フェトロージャ点滴静注用 1g

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 9
2.7.4 臨床的安全性 13
2.7.4.1 医薬品への曝露 13
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 19
2.7.4.1.1.1 背景情報 19
2.7.4.1.1.2 非臨床安全性試験 19
2.7.4.1.1.3 臨床試験及びコンパッショネートユース 21
2.7.4.1.1.4 治験対象集団 24
2.7.4.1.1.4.1 CREDIBLE-CR 試験 24
2.7.4.1.1.4.2 APEKS-cUTI 試験 25
2.7.4.1.1.4.3 APEKS-NP 試験 25
2.7.4.1.1.5 全般的な安全性評価 26
2.7.4.1.1.5.1 有害事象 27
2.7.4.1.1.5.2 臨床検査 30
2.7.4.1.1.5.3 バイタルサイン 31
2.7.4.1.1.5.4 診察 32
2.7.4.1.1.5.5 心電図 32
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 33
2.7.4.1.2.1 安全性・有効性を目的とした試験 33
2.7.4.1.2.1.1 被験者の内訳 33
2.7.4.1.2.1.2 曝露量 37
2.7.4.1.2.2 臨床薬理試験 40
2.7.4.1.2.2.1 被験者の内訳 40
2.7.4.1.2.2.2 曝露量 40
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 40
2.7.4.1.3.1 安全性・有効性試験 40
2.7.4.1.3.1.1 CREDIBLE-CR 試験 40
2.7.4.1.3.1.2 APEKS-cUTI 試験 41
2.7.4.1.3.1.3 APEKS-NP 試験 42
2.7.4.1.3.1.4 3 試験のまとめ 43
2.7.4.2 有害事象 46
2.7.4.2.1 有害事象の解析 46
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 49
2.7.4.2.1.1.1 全ての治験薬投与後の有害事象 49
2.7.4.2.1.1.1.1 CREDIBLE-CR 試験 49
2.7.4.2.1.1.1.2 APEKS-cUTI 試験 53

2.7.4.2.1.1.1.3 APEKS-NP 試験 53
2.7.4.2.1.1.1.4 3 試験のまとめ 55
2.7.4.2.1.1.1.5 臨床薬理試験 59
2.7.4.2.1.1.2 重症度別の治験薬投与後の有害事象 60
2.7.4.2.1.1.2.1 CREDIBLE-CR 試験 60
2.7.4.2.1.1.2.2 APEKS-cUTI 試験 63
2.7.4.2.1.1.2.3 APEKS-NP 試験 63
2.7.4.2.1.1.2.4 臨床薬理試験 66
2.7.4.2.1.1.3 副作用 67
2.7.4.2.1.1.3.1 CREDIBLE-CR 試験 67
2.7.4.2.1.1.3.2 APEKS-cUTI 試験 68
2.7.4.2.1.1.3.3 APEKS-NP 試験 70
2.7.4.2.1.1.3.4 3 試験のまとめ 71
2.7.4.2.1.1.3.5 臨床薬理試験 75
2.7.4.2.1.2 死亡 76
2.7.4.2.1.2.1 CREDIBLE-CR 試験 76
2.7.4.2.1.2.2 APEKS-cUTI 試験 86
2.7.4.2.1.2.3 APEKS-NP 試験 86
2.7.4.2.1.2.4 3 試験のまとめ 95
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 (死亡を含む) 97
2.7.4.2.1.3.1 CREDIBLE-CR 試験 97
2.7.4.2.1.3.2 APEKS-cUTI 試験 97
2.7.4.2.1.3.3 APEKS-NP 試験 98
2.7.4.2.1.3.4 3 試験のまとめ 98
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 107
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 107
2.7.4.2.1.4.1.1 CREDIBLE-CR 試験 107
2.7.4.2.1.4.1.2 APEKS-cUTI 試験 107
2.7.4.2.1.4.1.3 APEKS-NP 試験 107
2.7.4.2.1.4.1.4 3 試験のまとめ 108
2.7.4.2.1.4.1.5 臨床薬理試験 111
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 111
2.7.4.2.1.5.1 器官別の有害事象の解析 111
2.7.4.2.1.5.2 症候群別の有害事象の解析 112
2.7.4.2.1.5.2.1 クロストリジオイデス・ディフィシル関連及び下痢 112
2.7.4.2.1.5.2.2 過敏症 115
2.7.4.2.1.5.2.3 痙攣発作及びてんかん 119
2.7.4.2.1.5.2.4 肝機能関連の事象 120

2.7.4.2.1.5.2.5 骨髄抑制 125
2.7.4.2.1.5.2.6 鉄ホメオスタシス 127
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 129
2.7.4.3 臨床検査値の評価 129
2.7.4.3.1 CREDIBLE-CR 試験 129
2.7.4.3.2 APEKS-cUTI 試験 129
2.7.4.3.3 APEKS-NP 試験 130
2.7.4.3.4 臨床薬理試験 130
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 130
2.7.4.4.1 バイタルサイン 130
2.7.4.4.1.1 CREDIBLE-CR 試験 131
2.7.4.4.1.2 APEKS-cUTI 試験 131
2.7.4.4.1.3 APEKS-NP 試験 132
2.7.4.4.1.4 臨床薬理試験 132
2.7.4.4.2 心電図 132
2.7.4.4.2.1 APEKS-cUTI 試験 133
2.7.4.4.2.2 臨床薬理試験 133
2.7.4.4.2.2.1 QTc 間隔延長の可能性－Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験) 134
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 135
2.7.4.5.1 内因性要因 135
2.7.4.5.1.1 年齢別の有害事象 135
2.7.4.5.1.2 男女別の有害事象 141
2.7.4.5.1.3 人種別の有害事象 144
2.7.4.5.1.4 地域別の有害事象 151
2.7.4.5.1.5 診断名 (感染症の種類) 別の有害事象 158
2.7.4.5.1.6 腎機能障害の重症度別の有害事象 162
2.7.4.5.2 外因性要因 168
2.7.4.5.3 薬物相互作用 168
2.7.4.5.3.1 セフィデロコルの PK に及ぼす他の薬物の影響 168
2.7.4.5.3.2 他の薬物の PK に及ぼすセフィデロコルの影響 168
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 170
2.7.4.5.4.1 妊婦 170
2.7.4.5.4.2 授乳婦 170
2.7.4.5.5 過量投与 170
2.7.4.5.6 薬物乱用 171
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 171
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 172

2.7.4.6 コンパッショネートユース 172
2.7.4.7 市販後データ 172
2.7.4.8 付録 174

表

表 2.7.4-1 各種感染症患者を対象とした安全性・有効性を目的とした臨床試験一覧 14
表 2.7.4-2 臨床薬理試験一覧 16
表 2.7.4-3 被験者の内訳 (無作為割付けされた全ての被験者) 35
表 2.7.4-4 日本人被験者の内訳 (無作為割付けされた全ての被験者) 35
表 2.7.4-5 セフィデロコル及び対照薬への曝露期間 (安全性解析対象集団) 39
表 2.7.4-6 被験者の人口統計学的特性及び基準値特性 (安全性解析対象集団) 44
表 2.7.4-7 治験薬投与後に発現した有害事象の概要 (安全性解析対象集団) 48
表 2.7.4-8 日本人での治験薬投与後に発現した有害事象の概要 (安全性解析対象集団) 48
表 2.7.4-9 いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 49
表 2.7.4-10 いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象：APEKS-cUTI 試験 (安全性解析対象集団) 53
表 2.7.4-11 いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 54
表 2.7.4-12 いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団) 57
表 2.7.4-13 重症度別に示した治験薬投与後の有害事象の発現率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 61
表 2.7.4-14 治験薬投与後の高度の有害事象：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 61
表 2.7.4-15 重症度別に示した治験薬投与後の有害事象の発現率：APEKS-cUTI 試験 (安全性解析対象集団) 63
表 2.7.4-16 重症度別に示した治験薬投与後の有害事象の発現率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 64
表 2.7.4-17 治験薬投与後の高度の有害事象：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 64
表 2.7.4-18 治験薬投与後の副作用：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 67
表 2.7.4-19 治験薬投与後の副作用：APEKS-cUTI 試験 (安全性解析対象集団) 69
表 2.7.4-20 治験薬投与後の副作用：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 70

表 2.7.4-21 治験薬投与後の副作用 (安全性解析対象集団) 72
表 2.7.4-22 死亡に至った有害事象：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 76
表 2.7.4-23 全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 78
表 2.7.4-24 Day 49 におけるロジスティック回帰分析：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 80
表 2.7.4-25 レスキュー治療の有無：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 82
表 2.7.4-26 ベースライン時に分類されたグラム陰性菌の分布：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 83
表 2.7.4-27 原因菌別の Day 49 の全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 84
表 2.7.4-28 Acinetobacter spp. の有無による Day 49 の全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 84
表 2.7.4-29 ショック及び ICU の有無別 *Acinetobacter* spp. 感染被験者の分布：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 85
表 2.7.4-30 ショック及び ICU の有無別 *Acinetobacter spp.* 感染被験者の Day 49 における全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 85
表 2.7.4-31 ショック及び ICU の有無別 Day 49 における全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 85
表 2.7.4-32 死亡に至った有害事象：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 88
表 2.7.4-33 全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 89
表 2.7.4-34 サブグループ別の EOS 来院時の死亡率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 90
表 2.7.4-35 *Acinetobacter* spp.の有無別の全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 92
表 2.7.4-36 *Acinetobacter* spp. 感染被験者における EOS 来院時のサブグループごとの全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団) 93
表 2.7.4-37 死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) 95
表 2.7.4-38 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) 100
表 2.7.4-39 治験薬投与後に発現した重篤な副作用 (安全性解析対象集団) 105
表 2.7.4-40 治験薬投与後に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団) 109
表 2.7.4-41 SMQ「偽膜性大腸炎」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団) 112
表 2.7.4-42 SMQ「過敏症」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団) 116
表 2.7.4-43 SMQ「痙攣」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団) 119
表 2.7.4-44 SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する治験薬投与後

の有害事象 (安全性解析対象集団) 122
表 2.7.4-45 事前に定められた外れ値の基準を満たす肝機能検査値異常が認められた被験者の割合 (安全性解析対象集団) 124
表 2.7.4-46 SMQ「造血障害による血球減少症」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団) 126
表 2.7.4-47 貧血に関連する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団) 127
表 2.7.4-48 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の年齢層別発現例数 (安全性解析対象集団) 137
表 2.7.4-49 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の男女別発現例数 (安全性解析対象集団) 142
表 2.7.4-50 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の人種別発現例数 (安全性解析対象集団) 145
表 2.7.4-51 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の地域別発現例数 (安全性解析対象集団) 152
表 2.7.4-52 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の感染症の種類別発現例数 (安全性解析対象集団) 159
表 2.7.4-53 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象のクレアチニンクリアランス別発現例数 (安全性解析対象集団) 163
表 2.7.4.8-1 日本人のセフィデロコル及び対照薬への曝露期間 (安全性解析対象集団) 174
表 2.7.4.8-2 日本人被験者における人口統計学的特性及び基準値特性 (安全性解析対象集団) 174
表 2.7.4.8-3 治験薬投与後の全ての有害事象 (安全性解析対象集団) 176
表 2.7.4.8-4 日本人被験者における治験薬投与後の全ての有害事象 (安全性解析対象集団) 197
表 2.7.4.8-5 日本人被験者における治験薬投与後の全ての副作用 (安全性解析対象集団) 199
表 2.7.4.8-6 死亡例一覧：CREDIBLE-CR 試験 200
表 2.7.4.8-7 死亡例一覧：APEKS-cUTI 試験 204
表 2.7.4.8-8 死亡例一覧：APEKS-NP 試験 204
表 2.7.4.8-9 日本人被験者における死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団) 210
表 2.7.4.8-10 日本人被験者における治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) 210
表 2.7.4.8-11 日本人被験者における治験薬投与後に発現した重篤な副作用 (安全性解析対象集団) 211
表 2.7.4.8-12 日本人被験者における治験薬の投与中止に至った治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団) 211
表 2.7.4.8-13 各種 SMQ に該当する治験薬投与後の副作用 (安全性解析対象集団) 211

表 2.7.4.8-14 各種 SMQ に該当する治験薬投与後の重篤な有害事象 (安全性解析対象集団) 212
表 2.7.4.8-15 各種 SMQ に該当する治験薬投与後の重篤な副作用 (安全性解析対象集団) 213

図

図 2.7.4-1 レスキュー治療のカプランマイヤー曲線：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団) 82

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	(集中治療室入室患者の病態の重症度指標)
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与時から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last measurement	投与時から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BAT	best available therapy	既存薬を用いた最善の治療
BCRP	breast cancer resistant protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数
bpm	beats per minute	心拍数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
BSI	bloodstream infection	血流感染症
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_0	infusion concentration	投与完了時の濃度
CCI	Charlson Comorbidity Index	チャールソン併存疾患指数
CI	confidence interval	信頼区間
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score	臨床肺感染スコア
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRF	case report form	症例報告書

略号	英語	日本語
CR Micro-ITT	carbapenem resistant Microbiological-Intent to Treat	カルバペネム耐性微生物学的 Intent-to-Treat
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
cUTI	complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ΔQTcF	baseline-adjusted QTcF	ベースライン値を調整した QTcF
ΔΔQTcF	time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF	同時刻におけるプラセボ及びベースライン補正後の QTcF
DSMB	Data Safety Monitoring Board	効果安全性評価委員会
EA	Early Assessment (visit)	早期評価 (時点)
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過速度
ELF	epithelial lining fluid	気道上皮被膜液
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOS	End of Study (visit)	治験終了 (時点)
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HABP	hospital-acquired bacterial pneumonia	院内細菌性肺炎
HAP	hospital-acquired pneumonia	院内肺炎
HCABP	healthcare-associated bacterial pneumonia	医療ケア関連細菌性肺炎
HCAP	healthcare-associated pneumonia	医療ケア関連肺炎
HD	haemodialysis	血液透析
HPF	high power field	高倍率視野
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	imipenemase	イミペネマーゼ
INC	increase from baseline	ベースラインからの増加
INR	international normalised ratio	国際標準比
IPM/CS	imipenem/cilastatin	イミペネム/シラスタチン

略号	英語	日本語
KPC	Klebsiella pneumoniae carbapenemase	(クラス A カルバペネマーゼの一つ)
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	(有機カチオン/H^+交換輸送体)
MDRD	modified diet in renal disease	(腎臓病への蛋白制限と血圧管理の効果を調べた米国の無作為化比較試験)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
Micro-ITT	Microbiological-Intent to Treat	微生物学的 Intent to Treat (集団)
mITT	modified Intent to Treat	修正 (modified) Intent to Treat (集団)
MRC	Medical Review Committee	医学評価委員会
NDM	New Delhi metallo-β-lactamase	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無影響量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OXA	oxacillinase	(クラス D カルバペネマーゼの一つ)
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PIP	pediatric investigation plan	小児研究計画
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSP	pediatric study plan	小児研究計画
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalised ratio	プロトロンビン時間-国際標準比
q6h	every 6 hours	6 時間ごと
q8h	every 8 hours	8 時間ごと
q12h	every 12 hours	12 時間ごと
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett 補正 QT (間隔)
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 補正 QT (間隔)
$R_{C, E/P}$	concentration ratios of ELF to plasma	血漿中セフィデロコル濃度に対する気道上皮被覆液中濃度比
RRT	renal replacement therapy	腎代替療法

略号	英語	日本語
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	(多臓器不全の評価法)
spp	species	種
T_3	triiodothyronine	(甲状腺ホルモンの一つ)
T_4	thyroxine	(甲状腺ホルモンの一つ)
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後の有害事象
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VABP	ventilator-associated bacterial pneumonia	人工呼吸器関連細菌性肺炎
VAP	ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VIM	Verona integron-encoded metallo-β-lactamase	(クラス B カルバペネマーゼの一つ)

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

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，セフェム骨格の 3 位側鎖にカテコール基を有する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，カテコール置換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 [New Delhi metallo-β-lactamase (NDM)，Verona integron-encoded metallo-β-lactamase (VIM)，及びイミペネマーゼ (IMP)] などがある．セフィデロコルは，これらの特有の分子構造によって，セリン及びメタロ型を含む各種の β-ラクタマーゼによる加水分解に対して高い安定性を示す特徴を持つ新規の β-ラクタム系抗生物質である．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．

本申請適応症である，カルバペネム耐性好気性グラム陰性菌感染症の成人患者の治療における「各種感染症」を対象とした試験は，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た第 3 相非盲検無作為化並行群間試験 [CREDIBLE-CR 試験 (R2131)，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) 患者を対象とした第 2 相二重盲検無作為化並行群間比較対照試験 [APEKS-cUTI 試験 (R2121)，以下「APEKS-cUTI 試験」とする]，及びグラム陰性菌による院内細菌性肺炎患者を対象とした第 3 相二重盲検無作為化並行群間比較試験 [APEKS-NP 試験 (R2132)，以下「APEKS-NP 試験」とする] である．また，健康成人，肝機能障害被験者及び細菌性肺炎患者を対象に 8 つの臨床薬理試験を実施した．これら 11 試験を評価資料としたが，第 2 相及び第 3 相試験の 3 試験を表 2.7.4-1 に，臨床薬理試験の 8 試験を表 2.7.4-2 に示す．臨床薬理試験の 1 つである細菌性肺炎の入院成人患者を対象とした肺内 PK [気管支肺胞洗浄 (BAL) 気道上皮被膜液 (ELF)] 試験 [ELF 試験 (R2117)，以下「R2117 試験」とする] は，人工呼吸器を必要とする細菌性肺炎入院患者又は細菌性肺炎が疑われる入院患者を対象として，定常状態での気道上皮被膜液 (ELF) 中セフィデロコル濃度及びセフィデロコルの ELF 中濃度の血漿中濃度に対する比 ($R_{C,E/P}$) を推定することを目的とした試験である．そのため，投与期間が 3～4 日と，有効性及び安全性の評価を目的とした第 2 相及び第 3 相試験よりも明らかに短いことから，本文書では臨床薬理試験として扱う．本文書では主に第 2 相及び第 3 相試験の 3 試験の結果を基に記載し，臨床薬理試験 8 試験の結果については該当する項目にて述べる．

その他，海外で，生命を脅かす重篤な状態のグラム陰性菌感染症のうち，カルバペネム系やコリスチンを含む既存の抗菌薬では有効性が期待できない，あるいは忍容性の問題により使用できないことが確認された患者に対して，コンパッショネートユースとして本剤の治験外の提供を実施している．そのため，コンパッショネートユースのデータ (2016 年 4 月～2021 年 5 月 13 日まで) を参考資料とする．

表 2.7.4-1 各種感染症患者を対象とした安全性・有効性を目的とした臨床試験一覧

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

BAT = 既存薬を用いた最善の治療；BSI = 血流感染症；CS = シラスタチン；cUTI = 複雑性尿路感染症；HAP = 院内肺炎；HCAP = 医療ケア関連肺炎；IPM = イミペネム；MRSA = メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*；PK = 薬物動態；VAP = 人工呼吸器関連肺炎

a 腎機能に応じて用量 (0.75～2 g) 又は投与間隔 (6～12 時間) を調節
b 腎機能及び/又は体重に応じて用量 (0.75～2 g) 又は投与間隔 (6～8 時間) を調節
c 腎機能及び/又は体重に応じて用量 (0.25～1 g) 又は投与間隔 (6～8 時間) を調節
d 腎機能に応じて用量 (1～2 g) 又は投与間隔 (8～24 時間) を調節

表 2.7.4-2 臨床薬理試験一覧

試験の相 試験名 (試験番号)	試験 デザイン	実施国 (実施 医療機関数)	治験対象集団	用法用量	総投与例数 (セフィデロコル投与例数)	投与期間	目的 (実施状況)	添付資料番号 ［資料区分］
第 1 相 単回及び反復漸増用量試験 (R2111)	単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	日本 (1)	健康成人	パート 1：セフィデロコル 100 mg，250 mg，500 mg，1 g，もしくは 2 g，又は対応するプラセボを 1 時間の点滴静注として単回投与 パート 2：セフィデロコル 1 g (ヨウ素混入製剤もしくはヨウ素非混入製剤) もしくは 2 g，又は対応するプラセボを 1 時間の点滴静注として 8 時間ごとに 10 日間反復投与	計 70 例 (54 例) パート 1：40 例 (30 例) パート 2：30 例 (24 例)	パート 1：1 日間 パート 2：10 日間 (Day 1 及び 10 に単回投与，Day 2～9 に 8 時間ごと投与)	安全性，忍容性，及び PK (終了)	5.3.3.1-01 ［評価］
第 1 相 肺内 PK 試験 (R2112)	単一施設，非盲検	日本 (1)	健康成人男性	セフィデロコル 2 g を 1 時間の点滴静注として単回投与	20 例 (20 例)	1 日間	肺内 PK 及び安全性 (終了)	5.3.3.1-02 ［評価］
第 1 相 マスバランス試験 (R2114)	単一施設，非盲検，非無作為化	米国 (1)	健康成人男性	[^{14}C]-セフィデロコル 1 g (約 100 µCi) を 1 時間の点滴静注として単回投与	6 例 (6 例)	1 日間	セフィデロコルの代謝，排泄，及びマスバランスの特徴評価，並びに安全性及び忍容性 (終了)	5.3.3.1-03 ［評価］
後期第 1 相 肺炎患者対象 ELF 試験 (R2117)	多施設共同，単群，非盲検	米国 (7)	標準的抗菌薬治療を受けており，人工呼吸器を必要とする細菌性肺炎の入院成人患者又は細菌性肺炎が疑われる入院成人患者	セフィデロコル：1，1.5，もしくは 2 g の 8 時間ごと投与又は 2 g の 6 時間ごと投与 (3 時間の点滴静注)，用量は腎機能に応じて調節	7 例 (7 例)	腎機能正常又は亢進被験者及び軽度又は中等度腎機能障害被験者では最低 3 回～合計 6 回まで投与. 高度腎機能障害被験者では最低 6 回～合計 9 回まで投与	ELF における PK (終了)	5.3.3.2-01 ［評価］

