subjects in the cefiderocol group and 18.8% [28/149] of subjects in the IPM/CS group).

c Subjects in the Micro-ITT population were excluded from the ME population if they a) received nonstudy Gram-negative antibacterial drugs before TOC (2.6% [8/303] of subjects in the cefiderocol group and 3.4% [5/149] of subjects in the IPM/CS group); b) did not receive 5 to 14 days of infusion unless they were assessed failure (0.3% [1/303] of subjects in the cefiderocol group and 0.7% [1/149] of subjects in IPM/CS group); or c) had no TOC assessment within the window of EOT + 7 (± 2) days unless assessed as failure earlier (5.0% [15/303] of subjects in the cefiderocol group and 5.4% [8/149] of subjects in the IPM/CS group).

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.1.1.3, APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.1.1.4; APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.1.1.3

2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性及び基準値特性

CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)，APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)，及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団) の主要解析対象集団における人口統計学的データを表 2.7.3-35 に，基準値特性を表 2.7.3-36 に示す.

CREDIBLE-CR 試験の主要解析対象集団である CR Micro-ITT 集団では，被験者の 50%超が 65 歳以上であり，年齢範囲は 19～92 歳であった．65 歳以上の被験者の割合は，BAT 群 (44.7%) に比べてセフィデロコル群 (62.5%) の方が高かったため，年齢中央値は BAT 群 (62 歳) に比べてセフィデロコル群 (69 歳) の方が高齢であった．被験者の多数は男性であったが (セフィデロコル群 68.8%，BAT 群 76.3%)，セフィデロコル群では女性の割合が BAT 群よりもやや高かった (それぞれ 31.3%，23.7%)．被験者の多数は白人であった (セフィデロコル群 60.0%，BAT 群 71.1%)．セフィデロコル群では，投与前の腎機能が低かった被験者 (CrCL ≤ 50 mL/min のカテゴリー) の割合が BAT 群に比べて高かった (それぞれ 41.3%，23.7%)．日本人は，セフィデロコル群及び BAT 群で各 1 例であった (それぞれ 1.3%及び 2.6%).

APEKS-cUTI 試験の主要解析対象集団である Micro-ITT 集団では，被験者の 50%超が 65 歳以上であった (年齢の中央値は両群とも 66.0 歳，年齢範囲は 18～93 歳)．男性の割合は，IPM/CS 群 (40.3%) に比べてセフィデロコル群 (47.2%) の方が高かった．各群の被験者は大多数が白人

であった (セフィデロコル群 95.6%，IPM/CS 群 96.6%)．両群間における人口統計学的特性のバランスはおおむね良好であった．日本人は，セフィデロコル群 9 例 (3.6%)，BAT 群 4 例 (3.4%) であり，全体に占める割合は同程度であった．

APEKS-NP 試験の主要解析対象集団である mITT 集団では，被験者の 50%超が 65 歳以上であった (年齢の中央値はセフィデロコル群で 66 歳，メロペネム群で 68 歳，年齢範囲は 18～94 歳)．被験者の多くは男性であったが (セフィデロコル群 68.3%，メロペネム群 68.7%)，両群間で差はなかった．各群の被験者は多数が白人であった (セフィデロコル群 70.3%，メロペネム群 66.7%)．日本人は，セフィデロコル群 2 例 (1.4%)，メロペネム群 7 例 (4.8%) であり，セフィデロコル群の全体に占める割合が低かった．

女性の割合は APEKS-cUTI 試験に比べて CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験で低かった．腎機能が低かった被験者 (CrCL < 50 mL/min のカテゴリー) の割合は，APEKS-NP 試験の両群では，CREDIBLE-CR 試験の BAT 群及び APEKS-cUTI 試験の両群よりも高かったが，CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群よりは低かった．

CREDIBLE-CR 試験の主要解析対象集団である CR Micro-ITT 集団の内の HAP/VAP/HCAP 被験者の割合は，両群ともに 50%であったが，HAP 被験者の割合は，BAT 群よりもセフィデロコル群で若干高かった．BSI/sepsis 被験者の割合はセフィデロコル群よりも BAT 群で若干高く，cUTI 被験者は BAT 群よりもセフィデロコル群で若干高かった．このような分布の差は，各感染部位別の評価例数が少なかったためと考えられる．治験責任 (分担) 医師が投与前の時点で重度疾患と判断した被験者の割合は，BAT 群 (52.6%) に比べてセフィデロコル群 (62.5%) で若干高かった．また，無作為化前 2 週間以内に抗菌治療を行っていた被験者はセフィデロコル群では 8.8%で，BAT 群ではいなかった．ベースライン時のグラム陰性原因菌の菌種数が 3 種類以上の被験者は，セフィデロコル群で 6.3%であったが，BAT 群ではいなかった．

APEKS-cUTI 試験においては，被験者の基準値特性は，両群間で同様であった．

APEKS-NP 試験において，重度疾患であった被験者の割合は，メロペネム群 (33.3%) に比べてセフィデロコル群 (49.0%) の方が高かった．その他の基準値特性は，両群間で同様であった．

3 試験間では，重度疾患が認められた被験者の割合は，それぞれ，CREDIBLE-CR 試験で 50%超，APEKS-NP 試験で 30%～50%，APEKS-cUTI 試験で 20%未満であった．

CREDIBLE-CR 試験では，主要解析対象集団である CR Micro-ITT 集団において投与前に高頻度で分離されたカルバペネム耐性グラム陰性菌は，*A. baumannii* (セフィデロコル群 46.3%，BAT 群 44.7%)，*K. pneumoniae* (それぞれ 33.8%，31.6%)，並びに *P. aeruginosa* (それぞれ 15.0%，26.3%) であった．*S. maltophilia* が分離された被験者は，セフィデロコル群 5 例 (6.3%)，BAT 群 0 例であった (表 2.7.3-37 参照)．

APEKS-cUTI 試験では，主要解析対象集団である Micro-ITT 集団において投与前に高頻度で分離されたグラム陰性菌は，*E. coli* (セフィデロコル群 60.3%，IPM/CS 群 66.4%)，*K. pneumoniae* (それぞれ 19.0%，21.0%)，並びに *P. aeruginosa* (それぞれ 7.1%，4.2%) であった (表 2.7.3-38 参照)．

APEKS-NP 試験では，主要解析対象集団である mITT 集団において投与前に高頻度で分離されたグラム陰性菌は，*K. pneumoniae* (セフィデロコル群 42.2%，メロペネム群 35.4%)，*P.*

aeruginosa (それぞれ 22.2%，10.4 %)，*A. baumannii* (それぞれ 17.8%，22.9%)，*E. coli* (それぞれ 13.3%，14.6%) であった (表 2.7.3-39 参照).

表 2.7.3-35 被験者の人口統計学的特性：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)，APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)，APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
	CR Micro-ITT		Micro-ITT		mITT	
	Cefiderocol (N = 80)	BAT (N = 38)	Cefiderocol (N = 252)	IPM/CS (N = 119)	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)
Age (years)						
N	80	38	252	119	145	147
Mean	63.1	62.1	62.3	61.3	64.6	65.4
Standard deviation	18.7	17.3	16.10	18.48	14.6	15.1
Median	69.0	62.0	66.0	66.0	66.0	68.0
Minimum	21	19	18	18	18	20
Maximum	92	91	93	89	91	94
Age group						
< 65 years	30 (37.5)	21 (55.3)	113 (44.8)	54 (45.4)	65 (44.8)	58 (39.5)
≥ 65 years	50 (62.5)	17 (44.7)	139 (55.2)	65 (54.6)	80 (55.2)	89 (60.5)
Gender (n, %)						
Male	55 (68.8)	29 (76.3)	119 (47.2)	48 (40.3)	99 (68.3)	101 (68.7)
Female	25 (31.3)	9 (23.7)	133 (52.8)	71 (59.7)	46 (31.7)	46 (31.3)
Race (n, %)						
White	48 (60.0)	27 (71.1)	241 (95.6)	115 (96.6)	102 (70.3)	98 (66.7)
Asian	24 (30.0)	9 (23.7)	9 (3.6)	4 (3.4)	41 (28.3)	43 (29.3)
Other	8 (10.0)	2 (5.3)	2 (0.8)	0	2 (1.4)	5 (3.4)
Region (n, %)						
North America	4 (5.0)	3 (7.9)	4 (1.6)	1 (0.8)	6 (4.1)	6 (4.1)
South America	7 (8.8)	3 (7.9)	0		0	0
Europe	45 (56.3)	23 (60.5)	239 (94.8)	114 (95.8)	99 (68.3)	98 (66.7)
Asia-Pacific	24 (30.0)	9 (23.7)	9 (3.6)	4 (3.4)	40 (27.6)	43 (29.3)
Japan	1	1	9	4	2	7
Other Asia-Pacific	23	8	0	0	38	36
Body mass index kg/m^2						
N	79	38	252	119	145	147
Mean	25.39	25.10	27.60	26.98	26.4	26.7
Standard deviation	7.14	7.54	4.943	6.777	6.1	6.9
Median	24.44	22.86	26.96	25.76	25.7	25.3
Minimum	12.0	15.6	16.7	17.8	13	15
Maximum	52.4	48.9	44.9	62.0	53	63
Creatinine clearance (mL/min)						
N	80	38	250	119	145	147
Mean	90.30	98.52	80.74	78.18	78.5	82.7
Standard deviation	84.15	65.11	31.084	31.894	55.4	56.6
Median	64.43	86.86	80.00	75.00	67.1	69.5
Minimum	9.4	14.6	23.0	25.0	5	7
Maximum	539.6	270.8	172.0	159.0	306	281
Creatinine clearance renal grading group						
> 80 mL/min	32 (40.0)	20 (52.6)	126 (50.0)	52 (43.7)	55 (37.9)	61 (41.5)
> 80 to < 120 (normal)	15 (18.8)	9 (23.7)	104 (41.3)	40 (33.6)	33 (22.8)	35 (23.8)
≥ 120 (ARC)	17 (21.3)	11 (28.9)	22 (8.7)	12 (10.1)	22 (15.2)	26 (17.7)
> 50 to 80 mL/min (mild)	15 (18.8)	9 (23.7)	76 (30.2)	41 (34.5)	43 (29.7)	35 (23.8)
30 to 50 mL/min (moderate)	18 (22.5)	6 (15.8)	41 (16.3)	23 (19.3)	27 (18.6)	31 (21.1)
< 30 mL/min (severe)	15 (18.8)	3 (7.9)	7 (2.8)	4 (3.4)	20 (13.8)	20 (13.6)

ARC = augmented renal clearance; BAT = best available therapy; CR = carbapenem-resistant; cUTI = complicated urinary tract infection; IPM/CS = imipenem/cilastatin; ITT = Intent-to-treat population; Micro-ITT = Microbiological Intent-to-treat

population

表 2.7.3-36 被験者の基準値特性：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)，APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)，APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
	CR Micro-ITT		Micro-ITT		mITT	
	Cefiderocol (n = 80)	BAT (n = 38)	Cefiderocol (n = 252)	IPM/CS (n = 119)	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)
Clinical diagnosis at baseline						
HAP/VAP/HCAP	40 (50.0)	19 (50.0)	0	0	145	147
HAP	16 (20.0)	5 (13.2)	0	0	59 (40.7)	64 (43.5)
VAP	23 (28.8)	12 (31.6)	0	0	59 (40.7)	60 (40.8)
HCAP	1 (1.3)	2 (5.3)	0	0	27 (18.6)	23 (15.6)
BSI/sepsis	23 (28.8)	14 (36.8)	0	0	0	0
BSI	16 (20.0)	8 (21.1)	0	0	0	0
Sepsis	7 (8.8)	6 (15.8)	0	0	0	0
cUTI	17 (21.3)	5 (13.2)	187 (74.2)	84 (70.6)	0	0
with Pyelonephritis	NR	NR	65 (25.8)	29 (24.4)	0	0
without Pyelonephritis	NR	NR	122 (48.4)	55 (46.2)	0	0
Acute Uncomplicated Pyelonephritis	NR	NR	65 (25.8)	35 (29.4)	0	0
Severity of disease (n, %)						
Mild	4 (5.0)	3 (7.9)	26 (10.3)	11 (9.2)	4 (2.8)	7 (4.8)
Moderate	26 (32.5)	15 (39.5)	176 (69.8)	88 (73.9)	70 (48.3)	91 (61.9)
Severe	50 (62.5)	20 (52.6)	50 (19.8)	20 (16.8)	71 (49.0)	49 (33.3)
Prior antimicrobial therapy within 2 weeks prior to randomisation (n, %)						
Yes	73 (91.3)	38 (100.0)	23 (9.1)	12 (10.1)	105 (72.4)	101 (68.7)
No	7 (8.8)	0	229 (90.9)	107 (89.9)	40 (27.6)	46 (31.3)
Number of Gram-negative pathogens from appropriate specimen at baseline (n, %)						
0	0	0	0	0	21 (14.5)	20 (13.6)
1	62 (77.5)	30 (78.9)	241 (95.6)[a]	115 (96.6)[a]	95 (65.5)	96 (65.3)
2	13 (16.3)	8 (21.1)	11 (4.4)[a]	4 (3.4)[a]	25 (17.2)	26 (17.7)
3	4 (5.0)	0	−	-	2 (1.4)	4 (2.7)
≥ 4	1 (1.3)	0	-	-	2 (1.4)	1 (0.7)

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CR = carbapenem-resistant; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; IPM/CS = imipenem/cilastatin; ITT = Intent-to-treat population; Micro-ITT = Microbiological Intent-to-treat population; NR = not reported; VAP = ventilator-associated pneumonia

a Gram-negative Uropathogens more than 10^5 CFU/mL

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.1.1.4.1，APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.1.1.5.3; APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.1.1.5.6

表 2.7.3-37 ベースライン時に認められたカルバペネム耐性グラム陰性菌の内訳：CREDIBLE -CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Diagnosis Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
All Infection Sites Combined	N' = 80	N' = 38
Acinetobacter baumannii	37 (46.3)	17 (44.7)
Klebsiella pneumoniae	27 (33.8)	12 (31.6)
Pseudomonas aeruginosa	12 (15.0)	10 (26.3)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (6.3)	0
Acinetobacter nosocomialis	2 (2.5)	0
Enterobacter cloacae	2 (2.5)	0
Escherichia coli	2 (2.5)	1 (2.6)
HAP/VAP/HCAP	N' = 40	N' = 19

Diagnosis Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Acinetobacter baumannii	26 (65.0)	10 (52.6)
Klebsiella pneumoniae	6 (15.0)	5 (26.3)
Pseudomonas aeruginosa	6 (15.0)	5 (26.3)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (12.5)	0
Acinetobacter nosocomialis	2 (5.0)	0
Enterobacter cloacae	2 (5.0)	0
Escherichia coli	0	1 (5.3)
BSI/sepsis	N' = 23	N' = 14
Acinetobacter baumannii	10 (43.5)	7 (50.0)
Klebsiella pneumoniae	10 (43.5)	4 (28.6)
Pseudomonas aeruginosa	2 (8.7)	3 (21.4)
Escherichia coli	1 (4.3)	0
cUTI	N' = 17	N' = 5
Klebsiella pneumoniae	11 (64.7)	3 (60.0)
Pseudomonas aeruginosa	4 (23.5)	2 (40.0)
Acinetobacter baumannii	1 (5.9)	0
Escherichia coli	1 (5.9)	0

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia
Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' was the number of subjects who had the specified diagnosis. Baseline pathogens were determined from appropriate clinical specimens collected within the 3 days prior to the first administration of study drug for subjects who had been treated previously with an empiric antibiotic regimen and failed treatment, both clinically and microbiologically. For the other subjects, baseline pathogens were determined from appropriate specimens collected within the 48 hours prior to the start of the first administration of study drug.
a Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).
出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.1.1.5.3

表 2.7.3-38 ベースライン時に分離されたグラム陰性菌：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Pathogen[a]	Cefiderocol (n = 252)	IPM/CS (n = 119)
Total	N' = 252	N' = 119
Escherichia coli	152 (60.3)	79 (66.4)
Klebsiella pneumoniae	48 (19.0)	25 (21.0)
Pseudomonas aeruginosa	18 (7.1)	5 (4.2)
Proteus mirabilis	17 (6.7)	2 (1.7)
Enterobacter cloacae complex (other than *Enterobacter cloacae*)	9 (3.6)	1 (0.8)
Enterobacter cloacae	4 (1.6)	2 (1.7)
Morganella morganii	3 (1.2)	3 (2.5)
Citrobacter freundii	3 (1.2)	1 (0.8)
Serratia marcescens	3 (1.2)	0
Klebsiella (non-speciated)	2 (0.8)	0
Klebsiella oxytoca	1 (0.4)	1 (0.8)
Citrobacter freundii complex (other than *Citrobacter freundii*)	1 (0.4)	0
Enterobacter (non-speciated)	1 (0.4)	0
Klebsiella aerogenes	1 (0.4)	0
Providencia rettgeri	0	2 (1.7)
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	0	1 (0.8)
Raoultella planticola	0	1 (0.8)

cUTI = complicated urinary tract infection; IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects who had the specified diagnosis. Baseline pathogens are determined from all specimens collected prior to the first infusion of study drug.
[a] The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.1.1.6.1

表 2.7.3-39 ベースライン時に分離されたグラム陰性菌：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Diagnosis Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
HABP	N' = 45	N' = 48
Klebsiella pneumoniae	19 (42.2)	17 (35.4)
Pseudomonas aeruginosa	10 (22.2)	5 (10.4)
Acinetobacter baumannii	8 (17.8)	11 (22.9)
Escherichia coli	6 (13.3)	7 (14.6)
Enterobacter cloacae	2 (4.4)	3 (6.3)
Enterobacter aerogenes	1 (2.2)	1 (2.1)
Haemophilus influenzae	3 (6.7)	2 (4.2)
Moraxella catarrhalis	2 (4.4)	0
Proteus mirabilis	0	2 (4.2)
Klebsiella oxytoca	0	2 (4.2)
Acinetobacter nosocomialis	1 (2.2)	0
Enterobacter asburiae	1 (2.2)	0
Enterobacter, nonspeciated	2 (4.4)	0
Stenotrophomonas maltophilia	0	1 (2.1)
Citrobacter koseri	0	1 (2.1)
Morganella morganii	1 (2.2)	0
Acinetobacter pittii	1 (2.2)	0
Haemophilus parahaemolyticus	1 (2.2)	0
Hafnia alvei	1 (2.2)	0
Moraxella	1 (2.2)	0
Haemophilus parainfluenzae	0	2 (4.2)
Acinetobacter	0	1 (2.1)
Acinetobacter junii	0	1 (2.1)
Enterobacter kobei	0	1 (2.1)
Lelliottia amnigena	0	1 (2.1)
Shewanella putrefaciens	0	1 (2.1)
VABP	N' = 59	N' = 61
Klebsiella pneumoniae	19 (32.2)	19 (31.1)
Pseudomonas aeruginosa	11 (18.6)	14 (23.0)
Acinetobacter baumannii	12 (20.3)	10 (16.4)
Escherichia coli	12 (20.3)	12 (19.7)
Serratia marcescens	7 (11.9)	4 (6.6)
Enterobacter cloacae	2 (3.4)	5 (8.2)
Enterobacter aerogenes	3 (5.1)	0
Haemophilus influenzae	0	1 (1.6)
Moraxella catarrhalis	0	2 (3.3)
Proteus mirabilis	1 (1.7)	4 (6.6)
Klebsiella oxytoca	2 (3.4)	1 (1.6)
Acinetobacter nosocomialis	1 (1.7)	1 (1.6)
Enterobacter asburiae	1 (1.7)	1 (1.6)
Stenotrophomonas maltophilia	0	1 (1.6)
Citrobacter koseri	1 (1.7)	0
Morganella morganii	0	2 (3.3)
Citrobacter freundii	1 (1.7)	1 (1.6)
Burkholderia cepacia	1 (1.7)	0
Klebsiella variicola	0	1 (1.6)
HCABP	N' = 20	N' = 18
Klebsiella pneumoniae	10 (50.0)	8 (44.4)
Pseudomonas aeruginosa	3 (15.0)	5 (27.8)
Acinetobacter baumannii	3 (15.0)	3 (16.7)
Escherichia coli	1 (5.0)	3 (16.7)
Serratia marcescens	1 (5.0)	0
Enterobacter cloacae	3 (15.0)	0
Haemophilus influenzae	0	2 (11.1)
Moraxella catarrhalis	1 (5.0)	0
Proteus mirabilis	1 (5.0)	0
Stenotrophomonas maltophilia	1 (5.0)	1 (5.6)
Citrobacter koseri	0	1 (5.6)
Rhizobium radiobacter	1 (5.0)	0

Diagnosis Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
Erwinia, nonspeciated	0	1 (5.6)
Haemophilus parainfluenzae, beta-lactamase negative	0	1 (5.6)
Providencia stuartii	0	1 (5.6)
Total	N' = 124	N' = 127
Klebsiella pneumoniae	48 (38.7)	44 (34.6)
Pseudomonas aeruginosa	24 (19.4)	24 (18.9)
Acinetobacter baumannii	23 (18.5)	24 (18.9)
Escherichia coli	19 (15.3)	22 (17.3)
Serratia marcescens	8 (6.5)	4 (3.1)
Enterobacter cloacae	7 (5.6)	8 (6.3)
Enterobacter aerogenes	4 (3.2)	1 (0.8)
Haemophilus influenzae	3 (2.4)	5 (3.9)
Moraxella catarrhalis	3 (2.4)	2 (1.6)
Proteus mirabilis	2 (1.6)	6 (4.7)
Klebsiella oxytoca	2 (1.6)	3 (2.4)
Acinetobacter nosocomialis	2 (1.6)	1 (0.8)
Enterobacter asburiae	2 (1.6)	1 (0.8)
Enterobacter, nonspeciated	2 (1.6)	0
Stenotrophomonas maltophilia	1 (0.8)	3 (2.4)
Citrobacter koseri	1 (0.8)	2 (1.6)
Morganella morganii	1 (0.8)	2 (1.6)
Citrobacter freundii	1 (0.8)	1 (0.8)
Acinetobacter pittii	1 (0.8)	0
Burkholderia cepacia	1 (0.8)	0
Haemophilus parahaemolyticus	1 (0.8)	0
Hafnia alvei	1 (0.8)	0
Moraxella	1 (0.8)	0
Rhizobium radiobacter	1 (0.8)	0
Haemophilus parainfluenzae	0	2 (1.6)
Acinetobacter	0	1 (0.8)
Acinetobacter junii	0	1 (0.8)
Enterobacter kobei	0	1 (0.8)
Erwinia, nonspeciated	0	1 (0.8)
Haemophilus parainfluenzae, beta-lactamase negative	0	1 (0.8)
Klebsiella variicola	0	1 (0.8)
Lelliottia amnigena	0	1 (0.8)
Providencia stuartii	0	1 (0.8)
Shewanella putrefaciens	0	1 (0.8)

HABP = hospital-acquired pneumonia; HCABP = healthcare-associated pneumonia; VABP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' was the number of subjects who had the specified diagnosis.