試験の相 試験名 (試験番号)	試験 デザイン	実施国 (実施 医療機関数)	治験対象集団	用法用量	総投与例数 (セフィデロコル投与例数)	投与期間	目的 (実施状況)	添付資料番号 ［資料区分］
第 1 相 腎機能障害者 PK 試験 (R2113)	多施設共同，非盲検，非無作為化，並行群間	米国 (2)	腎機能正常被験者，及び軽度，中等度，高度腎機能障害患者，又は HD を必要とする ESRD 患者 (それぞれコホート 1，2，3，4，及び 5)	コホート 1～4：セフィデロコル 1 g を 1 時間の点滴静注として単回投与； コホート 5：セフィデロコル 1 g を 1 時間の点滴静注として，HD 終了約 1 時間後に 1 回及び次回の HD の 2 時間前に 1 回の計 2 回単回投与，投与間のウォッシュアウト期間は 72 時間以上	計 38 例 (38 例) 腎機能正常被験者，軽度腎機能障害被験者，及び中等度腎機能障害被験者が各 8 例；高度腎機能障害被験者が 6 例;HD を必要とする ESRD 被験者が 8 例	コホート 1～4：1 日間 コホート 5：2 日間	PK，安全性及び忍容性に及ぼす腎機能障害及び HD の影響 (終了)	5.3.3.3-01 ［評価］
第 1 相 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (R2115)	単一施設，非盲検，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー	米国 (1)	健康成人	パート 1：セフィデロコル (2 g，3 時間の点滴静注，計 3 回投与) 併用下又は非併用下でのフロセミド (20 mg 経口) パート 2：セフィデロコル (2 g，3 時間の点滴静注，計 6 回投与) 併用下又は非併用下でのメトホルミン (1 g 経口) パート 3：セフィデロコル (2 g，3 時間の点滴静注，計 9 回投与) 併用下又は非併用下でのロスバスタチン (10 mg 経口)	計 38 例 (37 例) パート 1：12 例 (12 例) パート 2：13 例 (12 例) パート 3：13 例 (13 例)	パート 1：2 日間 (フロセミド単独投与 1 日，フロセミドとセフィデロコルの併用投与 1 日) パート 2：3 日間 (メトホルミン単独投与 1 日，メトホルミンとセフィデロコルの併用投与 2 日間) パート 3：4 日間 (ロスバスタチン単独投与 1 日，ロスバスタチンとセフィデロコルの併用投与 3 日間)	セフィデロコルの安全性及び忍容性，並びにフロセミド，メトホルミン，及びロスバスタチンの PK に及ぼすセフィデロコルの影響 (終了)	5.3.3.4-01 ［評価］

試験の相 試験名 (試験番号)	試験 デザイン	実施国 (実施 医療機関数)	治験対象集団	用法用量	総投与例数 (セフィデロコル投与例数)	投与期間	目的 (実施状況)	添付資料番号 [資料区分]
第 1 相 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118)	単一施設，非盲検，クロスオーバー	米国 (1)	健康成人	セフィデロコル (2 g，8 時間ごとに 3 時間の点滴静注) 併用下又は非併用下でのミダゾラム (CYP3A 基質) (5 mg 経口)	計 14 例 (14 例)	15 又は 16 日間 (計 45 回) (ミダゾラム単独投与 1 日，セフィデロコル 15 又は 16 日間 [うち，ミダゾラムとの併用投与 1 日])	ミダゾラムの PK に及ぼすセフィデロコルの影響 (終了)	5.3.3.4-02 [評価]
第 1 相 Thorough QT/QTc 試験 (R2116)	パート 1：単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増 パート 2：単一施設，無作為化，単回投与，二重盲検 (セフィデロコルのみ)，プラセボ及び実薬対照，4 期クロスオーバー	米国 (1)	健康成人被験者	パート 1：セフィデロコル 3 g もしくは 4 g 又は対応するプラセボを 3 時間の点滴静注として単回投与 パート 2：セフィデロコル 2 g，4 g，又は対応するプラセボを 3 時間の点滴静注として単回投与 モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	計 64 例 (57 例) パート 1：16 例 (12 例) パート 2：48 例 (45 例)	パート 1：1 日間 パート 2：4 投与期間で各 1 日間	パート 1：セフィデロコル 3 g 及び 4 g の安全性・忍容性及び PK パート 2：セフィデロコルの QT 間隔への影響，安全性・忍容性及び PK (終了)	5.3.4.1-01 [評価]

CYP = シトクロム P450；ELF = 気道上皮被覆液；ESRD = 末期腎不全；HD = 血液透析；PK = 薬物動態；QTc = 補正 QT

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 背景情報

セフィデロコルは，ペニシリン，セファロスポリン，セファマイシン，モノバクタム，カルバペネムと同じβ-ラクタム系に属する抗生物質である．これらのβ-ラクタム系抗生物質については，臨床試験及び市販後調査から多くの安全性データが得られている．このクラスに属する新たな抗生物質の評価に際し，β-ラクタム系抗生物質で確立された安全性プロファイルを参考にした．Owens の概説 [1] によると，β-ラクタム系抗生物質は，通常 QT 間隔の延長，血糖異常 (dysglycaemia)，又は他の抗生物質との薬物相互作用は伴わない一方で，多くの抗生物質に共通する問題，すなわち高頻度のクロストリジオイデス・ディフィシル感染，免疫関連有害事象(例：過敏症反応)，発疹，及び薬物耐性の出現などが報告されている．さらに，β-ラクタム系抗生物質の使用に伴い認められている有害事象には，痙攣発作などの神経系への影響 (特に薬物曝露量が増加する可能性のある腎機能障害患者において)，骨髄抑制，薬物性発熱，及びショックなどがある．そのため，β-ラクタム系抗生物質に特徴的なこれらの有害事象については，本剤での具体的な評価及び考察を 2.7.4.2.1.5 項に示す．

2.7.4.1.1.2 非臨床安全性試験

セフィデロコルの安全性を包括的に評価するため，非臨床安全性薬理試験，ラット及びサルの単回及び反復静脈内投与毒性試験，標準的な一連の遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験を実施した．これらについては 2.4 項に詳述する．ヒトでの安全性に関するリスク評価を行うにあたって，これらの試験から得られた重要な所見は，ラットにおける痙攣及びそれに続発する死亡，並びにサルにおける補正 QT (QTc) 間隔延長であった．さらに，サル及びラットにおいて赤血球系パラメータ (赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン濃度) の低値並びに局所刺激性が認められ，サルでは嘔吐も確認された．

ラット 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験 (1 日 1 回投与，投与時間 : 30 分/ラット，投与容量 : 20 mL/kg) では，1000 mg/kg/日以上の投与群において痙攣及びそれに続発する死亡が認められた．この試験において，痙攣は Day 2～91 の間に散発的に認められ，痙攣の発現率は全投与期間を通じてほとんど変化しなかった．痙攣に対する無影響量 (NOEL) を精査する目的で，ラットを用いた補足的な 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験，脳波試験及び行動試験を実施したところ，ラットでの痙攣に関する NOEL は 750 mg/kg/日と判定された．750 mg/kg/日における投与完了時の濃度 (C_0：1280 µg/mL) は，ヒトでの臨床用法用量 [2 g 8 時間ごと (q8h)，3 時間点滴静注] における最高血漿中濃度 (C_{max}：101 µg/mL) (2.7.2.3.8.1 項参照) の 12.7 倍であった．

サルの心血管系に及ぼす影響を評価した安全性薬理試験において，1000 mg/kg の用量で投与完了時から 2 時間まで対照群と比較して統計学的有意な QTc 間隔延長が認められた (対照群の値に比べて+19%延長，ベースライン値に比べて+11%～+34%延長)．サル 2 週間，1 ヵ月間及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験においても，1000 mg/kg/日及び/又は 600 mg/kg/日の用量で QTc 間隔延長が認められた (ベースライン値に比べて+10%～+27%延長)．以上の試験に基づき，QTc 間隔延長に関する NOEL は 300 mg/kg/日と判定された．300 mg/kg/日における C_0 (907 µg/mL) は，ヒトでの臨床用法用量 (2 g q8h, 3 時間点滴静注) における C_{max} の約 9 倍であった．Thorough

QT/QTc 試験 (R2116, 以下「R2116 試験」とする) において, 健康成人男女を対象に, Fridericia補正 QT (QTcF) 間隔に及ぼすセフィデロコル 2 g (臨床用量) 及び 4 g (臨床用量の 2 倍) の影響を評価した．いずれの用量でも，混合効果モデルを用いて算出した同時刻におけるプラセボ及びベースライン補正後の QTcF 間隔 (ΔΔQTcF) について，点滴静注開始後の全ての測定時点で臨床的に意味のある変化は認められず，両側 90%信頼区間の上限 (片側 95%信頼区間の上限と同一) は全ての測定時点で 10 msec を下回り，医薬品規制調和国際会議 (ICH) E14 ガイドライン (非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価, 2005 年 10 月) [2] が定める QT/QTc 評価試験の陰性の基準に合致した (2.7.2.2.5.1 項参照).

サル反復静脈内投与毒性試験において, 300 mg/kg/日以上の用量で赤血球系パラメータの低値が認められた．赤血球系パラメータの減少の程度は，2 週間から 1 ヵ月への投与期間の延長によって増悪したが，1 ヵ月から 3 ヵ月への投与期間の延長では増悪しなかった．100 mg/kg/日の用量では, いずれの投与期間でも赤血球系パラメータに影響は認められなかった. ラットでは, 1 及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験において，1000 mg/kg/日以上の用量で，投与終了時に同様の変化が認められた．その程度は，投与期間の延長に伴い強くなったが，その変化量は小さく (対照群比約 10%～15%の減少)，投与部位における局所刺激性による出血が一因として考えられた. 赤血球系パラメータの低値に伴い, ほとんどの動物で造血反応が認められたが, ラット局所刺激性に起因する出血を除いて，ラット及びサルにおいて関連する出血病変は認められなかった．さらに，ラット及びサルの血液を用いた in vitro 溶血性試験では，ラットにおいて 25 mg/mL，サルにおいて 50 mg/mL の濃度で，37°C，10 分間曝露させたときに溶血は認められなかった．これらの濃度は, ラット及びサル反復静脈内投与毒性試験における最高用量の C_0 (約 3 mg/mL) よりもはるかに高値であった．サルで赤血球パラメータの変化が認められなかった 100 mg/kg におけるセフィデロコルの C_0 (291～313 µg/mL) は，臨床用法用量 (2 g q8h，3 時間点滴静注) でのヒト C_{max} (101 µg/mL) の約 3 倍であった．また，100 mg/kg での血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) (470～535 µg· hr/mL) (2.7.2.3.8.1 項参照) は，臨床用法用量 (2 g q8h，3時間点滴静注) でのヒト AUC (1494 µg· hr/mL) の 0.3～0.4 倍であった．赤血球系パラメータの減少に関して，十分な安全域は確保されていないが，ヒトでは，いずれの臨床試験においても，因果関係ありと判断された貧血は認められていないことから，ヒトにおいてセフィデロコル投与に起因した貧血が起きるリスクは低いと考えられる．

サル反復静脈内投与毒性試験において，1000 mg/kg/日の用量で嘔吐が認められた．3 ヵ月反復静脈内投与毒性試験では，1000 mg/kg/日の用量を投与した雌雄 14 例中 9 例で嘔吐が認められ，その発現日数は，投与期間 91 日中 1～18 日であった．嘔吐の発現機序は明らかになっていないが，消化管に関連する所見は認められなかった．いずれの投与期間の反復静脈内投与毒性試験においても 300 mg/kg/日では嘔吐は認められず，300 mg/kg における C_0 (770～876 µg/mL, サル 2 週間，1 ヵ月間及び 3 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験の最終投与日の値) は，臨床用法用量 (2 g q8h，3 時間点滴静注) でのヒト C_{max} の 8～9 倍であった．

局所刺激性は反復静脈内投与毒性試験の一部として評価した．添加剤の組成も局所刺激性の原因となる可能性があることを考慮すると，ヒトでの局所刺激性のリスクを評価する上で最も重要なのは，臨床用製剤と添加物組成が同じセフィデロコルを用いたサル及びラットの 3 ヵ月

間反復静脈内投与毒性試験の結果である．サルでは，主に 1000 mg/kg/日で静脈への刺激性が認められた．300 mg/kg/日での刺激性は軽微かつ低頻度であり，100 mg/kg/日では 3 ヵ月間投与後でも刺激性は検出されなかった．その際の投与液剤のセフィデロコル濃度は，それぞれ 50，15 及び 5 mg/mL であった．ラットでは，1000 及び 1500 mg/kg/日において静脈外への投与液の漏出による局所刺激性が認められ，その際の投与液剤のセフィデロコル濃度は，それぞれ 50 及び 75 mg/mL であった．しかし，300 mg/kg/日では 3 ヵ月間投与後に静脈への刺激性又は漏出後の刺激性は認められず，投与液剤のセフィデロコル濃度は 15 mg/mL であった．臨床使用する際の調剤後の投与液剤濃度 (20 mg/mL 以下) 付近であるの投与液 (15 mg/mL の濃度の投与液) をラットに投与した際，刺激性は認められず，サルにおいても軽度な刺激性しか認められなかったことから，ヒトでの局所刺激性の懸念は小さいと考えられた．

2.7.4.1.1.3 臨床試験及びコンパッショネートユース

セフィデロコルの安全性を裏付ける重要なデータは，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験の 3 試験である (表 2.7.4-1 参照).

CREDIBLE-CR 試験は，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症が確認された患者を対象に，セフィデロコル (2 g q8h，3 時間の点滴静注，又は腎機能に応じて調節した用量) と既存薬を用いた最善の治療 (BAT) (各地域の標準治療方針に従って既存薬を用いる最善の治療で，1，2，又は 3 種類の抗菌薬で構成される) を比較する非盲検無作為化並行群間試験である．本治験の対象として，カルバペネム耐性グラム陰性菌に起因する院内肺炎 (HAP)，人工呼吸器関連肺炎 (VAP)，医療ケア関連肺炎 (HCAP)，血流感染症又は sepsis (BSI/sepsis)，又は cUTI の被験者を組み入れた．投与期間は 7～14 日間であるが，治験責任医師の臨床評価に基づき，最長 21 日間まで延長可とした．最短投与期間は，cUTI の場合のみ，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医師が判断した場合に，最短 5 日間を可とした．投与量は，グラム陰性菌に対する補助的抗菌薬治療の併用下又は非併用下で，セフィデロコル 2 g を 3 時間の点滴静注として 8 時間ごとに投与した．用量調節については，中等度腎機能障害被験者では 1.5 g q8h，高度腎機能障害被験者では 1 g q8h，末期腎不全 (ESRD) 被験者では 0.75 g q12h とした．間欠的に血液透析を受けている被験者の用量は 0.75 g q12h，持続的静静脈血液濾過を受けている被験者の用量は 1 g q12h，持続的静静脈血液透析又は持続的静静脈血液濾過透析を受けている被験者の用量は 1.5 g q12h とした．さらに，腎機能亢進被験者 [クレアチニンクリアランス (CrCL) ≥ 120 mL/min] の用量は 2 g q6h とした．セフィデロコルは，他の単一の補助的抗菌薬治療を併用する場合，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) との併用を禁止した．本治験では合計 152 例が 2 : 1 で無作為割付けされ，150 例 (セフィデロコル群 101 例，BAT 群 49 例) に治験薬を投与した．

APEKS-cUTI 試験は，グラム陰性尿路病原菌に起因する cUTI (腎盂腎炎の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎の患者を対象に，セフィデロコル (2 g q8h，1 時間の点滴静注，又は腎機能及び体重に応じて調節した用量) とイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) (1 g q8h，1 時間の点滴静注，又は腎機能及び体重に応じて調節した用量) を比較する二重盲検無作為化並行群間比

較試験である．セフィデロコルの用量は，2 g を 1 時間の点滴静注として 8 時間ごとに投与した．本治験におけるセフィデロコルの用量は，1 日総投与量が 6 g (分割投与) とおおむね同等になるように体重 (< 70 kg) 及び/又は腎機能 (推算 CrCL ≤ 70 mL/min) により調節した．IPM/CS の用量は添付文書に従い，1 g を 1 時間の点滴静注として 8 時間ごとに投与し，腎機能及び体重に応じて調節した．治験薬投与期間は 7～14 日間であるが，被験者にとって最善であると治験責任医師が判断した場合は，最短 5 日間での投与終了を可とした．本治験では合計 452 例が 2 : 1 で無作為割付けされ，448 例 (セフィデロコル 300 例，IPM/CS 148 例) に治験薬を投与した．CREDIBLE-CR 試験とは異なり，本治験では IPM 耐性グラム陰性菌が同定された被験者は除外した．

APEKS-NP 試験は，グラム陰性菌による院内肺炎 (HAP，VAP 又は HCAP) 患者を対象として，セフィデロコル (2 g q8h，3 時間の点滴静注，又は腎機能に応じて調節した用量) と高用量長時間投与のメロペネム (2 g q8h，3 時間の点滴静注，又は腎機能に応じて同等に調節した用量) を比較する二重盲検無作為化並行群間比較試験である．セフィデロコルの投与量及び投与頻度は CREDIBLE-CR 試験と同様であった．投与期間は 7～14 日間であるが，治験責任医師の臨床評価に基づき，最長 21 日間まで延長可能とした．本治験では合計 300 例が 1 : 1 で無作為割付けされ，298 例 (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 150 例) に治験薬を投与した．CREDIBLE-CR 試験とは異なり，本治験では無作為割付け時点でカルバペネム耐性菌によるグラム陰性菌感染症が確認された被験者は除外した．

なお，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験は，治験デザインや割付比，対象被験者集団が異なるため基本的に試験別に評価するが，セフィデロコル投与を受けた被験者全体での有害事象の発現状況を示すために，一部の表では 3 試験を併合した解析を行った (2.7.4.2 項参照).

さらに，表 2.7.4-2 に要約する 8 つの臨床薬理試験から，補足的な安全性データが得られている．それらの試験を以下に示す.

- 単回及び反復漸増用量試験 (1203R2111 試験，以下 R2111 試験)
- 肺内 PK 試験 (1214R2112 試験，以下 R2112 試験)
- 腎機能障害者 PK 試験 (1222R2113 試験，以下 R2113 試験)
- マスバランス試験 (1516R2114 試験，以下 R2114 試験)
- Thorough QT/QTc 試験 (1603R2116 試験，以下 R2116 試験)
- トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (1521R2115 試験，以下 R2115 試験) ; フロセミド [organic anion transporter (OAT) 1 及び OAT3 の基質]，メトホルミン [organic cation transporter (OCT) 1，OCT2，及び multidrug and toxin extrusion (MATE) 2-K の基質]，並びにロスバスタチン [organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B3 基質] との相互作用を検討
- ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (2136R2118 試験，以下 R2118 試験) ; ミダゾラム [シトクロム P450 (CYP) 3A の基質] との相互作用を検討
- 肺炎患者対象 ELF 試験 (1713R2117 試験，以下 R2117 試験)

8 つの臨床薬理試験において，合計 233 例の健康成人被験者，細菌性肺炎患者，又は様々な重症度の腎機能障害被験者に，セフィデロコル 100 mg～4 g を単回投与，又はセフィデロコル 1 g もしくは 2 g を 8 時間ごとに反復投与した．投与は 1 又は 3 時間の点滴静注とした．これらの臨床薬理試験は，セフィデロコルの薬物動態 (PK) プロファイルの特徴を明らかにし，安全性及び忍容性プロファイルを評価し，また推奨用量の情報を得るために実施された．これら臨床薬理試験から得られたデータは併合しなかった．本文書では各試験の重要な安全性所見を該当する項目で要約する．

上記の CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験の 3 試験，並びに臨床薬理試験 8 試験に加えて，2016 年 4 月より 2021 年 5 月 13 日までに，セフィデロコルはコンパッショネートユースとして，塩野義製薬から提供許可を受け，各国の規制下で [redacted] 人日の患者に投与されたと推定される．コンパッショネートユースにおける有害事象の発現状況を 2.7.4.6 項に示す.

また, 本申請パッケージの対象外であるが, Pediatric Study Plan (PSP) 及び Pediatric Investigation Plan (PIP) として米国及び欧州の各当局と合意した試験デザインに基づき, 現在小児対象国際共同治験を 2 試験実施中である.

各臨床試験の治験薬投与開始後に発現した事象を有害事象として集計した．有害事象名は，治験責任 (分担) 医師が症例報告書 (CRF) に記載した有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の基本語に読み替えた．2.7.4 項の 3 試験のまとめでの有害事象及び副作用は MedDRA version 19.1 を用い，2.7.4 項の各試験の治験総括報告書 (CSR) からの引用，2.7.6 項及び第 5 部の有害事象及び副作用はそれぞれの CSR で用いた MedDRA version に基づいて記載した.

2.7.4.1.1.4 治験対象集団

2.7.4.1.1.4.1 CREDIBLE-CR 試験

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が確認された 18 歳以上の男女で，感染症の静注による化学療法のために入院を要する患者を組み入れた．試験開始時に，下記の 1 項目以上によって，カルバペネム耐性グラム陰性菌の存在を示すエビデンスが得られていることとした．

- 特定の原因菌についての最小発育阻止濃度 (MIC) の結果が得られる前に，迅速診断テストによってカルバペネマーゼ産生が確認されている，又は選択的発色培地を用いてカルバペネム耐性グラム陰性菌感染と特定することができる．
- 経験的治療が無効であり，原因菌がカルバペネム耐性グラム陰性菌と同定されている．
- *Stenotrophomonas maltophilia* による感染症と特定されている (この病原菌は本質的にカルバペネム耐性であるため).
- グラム陰性菌に関する現在の院内アンチバイオグラムでカルバペネム耐性が 90%超である．
- 急性感染症の発症前に，カルバペネム耐性グラム陰性菌を感染部位と同一部位に保菌していることが判明している (過去に当該感染症と同一部位の培養検査で陽性である).

試験開始時に上記の項目のいずれかに合致し無作為割付けされた被験者が，その後中央測定機関による検査でカルバペネム耐性グラム陰性菌感染でないことが明らかになっても，その治療法が臨床的に適切であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，試験を中止せず，割付けられた治験薬投与を継続した．無作為割付け経路を 2.7.3.1.2.1 項に示す．

下記のいずれかの種類の感染症に罹患している患者を組み入れた．

- HAP，VAP，又は HCAP：HAP とは入院後 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する [急性呼吸不全のため人工呼吸器が必要となった肺炎 (人工呼吸器下 HAP) の患者も含める]. VAP とは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する．HCAP とは下記の基準の 1 項目以上に該当する患者に発症した急性細菌性肺炎と定義する：
  - 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.
  - 養護ホーム又は長期ケア施設の入居者.
  - 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.
- 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した尿路感染症と定義する．膿尿を特徴とする症候群であり尿培養での菌の同定により確定される．局所性及び全身性の他覚所見及び自覚症状として，発熱，悪寒，倦怠感，側腹部痛，背部痛，及び/又は肋骨脊柱角の疼痛もしくは圧痛が認められる．
- BSI 又は sepsis：HAP/VAP/HCAP 又は cUTI 以外に続発する血流感染症又は sepsis と定義する．下記のいずれかに該当する患者を BSI/sepsis 群に組み入れた：
  - カルバペネム耐性グラム陰性菌による血流感染症であることが確認されている患者.

– 全身性炎症反応症候群の臨床的基準を満たす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．各感染症の被験者の割合は，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被験者の約 50%が HAP/VAP/HCAP，30%未満が cUTI，残りの被験者が BSI/sepsis となるように割り当てた.

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その経験的抗菌薬治療レジメン中の各抗菌薬に対して in vitro で非感受性である場合又はその経験的抗菌薬治療が 2 日以上行なわれ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への組入れ可とした.

安全性解析は，安全性解析対象集団 (無作為割付けされ，治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者) を対象に実施した.

2.7.4.1.1.4.2 APEKS-cUTI 試験

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 (複雑化要因のない上部尿路感染症) 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，従来の cUTI 試験に比べて比較的治療の難しい患者を対象とする目的で，急性単純性腎盂腎炎の集団は組み入れた被験者の 30%以下に意図的に制限した (目標症例数 450 例のうち約 135 例). さらに，急性単純性腎盂腎炎患者は，入院下で 7～14 日間の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．急性単純性腎盂腎炎患者は治療に反応しやすいと予測されるため，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，両投与群間の分布が等しくなるようにした.

本治験では，入院下で 7～14 日間の静注による化学療法が必要であると予測される患者を組み入れたが，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 5 日間での投与終了を可とした.

安全性解析は，安全性解析対象集団 (無作為割付けされ，治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者) を対象に実施した.

2.7.4.1.1.4.3 APEKS-NP 試験

本治験には，グラム陰性菌による院内感染肺炎 (HAP/VAP/HCAP) が確認された 18 歳以上の男女で，非経口 (静脈内) 投与による感染症治療のため入院が必要な患者を対象とした．各疾患は以下のように定義した.

HAP は，入院期間が 48 時間を超える患者又は退院後 7 日以内の患者に発現した急性細菌性肺炎とした．急性呼吸不全を発現し，人工呼吸器装着が必要となった場合も含めた (人工呼吸器下 HAP).

VAP は，48 時間以上継続して人工呼吸器が装着されている患者に発現した急性細菌性肺炎と

した.

HCAP は，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を受診した患者

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，グラム陰性菌が原因菌である場合は本治験への組入れ可とした.

安全性解析は，安全性解析対象集団 (無作為割付けされ，治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者) を対象に実施した.

2.7.4.1.1.5 全般的な安全性評価

全ての治験において，安全性は有害事象の発現率，重症度，及び種類，並びに臨床検査値，バイタルサイン，心電図検査結果，及び診察所見における臨床的に重要な変化又は異常に基づき評価した．CREDIBLE-CR 試験の HAP/VAP/HCAP 被験者及び APEKS-NP 試験では，胸部 X 線検査を実施した．さらに，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では，PK 解析のための血液を採取した．PK 解析の結果は 2.7.2 項に示す.

CREDIBLE-CR 試験では，治験依頼者による継続的な安全性モニタリングに加えて，独立医学評価委員会 (MRC) 及び独立効果安全性評価委員会 (DSMB) を設置し，定期的に有効性及び安全性を評価した (当初，感染症，呼吸器学及び救命救急に関する独立した 3 名の専門医で構成される MRC であったが，独立した統計家を含めた DSMB に変更した)．DSMB は，個々の症例の記述及び集計した試験データを評価し，治験薬投与の有効性及び安全性を調査することによってベネフィット/リスクを評価した．この評価には，治験実施計画書で規定されている 28 日後の全死因死亡率の評価及び治験中に認められた各死亡に関する情報の評価を含めた．DSMB は治験依頼者に対して，現在の評価及び手法が科学的に妥当であるか否か，又は特に被験者の安全性のために変更を検討すべきか否かについて助言し，また治験に対して取るべき措置があれば勧告することとした (詳細な情報は，CREDIBLE-CR 試験 CSR 付録 16.1.13 の DSMB 規定参照)．実際には MRC は 1 回，DSMB は 5 回開催されたが，両委員会の勧告として本治験中に治験実施計画書の変更は求められなかった.

APEKS-cUTI 試験でも，独立 DSMB を設置した (詳細な情報は，APEKS-cUTI 試験 CSR 付録 16.5 の DSMB 規定参照)．DSMB は，約 100 例の被験者への投与が完了した時点で非盲検化した安全性情報の評価を行い，また試験期間を通じて盲検下の安全性情報を評価した．安全性情報の評価には，投与群別に要約した，有害事象，臨床検査値 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌検査，及び尿検査)，バイタルサイン，診察所見，及び 12 誘導心電図を含めた．DSMB は安全性情報の評価に基づき，治験の継続，中止又は変更やその理由を治験依頼者に勧告することとした．最初の約 100 例の被験者を対象とした DSMB で，生理的な変動の範囲を超えるとみ

られる心電図データに関する懸念が提起され，独立した心臓病専門医が，取得可能な全ての心電図を中央判定として手作業により判読する手順を本治験に取り入れた．DSMB は中央判定により作成された盲検下の心電図解析報告書を確認し，本治験への参加によって被験者が心血管系リスクに曝されることはない，という中央判定の結論に同意した．実際には DSMB は 3 回開催されたが，治験実施計画書の変更なしで本治験を継続すべきであると勧告した．

APEKS-NP 試験においても独立 DSMB を設置し，非盲検化した本治験のデータを定期的に評価した (詳細な情報は，APEKS-NP 試験 CSR 付録 16.1.13 の DSMB 規定参照)．DSMB は 5 回開催され，いずれも DSMB の勧告として本治験中に治験実施計画書の変更は求められなかった．

2.7.4.1.1.5.1 有害事象

有害事象とは，治験中に医薬品 (治験薬を含む) の投与を受けた被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事と定義する．即ち有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，また意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)，症状又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない．

被験者の自発的な訴え，被験者調査票，又は非誘導的な質問，診察，バイタルサイン，もしくは臨床検査の結果から有害事象の有無を確認した．有害事象には，新たに発現した事象，投与前に比べて重症度や発現率が悪化した事象，又は臨床検査値異常を含む診断上の異常な結果も含まれるものとした．ベースライン時に病歴として記録されたものは，症状が悪化した場合のみ有害事象として扱った．また，有効性の欠如又は臨床反応不十分は有害事象として記録しなかった．

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では，無作為割付けされた被験者について，同意から治験薬最終投与後 28 日までの有害事象を収集した．全ての有害事象は，それらの発現が治験薬投与前か投与後かにかかわらず収集し，被験者別の一覧を作成したが，本項の臨床的安全性の概要では，治験薬投与後の有害事象 (TEAE) のみを要約する．

有害事象は，治験責任 (分担) 医師が十分に調査し，発現日，転帰判定日 (転帰が未回復，改善，又は不明以外の場合)，重症度，重篤性 (重篤性のカテゴリーを含む)，治験薬との因果関係，有害事象に対する処置，有害事象の転帰を記録した．

投与前に比べて悪化した，又はその後の治験期間中に発現した臨床検査値 (血液学的検査，血液生化学的検査，もしくは尿検査) の異常又はその他の安全性評価項目 (例：診察，バイタルサイン，心電図) の異常は，治験責任 (分担) 医師が臨床的に重要なものか否かを判断した．臨床検査値異常とは，基準値から外れた値と定義した．治験責任 (分担) 医師が臨床的に重要であると判断した検査結果を有害事象として記録した．臨床検査値異常が，疾患又は他の毒性に伴って現れている場合は，その疾患又は毒性のみを有害事象として報告し，臨床検査値異常そのものは有害事象として報告しなかった．これらの有害事象が重篤性の定義を満たすか否かも評価し，それに応じて報告した．治験責任 (分担) 医師は，以下のような状況に合致する場合は，検査結果が臨床的に重要であると判断することとした．

- 重篤な有害事象の定義に該当する場合
- 治験の中止を要する場合

- 治療のために薬剤の使用又はその他の処置を要する場合
- 追加の診断検査やその他の医学的処置を要する場合
- 治験実施計画書に定められた肝機能検査値異常に対する管理及び中止基準に合致する場合

CREDIBLE-CR 試験では，下記の基準のいずれかを満たす場合，肝機能検査値異常に対する管理及び中止基準に合致するものと判断した [治験責任 (分担) 医師は，特定の被験者において臨床的に重要であると判断された事象のみを TEAE として報告した] :

- AST 又は ALT が ULN の 5 倍超 (投与前の ALT が ULN 以下の場合)
- AST 又は ALT が ULN の 8 倍超
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超，又は AST 又は ALT が ULN の 3 倍超かつプロトロンビン時間-国際標準比 (PT-INR) が測定されている場合は PT-INR が 1.5 超
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超 (投与前の ALT が ULN 以下の場合) で，肝炎や過敏症に適合する他覚所見や自覚症状を伴う (疲労，悪心，嘔吐，右上腹部の疼痛又は圧痛，黄疸，発熱，発疹，5%を超える好酸球増加など)
- AST 又は ALT が投与前 AST 又は ALT の 3 倍超で，肝炎や過敏症に適合する他覚所見や自覚症状を伴う (疲労，悪心，嘔吐，右上腹部の疼痛又は圧痛，黄疸，発熱，発疹，5%を超える好酸球増加など)

APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では，下記の基準のいずれかを満たす場合，肝機能検査値異常の管理及び中止基準に合致するものとした [治験責任 (分担) 医師は，特定の被験者において臨床的に重要であると判断された事象のみを TEAE として報告した] :

- AST 又は ALT が ULN の 5 倍超
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超，又は AST 又は ALT が ULN の 3 倍超かつ PT-INR が測定されている場合は PT-INR が 1.5 超
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超で，肝炎や過敏症に適合する他覚所見や自覚症状を伴う (疲労，悪心，嘔吐，右上腹部の疼痛又は圧痛，黄疸，発熱，発疹，5%を超える好酸球増加など)

有害事象の重症度は，以下の定義に従い，治験責任 (分担) 医師が判定した：

- 軽度：徴候又は自覚症状が認められるが軽微であり，日常的活動が妨げられないもの
- 中等度：不快感があり日常的活動が妨げられる，又は臨床的に異常が認められるもの
- 高度：日常的活動が不能となる，又は臨床上重大な影響が認められるもの

当該有害事象の発現期間中で最も重い重症度を電子症例報告書 (eCRF) 及び重篤な有害事象の報告書，必要に応じてその他の報告書に記録した.

治験薬との因果関係は, R2111 試験及び R2112 試験を除く全ての試験で, 以下の定義に従い, 治験責任 (分担) 医師が判定した. 治験薬と関連ありと判断された有害事象を副作用とした.

- 関連あり：有害事象の原因が治験薬であったことが合理的に説明できるもの

- 関連なし：有害事象の原因が治験薬であったことが合理的に説明できないもの

本剤の開発初期に実施した臨床薬理試験 (R2111 試験及び R2112 試験) では，事象と治験薬との因果関係を以下の 4 つのカテゴリーを用いて判定した.

- 関連なし：治験薬以外の要因により明瞭に説明できるもの，又は治験薬投与とその有害事象の発生との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの
- 関連あるかもしれない：治験薬以外の要因で発現したと考えられるが，治験薬との因果関係も否定できないもの
- おそらく関連あり：治験薬以外の要因で発現した可能性が低いもの
- 明らかに関連あり：治験薬の投与からその有害事象の発生までの時間的関連性に妥当性があり，治験薬以外の要因から説明できないもの

関連あるかもしれない，おそらく関連あり，又は明らかに関連ありと判断された全ての有害事象を副作用とした.

治験開始後に観察された有害事象のうち，以下の定義に該当する有害事象を重篤な有害事象とした.

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重大な状態

死に至らず，生命を脅かしたり入院を要しなくとも，被験者を危険にさらしたり，上記の定義に該当する結果に至らないよう医学的処置を要する重要な事象の場合は，適切な医学的判断に基づいて重篤な有害事象とした．有害事象の重篤性は，治験責任 (分担) 医師が判定した.

有害事象は，個々の試験ごとに器官別大分類及び基本語で分類した.

個々の試験のデータに加えて，一部のデータについては CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験の併合解析を示す．さらに詳細な情報は 2.7.4.2.1 項に示す.

各試験について，有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，有害事象による死亡，治験薬中止に至った有害事象，及び治験薬中止に至った副作用の発現率及び発現例数を要約することによって有害事象の概要を示した．各群において有害事象が認められた被験者の例数及び割合を器官別大分類別及び基本語別に示した．同一の器官別大分類内で有害事象が 2 件以上認められた被験者は，1 回のみ当該器官別大分類に計上した．同様に，同一の基本語の有害事象が 2 件以上認められた被験者は，1 回のみ当該基本語に計上した．副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，治験薬中止に至った有害事象，治験薬中止に至った副作用も同様に要約した．また，重症度別に各事象の例数及び割合を要約した．重症度別に有害事象を要約する際，重症度不明の被験者は「高度」と仮定した．これらの要約において，複数の有害事象が認められた被験者は，各器官別大分類及び基本語内で最も重い重症度に 1 回のみ計上した.

セファロスポリン系抗生物質に特異的な副作用はよく知られており，臨床試験では次の事象を選択してモニタリングした：クロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢，過敏症，痙攣発作及びてんかん，肝臓関連の副作用 (肝機能検査値異常や凝固検査異常を含む)，及び骨髄抑制．また，セフィデロコルはシデロフォア抗生物質であるため，鉄ホメオスタシスへの影響の有無について検討した．これらの副作用については，2.7.4.2.1.5 項で考察する．

β-ラクタム系抗生物質の副作用として，甲状腺関連の副作用は報告されていないが，R2111 試験において，治験薬を調製するために用いたセフィデロコルのロットにヨウ素が混入した．このヨウ素混入製剤を投与した群では，ヨウ素非混入製剤 (同一の用量，頻度，投与期間，及び点滴時間) を投与した群と比較して，発疹及び甲状腺異常の発現率が上昇した (2.7.4.2.1.1.1.5 項参照)．このため，開発初期に実施した患者対象の試験である APEKS-cUTI 試験においても，ヨウ素非混入製剤を使用したが，発疹及び甲状腺異常を「注目すべき有害事象」として注意深くモニタリングした．2.7.6.9.2.4 項で考察するように，甲状腺ホルモン又は甲状腺刺激ホルモン (TSH) の値に，臨床的に意味のある変化は認められなかった．R2111 試験における甲状腺異常は，ヨウ素の混入があったセフィデロコル群でのみ発現したものであったことから，本文書では甲状腺異常についての具体的な考察は行わない．R2111 試験においてヨウ素混入セフィデロコルが提供されるに至った工程は見直され，このような生産過程における過誤の再発は防止された．以降の試験ではこのような事例は起きなかった．

2.7.4.1.1.5.2 臨床検査

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では，以下の臨床検査を実施した．

血液学的検査：

ヘマトクリット，ヘモグロビン，血小板数，赤血球数，白血球数 (白血球分画及び形態検査を含む)，プロトロンビン時間 (PT) (APEKS-cUTI 試験のみ)，国際標準比 (INR)，及び部分トロンボプラスチン時間

血液生化学的検査：

ALP，ALT，AST，γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)，乳酸脱水素酵素 (LDH)，クレアチニンホスホキナーゼ (CPK)，C 反応性タンパク (CRP)，アミラーゼ，BUN，クレアチニン，総ビリルビン，ナトリウム，カリウム，重炭酸イオン/二酸化炭素 (APEKS-NP 試験では重炭酸塩)，塩素，カルシウム，マグネシウム，グルコース，総タンパク，アルブミン，尿酸，総コレステロール

尿検査：

尿糖，尿潜血，尿タンパク，尿ケトン体，尿ビリルビン，ウロビリノゲン，白血球エステラーゼ，尿沈渣が認められた場合は顕微鏡検査 (白血球，赤血球，結晶，円柱)

特殊検査：

スクリーニング時の血清又は尿妊娠検査；スクリーニング時及び治癒判定時のヘプシジン，トランスフェリン鉄飽和度，鉄，及び総鉄結合能；スクリーニング時，投与終了時，及び後観

察時点における甲状腺機能検査 [triiodothyronine (T_3)，thyroxine (T_4)，TSH；APEKS-cUTI 試験のみ]

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では，スクリーニング時及び早期評価 (EA) 時点 (Day 3 又は Day 4) に，CrCL (Cockcroft-Gault 式) 及び推算糸球体濾過速度 [eGFR，modified diet in renal disease (MDRD) 式] を評価した．CREDIBLE-CR 試験での EA 時点の CrCL 及び APEKS-NP 試験でのスクリーニング及び EA 時点の CrCL は，蓄尿による測定も可とした．APEKS-cUTI 試験では，スクリーニング時及び EA 時点を含めた各時点で Cockcroft-Gault 式を用いて推算 CrCL を算出し，EA 時点で腎機能及び/又は体重が変化した場合は用量を調節できるようにした．

実施された臨床検査についての詳細な情報は，それぞれの CSR に記載する (CREDIBLE-CR 試験 CSR 9.5.1.2.5 項，APEKS-cUTI 試験 CSR 9.5.1.2.12 項及び APEKS-NP 試験 CSR 9.5.1.2.4 項参照).

規定の各時点における臨床検査データ及びベースライン値から各時点までの変化量の要約統計量を示す．ベースライン値とは，治験薬初回投与前の最終値とした．さらに，投与後に，事前に定めた外れ値 (各治験の統計解析計画書に記載，CREDIBLE-CR 試験 CSR 付録 16.1.9，APEKS-cUTI 試験 CSR 付録 16.1.9 及び APEKS-NP 試験 CSR 付録 16.1.9 参照) に該当した被験者の例数及び割合を投与群別に示した．

得られた臨床検査値の評価を 2.7.4.3 項に要約する．臨床検査データの併合は行わなかった．

2.7.4.1.1.5.3 バイタルサイン

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では，血圧，体温，脈拍数，及び呼吸数を，スクリーニング中は 1 日 1 回，点滴開始の Day 1 から被験者が入院して治療を受けている間は継続して，少なくとも 1 日 3 回ほぼ一定間隔で測定した．治験責任 (分担) 医師は，ベースライン値からの変化が臨床的に重要であるか否かを判断した．投与終了時及び治癒判定時 (投与終了後 7±2 日) のバイタルサイン及びベースライン値から各時点までの変化量の要約統計量を示した (CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.5.1 項及び APEKS-NP 試験 CSR 12.5.1 項参照)．ベースライン値とは，治験薬初回投与前の最終値とした．さらに，投与後に，事前に定めた外れ値 (統計解析計画書に記載，CREDIBLE-CR 試験 CSR 付録 16.1.9 及び APEKS-NP 試験 CSR 付録 16.1.9 参照) に該当した被験者の例数及び割合を投与群別に示した．

APEKS-cUTI 試験では，血圧，体温，脈拍数，及び呼吸数を，スクリーニング時に 1 回，入院中は 1 日 3 回測定した．治験責任 (分担) 医師は，ベースライン値からの異常変動が臨床的に重要であるか否かを判断した．無作為割付け後の規定の各時点で得られたバイタルサイン及びベースライン値から各時点までの変化量の要約統計量を示した (APEKS-cUTI 試験 CSR 12.5.1 項参照)．ベースライン値とは，治験薬初回投与前の最終値とした．さらに，投与後に，事前に定めた外れ値 (統計解析計画書に記載，APEKS-cUTI 試験 CSR 付録 16.1.9 参照) に該当した被験者の例数及び割合を投与群別に示した．

バイタルサインの結果を 2.7.4.4.1 項に要約する．バイタルサインデータの併合は行わなかっ

た.

2.7.4.1.1.5.4 診察

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では，スクリーニング時に全項目の診察 (身長及び体重を含む) を実施し，Day 3 又は Day 4，Day 14 及び/又は投与終了時，並びに投与終了後 7 ± 2 日，14 ± 3 日，及び 28 ± 3 日の時点で被験者の状態に応じた一部の診察項目を実施した.

APEKS-cUTI 試験では，治験責任 (分担) 医師が実施医療機関で規定された通常の方法で診察を実施した．診察結果が投与前の診察時に比べて悪化した場合は，治験責任 (分担) 医師が，臨床検査値と同様に，その結果が臨床的に重要なものか否かを判断した.

臨床的に重要な診察所見は有害事象として記録した．具体的な診察結果はそれぞれの CSR に記載した (CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.5.3 項，APEKS-cUTI 試験 CSR 12.5.3 項及び APEKS-NP 試験 CSR，12.5.3 項参照).

2.7.4.1.1.5.5 心電図

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では，スクリーニング時に標準的な 12 誘導心電図検査を実施した．心拍数，PR 間隔，RR 間隔，QRS 持続期間，QT 間隔，及び診断所見を記録した．QTc 間隔は，電子的データ収集システムに基本的な心電図データを入力すると，Fridericia 式を用いて，QTcF として自動的に算出された．治験責任 (分担) 医師は，心電図が正常か異常かを判定し，異常の場合は，さらに臨床的に重要であるか否かを判断した．各地域の臨床診療に従って行った，治験実施計画書で規定されていない追加の心電図検査についても，臨床的に重要な異常があるか否かを評価し，臨床的に重要な異常は有害事象として報告した.