Baseline pathogens are determined from appropriate clinical specimens collected within the 3 days prior to the first administration of study treatment for subjects who have been treated previously with an empiric antibiotic regimen and failed treatment, both clinically and microbiologically. For the other subjects, baseline pathogens are determined from appropriate specimens collected within the 48 hours prior to the start of the first administration of study treatment.

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

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.2.7.1.2

CREDIBLE-CR 試験の CR Micro-ITT 集団での Day 1 及び Day 2 における治験薬の投与方法は以下の通りであった. 単剤投与された被験者の割合は, セフィデロコル群では 82.5% (66/80 例), BAT 群では 28.9% (11/38 例) であった．BAT 群のコリスチンの単剤投与は 6 例，それ以外の薬剤 (アミカシン，セフタジジム-アビバクタム，ドリペネム，ホスホマイシン及びゲンタマイシン) の単剤投与は 5 例であった．BAT 群でコリスチンに基づいた治療法が行われたのは 65.8% (25/38 例) であった．コリスチンは，セフィデロコル群では投与を禁止していたが，1 例にセフィデロコルとコリスチンが投与された．また，セフィデロコル群では 3 剤投与も禁止してい

たが，1 例にセフィデロコル，ゲンタマイシン，チゲサイクリンが投与された (2.7.6.8.2.1 (2) 項参照).

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

下記の理由から，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のデータの併合や結果の比較は行わなかった.

- CREDIBLE-CR 試験は，カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症被験者を組み入れるためにデザインされた試験であり，cUTI に加えて HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis などの比較的治療困難な感染症が含まれていたが，APEKS-cUTI 試験や APEKS-NP 試験ではカルバペネム感性のグラム陰性菌感染症被験者を対象としており，試験間で患者背景が異なっていた.
- 治験の評価項目及び目的が異なっていた.

各試験の概要は 2.7.3.1 項に，結果は 2.7.3.2 項に示す.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 CREDIBLE-CR 試験の CR Micro-ITT 集団におけるサブグループ解析

人口統計学的特性及び基準値特性により定義したサブグループごとに，主要解析対象集団である CR Micro-ITT 集団における TOC 時の被験者ごとの臨床効果の有効率を解析した結果を表 2.7.3-40 に示す.

検討したサブグループの大多数において，臨床効果の有効率は両群間で同程度であった．65 歳未満では，セフィデロコル群と比べて BAT 群の有効率が若干高く，65 歳以上では BAT 群と比べてセフィデロコル群の有効率が高かった．軽度腎機能障害患者 (CrCL > 50 - 80 mL/min) ではセフィデロコル群と比べて BAT 群の有効率が高く，中等度腎機能障害患者 (CrCL 30 - 50 mL/min) 及び腎機能亢進患者 (CrCL ≥ 120 mL/min) では BAT 群と比べてセフィデロコル群の有効率が高かった．特に BAT 群ではサブグループの症例数が少なく，部分集団によっては群間で数値的な差がみられたが，意味のある解釈ができなかった．その他，サブグループの症例数が 10 例以下の一部の集団では，バラツキがみられたが，例数が少ないため意味のある解釈ができなかった.

CR Micro-ITT 集団における日本人は，セフィデロコル群及び BAT 群ともに 1 例であり，TOC 時の臨床効果はセフィデロコル群の 1 例は有効，BAT 群の 1 例は無効であった.

表 2.7.3-40 サブグループごとの TOC 時の臨床効果の有効率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Clinical Response Rate at TOC Subgroup	Cefiderocol (N = 80) n/N' (%)	BAT (N = 38) n/N' (%)
Overall	42/80 (52.5)	19/38 (50.0)
Clinical diagnosis		
HAP/VAP/HCAP	20/40 (50.0)	10/19 (52.6)
BSI/sepsis	10/23 (43.5)	6/14 (42.9)

Clinical Response Rate at TOC Subgroup	Cefiderocol (N = 80) n/N' (%)	BAT (N = 38) n/N' (%)
cUTI	12/17 (70.6)	3/5 (60.0)
Age group		
< 65 years	15/30 (50.0)	13/21 (61.9)
≥ 65 years	27/50 (54.0)	6/17 (35.3)
Gender		
Male	28/55 (50.9)	14/29 (48.3)
Female	14/25 (56.0)	5/9 (55.6)
Race		
White	25/48 (52.1)	12/27 (44.4)
Asian	12/24 (50.0)	5/9 (55.6)
Other	5/8 (62.5)	2/2 (100.0)
Region		
North America	4/4 (100.0)	1/3 (33.3)
South America	5/7 (71.4)	3/3 (100.0)
Europe	21/45 (46.7)	10/23 (43.5)
Asia-Pacific	12/24 (50.0)	5/9 (55.6)
Japan	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)
Other Asia-Pacific	11/23 (47.8)	5/8 (62.5)
Baseline CR pathogen group		
Enterobacteriaceae	19/29 (65.5)	5/11 (45.5)
Nonfermenters	22/49 (44.9)	13/25 (52.0)
Mixed	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)
Total APACHE II score group		
<= 15	25/41 (61.0)	11/21 (52.4)
>= 16	17/39 (43.6)	8/17 (47.1)
Creatinine clearance renal grading group		
>= 120 mL/min	13/17 (76.5)	7/11 (63.6)
> 80 - < 120 mL/min	6/15 (40.0)	4/9 (44.4)
> 50 - 80 mL/min	8/15 (53.3)	6/9 (66.7)
30 - 50 mL/min	9/18 (50.0)	1/6 (16.7)
< 30 mL/min	6/15 (40.0)	1/3 (33.3)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CR = carbapenem-resistant; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; TOC = Test of Cure; VAP = ventilator-associated pneumonia
Percentages for overall are calculated as the number of subjects cured divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects cured for the given subgroup divided by N', ie, the analysis populations in that subgroup.

人口統計学的特性及び基準値特性により定義したサブグループごとに，CR Micro-ITT 集団における TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果の菌消失率を解析した結果を表 2.7.3-41 に示す.

検討したサブグループの大多数において，細菌学的効果の菌消失率は，両群間で同程度もしくは BAT 群よりもセフィデロコル群で若干高かった．cUTI 被験者，65 歳以上，ベースラインの原因菌がカルバペネム耐性腸内細菌科であった集団，Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコア (集中治療室入室患者における病態の重症度を客観的に評価するために作られた予後予測法，点数が高いほど重症度は高い) が 15 以下の集団，腎機能亢進患者 (CrCL ≥ 120 mL/min)，軽度腎機能障害患者 (CrCL> 50 - 80 mL/min) では，BAT 群よりもセフィデロコル群で菌消失率が高かった．一方で腎機能正常患者 (CrCL > 80 < 120 mL/min) ではセフィデロコル群比べて BAT 群の菌消失率が高かった．その他，サブグループの症例数が 10 例以下の一部の集団では，バラツキがみられたが，例数が少ないため意味のある解釈ができなかった.

CR Micro-ITT 集団における日本人は，セフィデロコル群及び BAT 群ともに 1 例であり，TOC 時の細菌学的効果はいずれの群でも無効であった.

表 2.7.3-41 サブグループごとの TOC 時の細菌学的効果の菌消失率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Microbiological Eradication Rate at TOC [a] Subgroup	Cefiderocol (N = 80) n/N' (%)	BAT (N = 38) n/N' (%)
Overall	25/80 (31.3)	9/38 (23.7)
Clinical diagnosis		
HAP/VAP/HCAP	9/40 (22.5)	4/19 (21.1)
BSI/sepsis	7/23 (30.4)	4/14 (28.6)
cUTI	9/17 (52.9)	1/5 (20.0)
Age group		
< 65 years	9/30 (30.0)	8/21 (38.1)
≥ 65 years	16/50 (32.0)	1/17 (5.9)
Gender		
Male	15/55 (27.3)	6/29 (20.7)
Female	10/25 (40.0)	3/9 (33.3)
Race		
White	16/48 (33.3)	6/27 (22.2)
Asian	5/24 (20.8)	2/9 (22.2)
Other	4/8 (50.0)	1/2 (50.0)
Region		
North America	1/4 (25.0)	0/3 (0.0)
South America	3/7 (42.9)	1/3 (33.3)
Europe	16/45 (35.6)	6/23 (26.1)
Asia-Pacific	5/24 (20.8)	2/9 (22.2)
Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
Other Asia-Pacific	5/23 (21.7)	2/8 (25.0)
Baseline CR pathogen group		
Enterobacteriaceae	14/29 (48.3)	2/11 (18.2)
Nonfermenters	11/49 (22.4)	6/25 (24.0)
Mixed	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)
Total APACHE II score group		
<= 15	18/41 (43.9)	6/21 (28.6)
>= 16	7/39 (17.9)	3/17 (17.6)
Creatinine clearance renal grading group		
>= 120 mL/min	8/17 (47.1)	3/11 (27.3)
> 80 - < 120 mL/min	3/15 (20.0)	3/9 (33.3)
> 50 - 80 mL/min	7/15 (46.7)	2/9 (22.2)
30 - 50 mL/min	4/18 (22.2)	1/6 (16.7)
< 30 mL/min	3/15 (20.0)	0/3 (0.0)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CFUs = colony-forming units; CR = carbapenem-resistant; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; TOC = Test of Cure; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentages for overall are calculated as the number of subjects cured divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects eradicated for the given subgroup divided by N', ie, the analysis populations in that subgroup.

a For subjects with cUTI, microbiological eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at >= 10 ^ 5 CFUs/mL are reduced to < 10 ^ 3 CFUs/mL.

2.7.3.3.3.2 APEKS-cUTI 試験におけるサブグループ解析

人口統計学的特性及び基準値特性により定義したサブグループごとに，主要解析対象集団である Micro-ITT 集団における TOC 時の臨床効果と細菌学的効果からなる複合エンドポイントの有効率を解析した結果を表 2.7.3-42 に示す.

臨床診断ごとの TOC 時点における複合エンドポイントの有効率の群間差は，それぞれ Micro-ITT 集団全体の群間差と同様であり，cUTI (腎盂腎炎の有無を問わない)，腎盂腎炎を伴う

cUTI，腎盂腎炎を伴わない cUTI，及び急性単純性腎盂腎炎の被験者において，セフィデロコル群は IPM/CS 群よりも良好な有効率を示した．性別及び年齢サブグループ (65 歳未満及び 65 歳以上) ごとの群間差も，主要解析の群間差と同様であった．Micro-ITT 集団は主に白人であったため，人種ごとのサブグループ解析は意味のあるものではないと考えられた．腎機能の程度別のサブグループ解析でも，CrCL により定義した正常 (> 80 mL/min)，軽度 (> 50～80 mL/min)，中等度 (30～50 mL/min)，及び高度 (< 30 mL/min) 腎機能障害のいずれの集団でも，セフィデロコル群は IPM/CS 群よりも良好な有効率を示しており，集団全体の群間差と同様の傾向であった．

Micro-ITT 集団における日本人は，セフィデロコル群で 9 例，IPM/CS 群で 4 例であった．TOC 時の複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群 88.9% (8/9 例)，IPM/CS 群 25.0% (1/4 例) で，例数は少ないもののセフィデロコル群は IPM/CS 群よりも良好な有効率を示しており，全体の群間差よりも差は大きかった．

表 2.7.3-42 サブグループごとの TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Clinical and Microbiological Response Rate at TOC Subgroup	Cefiderocol (N = 252) n/N' (%)	IPM/CS (N = 119) n/N' (%)	--Treatment Comparison [a] -- Difference (%)	95% CI
Overall	183/252 (72.6)	65/119 (54.6)	18.00	(7.49, 28.50)
Clinical Diagnosis				
cUTI with or without Pyelonephritis	129/187 (69.0)	41/84 (48.8)	20.17	(7.60, 32.75)
cUTI with Pyelonephritis	44/65 (67.7)	13/29 (44.8)	22.86	(1.49, 44.24)
cUTI without Pyelonephritis	85/122 (69.7)	28/55 (50.9)	18.76	(3.24, 34.29)
Acute Uncomplicated Pyelonephritis	54/65 (83.1)	24/35 (68.6)	14.51	(-3.37, 32.38)
Age Group				
< 65 years	87/113 (77.0)	32/54 (59.3)	17.73	(2.50, 32.96)
>= 65 years	96/139 (69.1)	33/65 (50.8)	18.30	(3.92, 32.67)
Gender				
Male	84/119 (70.6)	25/48 (52.1)	18.50	(2.17, 34.84)
Female	99/133 (74.4)	40/71 (56.3)	18.10	(4.38, 31.81)
Race				
White	175/241 (72.6)	64/115 (55.7)	16.96	(6.28, 27.65)
Black or African American	0/1 (0)	0		
Asian	8/9 (88.9)	1/4 (25.0)	63.89	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0/1 (0)	0		
Region				
North America	1/4 (25.0)	0/1 (0)	25.00	
Europe	174/239 (72.8)	64/114 (56.1)	16.66	(5.95, 27.38)
Asia-Pacific (Japan only)	8/9 (88.9)	1/4 (25.0)	63.89	
Creatinine Clearance Renal Grading Group [b]				
> 80 (Normal)	97 /124 (78.2)	31 / 51 (60.8)	17.44	(2.20, 32.68)
> 50 - 80 (Mild)	49 / 78 (62.8)	22 / 41 (53.7)	9.16	(-9.49, 27.82)
30 - 50 (Moderate)	30 / 41 (73.2)	11 / 23 (47.8)	25.34	(0.84, 49.85)
< 30 (Severe)	5 / 7 (71.4)	1 / 4 (25.0)	46.43	

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin, TOC = test of cure.
Percentages for overall are calculated as the number of subjects cured divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects cured for the given subgroup divided by N', ie, the analysis populations in that subgroup.

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

b Creatinine clearance is calculated using the Cockcroft-Gault formula [((140 - age in years) x (actual weight in kg))/ (72 x serum creatinine in mg/dL); multiply by 0.85 if female] based on data from the central laboratory.

人口統計学的特性及び基準値特性により定義したサブグループごとに, Micro-ITT 集団における TOC 時の臨床効果の有効率を解析した結果を表 2.7.3-43 に示す.

この解析では，腎盂腎炎を伴わない cUTI の臨床診断を受けた被験者 [群間差：7.99% (95% CI：−2.31%～18.29%)]，65 歳以上の被験者 [群間差：6.03% (95% CI：−3.99%～16.05%)]，及び男性被験者 [群間差：14.51% (95% CI：1.62%～27.41%)] において，セフィデロコル群の有効率が IPM/CS 群よりも高かった．急性単純性腎盂腎炎と診断された被験者 [群間差：− 5.05% (95% CI：−15.82%～5.71%)] 及び女性 [群間差：− 6.40% (95% CI：−14.10%～1.31%)] では，セフィデロコル群の臨床有効率が IPM/CS 群よりも若干低かった．これらの被験者では両群ともに有効率は約 90%であり，急性単純性腎盂腎炎は，比較的治療が容易で，女性において頻度が高いことから [2]，IPM/CS 群でも高い有効率が得られたと考えられる．しかし，95% CI に 0 が含まれており，統計学的に有意ではないと考えられた．また，腎機能が正常の被験者 [群間差：− 1.03% (95% CI：− 9.94%～7.89%)] でもセフィデロコル群の臨床有効率が IPM/CS 群よりも若干低かった．しかし，両群ともに有効率が 90%を超えており，その差の 95% CI に 0 が含まれていたため，統計学的に有意ではないと考えられる．その他の結果は，群間で同程度であるか，又は例数が少ないため意味のある解釈ができなかった.

Micro-ITT 集団における日本人での臨床効果の有効率は，セフィデロコル群 88.9% (8/9 例)，IPM/CS 群 75.0% (3/4 例) であり，例数は少ないもののセフィデロコル群の有効率が IPM/CS 群よりも高かった.

表 2.7.3-43 サブグループごとの TOC 時の臨床効果の有効率：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Clinical Response Rate at Test of Cure Subgroup	Cefiderocol (N = 252) n/N' (%)	IPM/CS (N = 119) n/N' (%)	--Treatment Comparison [a] -- Difference (%)	 95% CI
Overall	226/252 (89.7)	104/119 (87.4)	2.29	(-4.76, 9.34)
Clinical Diagnosis				
cUTI with or without Pyelonephritis	168/187 (89.8)	71/84 (84.5)	5.32	(-3.55, 14.18)
cUTI with Pyelonephritis	54/65 (83.1)	24/29 (82.8)	0.32	(-16.18, 16.81)
cUTI without Pyelonephritis	114/122 (93.4)	47/55 (85.5)	7.99	(-2.31, 18.29)
Acute Uncomplicated Pyelonephritis	58/65 (89.2)	33/35 (94.3)	-5.05	(-15.82, 5.71)
Age Group				
< 65 years	100/113 (88.5)	49/54 (90.7)	-2.25	(-11.96, 7.47)
>= 65 years	126/139 (90.6)	55/65 (84.6)	6.03	(-3.99, 16.05)
Gender				
Male	109/119 (91.6)	37/48 (77.1)	14.51	(1.62, 27.41)
Female	117/133 (88.0)	67/71 (94.4)	-6.40	(-14.10, 1.31)
Race				
White	217/241 (90.0)	101/115 (87.8)	2.22	(-4.86, 9.29)
Black or African American	0/1 (0)	0		
Asian	8/9 (88.9)	3/4 (75.0)	13.89	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1/1 (100.0)	0		
Region				
North America	3/4 (75.0)	1/1 (100.0)	-25.00	
Europe	215/239 (90.0)	100/114 (87.7)	2.24	(-4.89, 9.37)
Asia-Pacific (Japan only)	8/9 (88.9)	3/4 (75.0)	13.89	
Creatinine Clearance Renal Grading Group [b]				

Clinical Response Rate at Test of Cure Subgroup	Cefiderocol (N = 252) n/N' (%)	IPM/CS (N = 119) n/N' (%)	--Treatment Comparison [a] -- Difference (%)	95% CI
> 80 (Normal)	113 /124 (91.1)	47 / 51 (92.2)	-1.03	(-9.94, 7.89)
> 50 - 80 (Mild)	67 / 78 (85.9)	33 / 41 (80.5)	5.41	(-8.97, 19.79)
30 - 50 (Moderate)	37 / 41 (90.2)	20 / 23 (87.0)	3.29	(-13.20, 19.78)
< 30 (Severe)	7 / 7 (100.0)	4 / 4 (100.0)	0.00	

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin.
Percentages for overall are calculated as the number of subjects cured divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects cured for the given subgroup divided by N', ie, the analysis populations in that subgroup.
a Treatment difference: cefiderocol minus IPM/CS. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For subgroups with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
b Creatinine clearance is calculated using the Cockcroft-Gault formula [((140 - age in years) x (actual weight in kg))/ (72 x serum creatinine in mg/dL); multiply by 0.85 if female] based on data from the central laboratory.