APEKS-cUTI 試験では，スクリーニング時及び EA 時点 (Day 4 ± 1) で標準的な 12 誘導心電図検査を実施した．EA 時点の心電図検査は，治験薬投与終了と同時に開始した．心拍数，PR 間隔，RR 間隔，QRS 持続期間，及び QT 間隔を記録した．補正 QT 間隔は，Bazett 式及び Fridericia 式の両方を用いて，QTcB 及び QTcF として自動的に算出された．治験責任 (分担) 医師は，心電図が正常か異常かを判定した．心電図に異常がみられた場合，治験責任 (分担) 医師は，さらにその心電図異常が臨床的に重要であるか否かを判断し，臨床的に重要な異常は有害事象として報告した.

APEKS-cUTI 試験では，治験責任 (分担) 医師が eCRF に報告した心電図パラメータの多くの数値が生理的な変動の範囲外であったという DSMB の指摘を受けて，独立した心臓病専門医が中央判定として心電図を判読し，その結果を報告した．報告された盲検下の心電図データを DSMB が審査した．心電図所見については，実施医療機関にて eCRF に記録された心電図パラメータに加えて，独立した心臓病専門医が中央判定として手作業で判読して作成した報告書を用いて，規定の各時点 (スクリーニング/ベースライン及び EA 時点) の心電図所見，及びベースライン値から EA 時点までの変化量の要約統計量を示した．手作業での中央判読により得られた報告書は，信頼性の高いデータセットと考えられるため，2.7.4 項に示す要約統計量は，これらの中央判定による判読データのみに基づく統計量とした．実施医療機関での判読に基づくデータを用いて実施した解析は APEKS-cUTI 試験 CSR 12.5.2.2 項に示す.

R2116 試験の概要は 2.7.4.4.2.2.1 項に示す.

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

セフィデロコルの投与を受けた被験者は，臨床試験全体で 782 例 (安全性・有効性評価を目的とした 3 試験の 549 例，臨床薬理試験 8 試験の 233 例) であった.

2.7.4.1.2.1 安全性・有効性を目的とした試験

2.7.4.1.2.1.1 被験者の内訳

各試験における被験者の内訳を表 2.7.4-3 に示す．3 試験合わせて 904 例が割付けられ (CREDIBLE-CR 試験 152 例，APEKS-cUTI 試験 452 例，及び APEKS-NP 試験 300 例)，549 例がセフィデロコル，347 例が対照薬の投与を受けた.

CREDIBLE-CR 試験では，全体で 150 例が治験薬の投与を受け，うち 101 例がセフィデロコル群，49 例が BAT 群であった．無作為割付けされた被験者のうち，BAT 群の 2 例を除いた全ての被験者が，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた．治験を完了した被験者は，セフィデロコル群 68.3% (69/101 例)，BAT 群 74.5% (38/51 例) であった．主な治験中止の理由は，死亡 [セフィデロコル群 29.7% (30/101 例)，BAT 群 17.6% (9/51 例)]，被験者による同意撤回 [セフィデロコル群 1.0% (1/101 例)，BAT 群 3.9% (2/51 例)] であった．有効性の欠如は BAT 群の 1 例 (2.0%) で，有害事象による中止はいずれの投与群でもなかった.

APEKS-cUTI 試験では，全体で 448 例が治験薬の投与を受け，うち 300 例がセフィデロコル群，148 例が IPM/CS 群であった．無作為割付けされた被験者のうち，セフィデロコル群の 3 例及び IPM/CS 群の 1 例を除き，少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，両投与群のほとんどが治験を完了した [セフィデロコル群 93.4% (283/303 例)，IPM/CS 群 92.6% (138/149 例)]．主な治験中止の理由は，来院せず [セフィデロコル群 3.3% (10/303 例)，IPM/CS 群 2.7% (4/149 例)]，有害事象 [セフィデロコル群 0.7% (2/303 例)，IPM/CS 群 2.0% (3/149 例)] であった.

APEKS-NP 試験において，全体で 298 例が治験薬の投与を受け，うち 148 例がセフィデロコル群，150 例がメロペネム群であった．無作為割付けされた被験者のうち，メロペネム群の 2 例を除き，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた．治験を完了した被験者は，セフィデロコル群 71.6% (106/148 例)，メロペネム群 73.7% (112/152 例) であった．主な治験中止の理由は，死亡 [セフィデロコル群 26.4% (39/148 例)，メロペネム群 22.4% (34/152 例)]，被験者による同意撤回 [セフィデロコル群 1.4% (2/148 例)，メロペネム群 2.0% (3/152 例)] であり，有効性の欠如はセフィデロコル群の 1 例 (0.7%) で, 有害事象による中止及び回復はメロペネム群で各 1 例 (0.7%) であった.

また，各試験における日本人被験者の内訳を表 2.7.4-4 に示す．3 試験合わせて 26 例が参加し (CREDIBLE-CR 試験 2 例，APEKS-cUTI 試験 15 例及び APEKS-NP 試験 9 例，以下同順)，14 例がセフィデロコル (各試験で 1 例，11 例，2 例)，12 例が対照薬 (各試験で 1 例，4 例，7 例) の投与を受けた．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-cUTI 試験では全ての被験者が治験を完了し

たが，APEKS-NP 試験でセフィデロコル群及びメロペネム群の各群 1 例が死亡により治験を中止した.

表 2.7.4-3 被験者の内訳 (無作為割付けされた全ての被験者)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=51 n (%)	Cefiderocol N=303 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=149 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=152 n (%)	Cefiderocol N=552 n (%)	Comparator N=352 n (%)
Subjects randomized	101 (100.0)	51 (100.0)	303 (100.0)	149 (100.0)	148 (100.0)	152 (100.0)	552 (100.0)	352 (100.0)
Subjects randomized but not treated	0	2 (3.9)	3 (1.0)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	3 (0.5)	5 (1.4)
Subjects treated	101 (100.0)	49 (96.1)	300 (99.0)	148 (99.3)	148 (100.0)	150 (98.7)	549 (99.5)	347 (98.6)
Completed the study [a]	69 (68.3)	38 (74.5)	283 (93.4)	138 (92.6)	106 (71.6)	112 (73.7)	458 (83.0)	288 (81.8)
Discontinued from the study	32 (31.7)	13 (25.5)	20 (6.6)	11 (7.4)	42 (28.4)	40 (26.3)	94 (17.0)	64 (18.2)
Lost to follow-up	1 (1.0)	0	10 (3.3)	4 (2.7)	0	0	11 (2.0)	4 (1.1)
Withdrawal by subject	1 (1.0)	2 (3.9)	3 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.4)	3 (2.0)	6 (1.1)	8 (2.3)
Adverse event	0	0	2 (0.7)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	4 (1.1)
Lack of efficacy	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
Recovery	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Protocol violation	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
Death	30 (29.7)	9 (17.6)	1 (0.3)	0	39 (26.4)	34 (22.4)	70 (12.7)	43 (12.2)
Other	0	1 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.9)

BAT = best available therapy.
Percentage is calculated using the number of randomized subjects as the denominator.
a Completed study: completed the End of Study visit.

表 2.7.4-4 日本人被験者の内訳 (無作為割付けされた全ての被験者)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)	Cefiderocol N=14 n (%)	Comparator N=12 n (%)
Subjects randomized	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)	12 (100.0)
Subjects randomized but not treated	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects treated	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)	12 (100.0)
Completed the study [a]	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	1 (50.0)	6 (85.7)	13 (92.9)	11 (91.7)
Discontinued from the study	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (7.1)	1 (8.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0	0	0

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)	Cefiderocol N=14 n (%)	Comparator N=12 n (%)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0
Recovery	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (7.1)	1 (8.3)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0

BAT = best available therapy.
Percentage is calculated using the number of randomized subjects as the denominator.
a Completed study: completed the End of Study visit.

2.7.4.1.2.1.2 曝露量

各試験における曝露期間を表 2.7.4-5 に示す.

CREDIBLE-CR 試験では，治験薬投与期間は 7～14 日間とし，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 (2.7.4.1.1.3 項参照). 投与期間が 7～14 日間であった被験者の割合はセフィデロコル群の 60.4% (61/101 例)，BAT 群の 63.3% (31/49 例) で，14 日間を超えた被験者の割合はセフィデロコル群の 24.8% (25/101 例)，BAT 群の 22.4% (11/49 例) で, 5 日間未満であった被験者の割合はセフィデロコル群 7.9% (8/101 例), BAT 群 6.1% (3/49 例) であった.

疾患別 (「HAP/VAP/HCAP 被験者又は BSI/sepsis 被験者」及び「cUTI 被験者」の 2 区分) では，HAP/VAP/HCAP 被験者又は BSI/sepsis 被験者の投与期間の中央値 (範囲) は，セフィデロコル群 11.0 日間 (2～22 日間)，BAT 群 13.0 日間 (2～22 日間) であった．HAP/VAP/HCAP 被験者又は BSI/sepsis 被験者では，セフィデロコル群及び BAT 群のいずれにおいても，多くの被験者の投与期間が 7～14 日間であり [セフィデロコル群 62.7% (47/75 例)，BAT 群 66.7% (26/39 例)]，投与期間が 14 日間を超えた被験者の割合は，セフィデロコル群 24.0% (18/75 例)，BAT 群 28.2% (11/39 例) で，投与期間が 5 日間未満であった被験者の割合はセフィデロコル群 8.0% (6/75 例)，BAT 群 5.1% (2/39 例) であった．用量の変更又は調節が行われた被験者の割合は，セフィデロコル群 40.0% (30/75 例)，BAT 群 64.1% (25/39 例) であった．また，cUTI 被験者の投与期間の中央値 (範囲) は，セフィデロコル群 10.5 日間 (2～29 日間)，BAT 群 6.5 日間 (2～14 日間) であった．cUTI 被験者では，セフィデロコル群及び BAT 群のいずれにおいても多くの被験者の投与期間が 7～14 日間であり [セフィデロコル群 53.8% (14/26 例), BAT 群 50.0% (5/10 例)]，投与期間が 14 日間を超えた被験者はセフィデロコル群では 26.9% (7/26 例) で，BAT 群ではいなかった．投与期間が 5 日間未満であった被験者の割合は，セフィデロコル群 7.7% (2/26 例)，BAT 群 10.0% (1/10 例) であった．用量の変更又は調節が行われた被験者の割合は，セフィデロコル群 46.2% (12/26 例)，BAT 群 40.0% (4/10 例) であった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 表 12-2 参照).

全体において，セフィデロコル群で単剤投与された被験者の割合は 85.1% (86/101 例)，セフィデロコルに加えて補助的治療を受けた被験者の割合は 14.9% (15/101 例) (チゲサイクリンのみ 4 例，アンピシリン-スルバクタムのみ及びホスホマイシンのみ各 2 例，その他の補助的治療各 1 例) であった．BAT 群では，コリスチンに基づいた治療法が行われた被験者の割合は 61.2% (30/49 例), コリスチン以外に基づいた治療法が行われた被験者の割合は 38.8% (19/49 例) であった．16.3% (8/49 例) でコリスチン単剤療法が使用され，20.4% (10/49 例) でコリスチン以外の単剤投与療法が使用された．コリスチンに加えて行われた主な補助的治療は，チゲサイクリンのみ 3 例，アンピシリン-スルバクタムのみ，ホスホマイシンのみ，イミペネム-シラスタチンのみ，及びメロペネムのみ各 2 例であった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 表 12-3 参照).

APEKS-cUTI 試験では，治験薬投与期間は 7～14 日間とし，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 日間での投与終了を可とした．投与期間が 7～14 日間であった被験者はセフィデロコル群の 92.3% (277/300 例)，IPM/CS 群の 95.3% (141/148 例)

であった．投与期間が 5 日間未満であった被験者の割合は両投与群で同じであった [セフィデロコル群 2.7% (8/300 例)，IPM/CS 群 2.7% (4/148 例)]．投与期間が 14 日間を超えた被験者の割合は，セフィデロコル群 1.7% (5/300 例)，IPM/CS 群 1.4% (2/148 例) であった．用量の変更又は調節が行われた被験者の割合は，セフィデロコル群 17.3% (52/300 例)，IPM/CS 群 18.2% (27/148 例) であった (APEKS-cUTI 試験 CSR 表 12-1 参照).

APEKS-NP 試験では投与期間は 7～14 日間とし，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．投与期間が 7～14 日間であった被験者の割合は，セフィデロコル群 65.5% (97/148 例)，メロペネム群 73.3% (110/150 例) であった．14 日間を超えた被験者の割合は，セフィデロコル群 22.3% (33/148 例)，メロペネム群 16.7% (25/150 例) で，5 日間未満であった被験者の割合はセフィデロコル群 9.5% (14/148 例)，メロペネム群 5.3% (8/150 例) であった．用量の変更又は調節が行われた被験者の割合は，セフィデロコル群 25.7% (38/148 例)，メロペネム群 22.7% (34/150 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR 表 12-3 参照).

また，各試験における日本人被験者の曝露期間を付録表 2.7.4.8-1 に示す．3 試験全ての試験のセフィデロコル群の被験者は，いずれも 7～14 日間の投与を受けた．対照薬群のほとんどの被験者 (10/12 例) が 7～14 日間の投与を受けた.

表 2.7.4-5 セフィデロコル及び対照薬への曝露期間 (安全性解析対象集団)

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

BAT = best available therapy.
The number of subjects was presented.
a Cumulative number of days of exposure was calculated for each subject.

2.7.4.1.2.2 臨床薬理試験

2.7.4.1.2.2.1 被験者の内訳

8 つの臨床薬理試験において，257 例が臨床薬理試験に参加し，233 例がセフィデロコルの投与を受けた．ほとんどの被験者が治験を完了した．試験組入れ後に，以下の 14 例が早期中止に至った．R2111 試験のパート 2 (反復投与) でセフィデロコル 1 g q8h (1 時間の点滴静注) の投与を受けた 1 例は，有害事象により中止に至った．R2113 試験でセフィデロコル 1 g (1 時間の点滴静注) の投与を受けた中等度腎機能障害の 1 例は，有害事象により中止に至った．R2115 試験の中止は 2 例で，重大な治験実施計画書逸脱及び来院せずが各 1 例であった (2.7.6.6.2.1 項参照)．R2116 試験の中止は 8 例で，治験実施計画書逸脱 3 例，同意撤回 4 例，及び有害事象 1 例であった (2.7.6.7.2.1 項参照)．R2118 試験の中止は 2 例で，同意撤回 1 例，及び肝機能検査値の中止基準に該当したことによる中止が 1 例であった (2.7.6.11.2.1 項参照)．有害事象による中止については 2.7.4.2.1.4.1.5 項で述べる．

2.7.4.1.2.2.2 曝露量

臨床薬理試験において，セフィデロコル投与を受けた 233 例のうち，143 例はセフィデロコル 100 mg～4 g の単回投与を受け，38 例は 1 g 又は 2 g の 8 時間ごと反復投与を 6～15 日間，16 例は 1.5 g 又は 2 g の 8 時間ごと反復投与を 1 日間，12 例は 2 g の 8 時間ごと反復投与を 2 日間，13 例は 2 g の 8 時間ごと反復投与を 3 日間，2 例は 2 g の 6 時間ごと反復投与を 1 日間，1 例は 1 g 及び 1.5 g の 8 時間ごと反復投与を計 2 日間，8 例は 1 g を計 2 日間受けた (R2111 試験 CSR 12.1 項；R2112 試験 CSR 12.1 項；R2113 試験 CSR 12.1 項；R2114 試験 CSR 12.1 項；R2115 試験 CSR 12.1 項；R2116 試験 CSR 12.1 項；R2117 試験 CSR 12.1 項；R2118 試験 CSR 12.1 項参照)．セフィデロコルの点滴時間は 4 試験 (R2111 試験，R2112 試験，R2113 試験，及び R2114 試験) で 1 時間，4 試験 (R2115 試験，R2116 試験，R2117 試験及び R2118 試験) で 3 時間であった．

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性・有効性試験の安全性解析対象集団における人口統計学的データの詳細を本項に示す．臨床薬理試験の人口統計学的データを 2.7.6 項に示す．

2.7.4.1.3.1 安全性・有効性試験

2.7.4.1.3.1.1 CREDIBLE-CR 試験

安全性解析対象集団全体の平均年齢は，セフィデロコル群と BAT 群で同程度であったが (それぞれ 63.1 歳及び 63.0 歳)，年齢の中央値は BAT 群よりもセフィデロコル群で高かった (それぞれ 69.0 歳及び 62.0 歳)．65 歳以上の被験者は BAT 群 (44.9%，22/49 例) よりもセフィデロコル群 (63.4%，64/101 例) で多かった．両投与群ともに男性の被験者の割合が高かった [セフィデロコル群 65.3% (66/101 例)，BAT 群 71.4% (35/49 例)]．人種分布は両投与群間で同様であり，両投与群合わせて白人 63.3% (95/150 例)，アジア人 28.7% (43/150 例)，その他の人種 8.0% (12/150 例) であった．投与前の臨床的診断は，全体で HAP/VAP/HCAP 被験者の割合は 44.7% (67/150

例)，BSI/sepsis 被験者の割合は 31.3% (47/150 例)，cUTI 被験者の割合は 24.0% (36/150 例) であった．投与群別では，HAP/VAP/HCAP 被験者はセフィデロコル群 44.6% (45/101 例)，BAT 群 44.9% (22/49 例)，BSI/sepsis 被験者はセフィデロコル群 29.7% (30/101 例)，BAT 群 34.7% (17/49 例)，cUTI 被験者はセフィデロコル群 25.7% (26/101 例)，BAT 群 20.4% (10/49 例) であった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.1.1 項参照)．このうち，日本人被験者は，BSI/sepsis 被験者の 2 例 (セフィデロコル群及び BAT 群に各 1 例) であった．CrCL 中央値は BAT 群 (69.44 mL/min) に比べてセフィデロコル群 (59.22 mL/min) で低値であった．セフィデロコル群では中等度又は高度腎機能障害被験者 (42.6%，43/101 例) が BAT 群 (30.6%，15/49 例) よりも多かった．65 歳以上の被験者，中等度又は高度腎機能障害被験者以外の人口統計学的特性及び基準値特性については, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) スコア, 疾患重症度, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア，及び Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) を含めて，明らかな差は認められなかった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.1.1 項参照)．ベースラインでグラム陰性菌の存在が示されなかった被験者の割合は，セフィデロコル群 14.9% (15/101 例)，BAT 群 10.2% (5/49 例) で，これらの被験者は微生物学的 Intent to Treat (Micro-ITT) 集団から除外された (Micro-ITT の説明は 2.7.3.1.5.1 項参照)．ベースライン時に高頻度で分離されたグラム陰性菌は，HAP/VAP/HCAP 被験者では *Acinetobacter baumannii* (セフィデロコル群 60.0%，BAT 群 45.5%, 以下同順), *Pseudomonas aeruginosa* (24.4%, 27.3%), *Klebsiella pneumoniae* (22.2%, 31.8%), BSI/sepsis 被験者では *A. baumannii* (36.7%，41.2%)，*K. pneumoniae* (36.7%，23.5%)，cUTI 被験者では *K. pneumoniae* (50.0%，50.0%)，*P. aeruginosa* (15.4%，20.0%) であった (CREDIBLE-CR 試験 CSR Add 表 14.1.1.5.6).

安全性解析対象集団において，高頻度 (全体の 50%以上) で報告された病歴は，高血圧 (セフィデロコル群 59.4%，BAT 群 57.1%) 及び貧血 (セフィデロコル群 44.6%，BAT 群 53.1%) であった. 血液透析の病歴があった被験者は, セフィデロコル群 10 例 (9.9%), BAT 群 1 例 (2.0%) であった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 表 14.1.2.1.2 参照).

安全性解析対象集団において，治験薬以外に高頻度で使用された併用薬は，消化性潰瘍及び胃食道逆流に対する薬剤 (セフィデロコル群 90.1%，BAT 群 98.0%，以下同順)，その他の鎮痛薬及び解熱薬 (70.3%，83.7%)，抗血栓薬 (70.3%，65.3%)，ループ利尿薬 (63.4%，65.3%)，並びにオピオイド (53.5%，46.9%) であった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 表 14.1.3.3.2 参照).

2.7.4.1.3.1.2 APEKS-cUTI 試験

安全性解析対象集団全体の平均年齢は，セフィデロコル群と IPM/CS 群でそれぞれ 61.1 歳及び 61.3 歳，年齢の中央値はいずれも 65.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合はいずれも 52.7%であり，両投与群に違いは見られなかった．全体において，ほとんどの被験者は白人 (95.8%)，非ヒスパニック系 (98.4%) であった．このうち，日本人被験者はセフィデロコル群 11 例，IPM/CS 群 4 例であった．全体として，セフィデロコル群と IPM/CS 群の間で，人口統計学的特性に意味のある差は認められなかった．投与前の疾患特性，病歴，及び併用薬も，両投与群間でおおむね同様であった. ただし, 高度腎機能障害の被験者の割合は, セフィデロコル群 (3.0%) に比べて IPM/CS 群 (5.4%) であった (APEKS-cUTI 試験 CSR 表 14.1.1.5.2 参照)．ベースライ

ン時に高頻度で分離されたグラム陰性菌 5 種は，*Escherichia coli* (セフィデロコル群 60.3%，IPM/CS 群 66.4%，以下同順)，*K. pneumoniae* (19.0%，21.0%)，*P. aeruginosa* (7.1%，4.2%)，*Proteus mirabilis* (6.7%，1.7%)，*Enterobacter cloacae* complex (*E. cloacae* を除く) (3.6%，0.8%) であった (APEKS-cUTI 試験 CSR 表 14.1.1.6.1 参照).

安全性解析対象集団において，最も高頻度で報告された病歴は，高血圧であった [セフィデロコル群 54.0% (162/300 例)，IPM/CS 群 55.4% (82/148 例)] (APEKS-cUTI 試験 CSR 表 14.1.2.1.2 参照).

安全性解析対象集団において，抗菌薬以外に高頻度で使用された併用薬はなかった (APEKS-cUTI 試験 CSR 11.2.3.2.2 項参照).