人口統計学的特性及び基準値特性により定義したサブグループごとに, Micro-ITT 集団における TOC 時の細菌学的効果の菌消失率を解析した結果を表 2.7.3-44 に示す.

臨床診断別，年齢別及び性別の TOC 時の菌消失率の群間差は，Micro-ITT 集団全体の群間差と同様であり，セフィデロコル群は IPM/CS 群よりも良好な菌消失率を示した．Micro-ITT 集団は主に白人で構成されていたため，人種ごとのサブグループ解析は意味のあるものではないと考えられた．腎機能の程度別のサブグループ解析でも，正常及び腎機能障害のいずれの集団でも，群間差にばらつきはあるものの，セフィデロコル群は IPM/CS 群よりも良好な菌消失率を示しており，集団全体の群間差と同様の傾向であった.

Micro-ITT 集団における日本人での細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群 88.9% (8/9 例)，IPM/CS 群 25.0% (1/4 例) であり，例数は少ないもののセフィデロコル群の菌消失率が IPM/CS 群よりも高かった.

表 2.7.3-44 サブグループごとの TOC 時の細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Microbiological Response Rate at TOC Subgroup	Cefiderocol (N = 252) n/N' (%)	IPM/CS (N = 119) n/N' (%)	--Treatment Comparison [a] -- Difference (%)	95% CI
Overall	184/252 (73.0)	67 /119 (56.3)	16.71	(6.25, 27.18)
Clinical Diagnosis				
cUTI with or without Pyelonephritis	130/187 (69.5)	43/84 (51.2)	18.33	(5.77, 30.89)
cUTI with Pyelonephritis	44/65 (67.7)	14/29 (48.3)	19.42	(-2.03, 40.86)
cUTI without Pyelonephritis	86/122 (70.5)	29/55 (52.7)	17.76	(2.29, 33.24)
Acute Uncomplicated Pyelonephritis	54/65 (83.1)	24/35 (68.6)	14.51	(-3.37, 32.38)
Age Group				
< 65 years	88/113 (77.9)	32/54 (59.3)	18.62	(3.44, 33.79)
>= 65 years	96/139 (69.1)	35/65 (53.8)	15.22	(0.87, 29.57)
Gender				
Male	85/119 (71.4)	26/48 (54.2)	17.26	(1.00, 33.53)
Female	99/133 (74.4)	41/71 (57.7)	16.69	(3.02, 30.36)
Race				
White	176/241 (73.0)	66/115 (57.4)	15.64	(5.00, 26.27)
Black or African American	0/1 (0)	0		
Asian	8/9 (88.9)	1/4 (25.0)	63.89	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0/1 (0)	0		
Region				

Microbiological Response Rate at TOC Subgroup	Cefiderocol (N = 252) n/N' (%)	IPM/CS (N = 119) n/N' (%)	--Treatment Comparison [a] -- Difference (%)	95% CI
North America	1/4 (25.0)	0/1 (0)	25.00	
Europe	175/239 (73.2)	66/114 (57.9)	15.33	(4.67, 25.99)
Asia-Pacific (Japan only)	8/9 (88.9)	1/4 (25.0)	63.89	
Creatinine Clearance Renal Grading Group [b]				
> 80 (Normal)	98 /124 (79.0)	31 / 51 (60.8)	18.25	(3.05, 33.44)
> 50 - 80 (Mild)	49 / 78 (62.8)	24 / 41 (58.5)	4.28	(-14.22, 22.79)
30 - 50 (Moderate)	30 / 41 (73.2)	11 / 23 (47.8)	25.34	(0.84, 49.85)
< 30 (Severe)	5 / 7 (71.4)	1 / 4 (25.0)	46.43	

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin, TOC = test of cure.
Percentages for overall are calculated as the number of subjects cured divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects cured for the given subgroup divided by N', ie, the analysis populations in that subgroup.

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

b Creatinine clearance is calculated using the Cockcroft-Gault formula [((140 - age in years) x (actual weight in kg))/ (72 x serum creatinine in mg/dL); multiply by 0.85 if female] based on data from the central laboratory.

2.7.3.3.3.3 APEKS-NP 試験におけるサブグループ解析

人口統計学的特性及び基準値特性により定義したサブグループごとに，主要解析対象集団である mITT 集団における Day 14 の全死因死亡率を解析した結果を表 2.7.3-45 に示す.

検討したサブグループの大多数において, Day 14 の全死因死亡率は両群間で同程度であった. 全体集団の群間差と比較して，Day 14 の全死因死亡率がメロペネム群よりもセフィデロコル群で若干高かったのは，HCAP，CPIS スコアが 8～9，及び高度腎機能障害 (CrCL＜30 mL/min) の被験者であった．一方，CPIS スコアが 6 未満及び 6 以上 7 以下の被験者では両群間に大きな差はなく, 9 超被験者では, 例数は少ないもののセフィデロコル群よりもメロペネム群で全死因死亡率が高かったことから，全死因死亡率と CPIS スコアとの関係に一定の傾向はみられなかった．また，腎機能亢進 (CrCL ≥ 120 mL/min)，腎機能正常 (CrCL > 80 < 120 mL/min)，及び軽度腎機能障害 (CrCL > 50 - 80 mL/min) の被験者では，両群間で大きな差はなく，中等度腎機能障害 (CrCL 30～50 mL/min) の被験者では, セフィデロコル群よりもメロペネム群で全死因死亡率が高く，高度腎機能障害 (< 30 mL/min) ではメロペネム群よりもセフィデロコル群で全死因死亡率が高いことから，全死因死亡率と腎機能障害との関係に一定の傾向はみられなかった.

その他，地域などのサブグループの症例数が 10 例以下の一部の集団では，バラツキがみられたが，例数が少ないため意味のある解釈ができなかった.

mITT 集団における日本人は, セフィデロコル群で 2 例, メロペネム群で 7 例であった. Day 14 の全死因死亡率は，セフィデロコル群 50.0% (1/2 例)，メロペネム群 14.3% (1/7 例) で，メロペネム群よりもセフィデロコル群で高かったが，例数が少なく比較の意義はないと思われた.

表 2.7.3-45 サブグループごとの Day 14 の全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Day 14 ACM Subgroup	Cefiderocol (N= 145) n/N' (%)	Meropenem (N= 147) n/N' (%)	--Treatment Comparison [a] -- Difference (%)	95% CI [b]
Overall	18/145 (12.4)	17/146 (11.6)	0.8	(-6.7, 8.2)

Day 14 ACM Subgroup	Cefiderocol (N= 145) n/N' (%)	Meropenem (N= 147) n/N' (%)	--Treatment Comparison [a] -- Difference (%)	 95% CI [b]
Clinical diagnosis				
HABP	6/59 (10.2)	9/60 (15.0)	-4.8	(-16.7, 7.0)
VABP	9/59 (15.3)	8/63 (12.7)	2.6	(-9.8, 14.9)
HCABP	3/27 (11.1)	0/23 (0.0)	11.1	(-0.7, 23.0)
Age group				
< 65 years	8/65 (12.3)	5/57 (8.8)	3.5	(-7.3, 14.4)
>= 65 years	10/80 (12.5)	12/89 (13.5)	-1.0	(-11.1, 9.2)
Gender				
Male	14/99 (14.1)	10/100 (10.0)	4.1	(-4.9, 13.2)
Female	4/46 (8.7)	7/46 (15.2)	-6.5	(-19.7, 6.7)
Race				
White	13/102 (12.7)	15/98 (15.3)	-2.6	(-12.2, 7.1)
Black or African American	0	0/1 (0.0)		
Asian	5/41 (12.2)	2/43 (4.7)	7.5	(-4.3, 19.4)
Other	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)		
Region				
North America	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)	16.7	
Europe	12/99 (12.1)	15/97 (15.5)	-3.3	(-13.0, 6.3)
Asia-Pacific	5/40 (12.5)	2/43 (4.7)	7.8	(-4.2, 19.9)
Japan	1/2 (50.0)	1/7 (14.3)	35.7	
Other Asia-Pacific	4/38 (10.5)	1/36 (2.8)	7.7	(-3.4, 18.9)
APACHE II score				
<= 15	6/74 (8.1)	5/76 (6.6)	1.5	(-6.8, 9.9)
16 - 19	5/31 (16.1)	3/25 (12.0)	4.1	(-14.0, 22.3)
>= 20	7/40 (17.5)	9/45 (20.0)	-2.5	(-19.1, 14.1)
CPIS score				
< 6	9/72 (12.5)	12/88 (13.6)	-1.1	(-11.6, 9.3)
6 - 7	6/59 (10.2)	2/40 (5.0)	5.2	(-5.1, 15.4)
8 - 9	3/12 (25.0)	2/15 (13.3)	11.7	(-18.3, 41.6)
> 9	0/2 (0.0)	1/3 (33.3)	-33.3	
Creatinine clearance renal grading group [c,d]				
>= 120 mL/min	3/22 (13.6)	2/25 (8.0)	5.6	(-12.2, 23.5)
> 80 - <120 mL/min	4/33 (12.1)	3/35 (8.6)	3.5	(-10.9, 18.0)
> 50 - 80 mL/min	3/43 (7.0)	2/35 (5.7)	1.3	(-9.6, 12.1)
30 - 50 mL/min	2/27 (7.4)	6/31 (19.4)	-11.9	(-29.0, 5.1)
< 30 mL/min	6/20 (30.0)	4/20 (20.0)	10.0	(-16.7, 36.7)

ACM = all-cause mortality; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score ; CrCL = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ICU = intensive care unit; MDRD-eGFR = estimated glomerular filtration rate calculated with the modification of diet in renal disease (MDRD) equation; CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute

Percentages for overall are calculated as the number of subjects who died by any causes at or before Day 14 divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects who died by any causes at or before Day 14 since first infusion of study drug for the given subgroup divided by N', i.e. the analysis populations in that subgroup.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) is the estimate of the difference in the all-cause mortality rate at Day 14 between the 2 treatment arms.

b The 95% CI (2-sided) is calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For subgroups with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

c Creatinine clearance is calculated using the Cockcroft-Gault formula [((140 - age in years) x (actual weight in kg))/(72 x serum creatinine in mg/dL); multiply by 0.85 if female] based on data from the local laboratory.

d Post-hoc subgroup category.

人口統計学的特性及び基準値特性により定義したサブグループごとに，mITT 集団における TOC 時の臨床効果の有効率を解析した結果を表 2.7.3-46 に示す.

検討したサブグループの大多数において，臨床効果の有効率は両群間で同程度であった．アジア人，アジア太平洋地域，APACHE II スコアが 16～19 の被験者では，セフィデロコル群よりもメロペネム群で良好な有効率を示し，その群間差は，全体集団の群間差よりも大きかった.

一方で，APACHE II スコアについては，15 以下及び 20 以上の被験者では，メロペネム群よりもセフィデロコル群で良好な有効率を示したことから，有効率と APACHE II スコアとの関係に一定の傾向はみられなかった.

その他，地域などのサブグループの症例数が 10 例以下の一部の集団では，バラツキがみられたが，例数が少ないため意味のある解釈ができなかった.

mITT 集団における日本人の TOC 時の臨床効果は，セフィデロコル群で 2 例中 1 例が有効 (50.0%)，メロペネム群では 7 例中 5 例が有効 (71.4%) であり，有効率はセフィデロコル群よりもメロペネム群で高かったが，例数が少なく比較の意義はないと思われた.

表 2.7.3-46 サブグループごとの TOC 時の臨床効果の有効率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Clinical cure rate at TOC Subgroup	Cefiderocol (N= 145) n/N' (%)	Meropenem (N= 147) n/N' (%)	----Treatment Comparison [a] ---- Difference (%)	 95% CI [b]
Overall	94/145 (64.8)	98/147 (66.7)	-1.8	(-12.7, 9.0)
Clinical diagnosis				
HABP	33/59 (55.9)	41/60 (68.3)	-12.4	(-29.7, 4.9)
VABP	39/59 (66.1)	36/64 (56.3)	9.9	(-7.3, 27.0)
HCABP	22/27 (81.5)	21/23 (91.3)	-9.8	(-28.5, 8.8)
Age group				
< 65 years	39/65 (60.0)	38/58 (65.5)	-5.5	(-22.6, 11.6)
>= 65 years	55/80 (68.8)	60/89 (67.4)	1.3	(-12.7, 15.4)
Gender				
Male	61/99 (61.6)	68/101 (67.3)	-5.7	(-19.0, 7.5)
Female	33/46 (71.7)	30/46 (65.2)	6.5	(-12.4, 25.5)
Race				
White	67/102 (65.7)	62/98 (63.3)	2.4	(-10.8, 15.7)
Black or African American	0	1/1 (100.0)		
Asian	25/41 (61.0)	34/43 (79.1)	-18.1	(-37.4, 1.2)
Other	2/2 (100.0)	1/4 (25.0)	75.0	
Region				
North America	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	0.0	
Europe	64/99 (64.6)	59/98 (60.2)	4.4	(-9.1, 18.0)
Asia-Pacific	25/40 (62.5)	34/43 (79.1)	-16.6	(-35.9, 2.7)
Japan	1/2 (50.0)	5/7 (71.4)	-21.4	
Other Asia-Pacific	24/38 (63.2)	29/36 (80.6)	-17.4	(-37.5, 2.7)
APACHE II score				
<= 15	52/74 (70.3)	52/76 (68.4)	1.8	(-12.9, 16.6)
16 - 19	17/31 (54.8)	19/25 (76.0)	-21.2	(-45.4, 3.1)
>= 20	25/40 (62.5)	27/46 (58.7)	3.8	(-16.9, 24.5)
CPIS score				
< 6	49/72 (68.1)	62/88 (70.5)	-2.4	(-16.8, 12.0)
6 - 7	37/59 (62.7)	26/40 (65.0)	-2.3	(-21.5, 17.0)
8 - 9	6/12 (50.0)	9/16 (56.3)	-6.3	(-43.5, 31.0)
> 9	2/2 (100.0)	1/3 (33.3)	66.7	
Creatinine clearance renal grading group [c,d]				
>= 120 mL/min	15/22 (68.2)	16/26 (61.5)	6.6	(-20.3, 33.6)
> 80 - <120 mL/min	19/33 (57.6)	24/35 (68.6)	-11.0	(-33.8, 11.8)
> 50 - 80 mL/min	32/43 (74.4)	26/35 (74.3)	0.1	(-19.4, 19.6)
30 - 50 mL/min	16/27 (59.3)	20/31 (64.5)	-5.3	(-30.3, 19.8)
< 30 mL/min	12/20 (60.0)	12/20 (60.0)	0.0	(-30.4, 30.4)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score ; CrCL = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ICU = intensive care unit; MDRD-eGFR = estimated glomerular filtration rate calculated with the modification of diet in renal disease (MDRD) equation;
Percentages for overall are calculated as the number of subjects who had per subject clinical outcome at TOC as eradication

divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects who had per subject clinical outcome at TOC as clinical cure for the given subgroup divided by N', ie, the analysis populations in that subgroup.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) is the estimate of the difference in Clinical cure rate at TOC between the 2 treatment arms.

b The 95% CI (2-sided) is calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For subgroups with number of subjects less than 10 in any treatment arm, The 95% CI s are not presented.

c Creatinine clearance is calculated using the Cockcroft-Gault formula [((140 - age in years) x (actual weight in kg))/(72 x serum creatinine in mg/dL); multiply by 0.85 if female] based on data from the local laboratory.

d Post-hoc subgroup category.

人口統計学的特性及び基準値特性により定義したサブグループごとに，mITT 集団における TOC 時の細菌学的効果の菌消失率を解析した結果を表 2.7.3-47 に示す.

検討したサブグループの大多数において，細菌学的効果の菌消失率は両群間で同程度であった．65 歳未満，及び腎機能が正常 (CrCL > 80 < 120 mL/min) 及び軽度腎機能障害 (CrCL > 50 - 80 mL/min) の被験者では，セフィデロコル群よりもメロペネム群で良好な菌消失率を示し，その群間差は，全体集団の群間差よりも大きかった．一方で，腎機能亢進 (CrCL ≥ 120 mL/min) 及び中等度腎機能障害 (CrCL 30 - 50) の被験者では，メロペネム群よりもセフィデロコル群で良好な菌消失率を示したが，高度腎機能障害 (CrCL < 30 mL/min) の被験者では両群間で同程度であったことから，菌消失率と腎機能障害との関係に一定の傾向はみられなかった.

その他，地域などのサブグループの症例数が 10 例以下の一部の集団では，バラツキがみられたが，例数が少ないため意味のある解釈ができなかった.

mITT 集団における日本人の TOC 時の細菌学的効果は，セフィデロコル群で 2 例中 1 例が菌消失 (50.0%)，メロペネム群では 7 例中 5 例が菌消失 (71.4%) であり，菌消失率はセフィデロコル群よりもメロペネム群で高かったが，例数が少なく比較の意義はないと思われた.

表 2.7.3-47 サブグループごとの TOC 時の細菌学的効果の菌消失率：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Microbiological eradication rate at TOC Subgroup	Cefiderocol (N= 145) n/N' (%)	Meropenem (N= 147) n/N' (%)	----Treatment Comparison [a] ---- Difference (%)	 95% CI [b]
Overall	59/145 (40.7)	61/147 (41.5)	-0.8	(-12.1, 10.5)
Clinical diagnosis				
HABP	21/59 (35.6)	27/60 (45.0)	-9.4	(-26.9, 8.1)
VABP	25/59 (42.4)	22/64 (34.4)	8.0	(-9.2, 25.2)
HCABP	13/27 (48.1)	12/23 (52.2)	-4.0	(-31.8, 23.8)
Age group				
< 65 years	19/65 (29.2)	26/58 (44.8)	-15.6	(-32.5, 1.3)
>= 65 years	40/80 (50.0)	35/89 (39.3)	10.7	(-4.3, 25.6)
Gender				
Male	33/99 (33.3)	43/101 (42.6)	-9.2	(-22.6, 4.1)
Female	26/46 (56.5)	18/46 (39.1)	17.4	(-2.7, 37.5)
Race				
White	44/102 (43.1)	39/98 (39.8)	3.3	(-10.3, 17.0)
Black or African American	0	0/1 (0.0)		
Asian	15/41 (36.6)	21/43 (48.8)	-12.3	(-33.2, 8.7)
Other	0/2 (0.0)	1/4 (25.0)	-25.0	
Region				
North America	4/6 (66.7)	2/6 (33.3)	33.3	
Europe	40/99 (40.4)	38/98 (38.8)	1.6	(-12.0, 15.3)
Asia-Pacific	15/40 (37.5)	21/43 (48.8)	-11.3	(-32.5, 9.8)

Microbiological eradication rate at TOC Subgroup	Cefiderocol (N= 145) n/N' (%)	Meropenem (N= 147) n/N' (%)	----Treatment Comparison [a] ---- Difference (%)	95% CI [b]
Japan	1/2 (50.0)	5/7 (71.4)	-21.4	
Other Asia-Pacific	14/38 (36.8)	16/36 (44.4)	-7.6	(-29.9, 14.7)
APACHE II score				
<= 15	34/74 (45.9)	33/76 (43.4)	2.5	(-13.4, 18.4)
16 - 19	13/31 (41.9)	11/25 (44.0)	-2.1	(-28.1, 24.0)
>= 20	12/40 (30.0)	17/46 (37.0)	-7.0	(-26.9, 12.9)
CPIS score				
< 6	30/72 (41.7)	37/88 (42.0)	-0.4	(-15.7, 15.0)
6 - 7	25/59 (42.4)	17/40 (42.5)	-0.1	(-20.0, 19.7)
8 - 9	4/12 (33.3)	7/16 (43.8)	-10.4	(-46.5, 25.7)
> 9	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)		
Creatinine clearance renal grading group [c,d]				
>= 120 mL/min	11/22 (50.0)	8/26 (30.8)	19.2	(-8.2, 46.6)
> 80 - <120 mL/min	9/33 (27.3)	17/35 (48.6)	-21.3	(-43.8, 1.2)
> 50 - 80 mL/min	18/43 (41.9)	20/35 (57.1)	-15.3	(-37.3, 6.8)
30 - 50 mL/min	15/27 (55.6)	9/31 (29.0)	26.5	(1.9, 51.2)
< 30 mL/min	6/20 (30.0)	7/20 (35.0)	-5.0	(-34.0, 24.0)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score ; CrCL = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ICU = intensive care unit; MDRD-eGFR = estimated glomerular filtration rate calculated with the modification of diet in renal disease (MDRD) equation;
Percentages for overall are calculated as the number of subjects who had per subject microbiological outcome at TOC as eradication divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects who had per subject microbiological outcome at TOC as eradication for the given subgroup divided by N', i.e. the analysis populations in that subgroup.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) is the estimate of the difference in microbiological eradication rate at TOC between the 2 treatment arms.
b The 95% CI (2-sided) is calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For subgroups with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
c Creatinine clearance is calculated using the Cockcroft-Gault formula [((140 - age in years) x (actual weight in kg))/(72 x serum creatinine in mg/dL); multiply by 0.85 if female] based on data from the local laboratory.
d Post-hoc subgroup category.