2.7.4.1.3.1.3 APEKS-NP 試験

安全性解析対象集団の平均年齢は，セフィデロコル群とメロペネム群で同程度であり (それぞれ 64.7 歳及び 65.6 歳)，年齢の中央値も同様であった (それぞれ 67.0 歳及び 68.0 歳)．65 歳以上の被験者は，セフィデロコル群 56.1% (83/148 例)，メロペネム群 61.3% (92/150 例) であった．両投与群ともに男性の被験者の割合が高かった [セフィデロコル群 68.2% (101/148 例)，メロペネム群 69.3% (104/150 例)]．人種分布は両投与群間で同様であり，全体で白人 67.8% (両投与群を併せて 202/298 例)，アジア人 29.5% (88/298 例)，黒人・アフリカ系アメリカ人 0.3% (1/298 例)，その他の人種 2.0% (6/298 例) であった．投与前の臨床的診断では，全体で VAP 被験者の割合は 41.9% (125/298 例), HAP 被験者の割合は 40.6% (121/298 例), HCAP 被験者の割合は 17.4% (52/298 例) であった. 投与群別では, VAP 被験者の割合はセフィデロコル群 40.5% (60/148 例)，メロペネム群 43.3% (65/150 例)，HAP 被験者の割合はセフィデロコル群 40.5% (60/148 例)，メロペネム群 40.7% (61/150 例)，HCAP 被験者の割合はセフィデロコル群 18.9% (28/148 例)，メロペネム群 16.0% (24/150 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR 12.1.1 項参照)．このうち，日本人被験者は，HAP 被験者がセフィデロコル群 1 例及びメロペネム群 3 例，VAP 被験者がセフィデロコル群 1 例及びメロペネム群 2 例，HCAP 被験者がセフィデロコル群 0 例及びメロペネム群 2 例であった．無作為割付け時に人工呼吸器を装着していた被験者の割合は，セフィデロコル群では 61.5% (91/148 例)，メロペネム群では 58.0% (87/150 例) であった．CrCL 中央値は，メロペネム群 (68.9 mL/min) とセフィデロコル群 (65.2 mL/min) で同程度であった．中等度又は高度腎機能障害被験者の割合は，セフィデロコル群では 33.1% (49/148 例) で，メロペネム群では 34.7% (52/150 例) であった．ベースライン時の肺炎の重症度が高度と判断された被験者の割合は，セフィデロコル群では 48.0% (71/148 例)，メロペネム群では 33.3% (50/150 例) であった．CPIS パラメータは，セフィデロコル群では 6 未満の被験者の割合は 49.7%で，6～7 の被験者の割合は 40.7%であり，メロペネム群では 6 未満の被験者の割合は 59.9%で，6～7 の被験者の割合は 27.2%であった. ベースライン時に高頻度に分離されたグラム陰性菌 5 種は, *K. pneumoniae* (セフィデロコル群 33.1%，メロペネム群 29.9%，以下同順)，*P. aeruginosa* (16.6%，16.3%)，*A. baumannii* (15.9%, 16.3%), *E. coli* (13.1%, 15.0%) 及び *E. cloacae* (4.8%, 5.4%) であった (APEKS-NP 試験 CSR 12.1.1 項参照).

安全性解析対象集団において，高頻度 (全体の 50%以上) で報告された病歴は，高血圧 (セ

フィデロコル群 64.9%，メロペネム群 68.7%) であった．血液透析の病歴があった被験者は，セフィデロコル群 6 例 (4.1%)，メロペネム群 5 例 (3.3%) であった (APEKS-NP 試験 CSR 表 14.1.1.8.2 参照).

安全性解析対象集団において，抗菌薬以外に高頻度で使用された併用薬は，消化性潰瘍及び胃食道逆流に対する薬剤 (セフィデロコル群 83.1%，メロペネム群 76.0%，以下同順)，抗血栓薬 (75.0%，72.7%)，ループ利尿薬 (58.1%，55.3%)，アドレナリン作動薬及び吸入薬 (56.1%，46.0%), 去痰薬を除く鎮咳薬 (53.4%, 54.0%), 並びにその他の鎮痛薬及び解熱薬 (52.7%, 50.7%) であった (APEKS-NP 試験 CSR 表 14.1.1.7.10 参照).

2.7.4.1.3.1.4 3 試験のまとめ

安全性解析対象集団における各試験の被験者の人口統計学的データを表 2.7.4-6 に示す.

セフィデロコルの投与を受けた全被験者の年齢の平均値は 61.1～64.7 歳，中央値 (範囲) は 65.0～69.0 歳 (18～93 歳) であった．65 歳以上 75 歳未満の被験者が 30.8% (169/549 例)，75 歳以上 85 歳未満の被験者が 21.3% (117/549 例), 85 歳以上の被験者が 3.5% (19/549 例) であった．性別では，男性の被験者が 55.4% (304/549 例)，女性の被験者が 44.6% (245/549 例) であった．ほぼ全ての被験者は白人 (82.3%，452/549 例) 又はアジア人 (15.3%，84/549 例) であった．腎機能障害の程度別では，中等度腎機能障害の被験者が 17.9% (98/549 例)，高度腎機能障害の被験者が 8.9% (49/549 例) であった．腎機能亢進被験者は 12.8% (70/549 例) であった．対照薬群の人口統計学的データも同様の傾向であった.

また，日本人被験者の安全性解析対象集団における人口統計学的データを付録表 2.7.4.8-2 に示す．セフィデロコルの投与を受けた日本人被験者の年齢の平均値は 62.3～8[redacted].0 歳，中央値は 72.0～8[redacted].0 歳 (範囲 27～8[redacted] 歳) であった．65 歳以上 75 歳未満の被験者が 14.3% (2/14 例)，75 歳以上 85 歳未満の被験者が 42.9% (6/14 例)，85 歳以上の被験者が 7.1% (1/14 例)であった．性別では，男性より女性の被験者が多かった* ．腎機能障害の程度別では，中等度腎機能障害の被験者が 42.9% (6/14 例)，高度腎機能障害の被験者が 14.3% (2/14 例)であった．腎機能亢進被験者は 7.1% (1/14 例)であった.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4-6 被験者の人口統計学的特性及び基準値特性 (安全性解析対象集団)

		CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
Sex	Male	66 (65.3)	35 (71.4)	137 (45.7)	66 (44.6)	101 (68.2)	104 (69.3)
	Female	35 (34.7)	14 (28.6)	163 (54.3)	82 (55.4)	47 (31.8)	46 (30.7)
Age (years)	< 65	37 (36.6)	27 (55.1)	142 (47.3)	70 (47.3)	65 (43.9)	58 (38.7)
	>= 65 to < 75	35 (34.7)	8 (16.3)	91 (30.3)	43 (29.1)	43 (29.1)	45 (30.0)
	>= 75 to < 85	23 (22.8)	11 (22.4)	61 (20.3)	29 (19.6)	33 (22.3)	37 (24.7)
	>= 85	6 (5.9)	3 (6.1)	6 (2.0)	6 (4.1)	7 (4.7)	10 (6.7)
	N	101	49	300	148	148	150
	Mean	63.1	63.0	61.1	61.3	64.7	65.6
	SD	19.0	16.7	16.5	17.8	14.5	15.1
	Min	19	19	18	18	18	20
	Median	69.0	62.0	65.0	65.0	67.0	68.0
	Max	92	92	93	89	91	94
Height (cm)	N	99	49	300	148	148	150
	Mean	165.52	167.18	168.02	168.14	168.50	168.93
	SD	11.34	9.65	9.38	9.75	9.58	9.63
	Min	118.0	141.0	146.0	142.0	140.0	149.0
	Median	165.00	170.00	168.00	168.00	170.00	170.00
	Max	190.0	182.9	193.0	191.0	191.0	201.0
Weight (kg)	N	101	49	300	148	148	150
	Mean	70.28	70.74	77.91	76.69	74.77	76.56
	SD	22.01	20.23	16.45	17.69	18.64	22.18
	Min	25.0	30.0	46.3	41.5	28.9	34.3
	Median	68.90	65.00	77.00	74.00	72.00	75.00
	Max	156.0	127.0	145.6	151.0	130.0	200.0
BMI (kg/m^2)	N	99	49	300	148	148	150
	Mean	25.46	25.32	27.56	27.22	26.26	26.66
	SD	6.91	7.25	5.22	6.59	6.11	6.82
	Min	12.0	14.3	16.7	17.8	13.2	15.3
	Median	24.95	23.51	26.78	26.32	25.53	25.18
	Max	52.4	48.9	52.6	62.0	53.3	63.1
Race	White	63 (62.4)	32 (65.3)	287 (95.7)	142 (95.9)	102 (68.9)	100 (66.7)
	Black or African American	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
	Asian	29 (28.7)	14 (28.6)	11 (3.7)	4 (2.7)	44 (29.7)	44 (29.3)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0

		CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0
	Other	9 (8.9)	3 (6.1)	0	0	2 (1.4)	4 (2.7)
	Missing	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Region	North America	6 (5.9)	3 (6.1)	5 (1.7)	2 (1.4)	6 (4.1)	6 (4.0)
	South America	9 (8.9)	4 (8.2)	0	0	0	0
	Europe	57 (56.4)	28 (57.1)	284 (94.7)	142 (95.9)	99 (66.9)	100 (66.7)
	Asia-Pacific	29 (28.7)	14 (28.6)	11 (3.7)	4 (2.7)	43 (29.1)	44 (29.3)
	- Japan	1 (1.0)	1 (2.0)	11 (3.7)	4 (2.7)	2 (1.4)	7 (4.7)
	- Other Asia-Pacific	28 (27.7)	13 (26.5)	0	0	41 (27.7)	37 (24.7)
Creatinine clearance (mL/min) [a]	>= 120	20 (19.8)	12 (24.5)	28 (9.3)	15 (10.1)	22 (14.9)	26 (17.3)
	> 80 to < 120	18 (17.8)	10 (20.4)	126 (42.0)	49 (33.1)	33 (22.3)	35 (23.3)
	> 50 to <= 80	20 (19.8)	12 (24.5)	89 (29.7)	50 (33.8)	44 (29.7)	37 (24.7)
	>= 30 to <= 50	23 (22.8)	8 (16.3)	46 (15.3)	26 (17.6)	29 (19.6)	32 (21.3)
	< 30	20 (19.8)	7 (14.3)	9 (3.0)	8 (5.4)	20 (13.5)	20 (13.3)

BAT =best available therapy; BMI = body mass index; SD = standard deviation.

a 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.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性・有効性を評価した 3 試験における有害事象の概要を表 2.7.4-7 に示す.

CREDIBLE-CR 試験では，ほとんどの被験者 (92.7%，139/150 例) で治験中に少なくとも 1 件の有害事象が認められ，発現率は両投与群間で同程度であった [セフィデロコル群で 91.1% (92/101 例)，BAT 群で 95.9% (47/49 例)]. 副作用の発現率は，セフィデロコル群で 14.9% (15/101 例)，BAT 群で 22.4% (11/49 例) であった．重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 49.5% (50/101 例), BAT 群で 46.9% (23/49 例) で, このうち全体で 6 例 (セフィデロコル群 1 例，BAT 群 5 例) が重篤な副作用であった. 重篤な有害事象については, 2.7.4.2.1.3.1 項に詳述する．治験終了(EOS) 時点までに発現し死亡に至った有害事象 (EOS 時に継続しており，後に転帰死亡となった重篤な有害事象も含む) の発現率は，BAT 群 (18.4%，9/49 例) よりセフィデロコル群 (33.7%，34/101 例) で高かったが (詳細は表 2.7.4-22 参照)，これらの有害事象のうち，セフィデロコル群で治験責任 (分担) 医師又は治験依頼者により治験薬との関連ありと判断された死亡はなかった. BAT 群では, 1 例が治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象 (代謝性アシドーシス，呼吸停止，及び急性腎不全) のため死亡した．死亡については 2.7.4.2.1.2.1 項に詳述する．有害事象による中止の発現率はセフィデロコル群 9.9% (10/101 例)，BAT 群 6.1% (3/49 例) であった．このうち，中止に至った副作用はセフィデロコル群で 3 例，BAT 群で 2 例に認められた．中止については 2.7.4.2.1.4.1.1 項に詳述する．有害事象及び副作用の発現率は，BAT 群よりもセフィデロコル群において低かった．一方，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は，BAT 群よりもセフィデロコル群において高かった.

APEKS-cUTI 試験では，有害事象の発現率はセフィデロコル群 40.7% (122/300 例)，IPM/CS 群 51.4% (76/148 例) で，副作用の発現率はセフィデロコル群 9.0% (27/300 例)，IPM/CS 群 11.5% (17/148 例) であった．重篤な有害事象の発現率はセフィデロコル群で 4.7% (14/300 例)，IPM/CS 群で 8.1% (12/148 例) で，このうち，セフィデロコル群及び IPM/CS 群の各 1 例でクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が治験薬との因果関係がありと判断された．重篤な有害事象については，2.7.4.2.1.3.2 項に詳述する．また，セフィデロコル群の 1 例が心肺停止により死亡したものの，治験薬との関連なしと判断された．死亡については 2.7.4.2.1.2.2 項に詳述する．中止に至った有害事象は，セフィデロコル群で 1.7% (5/300 例)，IPM/CS 群で 2.0% (3/148 例) に認められ，このうち中止に至った副作用は，セフィデロコル群の 3 例に認められた．中止については 2.7.4.2.1.4.1.2 項に詳述する．有害事象，副作用，重篤な有害事象，及び中止に至った有害事象の発現率は，IPM/CS 群よりもセフィデロコル群で低かった.

APEKS-NP 試験では，有害事象の発現率はセフィデロコル群では 87.8% (130/148 例)，メロペネム群では 86.0% (129/150 例)，副作用の発現率はセフィデロコル群では 9.5% (14/148 例)，メロペネム群では 11.3% (17/150 例) であった．重篤な有害事象は，セフィデロコル群では 36.5% (54/148 例)，メロペネム群では 30.0% (45/150 例) に認められ，そのうち全体で 8 例 (セフィデロコル群 3 例，メロペネム群 5 例) が重篤な副作用であった．重篤な有害事象については，2.7.4.2.1.3.3 項に詳述する. 死亡に至った有害事象は, セフィデロコル群では 26.4% (39/148 例)，メロペネム群では 23.3% (35/150 例) に認められた．このうち，セフィデロコル群の 1 例で重篤

な有害事象である敗血症が発現し，治験薬との関連ありと判断された．メロペネム群の 2 例で重篤な有害事象であるシュードモナス感染，播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が発現し，治験薬との関連ありと判断された．死亡については 2.7.4.2.1.2.3 項に詳述する．中止に至った有害事象の発現率は，セフィデロコル群では 8.1% (12/148 例)，メロペネム群では 9.3% (14/150 例) に認められた．このうち，中止に至った副作用は，セフィデロコル群及びメロペネム群で各 2 例であった．中止については 2.7.4.2.1.4.1.3 項に詳述する．有害事象，副作用，重篤な副作用，中止に至った有害事象及び中止に至った副作用の発現率の群間差は，2%未満であった．重篤な有害事象，及び死亡に至った有害事象はメロペネム群よりもセフィデロコル群において高かった (重篤な有害事象では 6.5%，死亡に至った有害事象では 3.1%).

日本人被験者における安全性・有効性を評価した 3 試験での有害事象の概要を表 2.7.4-8 に示す．いずれの試験においても被験者数が少なく，比較はできなかった．重篤な有害事象が，APEKS-cUTI 試験でセフィデロコル群及び IPM/CS 群の各 1 例, 並びに APEKS-NP 試験でセフィデロコル群及びメロペネム群の各 1 例で認められたが，セフィデロコル群の事象はいずれも治験薬との関連なしと判断された. 重篤な有害事象については, 2.7.4.2.1.3.2 項及び 2.7.4.2.1.3.3 項に詳述する．死亡が APEKS-NP 試験でセフィデロコル群及びメロペネム群の各 1 例で認められたが，セフィデロコル群の 1 例は治験薬との関連なしと判断された．メロペネム群の 1 例は，播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が認められ，いずれも治験薬及びリネゾリドとの関連ありと判断された．死亡については 2.7.4.2.1.2.3 項に詳述する．中止に至った有害事象は，APEKS-NP 試験のメロペネム群の 1 例で認められ，治験薬との関連ありと判断された．中止については 2.7.4.2.1.4.1.3 項に詳述する．

また，臨床薬理試験では，細菌性肺炎の入院成人患者を対象とした R2117 試験及び健康成人を対象とした R2118 試験以外では，治験薬投与後の有害事象の発現率は比較的低く，ほとんどが軽度であり，無処置で回復した．有害事象又は副作用の発現率及び種類について，用量依存的な傾向は認められなかった．死亡又は重篤な有害事象の報告はなく，3 例が有害事象 (発熱，蕁麻疹，肝酵素上昇) のために中止に至った．R2117 試験では，7 例全例に少なくとも 1 件の有害事象が発現した．いずれも軽度又は中等度で，1 例で発現した急性腎障害は転帰が未回復であったが，いずれの有害事象もセフィデロコルとの関連なしと判断された．死亡，重篤な有害事象，又は中止に至った有害事象は認められなかった．R2118 試験では，14 例中 11 例に有害事象が認められた．1 例の中等度の有害事象 (トランスアミナーゼ上昇) を除き，全てが軽度であった．死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．3 例が有害事象 (トランスアミナーゼ上昇・血中乳酸脱水素酵素増加，薬物過敏症・蕁麻疹，鼻漏・下痢・悪寒) のために中止に至った．臨床薬理試験での中止については 2.7.4.2.1.4.1.5 項に詳述する．

表 2.7.4-7 治験薬投与後に発現した有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Adverse Event Category	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
TEAEs	92 (91.1)	47 (95.9)	122 (40.7)	76 (51.4)	130 (87.8)	129 (86.0)
Treatment-related AEs	15 (14.9)	11 (22.4)	27 (9.0)	17 (11.5)	14 (9.5)	17 (11.3)
Death	34 (33.7)	9 (18.4)	1 (0.3)	0	39 (26.4)	35 (23.3)
SAEs	50 (49.5)	23 (46.9)	14 (4.7)	12 (8.1)	54 (36.5)	45 (30.0)
Treatment-related SAEs	1 (1.0)	5 (10.2)	1 (0.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (3.3)
Discontinuation due to AEs	10 (9.9)	3 (6.1)	5 (1.7)	3 (2.0)	12 (8.1)	14 (9.3)
Discontinuation due to treatment-related AEs	3 (3.0)	2 (4.1)	3 (1.0)	0	2 (1.4)	2 (1.3)

AE = adverse event; BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4-8 日本人での治験薬投与後に発現した有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Adverse Event Category	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
TEAEs	1 (100.0)	1 (100.0)	8 (72.7)	4 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
Treatment-related AEs	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (18.2)	0	0	2 (28.6)
Death	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (14.3)
SAEs	0	0	1 (9.1)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (14.3)
Treatment-related SAEs	0	0	0	0	0	1 (14.3)
Discontinuation due to AEs	0	0	0	0	0	1 (14.3)
Discontinuation due to treatment-related AEs	0	0	0	0	0	1 (14.3)

AE = adverse event; BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 全ての治験薬投与後の有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 CREDIBLE-CR 試験

いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された有害事象を表 2.7.4-9 に示す．いずれかの投与群で 10%超で報告された有害事象は，下痢 [セフィデロコル群 18.8% (19/101)，BAT 群 12.2% (6/49 例)，以下同順]，発熱 [13.9% (14/101 例)，12.2% (6/49 例)]，敗血症性ショック及び嘔吐 [各 12.9% (13/101 例)，14.3% (7/49 例)]，低カリウム血症 [8.9% (9/101 例)，14.3% (7/49 例)]，急性腎不全 [6.9% (7/101 例)，10.2% (5/49 例)]，高カリウム血症 [5.0% (5/101 例)，12.2% (6/49 例)]であった. BAT 群と比較してセフィデロコル群での発現率が 5%以上高い有害事象は，下痢，ALT 増加，AST 増加，胸水，及び胸痛であった．セフィデロコル群と比較して BAT 群での発現率が 5%以上高い有害事象は, 低カリウム血症, 高カリウム血症, 発疹, 及びうつ病であった.

表 2.7.4-9 いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with adverse events	92 (91.1)	47 (95.9)	139 (92.7)
下痢	19 (18.8)	6 (12.2)	25 (16.7)
発熱	14 (13.9)	6 (12.2)	20 (13.3)
敗血症性ショック	13 (12.9)	7 (14.3)	20 (13.3)
嘔吐	13 (12.9)	7 (14.3)	20 (13.3)
褥瘡性潰瘍	10 (9.9)	4 (8.2)	14 (9.3)
低カリウム血症	9 (8.9)	7 (14.3)	16 (10.7)
肝機能検査異常	8 (7.9)	4 (8.2)	12 (8.0)
便秘	8 (7.9)	3 (6.1)	11 (7.3)
低血圧	8 (7.9)	3 (6.1)	11 (7.3)
貧血	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.9)	1 (2.0)	9 (6.0)
胸水	8 (7.9)	1 (2.0)	9 (6.0)
急性腎不全	7 (6.9)	5 (10.2)	12 (8.0)
呼吸困難	7 (6.9)	2 (4.1)	9 (6.0)
悪心	7 (6.9)	2 (4.1)	9 (6.0)
肺炎	7 (6.9)	1 (2.0)	8 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.9)	0	7 (4.7)
腹痛	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
低マグネシウム血症	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
血小板減少症	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
胸痛	6 (5.9)	0	6 (4.0)
高カリウム血症	5 (5.0)	6 (12.2)	11 (7.3)
激越	5 (5.0)	2 (4.1)	7 (4.7)
末梢性浮腫	5 (5.0)	2 (4.1)	7 (4.7)
敗血症	4 (4.0)	3 (6.1)	7 (4.7)
血中クレアチニン増加	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
低血糖	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
乏尿	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
菌血症	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)

Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
カンジダ感染	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
腸球菌感染	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
全身性カンジダ	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
上腹部痛	4 (4.0)	0	4 (2.7)
細菌感染	4 (4.0)	0	4 (2.7)
譫妄	4 (4.0)	0	4 (2.7)
喀血	4 (4.0)	0	4 (2.7)
低ナトリウム血症	4 (4.0)	0	4 (2.7)
浮腫	4 (4.0)	0	4 (2.7)
処置による疼痛	4 (4.0)	0	4 (2.7)
発疹	3 (3.0)	4 (8.2)	7 (4.7)
徐脈	3 (3.0)	3 (6.1)	6 (4.0)
代謝性アシドーシス	3 (3.0)	3 (6.1)	6 (4.0)
高血圧	3 (3.0)	2 (4.1)	5 (3.3)
咳嗽	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
高血糖	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
細菌性肺炎	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
呼吸不全	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
落ち着きのなさ	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
血小板増加症	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
血中マグネシウム減少	3 (3.0)	0	3 (2.0)
悪寒	3 (3.0)	0	3 (2.0)
頭痛	3 (3.0)	0	3 (2.0)
気胸	3 (3.0)	0	3 (2.0)
上部消化管出血	3 (3.0)	0	3 (2.0)
腸球菌性尿路感染	3 (3.0)	0	3 (2.0)
不眠症	2 (2.0)	3 (6.1)	5 (3.3)
不安	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
多臓器不全	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
四肢痛	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
尿路感染	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
無力症	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
心房細動	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
血中ビリルビン増加	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
カンジダ尿	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
蜂巣炎	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
錯乱状態	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
しゃっくり	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
高ナトリウム血症	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
低体温	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
国際標準比増加	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
白血球減少症	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
口腔ヘルペス	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
疼痛	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
浮動性めまい	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
紅斑	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
疲労	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
高リン酸塩血症	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
低カルシウム血症	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
メレナ	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
肺水腫	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
ショック	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
頻脈	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
腹部膨満	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
アシネトバクター感染	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)

Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
急性呼吸不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
慢性疾患の貧血	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
背部痛	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
細菌性疾患キャリアー	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
血中乳酸増加	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
血中尿素増加	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
胆管炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
蓄膿	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
水分過負荷	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
胃腸出血	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
吐血	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
胃排出不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
限局性浮腫	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
倦怠感	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
代謝性アルカローシス	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
骨髄炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
そう痒症	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
シュードモナス感染	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
呼吸性アシドーシス	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
気管気管支炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
ビタミンD欠乏	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
うつ病	0	3 (6.1)	3 (2.0)
アシドーシス	0	2 (4.1)	2 (1.3)
血中クレアチン増加	0	2 (4.1)	2 (1.3)
血中リン減少	0	2 (4.1)	2 (1.3)
低リン酸血症	0	2 (4.1)	2 (1.3)
血小板数減少	0	2 (4.1)	2 (1.3)
ブドウ球菌感染	0	2 (4.1)	2 (1.3)
頻呼吸	0	2 (4.1)	2 (1.3)
白血球数増加	0	2 (4.1)	2 (1.3)
腹部膿瘍	0	1 (2.0)	1 (0.7)
下腹部痛	0	1 (2.0)	1 (0.7)
アレルギー性胞隔炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
無気肺	0	1 (2.0)	1 (0.7)
心房粗動	0	1 (2.0)	1 (0.7)
良性前立腺肥大症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
胆管拡張	0	1 (2.0)	1 (0.7)
膀胱障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
水疱	0	1 (2.0)	1 (0.7)
カテーテル留置部位感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
カテーテル留置部位炎症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
虚血性脳小血管疾患	0	1 (2.0)	1 (0.7)
結膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
コリネバクテリウム感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
チアノーゼ	0	1 (2.0)	1 (0.7)
サイトメガロウイルス血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
接触性皮膚炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
医療機器関連感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
体位性めまい	0	1 (2.0)	1 (0.7)
嚥下障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)

Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
心内膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
エンテロバクター感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
胆嚢壊死	0	1 (2.0)	1 (0.7)
消化管ストーマ排液増加	0	1 (2.0)	1 (0.7)
全身健康状態低下	0	1 (2.0)	1 (0.7)
性器紅斑	0	1 (2.0)	1 (0.7)
痛風性関節炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
出血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.7)
高脂血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
甲状腺機能低下症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
インフルエンザ	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腹腔内出血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
関節滲出液	0	1 (2.0)	1 (0.7)
クレブシエラ感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
リパーゼ増加	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肺硬化	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肺浸潤	0	1 (2.0)	1 (0.7)
髄膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.0)	1 (0.7)
心筋虚血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
壊死性筋膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
寝汗	0	1 (2.0)	1 (0.7)
眼充血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
性器浮腫	0	1 (2.0)	1 (0.7)
中咽頭カンジダ症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
急性骨髄炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
外耳炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
多発ニューロパチー	0	1 (2.0)	1 (0.7)
処置による出血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
無脈性電気活動	0	1 (2.0)	1 (0.7)
瞳孔不同	0	1 (2.0)	1 (0.7)
四肢麻痺	0	1 (2.0)	1 (0.7)
直腸出血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎機能障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎尿細管性アシドーシス	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.7)
洞性頻脈	0	1 (2.0)	1 (0.7)
皮膚亀裂	0	1 (2.0)	1 (0.7)
脾臓梗塞	0	1 (2.0)	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
てんかん重積状態	0	1 (2.0)	1 (0.7)
レンサ球菌性菌血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
輸血反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
尿閉	0	1 (2.0)	1 (0.7)
白血球数異常	0	1 (2.0)	1 (0.7)
創傷	0	1 (2.0)	1 (0.7)
シュードモナス性創感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)

BAT = best available therapy.

Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent.

出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.3.1.3.1

2.7.4.2.1.1.1.2 APEKS-cUTI 試験

いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された有害事象を表 2.7.4-10 に示す.

両投与群において高頻度で報告された有害事象は下痢 [セフィデロコル群 4.3% (13/300 例), IPM/CS 群 6.1% (9/148 例), 以下同順], 高血圧 [4.3% (13/300 例), 5.4% (8/148 例)] であり, 発現率はいずれも同程度であった.

いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち, IPM/CS 群よりもセフィデロコル群において発現率が高い有害事象は咳嗽 [セフィデロコル群 2.3% (7/300 例), IPM/CS 群 0.7% (1/148 例)] 及び嘔吐 [セフィデロコル群 2.0% (6/300 例), IPM/CS 群 1.4% (2/148 例)] のみであった.

表 2.7.4-10 いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象：APEKS-cUTI 試験 (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Cefiderocol (N = 300) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 148) n (%)	Total (N = 448) n (%)
Subjects with AEs	122 (40.7)	76 (51.4)	198 (44.2)
下痢	13 (4.3)	9 (6.1)	22 (4.9)
高血圧	13 (4.3)	8 (5.4)	21 (4.7)
便秘	10 (3.3)	6 (4.1)	16 (3.6)
注射部位疼痛	9 (3.0)	5 (3.4)	14 (3.1)
頭痛	7 (2.3)	8 (5.4)	15 (3.3)
悪心	7 (2.3)	6 (4.1)	13 (2.9)
咳嗽	7 (2.3)	1 (0.7)	8 (1.8)
嘔吐	6 (2.0)	2 (1.4)	8 (1.8)
低カリウム血症	5 (1.7)	4 (2.7)	9 (2.0)
腎嚢胞	4 (1.3)	5 (3.4)	9 (2.0)
不眠症	4 (1.3)	3 (2.0)	7 (1.6)
注射部位紅斑	3 (1.0)	3 (2.0)	6 (1.3)
上腹部痛	2 (0.7)	5 (3.4)	7 (1.6)
心不全	2 (0.7)	3 (2.0)	5 (1.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	4 (2.7)	5 (1.1)
膣感染	1 (0.3)	3 (2.0)	4 (0.9)

AE = adverse events; SOC = System Organ Class.

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs are treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study'. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject is counted only once within an SOC category. The same subject may contribute to 2 or more preferred terms in the same SOC category.

出典: APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.3.2.1

2.7.4.2.1.1.1.3 APEKS-NP 試験

いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された有害事象を表 2.7.4-11 に示す. いずれかの投与群の 10%超で報告された有害事象は, 尿路感染 [セフィデロコル群 15.5% (23/148 例), メロペネム群 10.7% (16/150 例), 以下同順], 低カリウム血症 [10.8% (16/148 例), 15.3% (23/150 例)] であった. いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち, 5%以上の群間差がある事象は低血圧 [1.4% (2/148 例), 6.7% (10/150 例)] であった.

表 2.7.4-11 いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with AEs	130 (87.8)	129 (86.0)	1.8 (-5.8, 9.5)
感染症および寄生虫症	60 (40.5)	53 (35.3)	5.2 (-5.8, 16.2)
尿路感染	23 (15.5)	16 (10.7)	4.9 (-2.8, 12.5)
肺炎	11 (7.4)	8 (5.3)	2.1 (-3.4, 7.6)
敗血性ショック	5 (3.4)	2 (1.3)	2.0 (-1.4, 5.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 (2.7)	3 (2.0)	0.7 (-2.7, 4.1)
敗血症	4 (2.7)	3 (2.0)	0.7 (-2.7, 4.1)
真菌性尿路感染	4 (2.7)	2 (1.3)	1.4 (-1.8, 4.6)
気管気管支炎	2 (1.4)	4 (2.7)	-1.3 (-4.5, 1.9)
気管支炎	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
代謝および栄養障害	43 (29.1)	47 (31.3)	-2.3 (-12.7, 8.1)
低カリウム血症	16 (10.8)	23 (15.3)	-4.5 (-12.2, 3.1)
低マグネシウム血症	8 (5.4)	1 (0.7)	4.7 (0.9, 8.6)
低血糖	6 (4.1)	3 (2.0)	2.1 (-1.8, 5.9)
低アルブミン血症	5 (3.4)	8 (5.3)	-2.0 (-6.6, 2.7)
高血糖	4 (2.7)	2 (1.3)	1.4 (-1.8, 4.6)
高カリウム血症	4 (2.7)	1 (0.7)	2.0 (-0.9, 5.0)
低カルシウム血症	4 (2.7)	1 (0.7)	2.0 (-0.9, 5.0)
低ナトリウム血症	4 (2.7)	10 (6.7)	-4.0 (-8.7, 0.8)
低蛋白血症	3 (2.0)	4 (2.7)	-0.6 (-4.1, 2.8)
高尿酸血症	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
痛風	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
代謝性アルカローシス	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
電解質失調	0	4 (2.7)	-2.7 (-5.2, -0.1)
胃腸障害	41 (27.7)	36 (24.0)	3.7 (-6.2, 13.6)
下痢	13 (8.8)	13 (8.7)	0.1 (-6.3, 6.5)
便秘	7 (4.7)	6 (4.0)	0.7 (-3.9, 5.4)
悪心	4 (2.7)	2 (1.3)	1.4 (-1.8, 4.6)
嘔吐	1 (0.7)	4 (2.7)	-2.0 (-4.9, 0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (25.0)	34 (22.7)	2.3 (-7.3, 12.0)
胸水	10 (6.8)	6 (4.0)	2.8 (-2.4, 7.9)
急性呼吸不全	6 (4.1)	1 (0.7)	3.4 (0.0, 6.8)
胸水症	5 (3.4)	6 (4.0)	-0.6 (-4.9, 3.7)
誤嚥性肺炎	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (-2.2, 3.6)
肺動脈血栓症	3 (2.0)	3 (2.0)	0.0 (-3.2, 3.2)
肺高血圧症	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
肺水腫	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
肺うっ血	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
呼吸不全	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
臨床検査	32 (21.6)	29 (19.3)	2.3 (-6.9, 11.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (6.8)	6 (4.0)	2.8 (-2.4, 7.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (6.1)	6 (4.0)	2.1 (-2.9, 7.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.4)	2 (1.3)	2.0 (-1.4, 5.5)
肝酵素上昇	4 (2.7)	10 (6.7)	-4.0 (-8.7, 0.8)
トランスアミナーゼ上昇	4 (2.7)	4 (2.7)	0.0 (-3.6, 3.7)
アミラーゼ上昇	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
心臓障害	31 (20.9)	27 (18.0)	2.9 (-6.0, 11.9)
心房細動	7 (4.7)	4 (2.7)	2.1 (-2.2, 6.3)
心停止	7 (4.7)	5 (3.3)	1.4 (-3.1, 5.9)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
徐脈	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (-2.2, 6.3)
心肺停止	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (-2.2, 3.6)
左室機能不全	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
心不全	2 (1.4)	4 (2.7)	-1.3 (-4.5, 1.9)
血液およびリンパ系障害	27 (18.2)	28 (18.7)	-0.4 (-9.2, 8.4)
貧血	12 (8.1)	12 (8.0)	0.1 (-6.1, 6.3)
血小板増加症	4 (2.7)	3 (2.0)	0.7 (-2.7, 4.1)
鉄欠乏性貧血	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
血小板減少症	2 (1.4)	8 (5.3)	-4.0 (-8.0, 0.1)
凝血異常	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (14.9)	19 (12.7)	2.2 (-5.6, 10.0)
発熱	5 (3.4)	5 (3.3)	0.0 (-4.0, 4.1)
多臓器機能不全症候群	4 (2.7)	4 (2.7)	0.0 (-3.6, 3.7)
末梢性浮腫	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
神経系障害	20 (13.5)	17 (11.3)	2.2 (-5.3, 9.7)
脳血管発作	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
頭痛	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
脳浮腫	1 (0.7)	5 (3.3)	-2.7 (-5.8, 0.5)
血管障害	18 (12.2)	28 (18.7)	-6.5 (-14.7, 1.7)
高血圧	5 (3.4)	7 (4.7)	-1.3 (-5.7, 3.2)
静脈炎	3 (2.0)	4 (2.7)	-0.6 (-4.1, 2.8)
低血圧	2 (1.4)	10 (6.7)	-5.3 (-9.7, -0.9)
精神障害	17 (11.5)	14 (9.3)	2.2 (-4.8, 9.1)
譫妄	5 (3.4)	4 (2.7)	0.7 (-3.2, 4.6)
不眠症	5 (3.4)	3 (2.0)	1.4 (-2.3, 5.1)
不安	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
激越	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
皮膚および皮下組織障害	11 (7.4)	23 (15.3)	-7.9 (-15.0, -0.8)
褥瘡性潰瘍	4 (2.7)	10 (6.7)	-4.0 (-8.7, 0.8)
肝胆道系障害	8 (5.4)	6 (4.0)	1.4 (-3.4, 6.2)
肝細胞損傷	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
腎および尿路障害	8 (5.4)	13 (8.7)	-3.3 (-9.1, 2.5)
急性腎障害	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.1)	3 (2.0)	2.1 (-1.8, 5.9)
処置後出血	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)

AEs = adverse events; SOC = System Organ Class.
Percentages were calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study drug and up to End of Study visit were included. Although a subject could have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within an SOC category. The same subject could have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.

出典: APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.3.1.2.1

2.7.4.2.1.1.1.4 3 試験のまとめ

いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された有害事象を表 2.7.4-12 に示す．また，全ての有害事象を付録表 2.7.4.8-3 に示す．3 試験全体では，有害事象の発現率はセフィデロコル群 62.7% (344/549 例)，対照薬群 72.6% (252/347 例) で，セフィデロコル群の方が対照薬群よりも発現率が低かった．併合したいずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，セフィデロコル群での発現率が対照薬群と比較して 1%以上高い事象は，ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，低マグネシウム血症，胸水，咳嗽，呼吸困難であった．このうち，低マグネシウム血症，咳嗽，及び呼吸困難については，治験責任 (分担) 医師によって治験薬投与との関連

ありと判断された症例はなく，胸水 2 例，AST 増加 5 例，ALT 増加及び γ-GTP 増加各 6 例がセフィデロコルと関連ありと判断された (表 2.7.4-21 参照).

また，3 試験の日本人被験者における全ての有害事象を付録表 2.7.4.8-4 に示す．併合したいずれかの投与群で 2 例以上の日本人被験者で報告された有害事象は，嘔吐 [セフィデロコル群 21.4% (3/14 例)，対照薬群 8.3% (1/12 例)，以下同順]，低カリウム血症 [14.3% (2/14 例)，25.0% (3/12 例)]，悪心 [14.3% (2/14 例)，0% (0/12 例)]，下痢 [7.1% (1/14 例)，41.7% (5/12 例)]，発熱及び便秘 [それぞれ 7.1% (1/14 例)，16.7% (2/12 例)]，不眠症，頭痛，及び尿路感染 [それぞれ 0% (0/14 例)，16.7% (2/12 例)] であった．このうち治験責任 (分担) 医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象は，セフィデロコル群の嘔吐及び下痢の各 1 例であった．

表 2.7.4-12 いずれかの投与群において 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
- Preferred Term	**Cefiderocol N=101 n (%)**	**BAT N=49 n (%)**	**Cefiderocol N=300 n (%)**	**Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)**	**Cefiderocol N=148 n (%)**	**Meropenem N=150 n (%)**	**Cefiderocol N=549 n (%)**	**Comparator N=347 n (%)**
Subjects with any TEAEs	92 (91.1)	47 (95.9)	122 (40.7)	76 (51.4)	130 (87.8)	129 (86.0)	344 (62.7)	252 (72.6)
- 貧血	8 (7.9)	2 (4.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	12 (8.1)	12 (8.0)	21 (3.8)	15 (4.3)
- 血小板減少症	6 (5.9)	4 (8.2)	0	0	2 (1.4)	8 (5.3)	8 (1.5)	12 (3.5)
- 心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	7 (4.7)	5 (3.3)	11 (2.0)	7 (2.0)
- 心不全	0	0	2 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (2.7)	4 (0.7)	7 (2.0)
- 下痢	19 (18.8)	6 (12.2)	13 (4.3)	9 (6.1)	13 (8.8)	13 (8.7)	45 (8.2)	28 (8.1)
- 便秘	8 (7.9)	3 (6.1)	10 (3.3)	6 (4.1)	7 (4.7)	6 (4.0)	25 (4.6)	15 (4.3)
- 嘔吐	13 (12.9)	7 (14.3)	6 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.7)	20 (3.6)	13 (3.7)
- 悪心	7 (6.9)	2 (4.1)	7 (2.3)	6 (4.1)	4 (2.7)	2 (1.3)	18 (3.3)	10 (2.9)
- 発熱	14 (13.9)	6 (12.2)	3 (1.0)	1 (0.7)	5 (3.4)	5 (3.3)	22 (4.0)	12 (3.5)
- 末梢性浮腫	5 (5.0)	2 (4.1)	4 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	11 (2.0)	6 (1.7)
- 尿路感染	2 (2.0)	2 (4.1)	1 (0.3)	0	23 (15.5)	16 (10.7)	26 (4.7)	18 (5.2)
- 肺炎	7 (6.9)	1 (2.0)	2 (0.7)	2 (1.4)	11 (7.4)	8 (5.3)	20 (3.6)	11 (3.2)
- 敗血症性ショック	13 (12.9)	7 (14.3)	0	0	5 (3.4)	2 (1.3)	18 (3.3)	9 (2.6)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.9)	0	3 (1.0)	0	9 (6.1)	6 (4.0)	19 (3.5)	6 (1.7)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.9)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	10 (6.8)	6 (4.0)	19 (3.5)	7 (2.0)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	5 (1.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	2 (1.3)	12 (2.2)	3 (0.9)
- 肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	4 (2.7)	10 (6.7)	5 (0.9)	11 (3.2)
- 低カリウム血症	9 (8.9)	7 (14.3)	5 (1.7)	4 (2.7)	16 (10.8)	23 (15.3)	30 (5.5)	34 (9.8)
- 低マグネシウム血症	6 (5.9)	4 (8.2)	0	0	8 (5.4)	1 (0.7)	14 (2.6)	5 (1.4)
- 高カリウム血症	5 (5.0)	6 (12.2)	1 (0.3)	0	4 (2.7)	1 (0.7)	10 (1.8)	7 (2.0)
- 低ナトリウム血症	4 (4.0)	0	0	0	4 (2.7)	10 (6.7)	8 (1.5)	10 (2.9)
- 低血糖	4 (4.0)	2 (4.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	6 (4.1)	3 (2.0)	11 (2.0)	6 (1.7)
- 頭痛	3 (3.0)	0	7 (2.3)	8 (5.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	13 (2.4)	9 (2.6)
- 不眠症	2 (2.0)	3 (6.1)	4 (1.3)	3 (2.0)	5 (3.4)	3 (2.0)	11 (2.0)	9 (2.6)
- 急性腎障害	7 (6.9)	5 (10.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	8 (1.5)	9 (2.6)
- 胸水	8 (7.9)	1 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.7)	10 (6.8)	6 (4.0)	21 (3.8)	8 (2.3)
- 咳嗽	3 (3.0)	1 (2.0)	7 (2.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	11 (2.0)	2 (0.6)
- 呼吸困難	7 (6.9)	2 (4.1)	3 (1.0)	0	1 (0.7)	0	11 (2.0)	2 (0.6)
- 褥瘡性潰瘍	10 (9.9)	4 (8.2)	0	0	4 (2.7)	10 (6.7)	14 (2.6)	14 (4.0)

- Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 高血圧	3 (3.0)	2 (4.1)	13 (4.3)	8 (5.4)	5 (3.4)	7 (4.7)	21 (3.8)	17 (4.9)
- 低血圧	8 (7.9)	3 (6.1)	1 (0.3)	0	2 (1.4)	10 (6.7)	11 (2.0)	13 (3.7)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.2.1.1.1.5 臨床薬理試験

臨床薬理試験 8 試験において，セフィデロコルの忍容性はおおむね良好であった．治験薬投与後の有害事象の発現率は比較的低く，ほとんどが軽度であり，ほぼ全てが無処置で回復した．有害事象の発現率及び種類について，用量依存的な傾向は認められなかった．

R2111 試験のパート 1 (単回投与) において，各 6 例からなる 5 群の被験者がセフィデロコル 100 mg，250 mg，500 mg，1 g，又は 2 g の投与を受け，さらに 10 例がプラセボの投与を受けた．全てのセフィデロコル群を併せて 30 例中 6 例 (20.0%) の被験者で合計 10 件の有害事象が報告され，プラセボ群 10 例中 4 例 (40.0%) で 5 件の有害事象が報告された．治験薬投与後の有害事象が報告された被験者は，セフィデロコル 250 mg 群 0 例，100 mg 群及び 500 mg 群で各 1 例，1 g 群及び 2 g 群で各 2 例であった．