2.7.3.3.3.4 耐性機構別の有効性 (臨床効果及び細菌学的効果)

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のベースラインの原因菌について，カルバペネマーゼ (メタロ型 β-ラクタマーゼ，NDM，KPC，OXA-48) の産生，ポーリンチャネルの変異，及び基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) の産生の有無を検査し，これらの耐性機構のある菌を持つ被験者における主要解析対象集団におけるサブグループ解析を行った．

2.7.3.3.3.4.1.1 メタロ β-ラクタマーゼ産生菌

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験で，ベースライン時の原因菌がメタロ β-ラクタマーゼ産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果の結果を表 2.7.3-48 に示す．APEKS-cUTI 試験の IPM/CS 群では，メタロ β-ラクタマーゼ産生菌を持った被験者はいなかった．

メタロ β-ラクタマーゼ産生菌に対する TOC 時の臨床効果の有効率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 75.0% (12/16 例) であり，BAT 群 28.6% (2/7 例) よりも良好であった．APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群 100% (4/4 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 62.5% (5/8 例)，メロペネム群 66.7% (2/3 例) と，いずれの試験でもセフィデロコル群の有効率は良好であった．

メタロ β-ラクタマーゼ産生菌の菌種は，Enterobacteriales が最も多かった．TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，メタロ β-ラクタマーゼ産生 Enterobacteriales では，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 60.0% (6/10 例)，BAT 群 0% (0/4 例)，APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群 75.0% (3/4 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 33.3% (2/6 例)，メロペネム群 50.0% (1/2 例) であった．セフィデロコル群の菌消失率は，APEKS-NP 試験ではやや低かったが，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-cUTI 試験では良好であった．メタロ β-ラクタマーゼ産生 *Acinetobacter* spp.では，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 0% (0/2 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 50.0% (1/2 例) であり，APEKS-NP 試験でのみ菌消失が 1 例認められたが，いずれの試験でも対照群では菌がみられなかったため比較できなかった．メタロ β-ラクタマーゼ産生 *P. aeruginosa* では，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 25.0% (1/4 例)，BAT 群 33.3% (1/3 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 66.7% (2/3 例)，メロペネム群 50.0% (1/2 例) であり，いずれの試験でも対照群と同程度の菌消失率であった．

表 2.7.3-48 ベースライン時の原因菌がメタロ β-ラクタマーゼ産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)，APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

	CREDIBLE-CR study		APEKS-cUTI study		APEKS-NP study	
Outcome Time point	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)	Cefiderocol (N = 252) n (%)	Imipenem/ Cilastatin (N = 119) n (%)	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
Subjects with metallo-β-lactamase-producing baseline pathogens	N' = 16	N' = 7	N' = 4	N' = 0	N' = 8	N' = 3
Clinical outcome						
End of Treatment						
Clinical cure	12 (75.0)	1 (14.3)	4 (100.0)	---	5 (62.5)	2 (66.7)
Test of Cure						
Clinical cure	12 (75.0)	2 (28.6)	4 (100.0)	---	5 (62.5)	2 (66.7)
Follow-up						
Sustained clinical cure	10 (62.5)	1 (14.3)	4 (100.0)	---	5 (62.5)	1 (33.3)
Subjects with metallo-β-lactamase-producing baseline pathogens (Enterobacteriales)	N' = 10	N' = 4	N' = 4	N' = 0	N' = 6	N' = 2
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	8 (80.0)	0	3 (75.0)	---	3 (50.0)	1 (50.0)
Test of Cure						
Eradication	6 (60.0)	0	3 (75.0)	---	2 (33.3)	1 (50.0)
Follow-up						
Sustained eradication	4 (40.0)	0	3 (75.0)	---	2 (33.3)	1 (50.0)
Subjects with metallo-β-lactamase-producing baseline pathogens (*Acinetobacter* spp.)	N' = 2	N' = 0	N' = 0	N' = 0	N' = 2	N' = 0
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	1 (50.0)	---	---	---	1 (50.0)	0
Test of Cure						
Eradication	0	---	---	---	1 (50.0)	0
Follow-up						
Sustained eradication	0	---	---	---	1 (50.0)	0

Outcome Time point	CREDIBLE-CR study Cefiderocol (N = 80) n (%)	 BAT (N = 38) n (%)	APEKS-cUTI study Cefiderocol (N = 252) n (%)	 Imipenem/ Cilastatin (N = 119) n (%)	APEKS-NP study Cefiderocol (N = 145) n (%)	 Meropenem (N = 147) n (%)
Subjects with metallo-β-lactamase-producing baseline pathogens (*P. aeruginosa*)	N' = 4	N' = 3	N' = 0	N' = 0	N' = 3	N' = 2
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	2 (50.0)	1 (33.3)	---	---	2 (66.7)	1 (50.0)
Test of Cure						
Eradication	1 (25.0)	1 (33.3)	---	---	2 (66.7)	1 (50.0)
Follow-up						
Sustained eradication	0	1 (33.3)	---	---	2 (66.7)	0

BAT = best available therapy; CR Micro ITT = Carbapenem-resistant Microbiological Intent-to-treat; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = End of Treatment; FU = Follow-up; mITT = Modified Intent-to-treat; NP = nosocomial pneumonia; spp. = species; TOC = Test of Cure

Microbiological eradication and clinical cure rates: Percentages are calculated using N' as the denominator for each visit. N' = number of pathogens with metallo-β-lactamase-producing baseline pathogens.

a CREDIBLE-CR study : Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at ≥ 10^5 CFU/mL are reduced to < 10^3 CFU/mL.
APEKS-cUTI study : Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at ≥ 10^5 CFU/mL are reduced to < 10^4 CFU/mL.

2.7.3.3.3.4.1.2 NDM 産生菌

メタロ β-ラクタマーゼ産生菌のうち，NDM 産生菌が比較的多くみられたため，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験で，ベースライン時の原因菌が NDM 産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果の結果を表 2.7.3-49 に示す．APEKS-cUTI 試験の IPM/CS 群では，NDM 産生菌を持った被験者はいなかった．

メタロ β-ラクタマーゼ産生菌のほとんどが NDM 産生菌であり (CREDIBLE-CR 試験 : セフィデロコル群 10/16 例，BAT 群 5/7 例，APEKS-cUTI 試験 : セフィデロコル群 4/4 例，APEKS-NP 試験 : セフィデロコル群 6/8 例，メロペネム群 1/3 例)，NDM 産生菌に対する臨床効果及び細菌学的効果の結果は，メタロ β-ラクタマーゼ産生菌に対する結果と同様の傾向であった．

NDM 産生菌に対する TOC 時の臨床効果の有効率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 60.0% (6/10 例) であり，BAT 群 20.0% (1/5 例) よりも良好であった．APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群 100% (4/4 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 50.0% (3/6 例)，メロペネム群 100% (1/1 例) と，いずれの試験でもセフィデロコル群の有効率は良好であった．

NDM 産生菌の菌種は，Enterobacteriales が最も多かった．TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は, NDM 産生 Enterobacteriales では, CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 62.5% (5/8 例), BAT 群 0% (0/4 例)，APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群 75.0% (3/4 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 33.3% (2/6 例)，メロペネム群 100% (1/1 例) と，APEKS-NP 試験ではやや低かったが，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-cUTI 試験でのセフィデロコル群の菌消失率は良好であった．NDM 産生 *Acinetobacter* spp.では，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 0% (0/2 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 50.0% (1/2 例) であり，APEKS-NP 試験でのみ菌消失が 1 例認められたが，対照群は該当例がなかったため比較できなかった．NDM 産生 *P. aeruginosa* では，CREDIBLE-CR 試験では BAT 群 0% (0/1 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデ

ロコル群 100% (1/1 例) であり，APEKS-NP 試験の 1 例で菌消失が認められた.

表 2.7.3-49 ベースライン時の原因菌が NDM 産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)，APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

	CREDIBLE-CR study		APEKS-cUTI study		APEKS-NP study	
Outcome Time point	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)	Cefiderocol (N = 252) n (%)	Imipenem/ Cilastatin (N = 119) n (%)	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
Subjects with NDM-producing baseline pathogens	N' = 10	N' = 5	N' = 4	N' = 0	N' = 6	N' = 1
Clinical outcome						
End of Treatment						
Clinical cure	8 (80.0)	0	4 (100.0)	---	3 (50.0)	1 (100.0)
Test of Cure						
Clinical cure	6 (60.0)	1 (20.0)	4 (100.0)	---	3 (50.0)	1 (100.0)
Follow-up						
Sustained clinical cure	5 (50.0)	0	4 (100.0)	---	3 (50.0)	1 (100.0)
Subjects with NDM-producing baseline pathogens (Enterobacteriales)	N' = 8	N' = 4	N' = 4	N' = 0	N' = 6	N' = 1
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	6 (75.0)	0	3 (75.0)	---	3 (50.0)	1 (100.0)
Test of Cure						
Eradication	5 (62.5)	0	3 (75.0)	---	2 (33.3)	1 (100.0)
Follow-up						
Sustained eradication	3 (37.5)	0	3 (75.0)	---	2 (33.3)	1 (100.0)
Subjects with NDM-producing baseline pathogens (Acinetobacter spp.)	N' = 2	N' = 0	N' = 0	N' = 0	N' = 2	N' = 0
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	1 (50.0)	---	---	---	1 (50.0)	0
Test of Cure						
Eradication	0	---	---	---	1 (50.0)	0
Follow-up						
Sustained eradication	0	---	---	---	1 (50.0)	0
Subjects with NDM-producing baseline pathogens (*P. aeruginosa*)	N' = 0	N' = 1	N' = 0	N' = 0	N' = 1	N' = 0
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	---	0	---	---	1 (100.0)	0
Test of Cure						
Eradication	---	0	---	---	1 (100.0)	0
Follow-up						
Sustained eradication	---	0	---	---	1 (100.0)	0

BAT = best available therapy; CR Micro ITT = Carbapenem-resistant Microbiological Intent-to-treat; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = End of Treatment; FU = Follow-up; mITT = Modified Intent-to-treat; NP = nosocomial pneumonia; spp. = species; TOC = Test of Cure

Microbiological eradication and clinical cure rates: Percentages are calculated using N' as the denominator for each visit. N' = number of pathogens with NDM-producing baseline pathogens.

a CREDIBLE-CR study : Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ CFU/mL are reduced to $< 10^3$ CFU/mL.
APEKS-cUTI study : Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ CFU/mL are reduced to $< 10^4$ CFU/mL.

2.7.3.3.3.4.1.3 KPC 産生菌

CREDIBLE-CR 試験で，ベースライン時の原因菌が KPC 産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果の結果を表 2.7.3-50 に示す．なお，KPC 産生菌は，APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群及び APEKS-NP 試験の両群には認められなかった．

CREDIBLE-CR 試験における KPC 産生菌に対する TOC 時の臨床効果の有効率は，セフィデロコル群 57.1% (8/14 例)，BAT 群 57.1% (4/7 例) であり，有効率は両群間で同様であった．

KPC 産生菌の菌種は，Enterobacteriales のみ認められた．TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，KPC 産生 Enterobacteriales では，セフィデロコル群 35.7% (5/14 例)，BAT 群 28.6% (2/7 例) であり，両群間で同程度であった．

表 2.7.3-50 ベースライン時の原因菌が KPC 産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

	CREDIBLE-CR study	
Outcome Time point	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Subjects with KPC-producing baseline pathogens	N' = 14	N' = 7
Clinical outcome		
End of Treatment		
Clinical cure	11 (78.6)	4 (57.1)
Test of Cure		
Clinical cure	8 (57.1)	4 (57.1)
Follow-up		
Sustained clinical cure	7 (50.0)	4 (57.1)
Subjects with KPC-producing baseline pathogens (Enterobacteriales)	N' = 14	N' = 7
Microbiological outcome [a]		
End of Treatment		
Eradication	9 (64.3)	2 (28.6)
Test of Cure		
Eradication	5 (35.7)	2 (28.6)
Follow-up		
Sustained eradication	5 (35.7)	2 (28.6)
Subjects with KPC-producing baseline pathogens (Acinetobacter spp.)	N' = 0	N' = 0
Microbiological outcome [a]		
End of Treatment		
Eradication	---	---
Test of Cure		
Eradication	---	---
Follow-up		
Sustained eradication	---	---
Subjects with KPC-producing baseline pathogens (*P. aeruginosa*)	N' = 0	N' = 0
Microbiological outcome [a]		
End of Treatment	---	---
Eradication	---	---
Test of Cure	---	---
Eradication	---	---
Follow-up	---	---
Sustained eradication	---	---

BAT = best available therapy; CR Micro ITT = Carbapenem-resistant Microbiological Intent-to-treat; EOT = End of Treatment; FU = Follow-up; spp. = species; TOC = Test of Cure

Microbiological eradication and clinical cure rates: Percentages are calculated using N' as the denominator for each visit. N' = number of pathogens with KPC-producing baseline pathogens.

a CREDIBLE-CR study: Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ CFU/mL are reduced to $< 10^3$ CFU/mL.

2.7.3.3.3.4.1.4 OXA-48 産生菌

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験で，ベースライン時の原因菌が OXA-48 産生菌 (OXA-48 like も含む) であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果の結果を表 2.7.3-51 に示す．APEKS-cUTI 試験の IPM/CS 群では，OXA-48 産生菌を持った被験者はいなかった．

OXA-48 産生菌に対する TOC 時の臨床効果の有効率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 71.4% (5/7 例), BAT 群 66.7% (2/3 例), APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群 100% (3/3 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 75.0% (3/4 例)，メロペネム群 100% (1/1 例) と，いずれの試験でもセフィデロコル群の有効率は良好であった．

OXA-48 産生菌の菌種は，Enterobacteriales がほとんどであった．TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，OXA-48 産生 Enterobacteriales では，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 85.7% (6/7 例)，BAT 群 0% (0/3 例)，APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群 100% (3/3 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 50.0% (2/4 例)，メロペネム群 100% (1/1 例) と，APEKS-NP 試験ではやや低かったが，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-cUTI 試験でのセフィデロコル群の菌消失率は良好であった．OXA-48 産生 *Acinetobacter* spp.は，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群で 1 例みられたが，菌消失に至らなかった．OXA-48 産生 *P. aeruginosa* は，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群に 1 例みられ，EOT 時に菌消失が認められたが，TOC 時には菌消失には至らなかった．

表 2.7.3-51 ベースライン時の原因菌が OXA-48 産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)，APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

	CREDIBLE-CR study		APEKS-cUTI study		APEKS-NP study	
Outcome Time point	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)	Cefiderocol (N = 252) n (%)	Imipenem/ Cilastatin (N = 119) n (%)	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
Subjects with OXA-48-like -producing baseline pathogens	N' = 7	N' = 3	N' = 3	N' = 0	N' = 4	N' = 1
Clinical outcome						
End of Treatment						
Clinical cure	6 (85.7)	2 (66.7)	3 (100.0)	---	3 (75.0)	1 (100.0)
Test of Cure						
Clinical cure	5 (71.4)	2 (66.7)	3 (100.0)	---	3 (75.0)	1 (100.0)
Follow-up						
Sustained clinical cure	4 (57.1)	1 (33.3)	3 (100.0)	---	2 (50.0)	1 (100.0)
Subjects with OXA-48-like -producing baseline pathogens (Enterobacteriales)	N' = 7	N' = 3	N' = 3	N' = 0	N' = 4	N' = 1
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	6 (85.7)	0	3 (100.0)	---	3 (75.0)	1 (100.0)
Test of Cure						
Eradication	6 (85.7)	0	3 (100.0)	---	2 (50.0)	1 (100.0)
Follow-up						
Sustained eradication	4 (57.1)	0	3 (100.0)	---	1 (25.0)	1 (100.0)

	CREDIBLE-CR study		APEKS-cUTI study		APEKS-NP study	
Outcome Time point	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)	Cefiderocol (N = 252) n (%)	Imipenem/ Cilastatin (N = 119) n (%)	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
Subjects with OXA-48-like -producing baseline pathogens (Acinetobacter spp.)	N' = 0	N' = 0	N' = 0	N' = 0	N' = 1	N' = 0
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	---	---	---	---	0	0
Test of Cure						
Eradication	---	---	---	---	0	0
Follow-up						
Sustained eradication	---	---	---	---	0	0
Subjects with OXA-48-like -producing baseline pathogens (*P. aeruginosa*)	N' = 0	N' = 0	N' = 0	N' = 0	N' = 1	N' = 0
Microbiological outcome [a]						
End of Treatment						
Eradication	---	---	---	---	1 (100.0)	0
Test of Cure						
Eradication	---	---	---	---	0	0
Follow-up						
Sustained eradication	---	---	---	---	0	0

BAT = best available therapy; CR Micro ITT = Carbapenem-resistant Microbiological Intent-to-treat; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = End of Treatment; FU = Follow-up; mITT = Modified Intent-to-treat; NP = nosocomial pneumonia; spp. = species; TOC = Test of Cure

Microbiological eradication and clinical cure rates: Percentages are calculated using N' as the denominator for each visit. N' = number of pathogens with OXA-48-like -producing baseline pathogens.

OXA-48-like includes OXA-48, OXA-244 and OXA-232.

a CREDIBLE-CR study : Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at ≥ 10^5 CFU/mL are reduced to < 10^3 CFU/mL.
APEKS-cUTI study : Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at ≥ 10^5 CFU/mL are reduced to < 10^4 CFU/mL.

2.7.3.3.3.4.1.5 ポーリンチャネルの変異が認められた菌

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験で，ベースライン時の原因菌にポーリンチャネルの変異が認められた被験者における臨床効果及び細菌学的効果の結果を表 2.7.3-52 に示す. なお，ポーリンチャネルの変異は，APEKS-cUTI 試験では認められなかった.

ポーリンチャネルの変異が認められた原因菌に対する TOC 時の臨床効果の有効率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 62.5% (10/16 例)，BAT 群 55.6% (5/9 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 68.4% (13/19 例)，メロペネム群 50.0% (4/8 例) と，いずれの試験でもセフィデロコル群の有効率は良好であった.