R2111 試験のパート 2 (反復投与) の開始時点で，セフィデロコル製造工程において，被験薬に [redacted]%のヨウ素が混入していることが判明した．最初の反復投与群 [G 群 (1 g q8h)] では 8 例中 5 例において軽度の発疹が認められた．発疹は，ヨウ素とセファロスポリン系抗生物質の両者の副作用であることが知られていることから，観察された発疹の発現率にヨウ素が関与しているか否かを確認するため，治験実施計画書を変更して反復投与群 [G-2nd 群] を追加し，ヨウ素非混入製剤 1 g を 8 時間ごとに投与した．このヨウ素非混入製剤群の 8 例では，発疹は報告されなかったことから，発疹の発現にヨウ素混入が関与していたことが示唆された．2 g q8h 群 (ヨウ素非混入製剤) では 8 例中 2 例において発疹が報告され，プラセボ群の 6 例では発疹の報告はなかった．ヨウ素混入セフィデロコル群において，3 例で血中 TSH 増加が，1 例で血中 TSH 減少が報告された．これらの有害事象は，他の群では報告されなかった (2.7.6.1.2.3 項参照)．

R2112 試験では，20 例中 14 例 (70.0%) で 27 件の有害事象が報告された．2 件の軽度な嘔吐を除いて，全ての有害事象は気管支肺胞洗浄手順によるものと判断された (2.7.6.2.2.3 項参照)．

R2113 試験において，38 例中 12 例 (31.6%) で 22 件の有害事象が報告された (R2113 試験 CSR 12.2 項参照)．有害事象の報告は，コホート 1 (腎機能正常) の 1 例 (12.5%) で 1 件，コホート 2 (軽度腎機能障害) の 2 例 (25.0%) で 2 件，コホート 3 (中等度腎機能障害) の 4 例 (50.0%) で 7 件，コホート 4 (高度腎機能障害) の 2 例 (33.3%) で 3 件，コホート 5 (1 期；血液透析 1 時間後にセフィデロコル投与) の 3 例 (37.5%) で 9 件，コホート 5 (2 期；血液透析前にセフィデロコル投与) の 1 例 (12.5%) で 2 件であった．有害事象の発現率と腎機能障害の重症度との間に相関性はみられなかった．有害事象が高頻度で認められた器官別大分類は，皮膚および皮下組織障害 (5 例，13.2%)，次いで胃腸障害 (3 例，7.9%) であった．皮膚および皮下組織障害の器官別大分類において認められた有害事象は，接触性皮膚炎 (3 例)，斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹 (各 1 例) であり，胃腸障害の器官別大分類において認められた有害事象は，悪心 (2 例) 及び便秘 (1 例) であった．他の全ての有害事象は，1 例のみで報告された (2.7.6.5.2.3 項参照)．

R2114 試験において報告された有害事象は 1 件のみであった．これは軽度の鼻出血であり，治験薬投与と関連なしと判断された (2.7.6.3.2.3 項参照)．

R2115 試験では，パート 1 (フロセミドとセフィデロコルの併用) 又はパート 2 (メトホルミンとセフィデロコルの併用) において有害事象の報告はなかった (R2115 試験 CSR 12.2 項参照)．パート 3 (ロスバスタチンとセフィデロコルの併用) では，13 例中 3 例 (23.1%) において 5 件

の有害事象が報告された．3 例における 4 件の有害事象は，ロスバスタチンとセフィデロコルの併用中に報告されたものであり，それらは静脈炎 (2 例)，悪心 (1 例)，及び浮動性めまい (1 例) であった．ロスバスタチン単独投与中に報告された有害事象は頭痛 (1 例) のみであった (2.7.6.6.2.3 項参照)．R2116 試験のパート 1 (セフィデロコル 3 g 又は 4 g 及びプラセボ単回投与) において，16 例中 4 例 (25.0%) で 4 件の有害事象が報告された．これらの有害事象は，セフィデロコル 3 g の投与を受けた 2 例 (頭痛及び血管穿刺部位疼痛) 並びにプラセボの投与を受けた 2 例 (注入部位知覚低下及び血管穿刺部位疼痛) で報告された．本治験のパート 2 (セフィデロコル 2 g 及び 4 g，モキシフロキサシン 400 mg，並びにプラセボの単回投与) において，48 例中 19 例 (39.6%)で 45 件の有害事象が報告された．有害事象が報告された被験者は，セフィデロコル 2 g 投与期に 23.3% (10/43 例)，セフィデロコル 4 g 投与期に 25.0% (11/44 例)，プラセボ投与期に 12.8% (6/47 例)，モキシフロキサシン 400 mg 投与期に 7.1% (3/42 例) であった．2 例以上報告された有害事象は，頭痛 (セフィデロコル 2 g 投与期に 3 例，セフィデロコル 4 g 投与期に 2 例，モキシフロキサシン投与期に 1 例)，浮動性めまい (プラセボ投与期に 2 例，セフィデロコル 2 g，セフィデロコル 4 g，及びモキシフロキサシン投与期に各 1 例)，血管穿刺部位疼痛 (セフィデロコル 2 g 投与期に 4 例，プラセボ投与期に 1 例)，注入部位疼痛 (セフィデロコル 4 g 投与期に 2 例)，及び下痢 (セフィデロコル 4 g 投与期に 2 例) であった (2.7.6.7.2.3 項参照)．

R2117 試験では，全 7 例 (100%) に少なくとも 1 件の有害事象が発現した．2 例以上で報告された有害事象は，貧血及び低リン血症各 2 例 (28.6%) であった (2.7.6.4.2.3 項参照)．

R2118 試験では，14 例中 11 例 (78.6%) において 58 件の有害事象が報告された．そのうちミダゾラム単独投与時には 3 例 (21.4%，3 件)，セフィデロコル単独投与時には 10 例 (71.4%，45 件)，ミダゾラムとセフィデロコルの併用投与時には 4 例 (36.4%，5 件) 認められた．2 例以上で認められた有害事象は，注入部位血管外漏出 (7 例，50.0%)，注入部位疼痛及び注入部位静脈炎 (各 4 例，28.6%)，腹痛，下痢，悪心，カテーテル留置部位疼痛，頭痛及び傾眠 (各 2 例，14.3%) であった (2.7.6.11.2.3 項参照)．

2.7.4.2.1.1.2 重症度別の治験薬投与後の有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験全体において，重症度別の有害事象の発現率を投与群ごとに表 2.7.4-13 に要約する．全体での有害事象の発現率は，軽度が 21.3% (32/150 例)，中等度が 28.0% (42/150 例)，高度が 43.3% (65/150 例) であった．

高度の有害事象を表 2.7.4-14 に示す. 高度の有害事象は, セフィデロコル群では 42.6% (43/101 例)，BAT 群では 44.9% (22/49 例) に認められた．高度の有害事象で最も多く認められた器官別大分類は，感染症および寄生虫症 [セフィデロコル群 24.8% (25/101 例)，BAT 群 20.4% (10/49 例)] であった．

いずれかの投与群の被験者の 5%以上で認められた高度の有害事象は，敗血症性ショック [セフィデロコル群 12.9% (13/101 例)，BAT 群 12.2% (6/49 例)] 及び肺炎 [セフィデロコル群 5.9% (6/101 例)，BAT 群 0% (0/49 例)] であった．その他に，セフィデロコル群の 3 例以上で報告された高度の有害事象は，心停止，発熱，敗血症，AST 増加，代謝性アシドーシス，急性腎不全，

呼吸不全，低血圧であったが，AST 増加の 1 例を除き，治験薬との関連なしと判断された (2.7.6.8.2.4 項参照).

表 2.7.4-13 重症度別に示した治験薬投与後の有害事象の発現率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

Maximum Severity	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with adverse events	92 (91.1)	47 (95.9)	139 (92.7)
Mild	23 (22.8)	9 (18.4)	32 (21.3)
Moderate	26 (25.7)	16 (32.7)	42 (28.0)
Severe	43 (42.6)	22 (44.9)	65 (43.3)

BAT = best available therapy; SOC = system organ class.

Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent. Subjects experiencing more than 1 adverse event within each Preferred Term and SOC category were only counted once, and the most severe adverse events were counted.

出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.3.1.4

表 2.7.4-14 治験薬投与後の高度の有害事象：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with severe adverse events	43 (42.6)	22 (44.9)	65 (43.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
後腹膜リンパ節腫脹	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心臓障害	8 (7.9)	4 (8.2)	12 (8.0)
徐脈	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心筋梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
無脈性電気活動	0	1 (2.0)	1 (0.7)
上室性頻脈	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸障害	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
腹痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸管虚血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
下部消化管出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
悪心	0	1 (2.0)	1 (0.7)
膵炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
小腸閉塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.0)
無力症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
全身健康状態低下	0	1 (2.0)	1 (0.7)
全身性浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.7)
多臓器不全	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
発熱	3 (3.0)	0	3 (2.0)
突然死	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	3 (3.0)	0	3 (2.0)
慢性肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝硬変	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	25 (24.8)	10 (20.4)	35 (23.3)
菌血症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
医療機器関連感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
蓄膿	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
心内膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
エンテロバクター性敗血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸球菌感染	2 (2.0)	0	2 (1.3)
髄膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
壊死性筋膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
骨髄炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺炎	6 (5.9)	0	6 (4.0)
細菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
敗血症	3 (3.0)	0	3 (2.0)
敗血症性ショック	13 (12.9)	6 (12.2)	19 (12.7)
ブドウ球菌感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
全身性カンジダ	1 (1.0)	0	1 (0.7)
臨床検査	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.0)	0	4 (2.7)
血中ビリルビン増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血中クレアチン増加	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肝機能検査異常	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝性アシドーシス	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
四肢痛	0	1 (2.0)	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.0)	0	2 (1.3)
膀胱新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
神経学的代償不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
四肢麻痺	0	1 (2.0)	1 (0.7)
てんかん重積状態	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	6 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.0)
急性腎不全	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
無尿	1 (1.0)	0	1 (0.7)
乏尿	2 (2.0)	0	2 (1.3)
腎尿細管性アシドーシス	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.7)
急性呼吸不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胸水	1 (1.0)	0	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	2 (2.0)	0	2 (1.3)
肺空洞形成	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺高血圧症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸性アシドーシス	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸不全	3 (3.0)	0	3 (2.0)
血管障害	5 (5.0)	1 (2.0)	6 (4.0)
高血圧クリーゼ	1 (1.0)	0	1 (0.7)
低血圧	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
末梢動脈血栓症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ショック	1 (1.0)	0	1 (0.7)

BAT = best available therapy; SOC = system organ class.

Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent. Subjects experiencing more than 1 adverse event within each Preferred Term and SOC category were only counted once, and the most severe adverse events were counted.

出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.3.1.4

2.7.4.2.1.1.2.2 APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験全体において，重症度別の有害事象の発現率を投与群ごとに表 2.7.4-15 に要約する．全体での有害事象の発現率は，軽度が 25.2% (113/448 例)，中等度が 16.5% (74/448 例)，高度が 2.5% (11/448 例) であった．

いずれかの投与群において，2 例以上報告された高度の有害事象はなかった．報告された高度の有害事象は，セフィデロコル群では，貧血，心肺停止，胃腸出血，メレナ，肺炎，ALT 増加，AST 増加，痛風，呼吸困難，及び胸水であり，IPM/CS 群では，先天性尿管異常，下部消化管出血，膿瘍，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，前立腺膿瘍，消化管損傷，及び水腎症で，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された (2.7.6.9.2.4 項参照).

表 2.7.4-15 重症度別に示した治験薬投与後の有害事象の発現率：APEKS-cUTI 試験 (安全性解析対象集団)

Maximum Severity	Cefiderocol (N = 300) n (%)	Imipenem/ Cilastatin (N = 148) n (%)	Total (N = 448) n (%)
Subjects with TEAEs	122 (40.7)	76 (51.4)	198 (44.2)
Mild	77 (25.7)	36 (24.3)	113 (25.2)
Moderate	39 (13.0)	35 (23.6)	74 (16.5)
Severe	6 (2.0)	5 (3.4)	11 (2.5)

AE = adverse event; TEAEs = treatment-emergent adverse events.

Percentage is calculated using number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs are treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study'. Subjects experiencing more than 1 adverse event are only counted once to the most severe events. Adverse events with missing severity are counted as severe.

出典: APEKS-cUTI試験CSR_Table 12-4

2.7.4.2.1.1.2.3 APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験全体において，重症度別の有害事象の発現率を投与群ごとに表 2.7.4-16 に要約する．全体での有害事象の発現率は，軽度が 23.5% (70/298 例)，中等度が 29.5% (88/298 例)，高度が 33.9% (101/298 例) であった.

高度の有害事象を表 2.7.4-17 に示す. 高度の有害事象は, セフィデロコル群では 37.8% (56/148 例)，メロペネム群では 30.0% (45/150 例) に認められた．高度の有害事象のうちいずれかの投与群で発現率 10%超で認められた器官別大分類は，感染症および寄生虫症 [セフィデロコル群 12.2% (18/148 例)，メロペネム群 10.7% (16/150 例)，以下同順]，呼吸器，胸郭および縦隔障害

[12.2% (18/148 例), 9.3% (14/150 例)] 及び心臓障害 [10.1% (15/148 例), 10.0% (15/150 例)] であった.

いずれかの投与群の被験者の 5%以上で認められた高度の有害事象はなかった. いずれかの投与群で 5 例以上発現した高度の有害事象は, 心停止 [セフィデロコル群 4.7% (7/148 例), メロペネム群 3.3% (5/150 例), 以下同順], 肺炎 [4.7% (7/148 例), 2.0% (3/150 例)], 急性呼吸不全 [4.1% (6/148 例), 0.7% (1/150 例)] 及び脳浮腫 [0.7% (1/148 例), 3.3% (5/150 例)] であった. このうち, 全体で 7 例 (セフィデロコル群 2 例, メロペネム群 5 例) が治験薬との因果関係ありと判断されたが, 2 例以上発現した高度の副作用は AST 増加 (セフィデロコル群及びメロペネム群の各 1 例) のみであった (APEKS-NP 試験 CSR Listing 16.2.7.1).

表 2.7.4-16 重症度別に示した治験薬投与後の有害事象の発現率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

Maximum Severity	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Total (N = 298) n (%)
Subjects with AEs	130 (87.8)	129 (86.0)	259 (86.9)
Mild	33 (22.3)	37 (24.7)	70 (23.5)
Moderate	41 (27.7)	47 (31.3)	88 (29.5)
Severe	56 (37.8)	45 (30.0)	101 (33.9)

AEs = adverse events.
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events with missing severity were counted as severe.
出典: APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.3.1.3.1

表 2.7.4-17 治験薬投与後の高度の有害事象：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Total (N = 298) n (%)
Subjects with severe adverse events	56 (37.8)	45 (30.0)	101 (33.9)
血液およびリンパ系障害	4 (2.7)	6 (4.0)	10 (3.4)
貧血	2 (1.4)	0	2 (0.7)
凝血異常	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	1 (0.3)
出血性貧血	0	2 (1.3)	2 (0.7)
鉄欠乏性貧血	2 (1.4)	0	2 (0.7)
白血球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血小板減少症	0	2 (1.3)	2 (0.7)
心臓障害	15 (10.1)	15 (10.0)	30 (10.1)
急性心筋梗塞	2 (1.4)	0	2 (0.7)
徐脈	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心停止	7 (4.7)	5 (3.3)	12 (4.0)
心不全	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (1.7)
急性心不全	0	2 (1.3)	2 (0.7)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)	1 (0.3)
心肺停止	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
心原性ショック	0	1 (0.7)	1 (0.3)
心肺不全	0	1 (0.7)	1 (0.3)
心血管障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
心血管不全	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
左室機能不全	1 (0.7)	0	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Total (N = 298) n (%)
心筋梗塞	1 (0.7)	0	1 (0.3)
胃腸障害	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
急性腹症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.3)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.3)
胃出血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腸梗塞	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腸管虚血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7)	6 (4.0)	13 (4.4)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
全身健康状態低下	1 (0.7)	0	1 (0.3)
多臓器機能不全症候群	4 (2.7)	4 (2.7)	8 (2.7)
突然死	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肝細胞損傷	1 (0.7)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	18 (12.2)	16 (10.7)	34 (11.4)
アシネトバクター性菌血症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
細菌性敗血症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.7)	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.3)
感染性胸水	0	1 (0.7)	1 (0.3)
肺感染	1 (0.7)	0	1 (0.3)
髄膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
肺炎	7 (4.7)	3 (2.0)	10 (3.4)
細菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
壊死性肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
シュードモナス感染	0	1 (0.7)	1 (0.3)
敗血症	4 (2.7)	3 (2.0)	7 (2.3)
敗血症性脳症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
敗血症性ショック	4 (2.7)	1 (0.7)	5 (1.7)
脊髄感染	1 (0.7)	0	1 (0.3)
全身性カンジダ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
尿路感染	0	1 (0.7)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
処置後出血	0	1 (0.7)	1 (0.3)
脾破裂	0	1 (0.7)	1 (0.3)
くも膜下出血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
臨床検査	5 (3.4)	5 (3.3)	10 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (1.7)
肝機能検査値上昇	1 (0.7)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	2 (1.3)	4 (1.3)
低アルブミン血症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
血液量減少症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
乳酸アシドーシス	1 (0.7)	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0	1 (0.3)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.7)	0	1 (0.3)
神経系障害	10 (6.8)	11 (7.3)	21 (7.0)
自律神経失調	1 (0.7)	0	1 (0.3)
脳損傷	0	1 (0.7)	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Total (N = 298) n (%)
脳浮腫	1 (0.7)	5 (3.3)	6 (2.0)
脳虚血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
脳血管発作	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
昏睡	0	1 (0.7)	1 (0.3)
脳症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
低酸素性虚血性脳症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
頭蓋内圧上昇	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
ラクナ脳卒中	0	1 (0.7)	1 (0.3)
代謝性脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
ニューロミオパチー	1 (0.7)	0	1 (0.3)
てんかん重積状態	1 (0.7)	0	1 (0.3)
進行性脳卒中	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	3 (2.0)	3 (1.0)
急性腎障害	0	2 (1.3)	2 (0.7)
無尿	0	1 (0.7)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (12.2)	14 (9.3)	32 (10.7)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.7)	0	1 (0.3)
急性呼吸不全	6 (4.1)	1 (0.7)	7 (2.3)
気管支胸膜瘻	0	1 (0.7)	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.7)	1 (0.3)
胸水	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
誤嚥性肺炎	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
気胸	0	1 (0.7)	1 (0.3)
自然気胸	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肺動脈血栓症	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.0)
肺塞栓症	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
肺高血圧症	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肺水腫	3 (2.0)	0	3 (1.0)
呼吸窮迫	0	1 (0.7)	1 (0.3)
呼吸不全	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (1.3)	2 (0.7)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.3)
皮膚壊死	0	1 (0.7)	1 (0.3)
外科および内科処置	1 (0.7)	0	1 (0.3)
下肢切断	1 (0.7)	0	1 (0.3)
血管障害	1 (0.7)	6 (4.0)	7 (2.3)
大腿動脈塞栓症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血行動態不安定	0	1 (0.7)	1 (0.3)
低血圧	0	3 (2.0)	3 (1.0)
血液量減少性ショック	0	1 (0.7)	1 (0.3)
末梢血管障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
出血性ショック	0	1 (0.7)	1 (0.3)

AEs = adverse events.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Subjects experiencing more than 1 adverse event within each Preferred Term and System Organ Class are only counted once, and the most Severe AEs are counted. Adverse events with missing severity are counted as Severe.
出典: APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.3.1.3.1

2.7.4.2.1.1.2.4 臨床薬理試験

臨床薬理試験 8 試験において，報告された有害事象のほとんどは軽度であった.

R2111 試験では，パート 1 (単回投与) 及びパート 2 (反復投与) で報告された有害事象は 1 件の発熱を除き全て軽度であった. セフィデロコル 1 g 群において中等度の発熱が 1 件認められ，治験薬と関連ありと判断された (2.7.4.2.1.4.1.5 項参照).

R2112 試験では，1 件の気道感染を除き全ての有害事象は軽度であった．中等度の気道感染が 1 件認められ，治験薬と関連なしと判断された (2.7.6.2.2.3 項参照).

R2113 試験では，22 件中 6 件が中等度の有害事象で，それ以外は軽度であった (R2113 試験 CSR 12.2.2 項参照)．中等度の有害事象は，術後創合併症 (同一患者における 2 件の有害事象)，低血糖，痛風，蕁麻疹，及び便秘 (各 1 件) であった．蕁麻疹の 1 件のみ，治験薬と関連ありと判断され，当該被験者は治験の早期中止に至った (2.7.4.2.1.4.1.5 項参照).

R2114 試験では，軽度の有害事象が 1 件のみであった (2.7.6.3.2.3 項参照).

R2115 試験では，パート 1 又はパート 2 において有害事象は報告されず，パート 3 で報告された有害事象は全て軽度であった (2.7.6.6.2.3 項参照).

R2116 試験では, パート 1 及びパート 2 で報告された有害事象は全て軽度であった (2.7.6.7.2.3 項参照).

入院肺炎患者を対象とした R2117 試験では, 7 例全例に少なくとも 1 件の有害事象が発現し，いずれも軽度又は中等度であった．中等度の事象は，喘鳴，心房細動，急性腎障害，下痢がそれぞれ 1 件認められたが，いずれも治験薬との関連性なしと判断された (2.7.6.4.2.3 項参照).

R2118 試験では，1 件の中等度のトランスアミナーゼ上昇を除き，全ての有害事象は軽度であった．中等度のトランスアミナーゼ上昇はセフィデロコルと関連ありと判断された．当該被験者は治験の中止に至った (2.7.4.2.1.4.1.5 項参照).