ポーリンチャネルの変異が認められた原因菌の菌種は，CREDIBLE-CR 試験では Enterobacteriales が最も多く，APEKS-NP 試験では Enterobacteriales，*Acinetobacter* spp.，*P. aeruginosa* がいずれも同程度であった．TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，ポーリンチャネルの変異が認められた Enterobacteriales では, CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 46.7% (7/15 例)，BAT 群 11.1% (1/9 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 55.6% (5/9 例)，メロペネム群 66.7% (2/3 例) と，いずれの試験も対照群と比較して良好又は同程度の菌消失率であった．ポーリンチャネルの変異が認められた *Acinetobacter* spp.では，CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群 1 例では菌消失が認められなかったが, APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 50.0%

(3/6 例), メロペネム群 25.0% (1/4 例) とセフィデロコル群で良好な菌消失率が認められた. ポーリンチャネルの変異が認められた *P. aeruginosa* では, APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 50.0% (4/8 例), メロペネム群 25.0% (1/4 例) とセフィデロコル群で良好な菌消失率が認められた.

表 2.7.3-52 ベースライン時の原因菌にポーリンチャネルの変異が認められた被験者における臨床効果及び細菌学的効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

	CREDIBLE-CR study		APEKS-NP study	
Outcome Time point	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
Subjects with porin channel mutated baseline pathogens	N' = 16	N' = 9	N' = 19	N' = 8
Clinical outcome				
End of Treatment				
Clinical cure	11 (68.8)	5 (55.6)	16 (84.2)	4 (50.0)
Test of Cure				
Clinical cure	10 (62.5)	5 (55.6)	13 (68.4)	4 (50.0)
Follow-up				
Sustained clinical cure	8 (50.0)	4 (44.4)	12 (63.2)	3 (37.5)
Subjects with porin channel mutated baseline pathogens (Enterobacteriales)	N' = 15	N' = 9	N' = 9	N' = 3
Microbiological outcome [a]				
End of Treatment				
Eradication	10 (66.7)	1 (11.1)	7 (77.8)	2 (66.7)
Test of Cure				
Eradication	7 (46.7)	1 (11.1)	5 (55.6)	2 (66.7)
Follow-up				
Sustained eradication	6 (40.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	2 (66.7)
Subjects with porin channel mutated baseline pathogens (Acinetobacter spp.)	N' = 1	N' = 0	N' = 6	N' = 4
Microbiological outcome [a]				
End of Treatment				
Eradication	0	---	4 (66.7)	1 (25.0)
Test of Cure				
Eradication	0	---	3 (50.0)	1 (25.0)
Follow-up				
Sustained eradication	0	---	3 (50.0)	1 (25.0)
Subjects with porin channel mutated baseline pathogens (*P. aeruginosa*)	N' = 0	N' = 0	N' = 8	N' = 4
Microbiological outcome [a]				
End of Treatment				
Eradication	---	---	7 (87.5)	1 (25.0)
Test of Cure				
Eradication	---	---	4 (50.0)	1 (25.0)
Follow-up				
Sustained eradication	---	---	4 (50.0)	1 (25.0)

BAT = best available therapy; CR Micro ITT = Carbapenem-resistant Microbiological Intent-to-treat; EOT = End of Treatment; FU = Follow-up; mITT = Modified Intent-to-treat; NP = nosocomial pneumonia; spp. = species; TOC = Test of Cure

Microbiological eradication and clinical cure rates: Percentages are calculated using N' as the denominator for each visit. N' = number of pathogens with porin channel mutated baseline pathogens.

Porin Channel Mutation includes OMPK35/36-deficient.

a CREDIBLE-CR study : Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ CFU/mL are reduced to $< 10^3$ CFU/mL.

2.7.3.3.3.4.1.6 基質拡張型 β-ラクタマーゼ産生菌

APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のベースラインの原因菌について基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) の産生を検査し, ESBL 産生菌を持つ被験者でのサブグループ解析を実施した. CREDIBLE-CR 試験は，カルバペネム耐性菌による感染症を対象とした試験であったため，本解析は実施しなかった.

APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験で，ベースライン時の原因菌が ESBL 産生菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果の結果を表 2.7.3-53 に示す.

APEKS-cUTI 試験では，ベースライン時の原因菌が ESBL 産生菌であった被験者の TOC における臨床効果の有効率は，セフィデロコル群 85.2% (52/61 例) に対して IPM/CS 群 81.3% (26/32 例) であり，集団全体と同様に，ESBL 産生菌に対する TOC における臨床効果は両群ともに良好で, 群間差は顕著なものではなかった. APEKS-NP 試験では, ベースライン時の原因菌が ESBL 産生菌であった被験者の TOC における臨床効果の有効率は, セフィデロコル群 66.7% (30/45 例) に対してメロペネム群 59.5% (25/42 例) であり，ESBL 産生菌に対する TOC 時の臨床効果に大きな差はみられなかった.

ESBL 産生 Enterobacteriales に対する TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群 62.1% (36/58 例) に対して，IPM/CS 群 45.2% (14/31 例) であり，APEKS-cUTI 試験全体の所見と同様に，IPM/CS 群よりもセフィデロコル群で高い菌消失率が認められた. APEKS-NP 試験では, セフィデロコル群 44.7% (17/38 例) に対してメロペネム群 51.9% (14/27 例) であり，APEKS-NP 試験全体の所見と同様に，両群間で同程度の菌消失率を示した．ESBL 産生 *Acinetobacter* spp.では，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 50.0% (7/14 例)，メロペネム群 22.2% (4/18 例) とセフィデロコル群で高い菌消失率が認められた．ESBL 産生 *P. aeruginosa* では，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 16.7% (1/6 例)，メロペネム群 0% (0/6 例) とセフィデロコル群の 1 例でのみ菌消失が認められた.

表 2.7.3-53 ベースライン時の原因菌が基質拡張型 β-ラクタマーゼ産生グラム陰性菌であった被験者における臨床効果及び細菌学的効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団) 及び APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

	APEKS-cUTI study		APEKS-NP study	
Outcome Time point	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
Subjects with ESBL producing (overall) baseline pathogens	N' = 61	N' = 32	N' = 45	N' = 42
Clinical outcome				
End of Treatment				
Clinical cure	60 (98.4)	32 (100.0)	33 (73.3)	33 (78.6)
Test of Cure				
Clinical cure	52 (85.2)	26 (81.3)	30 (66.7)	25 (59.5)
Follow-up				
Sustained clinical cure	45 (73.8)	24 (75.0)	27 (60.0)	21 (50.0)
Subjects with ESBL producing baseline pathogens (Enterobacteriales)	N' = 58	N' = 31	N' = 38	N' = 27
Microbiological outcome [a]				
End of Treatment				
Eradication	56 (96.6)	30 (96.8)	22 (57.9)	19 (70.4)

	APEKS-cUTI study		APEKS-NP study	
Outcome Time point	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)
Test of Cure				
Eradication	36 (62.1)	14 (45.2)	17 (44.7)	14 (51.9)
Follow-up				
Sustained eradication	32 (55.2)	12 (38.7)	15 (39.5)	9 (33.3)
Subjects with ESBL producing baseline pathogens (Acinetobacter spp.)	N' = 0	N' = 0	N' = 14	N' = 18
Microbiological outcome				
End of Treatment				
Eradication	---	---	8 (57.1)	6 (33.3)
Test of Cure				
Eradication	---	---	7 (50.0)	4 (22.2)
Follow-up				
Sustained eradication	---	---	6 (42.9)	3 (16.7)
Subjects with ESBL producing baseline pathogens (Pseudomonas)	N' = 0	N' = 0	N' = 6	N' = 6
Microbiological outcome				
End of Treatment				
Eradication	---	---	5 (83.3)	1 (16.7)
Test of Cure				
Eradication	---	---	1 (16.7)	0
Follow-up				
Sustained eradication	---	---	1 (16.7)	1 (16.7)

cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = End of Treatment; FU = Follow-up; IPM/CS = Imipenem/Cilastatin; mITT = Modified Intent-to-treat; NP = nosocomial pneumonia; spp. = species; TOC = Test of Cure
Microbiological eradication and clinical cure rates: Percentages are calculated using N' as the denominator for each visit. N' = number of pathogens with porin channel mutated baseline pathogens.
a APEKS-cUTI study: Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ CFU/mL are reduced to $< 10^4$ CFU/mL.

2.7.3.3.3.5 コリスチン耐性菌又はチゲサイクリン耐性菌に対する有効性

CREDIBLE-CR 試験のベースラインで同定されたグラム陰性菌のうち，コリスチン耐性菌又はチゲサイクリン耐性菌に対するセフィデロコルの臨床効果及び細菌学的効果を表 2.7.3-54 及び表 2.7.3-55 に示す.

耐性菌の判断は，中央測定で得られたそれぞれの MIC を元に，コリスチンは CLSI 基準，チゲサイクリンは EUCAST 基準で行った．ただし，ブレイクポイントが設定されていない菌についても，以下の通り他の菌種のブレイクポイントを用いて設定した.

- コリスチン耐性菌：*Chryseobacterium indologenes* については，CLSI で MIC ブレイクポイントが設定されていないため，*P. aeruginosa* の MIC (MIC: ≥ 4 μg/mL) を参照し，MIC ≥ 4 μg/mL を耐性菌として扱った.
- チゲサイクリン耐性菌：MIC ブレイクポイントが CLSI 及び EUCAST のいずれでも設定されていない *P. aeruginosa*，*C. indologenes*，*S. maltophilia*，及び *Acinetobacter* spp. については, EUCAST の菌種に関連しない PK-PD ブレイクポイント (MIC≥1μg/mL) を用いた.

コリスチン耐性菌が 2 例以上に認められたのは，*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* であった．コリスチン耐性の *A. baumannii* はセフィデロコル群に 4 例認められたが，いずれも臨床効果及び細菌学的効果は無効であった．BAT 群のコリスチン耐性の *A. baumannii* では，臨床効果は 4 例中 2 例 (50.0%) が有効，細菌学的効果は 3 例中 2 例 (66.7%) が菌消失であった．コリスチン耐性の *K. pneumoniae* はセフィデロコル群に 5 例認められ，臨床効果は 5 例中 3 例 (60.0%) が

有効，細菌学的効果も 5 例中 3 例 (60.0%) が菌消失であった．BAT 群のコリスチン耐性の *K. pneumoniae* では, 臨床効果は 4 例中 2 例 (50.0%) が有効, 細菌学的効果も 4 例中 2 例 (50.0%) が菌消失であった．コリスチン耐性の *K. pneumoniae* に対する臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群と BAT 群とで同程度であった．

P. aeruginosa は，チゲサイクリンの適応菌種ではない．そのため，*P. aeruginosa* 以外でチゲサイクリン耐性菌が 2 例以上に認められたのは，*A. baumannii* 及び *A. nosocomialis* であった．チゲサイクリン耐性 *A. baumannii* はセフィデロコル群に 32 例認められ，臨床効果は 32 例中 13 例 (40.6%) が有効，細菌学的効果は 32 例中 8 例 (25.0%) が菌消失であった．BAT 群のチゲサイクリン耐性 *A. baumannii* は 16 例に認められ，臨床効果は 16 例中 9 例 (56.2%) が有効，細菌学的効果は 16 例中 5 例 (31.2%) が菌消失であった．チゲサイクリン耐性 *A. nosocomialis* はセフィデロコル群に 2 例認められたが，いずれも臨床効果及び細菌学的効果は無効であった．BAT 群ではチゲサイクリン耐性 *A. nosocomialis* は認められなかった．チゲサイクリン耐性 *A. baumannii* に対する臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群と BAT 群で同程度であった．

表 2.7.3-54 コリスチン耐性菌に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Colistin	Cefiderocol (N = 80)				BAT (N = 38)			
Pathogen	N’	Cure Rate	N’	Eradication Rate	N’	Cure Rate	N’	Eradication Rate
Acinetobacter baumannii	4	0 (0.0)	4	0 (0.0)	4	2 (50.0)	3	2 (66.7)
Klebsiella pneumoniae	5	3 (60.0)	5	3 (60.0)	4	2 (50.0)	4	2 (50.0)
Pseudomonas aeruginosa	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)	0	---	0	---
Chryseobacterium indologenes	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	---	0	---
Serratia marcescens	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)	0	---	0	---
Enterobacter asburiae	0	---	0	---	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
Morganella morganii	0	---	0	---	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
Providencia stuartii	0	---	0	---	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.1.3.2，Table 14.2.2.5.2

表 2.7.3-55 チゲサイクリン耐性菌に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Colistin	Cefiderocol (N = 80)				BAT (N = 38)			
Pathogen	N’	Cure Rate	N’	Eradication Rate	N’	Cure Rate	N’	Eradication Rate
Acinetobacter baumannii	32	13 (40.6)	32	8 (25.0)	16	9 (56.3)	16	5 (31.3)
Klebsiella pneumoniae	0	---	0	---	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)
Pseudomonas aeruginosa[a]	16	9 (56.3)	16	2 (12.5)	11	6 (54.5)	11	2 (18.2)
Stenotrophomonas maltophilia	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	---	0	---
Acinetobacter nosocomialis	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0	---	0	---
Chryseobacterium indologenes	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	---	0	---
Providencia stuartii	0	---	0	---	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)

a *Pseudomonas aeruginosa* は，チゲサイクリンの適応菌種ではない．

出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.1.3.1，Table 14.2.2.5.1

2.7.3.3.3.6 セフィデロコル投与後の抗菌薬耐性の発現

ベースラインで同定されたグラム陰性菌 (同一株) が，セフィデロコル投与後 (規定外検査時も含む) に，セフィデロコルの MIC が 4 倍以上かつ MIC 4 μg/mL を超えた被験者について，調査した.

CREDIBLE-CR 試験では，4 例の被験者において，投与前に同定されたグラム陰性菌に対するセフィデロコルの MIC が，投与後に 4 倍以上に上昇し，かつセフィデロコル投与開始後のセフィデロコルの MIC の最大値が 4 μg/mL を超えていた．これらの被験者の MIC と臨床効果及び細菌学的効果の結果を表 2.7.3-56 に示す．4 例中，3 例の被験者は *A. baumannii*，1 例の被験者は *P. aeruginosa* による感染であった (S-649266-CF-388-N). MIC の上昇がみられた時点とその時点での臨床効果は，EA 時で無効 (*P. aeruginosa*), EA から EOT の間の規定外時点 (Day 10) で臨床効果のデータなし (*A. baumannii*)，EOT 時で有効 (*A. baumannii*)，及び TOC 時で有効 (*A. baumannii*) であった．また，TOC 時の臨床効果は，2 例が有効，2 例が無効であった．このように，セフィデロコルの MIC と臨床効果の間に相関は認められなかった.

表 2.7.3-56 セフィデロコル投与後にセフィデロコルの MIC が 4 倍以上かつ MIC 4 μg/mL を超えていた被験者：CREDIBLE-CR 試験

ID/ Diagnosis/ Survival Status at EOS/Day of Death	Time point	Pathogen (MIC μg/mL)[a]	Molecular Information		Clinical outcome	Microbiological outcome
			β-lactamase	PBP3 (*ftsI*)[b]		
[redacted]/ VAP/ Death/13	Baseline	*A. baumannii* (1)	ADC-25-like, OXA-23, OXA-71	G523V	-	-
	Early Assessment	*A. baumannii* (0.25)	ADC-25-like, OXA-23, OXA-71	G523V	Clinical Failure	-
	Unscheduled (Day 10)	***A. baumannii* (8)**	ADC-25-like, OXA-23, OXA-71	H370Y, G523V	-	-
	End of Treatment	*A. baumannii* (4)	ADC-25-like, OXA-23, OXA-71	H370Y, G523V	Clinical Failure	Persistence
	Test of Cure	-	-	-	Clinical Failure	Indeterminate
	Follow-up	-	-	-	Clinical Failure	Indeterminate
[redacted]/ VAP/ Death/45	Baseline	*A. baumannii* (1)	ADC-25-like, OXA-23, OXA-69	WT	-	-
	Early Assessment	*A. baumannii* (4)	ADC-25-like, OXA-23, OXA-69	WT	Clinical Cure	-
	End of Treatment	***A. baumannii* (8)**	ADC-25-like, OXA-225-like, OXA-69	WT	Clinical Cure	Persistence
	Test of Cure	-	-	-	Clinical Failure	Persistence
	Follow-up	-	-	-	Clinical Failure	Persistence
[redacted]/	Baseline	*P. aeruginosa* (0.12)	OXA-396-	WT	-	-

cUTI/ Survival/45			like, PAO-like, VIM-2			
	Early Assessment	***P. aeruginosa* (16)**	OXA-396-like; PAO-like; VIM-2	WT	Clinical Failure	-
	End of Treatment	-	-	-	Clinical Cure	Eradication
	Test of Cure	*P. aeruginosa* (2)	OXA-396-like; PAO-like; VIM-2	WT	Clinical Cure	Persistence
	Follow-up	*P. aeruginosa* (0.25)	OXA-396-like; PAO-like; VIM-2	WT	Sustained Clinical Cure	Persistence
		P. aeruginosa (0.25)	OXA-494-like; PAO-like; VIM-2	WT		
[redacted]/ HAP/ Survival/37	Baseline	*A. baumannii* (0.06)	ADC-25-like; OXA-23; OXA-66	WT	-	-
	Early Assessment	*A. baumannii* (0.06)	ADC-25-like; OXA-23; OXA-66	WT	Clinical Cure	-
	End of Treatment	-	-	-	Clinical Cure	Eradication
	Test of Cure	***A. baumannii* (>64)**	ADC-25-like; OXA-23; OXA-66	A515V	Clinical Cure	Eradication
	Follow-up	-	-	-	Sustained Clinical Cure	Sustained eradication

WT = Wild-type

a ベースラインで同定されたグラム陰性菌 (同一株) に対するセフィデロコルの MIC が，投与後に 4 倍以上に上昇し，かつ最大値が 4 μg/mL を超えていたもの.

b WT refers to a 100% match to the reference PBP3 (ftsI) sequence. Mutation information is provided if there are amino acid substitutions when compared to the reference.

なお，CREDIBLE-CR 試験の BAT 群では，5 例の被験者において，投与前に同定されたグラム陰性菌 (同一株に限らない) に対する BAT 治療薬の MIC が，投与後に 4 倍以上に上昇した. これらの被験者の MIC と臨床効果及び細菌学的効果の結果を表 2.7.3-57 に示す. 5 例とも, MIC の上昇がみられた時点での臨床効果は無効であり，TOC 時の臨床効果も無効であった.

表 2.7.3-57 投与後に BAT 治療薬の MIC が 4 倍以上となった被験者：CREDIBLE-CR 試験

ID/ Diagnosis/ Survival Status at EOS/Day of Death	Time point	Pathogen (MIC μg/mL)[a]	Clinical outcome	Microbiological outcome
[redacted]/ HCAP/ Survival/29	(Study Drug)	Ceftazidime-avibactam		
	Baseline	*K. pneumoniae* (0.25)	-	-
	Early Assessment	-	Clinical Failure	-
	Unscheduled (Day 6)	*K. pneumoniae* (1)	Clinical Failure	-
	End of Treatment	***K. pneumoniae* (16)**	Clinical Failure	Indeterminate
	Test of Cure	-	Clinical Failure	Persistence
	Follow-up	-	Clinical Failure	Persistence
[redacted]/ BSI/ Death/17	(Study Drug)	Colistin		
	Baseline	*K. pneumoniae* (≤0.5)	-	-
	Early Assessment	-	Clinical Failure	-

	End of Treatment	***K. pneumoniae* (>8)**		Clinical Failure	Indeterminate
	Test of Cure	-		Clinical Failure	Persistence
	Follow-up	-		Clinical Failure	Persistence
[redacted]/ VAP/ Death/24	(Study Drug)	Colistin	Tigecycline		
	Baseline	*K. pneumoniae* (≤0.5)	*K. pneumoniae* (1)	-	-
	Early Assessment	*K. pneumoniae* (1)	*K. pneumoniae* (2)	Clinical Failure	-
	End of Treatment	***K. pneumoniae* (8)**	***K. pneumoniae* (>4)**	Clinical Failure	Persistence
	Test of Cure	***K. pneumoniae* (4)**	*K. pneumoniae* (0.5)	Clinical Failure	Persistence
	Follow-up	-	-	Clinical Failure	Persistence
[redacted]/ VAP/ Survival/43	(Study Drug)	Colistin			
	Baseline	*A. baumannii* (1)	*E.coli* (2)	-	-
	Early Assessment	*A. baumannii* (1)	*E.coli* (1)	Clinical Failure	-
	End of Treatment	***A. baumannii* (>8)**	***E.coli* (8)**	Clinical Failure	Persistence
	Test of Cure	-	-	Clinical Failure	Indeterminate
	Follow-up	-	-	Clinical Failure	Indeterminate
[redacted]/ Sepsis/ Survival/45	(Study Drug)	Colistin	Tigecycline		
	Baseline	*A. baumannii* (≤0.5)	*A. baumannii* (2)	-	-
	Early Assessment	***A. baumannii* (>8)**	*A. baumannii* (2)	Clinical Failure	-
	Unscheduled (Day 5, Day 6)	***A. baumannii* (>8)**	*A. baumannii* (2)	Clinical Failure	-
	End of Treatment	***A. baumannii* (>8)**	*A. baumannii* (>4)	Clinical Failure	Persistence
	Test of Cure	***A. baumannii* (>8)**	*A. baumannii* (4)	Clinical Failure	Persistence
	Follow-up	-	-	Clinical Failure	Persistence

a ベースラインで同定されたグラム陰性菌 (同一株に限らない) に対する BAT 治療薬の MIC が，投与後に 4 倍以上に上昇していたもの.

APEKS-cUTI 試験 (S-649266-CF-276-N) 及び APEKS-NP 試験 (S-649266-CF-397-N) では，投与前に同定されたグラム陰性菌 (同一株) に対するセフィデロコルの MIC が，セフィデロコル投与開始後に 4 倍以上に上昇した例があったものの，いずれも治療開始後の MIC の最大値が 4 μg/mL を超えた例はなかった.

2.7.3.3.3.7 CREDIBLE-CR 試験の BSI/sepsis 被験者の再分類

CREDIBLE-CR 試験の BSI/sepsis 被験者の原発感染部位別について，日本の適応症分類に基づいて再分類した結果を表 2.7.3-58 に示す.

セフィデロコル群の BSI/sepsis 被験者の原発感染部位は，呼吸器感染症，腹膜炎，深在性皮膚感染症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肝膿瘍，胆管炎，その他 (ライン感染，尿道カテーテル感染) であり，いずれも臨床効果の有効率は 50%以上であった.

表 2.7.3-58 BSI/sepsis 症例の原発感染部位別の TOC 時の被験者ごとの臨床効果：CREDIBRE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

	Number (%) Courses for[a]							
Clinical Outcome	呼吸器感染症 (N = 4)	腹膜炎 (N = 4)	深在性皮膚感染症 (N =3[a])	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 (N =5[a])	びらん・潰瘍の二次感染 (N =1)	肝膿瘍，胆管炎 (N =4)	その他 [b] (N =9)	不明 (N =8)
Cefiderocol	N=4	N=2	N=2	N=4	N=0	N=2	N=4	N=5
Clinical Cure	2 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (50.0)	0	1 (50.0)	3 (75.0)	0
Indeterminate	1 (25.0)	1 (50.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (20.0)
Clinical Failure	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (25.0)	4 (80.0)
BAT	N=0	N=2	N=1 [a]	N=1 [a]	N=1	N=2	N=5	N=3

Clinical Cure	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)	0	1 (50.0)	3 (60.0)	1 (33.3)
Indeterminate	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0
Clinical Failure	0	1 (50.0)	0	0	1 (100.0)	1 (50.0)	2 (40.0)	2 (66.7)

a 1 course で複数の原発感染部位が特定された症例については，それぞれの感染部位に 1 件ずつカウントした.

b ライン感染 (Intravenous line)，尿道カテーテル感染.

2.7.3.3.4 コンパッショネートユース症例

2016 年 4 月より，海外ではコンパッショネートユース (治験外提供・供給) として本剤の提供を実施している．コンパッショネートユースにおける対象患者は，生命を脅かす重篤な状態のグラム陰性菌感染症のうち，カルバペネム系やコリスチンを含む既存の抗菌薬では有効性が期待できない，あるいは忍容性の問題により使用することができないことが確認された患者とした．また，セフィデロコルの臨床試験への参加基準を満たさず，その他の臨床試験への参加ができない患者であることも条件とした．提供依頼者である担当医は，塩野義製薬の指定する書式に，患者の年齢，体重，推定クレアチニンクリアランス，臨床検査データ，患者の感染診断の説明，診断日又は発症日等の情報を記載・署名し，セフィデロコルの提供依頼を行い，塩野義製薬はこの情報を基に提供可否の判断を行った．提供可と判断した場合，セフィデロコルを推奨する用法用量 (セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注，腎機能に応じて調整) の情報とともに提供した．セフィデロコルの投与を受けた患者に重篤な有害事象が発生した場合は，早急に塩野義製薬へ報告することを担当医に依頼した．その他の情報については，標準化された患者情報の収集は行っていないため，臨床試験に比べると得られるデータが限定的であるが，臨床効果及び投与開始 28 日後の生存状況については，可能な限り提供するように担当医に依頼した.

米国での本剤承認までに，119 例 (提供回数：計 134 回) が治験外でコンパッショネートユースとして本剤の投与を受けた．概要を以下に示す.

投与患者は，12 ヵ国に渡り，米国が最も多く (62 例，52.1%)，続いて欧州 (52 例，43.7%)，イスラエル (3 例，2.5%)，カナダ及びオーストラリア (各 1 例，各 0.8%) であった．患者の年齢は 5 ヵ月から 84 歳 (3 例は年齢不明) であり，平均年齢 45.9 歳 (中央値 47 歳) であった.

主なベースラインの原因菌は，*P. aeruginosa, A. baumannii* complex, *Achromobacter* spp., *Burkholderia cepacia* complex, *K. pneumoniae*，*S. maltophilia* であった (表 2.7.3-59)．感染部位で最も多かったのは肺炎 (呼吸器感染症) と敗血症で，臨床試験では対象としていない感染部位である，関節炎/骨髄炎/筋炎，腹膜炎/腹腔内膿瘍，感染性心内膜炎，深在性皮膚感染症及び外傷・熱傷及び手術創等の二次感染もあった．また，セフィデロコルの投与期間 (2 回以上提供を実施した場合は, その合計) は 1 日から 132 日間 (平均値 25.9 日間, 中央値 20 日間) であった.

表 2.7.3-59 ベースラインの原因菌の内訳：コンパッショネートユース

Baseline Pathogen	Number (%) Isolates (N = 134 courses)
Pseudomonas aeruginosa	61 (45.5)
Acinetobacter baumannii complex	38 (28.4)
Achromobacter spp.	14 (10.4)
Burkholderia cepacia complex	11 (8.2)
Klebsiella pneumoniae	5 (3.7)

Baseline Pathogen	Number (%) Isolates (N = 134 courses)
Stenotrophomonas maltophilia	3 (2.2)
Escherichia coli	1 (0.7)
Enterobacter cloacae	1 (0.7)
Elizabethkingia meningoseptica	1 (0.7)
Ralstonia mannitolilytica	1 (0.7)
Morganella morganii	1 (0.7)
Pseudomonas putida	1 (0.7)

spp. = species, courses = 提供回数.

臨床効果及び投与開始 28 日後の生存状況を表 2.7.3-60 に示す．臨床効果は，延べ 134 提供回数のうち，85 回 (63.4%) で有効，30 回 (22.4%) で無効と判断され，19 回 (14.2%) については情報が得られなかった．

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

臨床効果が有効であった 85 提供回数のうち，77 回はセフィデロコル投与開始 28 日後まで生存，3 回は生存が不明，5 回は投与開始 28 日後までに死亡した．臨床効果が無効で投与開始 28 日後までに死亡したのは 26 回であった．

表 2.7.3-60 臨床効果及び投与開始 28 日後の生存状況：コンパッショネートユース

	Number (%) Patients in Treatment Period			Number (%) for Total Courses
	First [a]	Second [a]	Third [a]	All
Outcome variable	(N = 119)	(N = 14)	(N = 1)	(N = 134)
Clinical Response				
Yes	73 (60.3)	12 (85.7)	0	85 (63.4)
No	27 (22.7)	2 (14.3)	1 (100)	30 (22.4)
Unknown	19 (16.0)	0	0	19 (14.2)
Alive at 28 days post first dose				
Yes	76 (63.9)	12 (85.7)	0	88 (65.7)
No	32 (26.9)	2 (14.3)	1 (100)	35 (26.1)
Unknown	11 (9.2)	0	0	11 (8.2)

a 評価した提供回数.
Courses：提供回数.
出典：5.3.5.3-02-1

日本の適応症分類に基づいて再分類した感染部位別の臨床効果を表 2.7.3-61 に，原因菌別の臨床効果を表 2.7.3-62 に示す．

感染部位別では，セフィデロコルの臨床効果の有効率はいずれも 50%を超えており，良好な臨床効果と考えられた．

ベースラインの主な原因菌 (延べ 134 提供回数中，3 回以上で認められた原因菌) 別でも，良好な臨床効果が認めれられており，*P. aeruginosa*，*A. baumannii* complex，*Achromobacter* spp.，*S. maltophilia* では，いずれも臨床効果の有効率は 60%を超えていた．

表 2.7.3-61 日本の適応症分類に基づいて再分類した感染部位別の臨床効果及び投与開始 28 日後の生存状況：コンパッショネートユース

	Number (%) Courses for[a]									
Outcome variable	呼吸器感染症 (肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染) (N = 60)	敗血症 (N = 34)	関節炎，骨髄炎，筋炎 (N =18)	腹膜炎，腹腔内膿瘍 (N =9)	感染性心内膜炎 (N =2)	腎盂腎炎，膀胱炎 (N =4)	深在性皮膚感染症 (N =5)	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 (N =12)	その他 [b] (N =3)	不明 (N =1)
Clinical Response										
Yes	35 (58.3%)	20 (58.8%)	14 (77.8%)	5 (55.6%)	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (100.0%)	11 (91.7%)	3 (100.0%)	0 (0%)
No	15 (25.0%)	10 (29.4%)	1 (5.6%)	3 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (100.0%)
Unknown	10 (16.7%)	4 (11.8%)	3 (16.7%)	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Alive at 28 days post first dose										
Yes	37 (61.7%)	16 (47.1%)	16 (88.9%)	7 (77.8%)	2 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)	12 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (0%)
No	17 (28.3%)	14 (41.2%)	1 (9.1%)	2 (22.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100.0%)
Unknown	6 (10.0%)	4[c] (11.8%)	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

a 同一症例で複数提供回数 (courses) の治療を受けた場合，それぞれの提供回数を 1 件ずつカウントした．ただし，1 提供回数で複数の感染が認められた症例について，複数の感染部位のカテゴリに該当する場合は，それぞれの感染部位に 1 件ずつカウントした (例えば，骨髄炎，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染が報告された症例は，それぞれのカテゴリに 1 件ずつカウントした)．同一の感染部位のカテゴリに該当する場合は 1 件としてカウントした (例えば，腹膜炎，腹腔内膿瘍が報告された症例は，"腹膜炎，腹腔内膿瘍"のカテゴリに 1 件としてカウントした)．

b 3 提供回数ともインプラント関連感染．

c 未確認の 1 件を含む．

表 2.7.3-62 主な原因菌別の臨床効果及び投与開始 28 日後の生存状況：コンパッショネートユース

Outcome variable	Number (%) Courses with Baseline Pathogen					
	Pseudomonas aeruginosa (N = 61)	*Acinetobacter baumannii* complex (N = 38)	*Achromobacter* spp. (N = 14)	*Burkholderia cepacia* complex (N = 11)	*Klebsiella pneumoniae* (N = 5)	*Stenotrophomonas maltophilia* (N = 3)
Clinical Response						
Yes	38 (62.3)	25 (65.8)	12 (85.7)	4 (36.4)	2 (40.0)	2 (66.7)
No	11 (18.0)	9 (23.7)	0	7 (63.6)	2 (40.0)	1 (33.3)
Unknown	12 (19.7)	4 (10.5)	2 (14.3)	0	1 (20.0)	0
Alive at 28 days post first dose						
Yes	42 (68.9)	24 (63.2)	13 (92.9)	6 (54.5)	1 (20.0)	2 (66.7)
No	13 (21.3)	11 (28.9)	0	5 (45.5)	3 (60.0)	1 (33.3)
Unknown	6 (9.8)	3 (7.9)	1 (7.1)	0	1 (20.0)	0

spp. = species, courses = 提供回数.

冒頭に記載したように，コンパッショネートユースにおける対象患者は，生命を脅かす重篤な状態のグラム陰性菌感染症のうち，カルバペネム系やコリスチンを含む既存の抗菌薬では有効性が期待できない，あるいは忍容性の問題により使用することができないことが確認された患者である．したがって，コリスチンやチゲサイクリンが使用できない患者と考えられるが，参考までに，コリスチン及びチゲサイクリンの MIC が高かった患者に対するセフィデロコルの有効性を確認するため，以下の抽出を行った．

コンパッショネートユースで，治療前のグラム陰性菌の MIC データが得られた患者のうち，コリスチン及びチゲサイクリンの MIC がともに 2 μg/mL 以上であった患者は，延べ 134 提供回数のうち 21 回であった．これらの臨床効果を表 2.7.3-63 に示す．

コリスチン及びチゲサイクリンの MIC がともに 2 μg/mL 以上の原因菌のうち，複数 (21 提供回数中 2 回以上) に認められた原因菌は *Achromobacter xylosoxidans*，*Burkholderia* spp.，*P. aeruginosa* であった．これらの原因菌に対するセフィデロコルの臨床効果の有効率は 50%以上であり，良好な臨床効果と考えられた．また，*S. maltophilia* は，1 提供回数でのみ認められたが，臨床効果は有効であった．

表 2.7.3-63 コリスチン及びチゲサイクリンの MIC がともに 2 μg/mL 以上であった患者の臨床効果：コンパッショネートユース

	N (Courses)	Clinical Response		
	N=21	Yes	No	不明
Achromobacter xylosoxidans	4	3 (75%)	0	1 (25%)
Burkholderia spp.[a]	6	3 (50%)	3 (50%)	0
Elizabethkingia meningoseptica	1	0	0	1
Morganella morganii	1	0	1	0
Pseudomonas aeruginosa	8	7 (88%)	1	0
Stenotrophomonas maltophilia	1	1 (100%)	0	0

spp. = species, courses = 提供回数.
治療前のグラム陰性菌の MIC データが得られた患者を対象とした.
a *Burkholderia multivorans* 及び *Burkholderia cenocepacia* を含む.

2.7.3.4 推奨用法用量に関する臨床情報の解析

非臨床試験及び臨床試験成績を用いた PK/PD 理論に基づく考察により，セフィデロコルの推奨用法用量は，1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注と設定した (腎機能正常患者又は軽度腎機能障害患者)．セフィデロコルは腎排泄型の薬物であり (2.7.2.3.4 項参照)，腎機能障害患者において障害の程度に応じた薬物曝露の増加が認められ (R2113 試験)，また，腎機能亢進患者においては薬物曝露の減少が考えられることから，腎機能に基づいた用法用量調節が推奨される．また，セフィデロコルは，血液透析により除去されることから (R2113 試験)，血液透析を受けている患者においても用法用量を調節することが推奨される．腎機能に基づく用法用量調節を表 2.7.3-64 及び表 2.7.3-65 に示す．

最初に実施した APEKS-cUTI 試験では，1 回 2 g を 8 時間ごとに 1 時間の点滴静注及び腎機能/体重に基づく用法用量調節で投与を行ったが，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験においては，1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間の点滴静注及び腎機能に基づく用法用量調節で投与を行い，有効性及び安全性を評価した．

推奨用法用量の設定根拠を 2.7.3.4.1～2.7.3.4.3 項に示す．

表 2.7.3-64 腎機能正常患者及び腎機能障害患者 (血液透析を受けている患者を含む) に推奨されるセフィデロコル用法用量

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

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

a セフィデロコルは血液透析によって除去されるので，血液透析日の血液透析実施後できるだけ早いタイミングでセフィデロコル 0.75 g を 3 時間点滴で投与すること．

表 2.7.3-65 腎機能亢進患者に推奨されるセフィデロコル用法用量

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

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

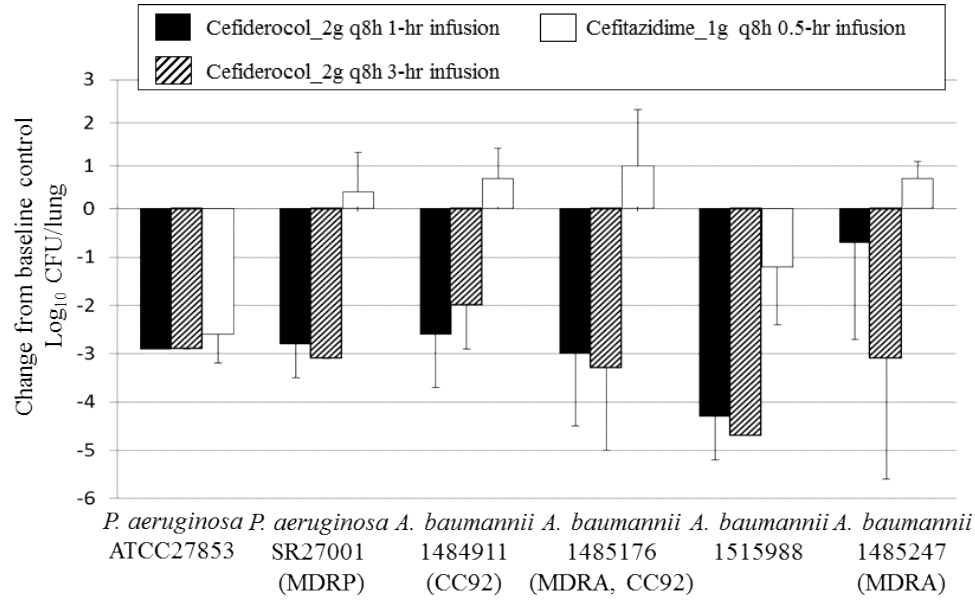
2.7.3.4.1 腎機能正常患者における推奨用法用量

β-ラクタム系抗生物質は時間依存的な殺菌活性を示し，その薬効は血漿中の非結合型薬物濃度が MIC を超える時間の割合 ($fT_{>MIC}$) に依存すると考えられている [3]．そこで，$fT_{>MIC}$ の投与間隔に対する割合 ($\%fT_{>MIC}$) を指標として用法用量 (用量及び投与頻度) を設定した．一般

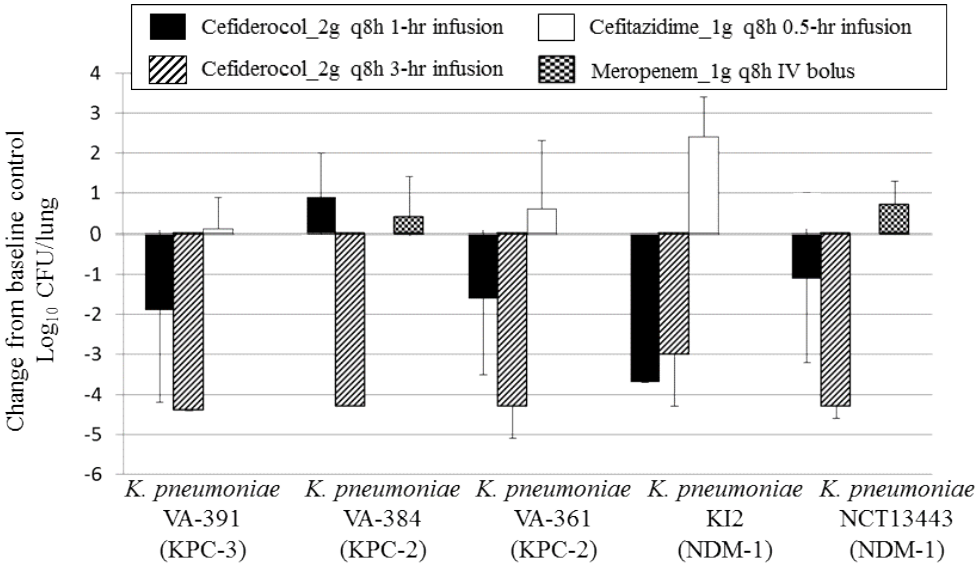
に，β-ラクタム系抗生物質の臨床効果が得られる用法用量では，%$fT_{>MIC}$ は 40%～50%以上と考えられている [3, 4]．非臨床動物感染モデルでの薬効は%$fT_{>MIC}$ と相関し，カルバペネム耐性菌を含むグラム陰性菌により感染症を引き起こした好中球減少症マウス大腿部及び肺感染モデルにおいて，静菌及び 1-log_{10} 殺菌作用 を得るために必要な%$fT_{>MIC}$ は，それぞれ 58%～64%及び 67%～76%であることが示された (2.7.2.4.9.2 項参照).

さらに，ヒトにセフィデロコル 2 g を 1 時間及び 3 時間の点滴静注として 8 時間ごとに投与したときに得られる血漿中濃度推移を，ラット肺感染モデルにおいて再現した際，セフィデロコルは，カルバペネム耐性菌 (多剤耐性菌 1株を含む *P. aeruginosa* 2 株，多剤耐性菌 2 株を含む *A. baumannii* 4 株, NDM-1 産生 *K. pneumoniae* 2 株及び KPC 産生 *K. pneumoniae* 3 株) に対し，強い効果を示した．図 2.7.3-6 に示すように，セフィデロコル 2 g の 1 時間及び 3 時間の点滴静注は，試験対象とした *P. aeruginosa* の 2 株両方に対して高い有効性を示した．*A. baumannii* に対しては，セフィデロコル 2 g の 3 時間点滴静注は，4 株全てに対して高い有効性を示し，2 g の 1 時間点滴静注は，*A. baumannii* 1485247 を除く 3 株に対して有効性を示した．*K. pneumoniae* に対しては，セフィデロコル 2 g の 3 時間点滴静注は 5 株全てに対して高い有効性を示し，2 g の 1 時間点滴静注は VA-384 を除く 4 株に対し有効性を示した．KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-384 においては，2 g の 1 時間点滴静注では静菌作用が認められたのみであったが，2 g の 3 時間点滴静注により生菌数が 4-log_{10} CFU 減少した．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．特にセフィデロコルの MIC が高い株に対しては，点滴時間を 1 時間から 3 時間に延長することにより，より強い殺菌効果が得られた (図 2.7.3-6)．点滴時間の延長によるセフィデロコルの効果増強は，他の β-ラクタム系抗生物質と同じように%$fT_{>MIC}$ の増加によると考えられる．以上のデータから，ヒトにおいて，セフィデロコル 2 g の 3 時間点滴静注によって，多剤耐性 *P. aeruginsoa*，*A. baumannii* 及び NDM-1 産生並びに KPC 産生 *K. pneumoniae* に対して，十分な効果が得られることが示唆された.

図 2.7.3-6 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
Ceftazidime	2	> 32	> 32	> 32	32	> 32
Meropenem	0.25	> 32	1	32	2	8



Test Compound	MIC (μg/mL)				
Cefiderocol	4	4	4	8	16
Ceftazidime	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
Meropenem	16	> 32	16	> 32	> 32

CFU = colony forming unit; KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MDRA = multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii;*

MDRP = multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa;* 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 2 hours after infection for *P. aeruginosa* and 1 hour after infection for *A. baumannii, K. pneumoniae* 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 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: *A. baumannii = Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae =Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa*.
出典: S-649266-EB-303-N，Figure2，Figure 3

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，S-649266-CPK-004-B 試験) を用いたモンテカルロシミュレーションの結果，推奨用法用量 (2 g，8 時間ごと，3 時間点滴静注) での 75% $fT_{>MIC}$ に対する目標達成確率 (PTA) は，いずれの感染部位 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，及び cUTI) においても 4 μg/mL までの MIC の原因菌に対して 90%を超えた．また，HAP/VAP/HCAP 患者における気道上皮被覆液 (ELF) 中の $\%fT_{>MIC}$ ($\%fT_{>MIC,ELF}$) に基づく検討でも，75% $fT_{>MIC,ELF}$ に対する PTA は 4 μg/mL までの MIC の原因菌に対して 87.7%以上であった (2.7.2.4.9.3 項参照).

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

2.7.3.4.2 腎機能障害患者 (血液透析を受けている患者を含む) における推奨用法用量

腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験) において，腎機能正常被験者 8 例，軽度腎機能障害患者 8 例，中等度腎機能障害患者 7 例，並びに高度腎機能障害患者 6 例を対象に，セフィデロコル 1 g を 1 時間かけて単回点滴静注した (2.7.2.2.3.1 項参照)．また，間欠的血液透析を受けている末期腎不全患者 8 例を対象に，血液透析終了から 1 時間後にセフィデロコルの投与を行い，初回投与から少なくとも 72 時間以上後に，血液透析開始 2 時間前に再度投与を行った．薬物動態を評価した結果，軽度，中等度，及び高度腎機能障害群の腎機能正常群に対する AUC 比は，それぞれ 1.025，1.464，及び 2.546 であった (表 2.7.3-66)．末期腎不全患者群 (透析後投与) の腎機能正常群に対する AUC 比は 4.128 であった．これらの結果に基づいて，腎機能正常患者にセフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに投与したときと同程度の 1 日あたりの AUC が得られる用法用量として，中等度又は高度腎機能障害患者及び血液透析を必要とする末期腎不全患者における推奨用法用量を設定した (表 2.7.3-64).

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

用法用量での患者の C_{max} 及び 1 日あたりの AUC は腎機能群間で同程度であった (2.7.2.3.10 項参照).

腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験) において，血漿中のセフィデロコルは，3～4 時間の血液透析により 62.3%除去された．血液透析により血漿中のセフィデロコルが低下することから，血液透析の終了直後に補充投与を設定した.

表 2.7.3-66 腎機能障害者 PK 試験における腎機能群ごとの薬物動態パラメータ及び腎機能に基づく用法用量調節

PK Parameter	腎機能群				
	正常 (N = 8)	軽度 (N = 8)	中等度 (N = 7)	高度 (N = 6)	末期腎不全 (透析後投与) (N = 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)
AUC (μg·hr/mL)	213.4 (26.5)	218.7 (22.2)	312.3 (38.4)	543.2 (23.6)	880.7 (24.2)
腎機能正常群に対する AUC 比	NC	1.025	1.464	2.546	4.128
腎機能に基づく用法用量	2 g q8h	2 g q8h	1.5 g q8h	1 g q8h	0.75 g q12h

正常腎機能: CrCL ≥ 90 mL/min; 軽度腎障害: eGFR 60～< 90 mL/min/1.73m^2; 中等度腎障害: eGFR 30～< 60 mL/min/1.73m^2; 高度腎機能障害: eGFR <30 mL/min/1.73m^2; 末期腎不全 (透析後投与): eGFR 6.5～16 mL/min/1.73m^2.
出典: R2113 試験 CSR_Table 11-3，Table 11-6

2.7.3.4.3 腎機能亢進患者における推奨用法用量

集中治療室で治療を受けている重症患者では，腎機能の亢進が報告されている [5]. セフィデロコルは腎排泄型の薬物であることから，腎機能亢進患者 (CrCL ≥ 120 mL/min) においてセフィデロコルの腎排泄は増加し，薬物曝露が低下することが考えられる. そのため，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では，腎機能亢進患者にセフィデロコル 2 g を 3 時間の点滴静注として 6 時間ごとに投与し，腎機能亢進患者では全身クリアランスが増大すること，用法用量調節 (2 g を 6 時間ごとに 3 時間点滴) で腎機能正常者と同程度の AUC が得られることを確認した (2.7.2.3.5.6 項参照)．母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果，腎機能亢進患者に 2 g を 6 時間ごとに 3 時間点滴で投与することで，75% $fT_{>MIC}$ の PTA は 8 μg/mL までの MIC の原因菌に対して，75% $fT_{>MIC,ELF}$ の PTA は 4 μg/mL までの MIC の原因菌に対して 90%を超えた (2.7.2.4.9.3 項参照).

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験の FU 時の臨床効果の効果持続率及び細菌学的効果の菌消失持続率の結果から，セフィデロコルの効果の持続が確認されている (2.7.3.2 項参照)．

セフィデロコルは，他の β-ラクタム系抗生物質，モノバクタム又は β-ラクタム系抗生物質/β-ラ

クタマーゼ阻害薬の配合剤の効果が低い難治性細菌に対して効果を示す．セフィデロコルは，セフェピムと同様に 3 位にピロリジン基を，セフタジジムと同様にセフェム核の 7 位側鎖にカルボキシプロピルオキシイミノ基を有する．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 (セフタジジム及びセフェピム) との化学構造の主な違いは，3 位側鎖の先端にカテコール基が存在する点である．この特有の分子構造によって，セリン及びメタロ型 β-ラクタマーゼに対する安定性が得られるため，セフィデロコルは，これらの耐性機序を有する細菌に対して有効性を保持していると考えられる．重要な点として，セフィデロコルは，ESBL やカルバペネマーゼなどの β-ラクタマーゼに対する安定性が高いだけではなく，多剤耐性菌に関連する他の 2 つの耐性機序も克服している．耐性機序の 1 つはポーリンチャネルの変異，もう 1 つは排出ポンプの過剰発現である．抗生物質は菌体内に入ることで，薬効を発揮する．ほとんどの抗生物質は，ポーリンチャネルを介してグラム陰性菌の細胞外膜を受動拡散により通過し，菌体内に入るため，ポーリンチャネルの変異により細胞外膜を透過できなくなる．また，β-ラクタム系を含む多くの抗生物質は，ペリプラズムから排出ポンプを介して細菌細胞外へ排出されるため，排出ポンプの過剰発現により除去される．一方，セフィデロコルは，特有のシデロフォア機能を有するため，ポーリンチャネルを介して菌体内に入ることに加え，遊離鉄とキレート錯体を形成することで，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的に輸送され菌体内に入る．これにより細菌の細胞外膜を通過することができる．細菌の鉄取り込み機構を利用した能動的輸送は，ポーリンチャネルを介した受動的輸送よりも効率が高いため，ポーリンチャネルの変異による影響を受けない．さらに，セフィデロコルは，ほとんどの β-ラクタム系抗生物質をペリプラズムから除去する排出ポンプを過剰発現するグラム陰性菌に対しても有効であり，これは鉄トランスポーターを介した能動的輸送を利用したセフィデロコルの取り込みが，排出ポンプによる排出を上回るためと考えられる．β-ラクタマーゼ加水分解，ポーリンチャネル変異又は排出ポンプ過剰発現により，他のセファロスポリン系抗生物質及びカルバペネム系抗生物質に耐性を示す分離株のほとんどが，in vitro においてセフィデロコルに高い感受性 (MIC ≤ 4 μg/mL) を示した．(2.7.2.4.3.5 項参照)．また，セフィデロコルにおいては β-ラクタム系抗生物質を含む他のクラスの抗菌薬との交差耐性は確認されていない．したがって，他の抗菌薬に耐性を示す分離株は，セフィデロコルに感性を示す可能性がある．国際的サーベイランス試験 SIDERO-WT-2014 のデータにおいて，セフィデロコル耐性の分離株が 1%未満の頻度で認められているが，セリン型 β-ラクタマーゼ阻害薬であるアビバクタムの併用によって，このような耐性分離株のほとんどにおいてセフィデロコルに対する感受性が高まることが判明した (2.7.2.4.7.1 項参照)．セフィデロコル耐性株のほとんどは，ESBL の一種である *Pseudomonas* extended resistant (PER) を産生する *A. baumannii* であり，これがセフィデロコル耐性に関与している可能性がある．しかし，セフィデロコルは *A. baumannii* 以外の菌種も含む多くの PER 産生株に対して良好な活性を示したことから，セフィデロコル耐性の要因が PER 単独である可能性は低い．

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験のベースラインの原因菌について，カルバペネマーゼの産生及びポーリンチャネルの変異の有無を検査し，これらの耐性機構に対する有効性を検討した．メタロ型 β-ラクタマーゼ産生菌に対する TOC 時の臨床効果の有効

率は, CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 75.0% (12/16 例) であり, BAT 群 28.6% (2/7 例) よりも良好であった．APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群 100% (4/4 例)，IPM/CS 群は該当症例がおらず，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 62.5% (5/8 例)，メロペネム群 66.7% (2/3 例) であり，評価例数は少ないものの，いずれの試験でもセフィデロコル群の有効性が示された．メタロ型 β-ラクタマーゼ産生菌のほとんどが NDM 産生菌であり，NDM 産生菌に対する結果は，メタロ型 β-ラクタマーゼ産生菌に対する結果と同様の傾向であった．KPC 産生菌に対する TOC 時の臨床効果の有効率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 57.1% (8/14 例)，BAT 群 57.1% (4/7 例) であり，有効率は両群間で同様であった．なお，KPC 産生菌は，APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群及び APEKS-NP 試験では認められなかった．OXA-48 産生菌に対する TOC 時の臨床効果の有効率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 71.4% (5/7 例)，BAT 群 66.7% (2/3 例)，APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群 100% (3/3 例)，IPM/CS 群は該当症例がおらず，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 75.0% (3/4 例)，メロペネム群 100% (1/1例) と, 評価例数は少ないものの, いずれの試験でもセフィデロコル群の有効性が示された．ポーリンチャネルの変異が認められた原因菌に対する TOC 時の臨床効果の有効率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群 62.5% (10/16 例) であり，BAT 群 55.6% (5/9 例)，APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群 68.4% (13/19 例)，メロペネム群 50.0% (4/8 例) と，評価例数は少ないものの，いずれの試験でもセフィデロコル群の有効性が示された．それぞれの詳細及び耐性機構別の細菌学的効果は 2.7.3.3.3.4 項に示す.

In vitro 試験において，シデロフォアの過剰発現を引き起こす遺伝子の変異又は複数遺伝子の発現を変化させる調節遺伝子の変異により，セフィデロコルの MIC が上昇する現象が認められているが，その上昇率は高いものではなかった．また，in vitro での耐性獲得試験で鉄トランスポーター変異株は出現しなかったが，1 つあるいは 2 つの鉄トランスポーター遺伝子のノックアウトにより，セフィデロコルの MIC が上昇することが示された．しかし，いずれの場合も，セフィデロコルの MIC は 1 又は 2 μg/mL であったことから，鉄トランスポーター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，その変異を有してもセフィデロコルの MIC は低い値を維持することが示唆された (2.7.2.4.7 項参照).

CREDIBLE-CR 試験では，4 例の被験者において，投与前に同定されたグラム陰性菌に対するセフィデロコルの MIC が, 投与後に 4 倍以上に上昇し, 治療開始後のセフィデロコルの MIC の最大値が 4 μg/mL を超えていた. 4 例中, 3 例の被験者は *A. baumannii*, 1 例の被験者は *P. aeruginosa* による感染であった．APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では，セフィデロコル投与前に同定されたグラム陰性菌に対する MIC が，治療開始後に 4 倍以上に上昇した症例があったものの，いずれも治療開始後のセフィデロコルの MIC の最大値が 4 μg/mL を超えた症例はなかった (2.7.3.3.3.6 項参照).

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ひとつであることが知られており，*P. aeruginosa* や多くの Enterobacterales のような臨床的に重要なグラム陰性菌において，ある種の β-ラクタム系抗生物質の存在下において AmpC の誘導が認められている [6，7]．AmpC の過剰発現によって，セフォタキシム，セフタジジム及びセフトリアキソンなどの広域セファロスポリン系抗生物質に対する耐性が生じる．これは特に，

Enterobacter aerogenes 及び *E. cloacae* 感染症において問題であり，治療中に耐性が生じるおそれがある [6]．β-ラクタム系抗生物質は，AmpC β-ラクタマーゼの誘導が異なるだけではなく，β-ラクタマーゼ基質としての結合親和性も異なり，これが酵素的加水分解に対する安定性と対応する [6]．β-ラクタマーゼに対する安定性が低く誘導能が高い薬剤には，アンピシリン，アモキシシリン及びセファゾリンがあり，β-ラクタマーゼに比較的安定で誘導能が高い薬剤には，セフォキシチン及びイミペネムがある．β-ラクタマーゼの弱い基質であり誘導能が低い薬剤には，セフォタキシム，セフトリアキソン，セフタジジム，セフェピム，セフロキシム，ピペラシリン及びアズトレオナムなどがあるが，十分な量の β-ラクタマーゼが産生されれば加水分解される．β-ラクタマーゼ阻害薬には β-ラクタマーゼ誘導能もある．特にクラブラン酸は AmpC β-ラクタマーゼ活性に対してほとんど阻害作用を示さないが，β-ラクタマーゼ誘導能を有する細菌では，逆に AmpC 介在性の耐性を増大させると考えられる [6]．クラブラン酸の β-ラクタマーゼ誘導能は，*P. aeruginosa* において特に重要であり，チカルシリンでは臨床的に用いられるクラブラン酸濃度において，AmpC 産生誘導によって抗菌活性が阻害されることが示されている [6]．セフィデロコルによる AmpC β-ラクタマーゼ産生の誘導性について，AmpC β-ラクタマーゼ産生 *P. aeruginosa* (2 株) 及び *E. cloacae* (1 株) におけるダブルディスク拡散法を用いて評価したところ，イミペネム (陽性対照) とは異なり，セフィデロコルは AmpC β-ラクタマーゼの発現を誘導しなかった (2.7.2.4.6.3 項参照)．この結果より，他の β-ラクタム系抗生物質及び β-ラクタム系抗生物質/β-ラクタマーゼ阻害薬の配合剤では，治療中の感受性低下や耐性発現が報告されているのに対して，セフィデロコルは治療中も有効性が維持されることが示唆される．

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-67 ベースライン時の原因菌ごとの臨床効果：CREDIBLE-CR 試験 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Overall		
ACINETOBACTER BAUMANNII	N' = 37	N' = 17
End of Treatment		
Clinical Cure	23 (62.2)	10 (58.8)
Clinical Failure	11 (29.7)	7 (41.2)
Indeterminate	3 (8.1)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	16 (43.2)	9 (52.9)
Clinical Failure	17 (45.9)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (10.8)	2 (11.8)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	16 (43.2)	6 (35.3)
Relapse	0	3 (17.6)
Clinical Failure	17 (45.9)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (10.8)	2 (11.8)
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 32	N' = 12
End of Treatment		
Clinical Cure	24 (75.0)	7 (58.3)
Clinical Failure	5 (15.6)	4 (33.3)
Indeterminate	3 (9.4)	1 (8.3)
Test of Cure		
Clinical Cure	21 (65.6)	6 (50.0)
Clinical Failure	7 (21.9)	4 (33.3)
Indeterminate	4 (12.5)	2 (16.7)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	18 (56.3)	5 (41.7)
Relapse	2 (6.3)	0
Clinical Failure	7 (21.9)	4 (33.3)
Indeterminate	5 (15.6)	3 (25.0)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 17	N' = 11
End of Treatment		
Clinical Cure	11 (64.7)	7 (63.6)
Clinical Failure	3 (17.6)	4 (36.4)
Indeterminate	3 (17.6)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	9 (52.9)	6 (54.5)
Clinical Failure	6 (35.3)	4 (36.4)
Indeterminate	2 (11.8)	1 (9.1)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	8 (47.1)	3 (27.3)
Relapse	0	2 (18.2)
Clinical Failure	6 (35.3)	4 (36.4)
Indeterminate	3 (17.6)	2 (18.2)
ESCHERICHIA COLI	N' = 5	N' = 2
End of Treatment		
Clinical Cure	5 (100.0)	0
Clinical Failure	0	2 (100.0)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	3 (60.0)	0
Clinical Failure	2 (40.0)	2 (100.0)
Indeterminate	0	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	3 (60.0)	0
Relapse	0	0

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Clinical Failure	2 (40.0)	2 (100.0)
Indeterminate	0	0
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	N' = 5	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (20.0)	---
Clinical Failure	4 (80.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
ACINETOBACTER NOSOCOMIALIS	N' = 2	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	2 (100.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
ENTEROBACTER CLOACAE	N' = 2	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (50.0)	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	1 (50.0)	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
KLEBSIELLA VARIICOLA	N' = 1	N' = 1
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)
Clinical Failure	0	0
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	0	0
Clinical Failure	1 (100.0)	0
Indeterminate	0	1 (100.0)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	0
Relapse	0	0
Clinical Failure	1 (100.0)	0
Indeterminate	0	1 (100.0)
CHRYSEOBACTERIUM INDOLOGENES	N' = 1	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	1 (100.0)	---

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	0	---
Indeterminate	1 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	0	---
Indeterminate	1 (100.0)	---
KLEBSIELLA OXYTOCA	N' = 1	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	1 (100.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	1 (100.0)	---
Clinical Failure	0	---
Indeterminate	0	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	0	---
Indeterminate	0	---
SERRATIA MARCESCENS	N' = 1	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (100.0)	---
Clinical Failure	0	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	1 (100.0)	---
Clinical Failure	0	---
Indeterminate	0	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	0	---
Indeterminate	0	---
ENTEROBACTER ASBURIAE	N' = 0	N' = 1
End of Treatment		
Clinical Cure	---	1 (100.0)
Clinical Failure	---	0
Indeterminate	---	0
Test of Cure		
Clinical Cure	---	0
Clinical Failure	---	0
Indeterminate	---	1 (100.0)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	---	0
Relapse	---	0
Clinical Failure	---	0
Indeterminate	---	1 (100.0)
MORGANELLA MORGANII	N' = 0	N' = 1
End of Treatment		
Clinical Cure	---	0
Clinical Failure	---	1 (100.0)
Indeterminate	---	0
Test of Cure		
Clinical Cure	---	0
Clinical Failure	---	1 (100.0)
Indeterminate	---	0
Follow-up		

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Sustained Clinical Cure	---	0
Relapse	---	0
Clinical Failure	---	1 (100.0)
Indeterminate	---	0
PROVIDENCIA STUARTII	N' = 0	N' = 1
End of Treatment		
Clinical Cure	---	1 (100.0)
Clinical Failure	---	0
Indeterminate	---	0
Test of Cure		
Clinical Cure	---	1 (100.0)
Clinical Failure	---	0
Indeterminate	---	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	---	0
Relapse	---	1 (100.0)
Clinical Failure	---	0
Indeterminate	---	0

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.
a Gram-negative pathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).
CSR CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.1.2.1

表 2.7.3-68 臨床効果と細菌学的効果 (EU 基準) からなる複合エンドポイント：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical and Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	--Treatment Difference (%)	Comparison [a]--95% CI
Early Assessment				
Response	212 (84.1)	101 (84.9)	-0.72	(-8.56, 7.13)
Failure	25 (9.9)	12 (10.1)		
Indeterminate	15 (6.0)	6 (5.0)		
End of Treatment				
Response	234 (92.9)	113 (95.0)	-1.93	(-6.92, 3.05)
Failure	7 (2.8)	3 (2.5)		
Indeterminate	11 (4.4)	3 (2.5)		
Test of Cure				
Response	172 (68.3)	62 (52.1)	16.77	(6.27, 27.26)
Failure	58 (23.0)	47 (39.5)		
Indeterminate	22 (8.7)	10 (8.4)		
Follow-up				
Response	128 (50.8)	45 (37.8)	13.46	(2.88, 24.04)
Failure	93 (36.9)	49 (41.2)		
Indeterminate	31 (12.3)	25 (21.0)		

CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; IPM/CS = imipenem/cilastatin

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

a Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

The definition of microbiologic eradication is a urine culture showed the bacterial uropathogen(s) identified at baseline at >= 10^5 CFU/mL were reduced to < 10^3 CFU/mL.

表 2.7.3-69 細菌学的効果 (EU 基準)：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	--Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Early Assessment				
Microbiological Eradication	220 (87.3)	104 (87.4)	-0.16	(-7.36, 7.04)
Microbiological Failure	17 (6.7)	9 (7.6)		
Indeterminate	15 (6.0)	6 (5.0)		
End of Treatment				
Microbiological Eradication	235 (93.3)	113 (95.0)	-1.55	(-6.49, 3.39)
Microbiological Failure	5 (2.0)	3 (2.5)		
Indeterminate	12 (4.8)	3 (2.5)		
Test of Cure				
Microbiological Eradication	173 (68.7)	64 (53.8)	15.44	(4.94, 25.94)
Microbiological Failure	57 (22.6)	45 (37.8)		
Indeterminate	22 (8.7)	10 (8.4)		
Follow-up				
Sustained Microbiological Eradication	135 (53.6)	49 (41.2)	12.93	(2.26, 23.60)
Microbiological Failure	85 (33.7)	43 (36.1)		
Indeterminate	32 (12.7)	27 (22.7)		

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

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

a Treatment difference (cefiderocol minus imipenem/cilastatin) is the adjusted estimate of the difference in the eradication rate between the 2 treatment arms. The adjusted analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (complicated urinary tract infection difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis)

The definition of microbiologic eradication is a urine culture showed the bacterial uropathogen(s) identified at baseline at >= 10^5 CFU/mL were reduced to < 10^3 CFU/mL.

表 2.7.3-70 ベースライン時の原因菌ごとの臨床効果：APEKS-cUTI 試験 (Micro-ITT 集団)

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
ESCHERICHIA COLI	N' = 146	N' = 77		
Early Assessment				
Clinical Cure	134 (91.8)	74 (96.1)	-4.32	(-10.53, 1.88)
Clinical Failure	11 (7.5)	2 (2.6)		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
End of Treatment				
Clinical Cure	143 (97.9)	76 (98.7)	-0.76	(-4.18, 2.66)
Clinical Failure	2 (1.4)	0		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
Test of Cure				
Clinical Cure	131 (89.7)	68 (88.3)	1.41	(-7.29, 10.12)
Clinical Failure	6 (4.1)	4 (5.2)		
Indeterminate	9 (6.2)	5 (6.5)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	121 (82.9)	56 (72.7)	10.15	(-1.53, 21.82)
Clinical Failure	8 (5.5)	8 (10.4)		
Clinical Relapse	5 (3.4)	7 (9.1)		
Indeterminate	12 (8.2)	6 (7.8)		
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 46	N' = 25		
Early Assessment				
Clinical Cure	38 (82.6)	22 (88.0)	-5.39	(-22.19, 11.41)
Clinical Failure	8 (17.4)	3 (12.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	46 (100.0)	25 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	41 (89.1)	21 (84.0)	5.13	(-11.82, 22.08)
Clinical Failure	3 (6.5)	3 (12.0)		
Indeterminate	2 (4.3)	1 (4.0)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	38 (82.6)	17 (68.0)	14.61	(-6.71, 35.92)
Clinical Failure	5 (10.9)	3 (12.0)		
Clinical Relapse	2 (4.3)	4 (16.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 15	N' = 4		
Early Assessment				
Clinical Cure	14 (93.3)	3 (75.0)	18.33	
Clinical Failure	1 (6.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	14 (93.3)	4 (100.0)	-6.67	
Clinical Failure	1 (6.7)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	11 (73.3)	3 (75.0)	-1.67	
Clinical Failure	4 (26.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	8 (53.3)	3 (75.0)	-21.67	
Clinical Failure	5 (33.3)	1 (25.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	2 (13.3)	0		
PROTEUS MIRABILIS	N' = 13	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	11 (84.6)	1 (100.0)	-15.38	
Clinical Failure	2 (15.4)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	13 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	13 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	11 (84.6)	1 (100.0)	-15.38	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	2 (15.4)	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX (OTHER THAN ENTEROBACTER CLOACAE)	N' = 5	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	5 (100.0)	0	100.00	
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	5 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	5 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	5 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER CLOACAE	N' = 3	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	2 (66.7)	1 (100.0)	-33.33	
Clinical Failure	1 (33.3)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	2 (66.7)	1 (100.0)	-33.33	
Clinical Failure	1 (33.3)	0		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	2 (66.7)	1 (100.0)	-33.33	
Clinical Failure	1 (33.3)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (33.3)	1 (100.0)	-66.67	
Clinical Failure	1 (33.3)	0		
Clinical Relapse	1 (33.3)	0		
Indeterminate	0	0		
ESCHERICHIA COLI, PROTEUS MIRABILIS	N' = 3	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	3 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	3 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	3 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	3 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
CITROBACTER FREUNDII	N' = 3	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	3 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	3 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	3 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	3 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
MORGANELLA MORGANII	N' = 2	N' = 2		
Early Assessment				
Clinical Cure	2 (100.0)	1 (50.0)	50.00	
Clinical Failure	0	1 (50.0)		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	2 (100.0)	2 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	2 (100.0)	2 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	2 (100.0)	1 (50.0)	50.00	
Clinical Failure	0	1 (50.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX (OTHER THAN ENTEROBACTER CLOACAE), ESCHERICHIA COLI	N' = 2	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (50.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	1 (50.0)	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	1 (50.0)	0		
Indeterminate	0	0		
KLEBSIELLA (NON-SPECIATED)	N' = 2	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Indeterminate	0	0		
SERRATIA MARCESCENS	N' = 2	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	2 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER CLOACAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 1	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ESCHERICHIA COLI, MORGANELLA MORGANII	N' = 1	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
KLEBSIELLA OXYTOCA	N' = 1	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0	100.00	
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
CITROBACTER FREUNDII COMPLEX (OTHER THAN CITROBACTER FREUNDII)	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER (NON-SPECIATED)	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER AEROGENES	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX (OTHER THAN ENTEROBACTER CLOACAE), KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX (OTHER THAN ENTEROBACTER CLOACAE), PROTEUS MIRABILIS	N' = 1	N' = 0		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
KLEBSIELLA PNEUMONIAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
PSEUDOMONAS AERUGINOSA, SERRATIA MARCESCENS	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Difference (%)	Comparison [a]-- 95% CI
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	1 (100.0)	0		
PROVIDENCIA RETTGERI	N' = 0	N' = 2		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (50.0)		
Clinical Failure	0	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	2 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	2 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (50.0)		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		
ACINETOBACTER CALCOACETICUS-BAUMANNII COMPLEX	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
CITROBACTER FREUNDII, RAOULTELLA PLANTICOLA	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 252) n (%)	IPM/CS (N = 119) n (%)	---Treatment Comparison [a]-- Difference (%)	 95% CI
Test of Cure				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	1 (100.0)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	1 (100.0)		

CI = confidence interval, IPM/CS = Imipenem/Cilastatin.
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen. The uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory, if possible.
a Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the cure rate between the two Treatment arms. The 95% CIs (2-sided) are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For baseline pathogens with a frequency less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.2.5.3.1

表 2.7.3-71 ベースライン時の原因菌ごとの臨床効果：APEKS-NP 試験 (mITT 集団)

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 48	N' = 44		
Early Assessment				
Clinical Cure	41 (85.4)	36 (81.8)	3.6	(-11.6, 18.7)
Clinical Failure	7 (14.6)	6 (13.6)		
Indeterminate	0	2 (4.5)		
End of Treatment				
Clinical Cure	38 (79.2)	35 (79.5)	-0.4	(-16.9, 16.2)
Clinical Failure	6 (12.5)	7 (15.9)		
Indeterminate	4 (8.3)	2 (4.5)		
Test of Cure				
Clinical Cure	31 (64.6)	29 (65.9)	-1.3	(-20.8, 18.1)
Clinical Failure	9 (18.8)	10 (22.7)		
Indeterminate	8 (16.7)	5 (11.4)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	27 (56.3)	25 (56.8)	-0.6	(-20.8, 19.7)
Clinical Failure	9 (18.8)	10 (22.7)		
Clinical Relapse	2 (4.2)	2 (4.5)		
Indeterminate	10 (20.8)	7 (15.9)		
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 24	N' = 24		
Early Assessment				
Clinical Cure	20 (83.3)	20 (83.3)	0.0	(-21.1, 21.1)
Clinical Failure	4 (16.7)	3 (12.5)		
Indeterminate	0	1 (4.2)		
End of Treatment				
Clinical Cure	22 (91.7)	19 (79.2)	12.5	(-7.2, 32.2)
Clinical Failure	2 (8.3)	2 (8.3)		
Indeterminate	0	3 (12.5)		
Test of Cure				
Clinical Cure	16 (66.7)	17 (70.8)	-4.2	(-30.4, 22.0)
Clinical Failure	5 (20.8)	2 (8.3)		
Indeterminate	3 (12.5)	5 (20.8)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	14 (58.3)	13 (54.2)	4.2	(-23.9, 32.2)
Clinical Failure	5 (20.8)	2 (8.3)		
Clinical Relapse	2 (8.3)	0		
Indeterminate	3 (12.5)	9 (37.5)		
ACINETOBACTER BAUMANNII	N' = 23	N' = 24		
Early Assessment				
Clinical Cure	19 (82.6)	17 (70.8)	11.8	(-12.1, 35.7)
Clinical Failure	2 (8.7)	6 (25.0)		
Indeterminate	2 (8.7)	1 (4.2)		
End of Treatment				
Clinical Cure	15 (65.2)	19 (79.2)	-13.9	(-39.3, 11.4)
Clinical Failure	3 (13.0)	2 (8.3)		
Indeterminate	5 (21.7)	3 (12.5)		
Test of Cure				
Clinical Cure	12 (52.2)	14 (58.3)	-6.2	(-34.5, 22.2)
Clinical Failure	5 (21.7)	6 (25.0)		
Indeterminate	6 (26.1)	4 (16.7)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	10 (43.5)	13 (54.2)	-10.7	(-39.1, 17.7)
Clinical Failure	5 (21.7)	6 (25.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	8 (34.8)	5 (20.8)		
ESCHERICHIA COLI	N' = 19	N' = 22		
Early Assessment				
Clinical Cure	16 (84.2)	20 (90.9)	-6.7	(-27.0, 13.6)
Clinical Failure	3 (15.8)	2 (9.1)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
Clinical Cure	15 (78.9)	19 (86.4)	-7.4	(-30.7, 15.9)
Clinical Failure	3 (15.8)	3 (13.6)		
Indeterminate	1 (5.3)	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	12 (63.2)	13 (59.1)	4.1	(-25.8, 33.9)
Clinical Failure	3 (15.8)	5 (22.7)		
Indeterminate	4 (21.1)	4 (18.2)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	12 (63.2)	11 (50.0)	13.2	(-17.0, 43.3)
Clinical Failure	3 (15.8)	5 (22.7)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	4 (21.1)	6 (27.3)		
SERRATIA MARCESCENS	N' = 8	N' = 4		
Early Assessment				
Clinical Cure	7 (87.5)	3 (75.0)	12.5	
Clinical Failure	1 (12.5)	0		
Indeterminate	0	1 (25.0)		
End of Treatment				
Clinical Cure	6 (75.0)	3 (75.0)	0.0	
Clinical Failure	2 (25.0)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	5 (62.5)	3 (75.0)	-12.5	
Clinical Failure	2 (25.0)	1 (25.0)		
Indeterminate	1 (12.5)	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	5 (62.5)	3 (75.0)	-12.5	
Clinical Failure	2 (25.0)	1 (25.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	1 (12.5)	0		
ENTEROBACTER CLOACAE	N' = 7	N' = 8		
Early Assessment				
Clinical Cure	7 (100.0)	5 (62.5)	37.5	
Clinical Failure	0	2 (25.0)		
Indeterminate	0	1 (12.5)		
End of Treatment				
Clinical Cure	5 (71.4)	7 (87.5)	-16.1	
Clinical Failure	1 (14.3)	1 (12.5)		
Indeterminate	1 (14.3)	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	5 (71.4)	4 (50.0)	21.4	
Clinical Failure	1 (14.3)	2 (25.0)		
Indeterminate	1 (14.3)	2 (25.0)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	5 (71.4)	4 (50.0)	21.4	
Clinical Failure	1 (14.3)	2 (25.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	1 (14.3)	2 (25.0)		
ENTEROBACTER AEROGENES	N' = 4	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (25.0)	1 (100.0)	-75.0	
Clinical Failure	3 (75.0)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	2 (50.0)	1 (100.0)	-50.0	
Clinical Failure	2 (50.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (25.0)	1 (100.0)	-75.0	
Clinical Failure	3 (75.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (25.0)	1 (100.0)	-75.0	

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
Clinical Failure	3 (75.0)	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
HAEMOPHILUS INFLUENZAE	N' = 3	N' = 5		
Early Assessment				
Clinical Cure	3 (100.0)	5 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	3 (100.0)	5 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	2 (66.7)	4 (80.0)	-13.3	
Clinical Failure	1 (33.3)	0		
Indeterminate	0	1 (20.0)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	2 (66.7)	4 (80.0)	-13.3	
Clinical Failure	1 (33.3)	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	1 (20.0)		
MORAXELLA CATARRHALIS	N' = 3	N' = 2		
Early Assessment				
Clinical Cure	3 (100.0)	2 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	3 (100.0)	2 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	3 (100.0)	2 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	3 (100.0)	2 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
PROTEUS MIRABILIS	N' = 2	N' = 6		
Early Assessment				
Clinical Cure	2 (100.0)	5 (83.3)	16.7	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	1 (16.7)		
End of Treatment				
Clinical Cure	2 (100.0)	4 (66.7)	33.3	
Clinical Failure	0	2 (33.3)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (50.0)	2 (33.3)	16.7	
Clinical Failure	1 (50.0)	3 (50.0)		
Indeterminate	0	1 (16.7)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	2 (33.3)	16.7	
Clinical Failure	1 (50.0)	3 (50.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	1 (16.7)		
KLEBSIELLA OXYTOCA	N' = 2	N' = 3		
Early Assessment				
Clinical Cure	2 (100.0)	3 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
Clinical Cure	1 (50.0)	2 (66.7)	-16.7	
Clinical Failure	1 (50.0)	1 (33.3)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (50.0)	2 (66.7)	-16.7	
Clinical Failure	1 (50.0)	1 (33.3)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	1 (33.3)	16.7	
Clinical Failure	1 (50.0)	1 (33.3)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	1 (33.3)		
ACINETOBACTER NOSOCOMIALIS	N' = 2	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (50.0)	0	50.0	
Clinical Failure	1 (50.0)	0		
Indeterminate	0	1 (100.0)		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (50.0)	1 (100.0)	-50.0	
Clinical Failure	1 (50.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (50.0)	1 (100.0)	-50.0	
Clinical Failure	1 (50.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	0	50.0	
Clinical Failure	1 (50.0)	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	1 (100.0)		
ENTEROBACTER ASBURIAE	N' = 2	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	2 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	2 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	1 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	2 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	2 (100.0)	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER, NON-SPECIATED	N' = 2	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (50.0)	0		
Clinical Failure	1 (50.0)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (50.0)	0		
Clinical Failure	1 (50.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (50.0)	0		
Clinical Failure	1 (50.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	0		

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
Clinical Failure	1 (50.0)	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA	N' = 1	N' = 3		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	2 (66.7)	33.3	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	1 (33.3)		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	2 (66.7)	33.3	
Clinical Failure	0	1 (33.3)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	2 (66.7)	33.3	
Clinical Failure	0	1 (33.3)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	2 (66.7)	33.3	
Clinical Failure	0	1 (33.3)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
CITROBACTER KOSERI	N' = 1	N' = 2		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	2 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	2 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	2 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	2 (100.0)	0.0	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
MORGANELLA MORGANII	N' = 1	N' = 2		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (50.0)	-50.0	
Clinical Failure	1 (100.0)	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	2 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	2 (100.0)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	2 (100.0)		
CITROBACTER FREUNDII	N' = 1	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
Clinical Cure	0	1 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	1 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (100.0)	-100.0	
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ACINETOBACTER PITTII	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
BURKHOLDERIA CEPACIA	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
HAEMOPHILUS PARAHAEMOLYTICUS	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
HAFNIA ALVEI	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	1 (100.0)	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	1 (100.0)	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	1 (100.0)	0		
MORAXELLA, NON-SPECIATED	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
RHIZOBIUM RADIOBACTER	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	1 (100.0)	0		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE	N' = 0	N' = 2		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	2 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
Clinical Cure	0	2 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	2 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	2 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ACINETOBACTER, NON-SPECIATED	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ACINETOBACTER JUNII	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ENTEROBACTER KOBEI	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	1 (100.0)		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
ERWINIA, NON-SPECIATED	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE, BETA-LACTAMASE NEGATIVE	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
KLEBSIELLA VARIICOLA	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
LELLIOTTIA AMNIGENA	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	----Treatment Difference (%)	Comparison [b]-- 95% CI
End of Treatment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
PROVIDENCIA STUARTII	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	0		
Clinical Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		
SHEWANELLA PUTREFACIENS	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	0	1 (100.0)		
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	0	0		

CI = confidence interval

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

b Treatment difference (cefiderocol minus Meropenem) is the estimate of the difference in the cure rate between the two Treatment arms. The 95% CI s (2-sided) are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For baseline pathogens with a frequency less than 10 in any treatment arm, The 95% CI s are not presented.

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

出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.2.8.1.1