2.7.4.2.1.1.3 副作用

2.7.4.2.1.1.3.1 CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験における副作用を表 2.7.4-18 に示す．副作用の発現率は，BAT 群と比較してセフィデロコル群で低かった [セフィデロコル群 14.9% (15/101 例)，BAT 群 22.4% (11/49 例)]. 各事象の副作用発現率は低く，いずれかの投与群で 3 例以上報告された副作用はセフィデロコル群の ALT 増加及び AST 増加 (各 3 例)，並びに BAT 群の急性腎不全 (4 例) のみであった．肝機能に関連した事象については，2.7.4.2.1.5.2.4 項で考察する．

表 2.7.4-18 治験薬投与後の副作用：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with treatment-related TEAEs	15 (14.9)	11 (22.4)	26 (17.3)
胃腸障害	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
腹水	1 (1.0)	0	1 (0.6)
下痢	2 (2.0)	0	2 (1.3)
上部消化管出血	1 (1.0)	0	1 (0.6)
嘔吐	0	1 (2.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0)	0	2 (1.3)
浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.6)
発熱	1 (1.0)	0	1 (0.6)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.6)
偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
敗血症	0	1 (2.0)	1 (0.6)
敗血症性ショック	0	1 (2.0)	1 (0.6)
臨床検査	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	3 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	3 (2.0)
血中クレアチン増加	0	1 (2.0)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0	1 (0.6)
血圧上昇	1 (1.0)	0	1 (0.6)
肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.6)
肝機能検査異常	2 (2.0)	0	2 (1.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
低カリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.6)
代謝性アシドーシス	0	1 (2.0)	1 (0.6)
神経系障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
味覚異常	1 (1.0)	0	1 (0.6)
てんかん重積状態	0	1 (2.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0	5 (10.2)	5 (5.5)
急性腎不全	0	4 (8.2)	4 (2.6)
腎障害	0	1 (2.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
胸水	1 (1.0)	0	1 (0.6)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	0	2 (1.3)
薬疹	1 (1.0)	0	1 (0.6)
発疹	1 (1.0)	0	1 (0.6)
血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.6)
高血圧	1 (1.0)	0	1 (0.6)

AEs = adverse events; BAT = best available therapy; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment- emergent adverse event.
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment emergent. Although a subject may have had 2 or more TEAEs, the subject was counted only once within a SOC category. The same subject could have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
One subject receive cefiderocol after completion of BAT; this subject is included under BAT in this table.
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.3.1.2.2

2.7.4.2.1.1.3.2 APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験における副作用を表 2.7.4-19 に示す．APEKS-cUTI 試験において，副作用全体の発現率は IPM/CS 群よりもセフィデロコル群で低かった [セフィデロコル群 9.0% (27/300 例)，IPM/CS 群 11.5% (17/148 例)，以下同順]．各事象の副作用発現率は低く，いずれかの投与

群で 3 例以上報告された副作用は，セフィデロコル群では，下痢 [1.3% (4/300 例)，2.0% (3/148 例)]，γ-GTP 増加 [1.3% (4/300 例)，0.7% (1/148 例)]，及び悪心 [1.0% (3/300 例)，0.7% (1/148 例)] で，IPM/CS 群ではクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 [0.3% (1/300 例)，2.7% (4/148 例)]，下痢 [1.3% (4/300 例)，2.0% (3/148 例)]，及び頭痛 [0% (0/300 例)，2.0% (3/148 例)] であった．特定の副作用に関して，注目すべき群間差は認められなかった．

表 2.7.4-19 治験薬投与後の副作用：APEKS-cUTI 試験 (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Cefiderocol (N = 300) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 148) n (%)	Total (N = 448) n (%)
Subjects with Drug-Related TEAEs	27 (9.0)	17 (11.5)	44 (9.8)
下痢	4 (1.3)	3 (2.0)	7 (1.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	1 (0.7)	5 (1.1)
悪心	3 (1.0)	1 (0.7)	4 (0.9)
注射部位疼痛	2 (0.7)	0	2 (0.4)
末梢性浮腫	2 (0.7)	0	2 (0.4)
カンジタ尿	2 (0.7)	0	2 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	4 (2.7)	5 (1.1)
味覚障害	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
嘔吐	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
上腹部痛	1 (0.3)	0	1 (0.2)
便秘	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口内炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)
熱感	1 (0.3)	0	1 (0.2)
注射部位紅斑	1 (0.3)	0	1 (0.2)
薬物過敏症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔カンジタ	1 (0.3)	0	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.3)	0	1 (0.2)
紅斑	1 (0.3)	0	1 (0.2)
そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.2)
頭痛	0	3 (2.0)	3 (0.7)
頻脈	0	1 (0.7)	1 (0.2)
口唇浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.2)
肝機能異常	0	1 (0.7)	1 (0.2)
真菌感染	0	1 (0.7)	1 (0.2)
膣感染	0	1 (0.7)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.7)	1 (0.2)

AEs = adverse events; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs are treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study'. Although a subject may have had 2 or more TEAEs, the subject is counted only once within an SOC category. The same subject may contribute to 2 or more preferred terms in the same SOC category.
出典: APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.3.3.2

2.7.4.2.1.1.3.3 APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験における副作用を表 2.7.4-20 に示す．副作用全体の発現率は，セフィデロコル群 9.5% (14/148 例)，メロペネム群 11.3% (17/150) であった．各事象の副作用発現率は低く，いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は，下痢のみであった [セフィデロコル群 2.0% (3/148 例)，メロペネム群 3.3% (5/150 例)].

表 2.7.4-20 治験薬投与後の副作用：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with Treatment-related AEs	14 (9.5)	17 (11.3)	-1.9 (-8.8, 5.1)
臨床検査	4 (2.7)	4 (2.7)	0.0 (-3.6, 3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
肝酵素上昇	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
胃腸障害	3 (2.0)	5 (3.3)	-1.3 (-5.0, 2.4)
下痢	3 (2.0)	5 (3.3)	-1.3 (-5.0, 2.4)
感染症および寄生虫症	3 (2.0)	6 (4.0)	-2.0 (-5.8, 1.9)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.7)	2 (1.3)	-0.7 (-2.9, 1.6)
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
敗血症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
カンジダ感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
シュードモナス感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
全身性カンジダ	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
真菌性尿路感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
神経系障害	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
頭痛	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
錯感覚	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
急性呼吸不全	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
喘息	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
胸水	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
手掌紅斑	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
発疹	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
そう痒症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
肝胆道系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
肝不全	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
肝細胞損傷	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
耳不快感	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
精神障害	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
錯乱状態	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
高熱	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血小板減少症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)

AEs = adverse events; SOC = system organ class.
Table ordered by decreasing frequency by SOC in the cefiderocol group.
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study drug and up to End of Study visit were included. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within an SOC category. The same subject could have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.
出典: APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.3.1.2.2

2.7.4.2.1.1.3.4 3 試験のまとめ

各試験における副作用を表 2.7.4-21 に示す．3 試験全体では，副作用発現率はセフィデロコル群 10.2% (56/549 例)，対照薬群 13.0% (45/347 例) でセフィデロコル群と対照薬群で同程度であった．併合したいずれかの投与群で 2%を超える被験者で報告された副作用は，下痢のみであった [セフィデロコル群 1.6% (9/549 例) 及び対照薬群 2.3% (8/347 例)]．セフィデロコル群において 2 例以上の被験者で報告されたその他の副作用は，ALT 増加及び γ-GTP 増加 (各 6 例)，AST 増加 (5 例)，悪心 (3 例)，末梢性浮腫，注入部位疼痛，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，口腔カンジタ症，カンジダ尿，トランスアミナーゼ上昇，肝機能検査値上昇，味覚異常，胸水，及び発疹 (各 2 例) であった．

副作用の種類は，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験でおおむね同様であり，特定の副作用の発現率に関して，注目すべき群間差は認められなかった．

また，日本人被験者における治験薬投与後の全ての副作用を付録表 2.7.4.8-5 に示す．併合したいずれかの投与群で 2 例以上の日本人被験者で報告された副作用はなかった．

表 2.7.4-21 治験薬投与後の副作用 (安全性解析対象集団)

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

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 肝細胞損傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (1.3)	6 (4.1)	3 (2.0)	6 (4.0)	9 (1.6)	14 (4.0)
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)	4 (2.7)	0	0	2 (0.4)	4 (1.2)
- 口腔カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- カンジダ尿	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 敗血症	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 真菌感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 敗血症性ショック	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 全身性カンジダ	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 膣感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 真菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- シュードモナス感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- カンジダ感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
臨床検査	8 (7.9)	2 (4.1)	5 (1.7)	2 (1.4)	4 (2.7)	4 (2.7)	17 (3.1)	8 (2.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (1.1)	1 (0.3)
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	6 (1.1)	1 (0.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.3)
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 肝機能検査値上昇	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 血圧上昇	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.9)
- 血中クレアチン増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 低カリウム血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 代謝性アシドーシス	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 筋肉痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	4 (2.7)	3 (2.0)	0	5 (0.9)	5 (1.4)
- 味覚異常	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 浮動性めまい	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 頭痛	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	3 (0.9)
- 錯感覚	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
精神障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	0	5 (10.2)	0	0	0	0	0	5 (1.4)
- 腎障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 急性腎障害	0	4 (8.2)	0	0	0	0	0	4 (1.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 胸水	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 喘息	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 呼吸停止	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	7 (1.3)	1 (0.3)
- 発疹	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 薬疹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 手掌紅斑	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- そう痒症	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
血管障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 高血圧	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

BAT = best available therapy.

Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.2.1.1.3.5 臨床薬理試験

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

R2111 試験のパート 1 (単回投与) において，セフィデロコル群全体で 30 例中 6 例 (20.0%) の被験者で合計 9 件の副作用が報告され，プラセボ群では 10 例中 3 例 (30.0%) で 4 件の副作用が報告された．セフィデロコル群で副作用として報告された事象は，下痢及び発疹各 2 件，腹痛，尿中白血球陽性，尿中血陽性，尿中赤血球陽性，及び白血球数増加各 1 件であった．R2111 試験のパート 2 (反復投与) の開始時点で，セフィデロコル製造工程において，被験薬に [redacted]% のヨウ素が混入していることが判明した．セフィデロコル群全体で，以下の有害事象が，治験薬と関連ありと判断された：発疹 8 件 (ヨウ素混入製剤群で 5 件)，ALT 増加 5 件 (ヨウ素混入製剤群で 1 件)，発熱 (ヨウ素混入製剤群で 2 件) 及び AST 増加 (ヨウ素混入製剤群で 1 件) 各 4 件，血中 TSH 増加 3 件 (全てヨウ素混入製剤群) 及び下痢 3 件，白血球数増加及び頭痛各 2 件 (うち頭痛の 1 件がヨウ素混入製剤群)，腹痛，口腔咽頭痛，血中 CPK 増加，血中尿素増加 (全てヨウ素混入製剤群)，尿中白血球陽性，血中 TSH 減少 (全てヨウ素混入製剤群)，及び尿中血陽性 (全てヨウ素混入製剤群) 各 1 件 (2.7.6.1.2.3 項参照)．

R2112 試験では，報告された 27 件の有害事象のうち，副作用と判断されたのは 1 件のみであった．これは軽度の嘔吐であり，セフィデロコル投与直後に発現した (2.7.6.2.2.3 項参照)．

R2113 試験では，報告された 22 件の有害事象のうち 5 件が副作用と判断された．これらの副作用は，コホート 3 (中等度腎機能障害) の被験者における悪心，斑状丘疹状皮疹，及び蕁麻疹，コホート 1 (腎機能正常) の被験者における筋肉痛，コホート 5 (1 期；血液透析 1 時間後にセフィデロコル投与) の被験者における多尿各 1 件であった (2.7.6.5.2.3 項参照)．

R2114 試験では有害事象が 1 件認められたが，治験薬投与と関連なしと判断された (2.7.6.3.2.3 項参照)．

R2115 試験では，治験責任 (分担) 医師により副作用と判断された有害事象は悪心及び浮動性めまい各 1 件のみであり，これらはパート 3 (ロスバスタチンとセフィデロコルの併用) において同一の被験者で報告された (2.7.6.6.2.3 項参照)．

R2116 試験のパート 1 において，セフィデロコル 3 g を投与後に報告された 1 件の有害事象 (頭痛) が治験責任 (分担) 医師により副作用と判断された (2.7.6.7.2.3 項参照)．R2116 試験のパート 2 で報告された 45 件 (19/48 例，39.6%) の有害事象のうち，28 件 (13/48 例，27.1%) が治験責任 (分担) 医師により副作用と判断された．それらの副作用は，セフィデロコル 2 g 投与後に発現した 8 件 (6/43 例，14.0%)，セフィデロコル 4 g 投与後に発現した 12 件 (9/44 例，20.5%)，モキシフロキサシン 400 mg 投与後に発現した 4 件 (2/42 例，4.8%)，及びプラセボ投与後に発現した 4 件 (3/47 例，6.4%)であった (R2116 試験 CSR 12.2.1 項参照)．いずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用は，頭痛 (セフィデロコル 2 g 群で 3/43 例)，下痢 (セフィデロコル 4 g 群で 2/48 例)，浮動性めまい (プラセボ群で 2/47 例) あった (2.7.6.7.2.3 項参照)．

R2117 試験では，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はなかった (2.7.6.4.2.3 項参照)．

R2118 試験では，報告された 58 件の有害事象のうち，12 件 (4/14 例，28.6%) が治験責任 (分

担) 医師によりセフィデロコルの副作用と判断され，3 件 (2/14 例，14.3%) がミダゾラムの副作用と判断された．セフィデロコルの副作用 12 件 (4/14 例，28.6%) のうち，セフィデロコル単独投与時には 10 件 (3/14 例, 21.4%), セフィデロコルとミダゾラムの併用投与時には 2 件 (2/11 例，18.2%) 認められた．ミダゾラムの副作用 3 件 (2/14 例，14.3%) のうち，ミダゾラム単独投与時には 2 件 (2/14 例，14.3%)，セフィデロコルとミダゾラムの併用投与時には 1 件 (1/11 例，9.1%) 認められた．セフィデロコルの副作用として 2 例以上に発現した副作用は，腹痛 (2 件 [2/14 例，14.3%]) のみであった．ミダゾラムの副作用として 2 例以上に認められた事象は，傾眠 (2 件 [2/14 例，14.3%]) のみであった (2.7.6.11.2.3 項参照).

2.7.4.2.1.2 死亡

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4-37 に示す．臨床薬理試験 8 試験では，死亡例の報告はなかった．

2.7.4.2.1.2.1 CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験における死亡に至った有害事象を表 2.7.4-22 に示す．死亡例の一覧を付録表 2.7.4.8-6 に示す．CREDIBLE-CR 試験のカルバペネム耐性微生物学的 Intent-to-treat (CR Micro-ITT) 集団における全死因死亡率の解析については，2.7.3.2.1.9 項で考察する．詳細は CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.3 項に示す.

全体で 28.7% (43/150 例) が死亡に至り，その内訳はセフィデロコル群で 33.7% (34/101 例), BAT 群で 18.4% (9/49 例) であった．器官別大分類別では，「感染症および寄生虫症」が最も多かった [セフィデロコル群 20.8% (21/101 例)，BAT 群 6.1% (3/49 例)]．全ての死亡に至った有害事象は，治験責任 (分担) 医師により重篤と判断されたが，治験手順及び併用薬との因果関係がありと判断された事象はなかった．また，セフィデロコル群では治験責任 (分担) 医師及び治験依頼者により治験薬との関連ありと判断された死亡例はなかったが, BAT 群の 1 例 (被験者 ID: [redacted]) は治験薬 (コリスチン及びホスホマイシン) との関連ありと判断された．本被験者は重篤な有害事象 (急性腎不全，代謝性アシドーシス，及び呼吸停止) のため死亡した．

表 2.7.4-22 死亡に至った有害事象：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with AEs leading to death	34 (33.7)	9 (18.4)	43 (28.7)
心臓障害	6 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.0)
徐脈	0	1 (2.0)	1 (0.7)
心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心筋梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.0)	3 (6.1)	6 (4.0)
全身健康状態低下	0	1 (2.0)	1 (0.7)
多臓器不全	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
突然死	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (2.0)	0	2 (1.3)
慢性肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	21 (20.8)	3 (6.1)	24 (16.0)
菌血症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
医療機器関連感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肺炎	5 (5.0)	0	5 (3.3)
細菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
敗血症	3 (3.0)	0	3 (2.0)
敗血症性ショック	11 (10.9)	3 (6.1)	14 (9.3)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝性アシドーシス	0	1 (2.0)	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
急性腎不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
無尿	1 (1.0)	0	1 (0.7)
乏尿	2 (2.0)	0	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
急性呼吸不全	0	1 (2.0)	1 (0.7)
閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸不全	2 (2.0)	0	2 (1.3)
血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
低血圧	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ショック	1 (1.0)	0	1 (0.7)

AE = adverse event; BAT = best available therapy.
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class category. The same subject may have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same System Organ Class category.
a After BAT failure, Subject [redacted] was provided compassionate use cefiderocol. This subject was included in the BAT group in this table.
Adverse events are coded using MedDRA Version 18.1.
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-9

Day 14，Day 28，EOS，及び Day 49 の各時点における全死因死亡率を表 2.7.4-23 に示す．この表には，EOS 来院 (早期中止例を除き，治療終了から 28 日後に実施) までに死亡に至った重篤な有害事象が発現し，EOS 来院後に死亡した場合は，EOS 来院時の全死因死亡率には含めていない．全被験者 (感染部位の合計) の全死因死亡率は，Day 14 ではセフィデロコル群 18.8% (19/101 例)，BAT 群 12.2% (6/49 例)，Day 28 ではセフィデロコル群 24.8% (25/101 例)，BAT 群 18.4% (9/49 例)，EOS 来院時ではセフィデロコル群 29.7% (30/101 例)，BAT 群 18.4% (9/49 例) であり，いずれの時点でもセフィデロコル群の全死因死亡率は BAT 群より高かった．治験薬の投与期間は 7～14 日間 (最長 21 日間まで延長可．cUTI 被験者の場合，被験者にとって最善であると治験責任医師が判断した場合は，最短 5 日間の投与可) で被験者により異なることから，EOS (EOS 来院は治療終了から 28 日後に実施) は被験者ごとに観察期間が異なる．そのため，固定された時点として Day 49 時点での全死因死亡率も評価した．Day 49 時点での全被験者 (感染部位全体) の全死因死亡率は，セフィデロコル群 33.7% (34/101 例)，BAT 群 20.4% (10/49 例)

であった.

表 2.7.4-23 全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

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_Table 12-12，Table 14.2.4.1.3，Add Table 14.2.4.1.8

Day 14，Day 28，EOS，及び Day 49 の各時点における感染部位別の全死因死亡率は，以下の通りであった．HAP/VAP/HCAP では，BAT 群に比べてセフィデロコル群で高かった [セフィデロコル群及び BAT 群において，それぞれ Day 14 : 24.4% (11/45 例) 及び 13.6% (3/22 例)，Day 28 : 31.1% (14/45 例) 及び 18.2% (4/22 例) ，EOS：42.2% (19/45 例) 及び 18.2% (4/22 例)，Day 49：42.2% (19/45 例) 及び 18.2% (4/22 例)]．BSI/sepsis では，BAT 群に比べてセフィデロコル群で高かった [セフィデロコル群及び BAT 群において，それぞれ Day 14：16.7% (5/30 例) 及び 5.9% (1/17 例)，Day 28：23.3% (7/30 例) 及び 17.6% (3/17 例)，EOS：30.0% (9/30 例) 及び 17.6% (3/17 例)，Day 49 : 36.7% (11/30 例) 及び 23.5% (4/17 例)]．cUTI では，セフィデロコル群に比べて BAT 群で高かった [セフィデロコル群及び BAT 群において，それぞれ Day 14：11.5% (3/26 例) 及び 20.0% (2/10 例)，Day 28 : 15.4% (4/26 例) 及び 20.0% (2/10 例)，EOS : 11.5% (3/26 例) 及び 20.0% (2/10 例)，Day 49：15.4% (4/26 例) 及び 20.0% (2/10 例)]．Day 49 のセフィデロコル群の死亡例

34 例中 19 例が HAP/VAP/HCAP であることから，試験全体の群間における死亡率の差は，主に HAP/VAP/HCAP における死亡率の群間差によるものと考えられた．BSI/sepsis においても死亡率の差がみられた．

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

治験責任 (分担) 医師及び DSMB の検討に加えて，外部の独立盲検下判定委員会 (Blinded Adjudication Committee) による死亡例の検討もなされた．本治験が非盲検試験であったため，投与群を盲検化して死亡 43 例全てを評価し，死亡例を分類することによって死因の解析を行った．判定委員会の委員 3 名は，投与群などについて盲検化された情報に基づいて各被験者のデータを検討し，カテゴリー1 「本治験の対象疾患であるグラム陰性菌感染症と関連しない死亡」，あるいはカテゴリー2「本治験の対象疾患であるグラム陰性菌感染症に直接関連した死亡」のいずれであるかを判定した．投票で 3 名の評価が分かれた場合は議論して再投票し，最終的な結論は多数決で決定した．死亡がカテゴリー2 によるものであった場合は，抗生物質の有効性の欠如によるものかどうかを確認した．カテゴリー1「本治験の対象疾患であるグラム陰性菌感染症と関連しない死亡」とされた症例はセフィデロコル群 47.1% (16/34 例)，BAT 群 44.4% (4/9 例)，カテゴリー2「本治験の対象疾患であるグラム陰性菌感染症に直接関連した死亡」とされた症例はセフィデロコル群 52.9% (18/34 例)，BAT 群 55.6% (5/9 例) であった．すなわち，カテゴリー1 とカテゴリー2 の死亡について，セフィデロコル群と BAT 群の死亡率の差はそれぞれ同程度であった．以上の評価より，いずれの群でも，約半数は原疾患と関連しない死亡 (合併症によるもの) であることが示唆された．この評価に加えて，独立盲検下判定委員会は本治験で報告された 43 例の死亡を全て個々に評価し，治験薬と関連のある有害事象による死亡はないと結論付けた．

これら以外に，治験依頼者は死亡率の差の原因を探索するため，細菌感染症の予後に影響を与え得る様々な背景因子を説明変数に含めたロジスティック回帰分析を実施した．その結果を表 2.7.4-24 に示す．この結果によっても，オッズ比の 95%信頼区間の下限が 1 を超えるものがあるものの，両投与群間でみられた全死因死亡率の差の原因を説明する単一要因は特定されなかった．

表 2.7.4-24 Day 49 におけるロジスティック回帰分析：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

Covariate	Category	Cefiderocol (N = 101) n/N' (%)	BAT (N = 49) n/N' (%)	OR for Treatment in the Subgroup [95% CI]	Adjusted Odds Ratio for Treatment [95% CI]
Age	≥ 65	24/64 (37.5)	7/22 (31.8)	1.29 [0.46, 3.60]	1.76 [0.77, 4.02]
	< 65	10/37 (27.0)	3/27 (11.1)	2.96 [0.73, 12.04]	
	≥ 75	13/29 (44.8)	4/14 (28.6)	2.03 [0.52, 8.00]	2.00 [0.89, 4.53]
	< 75	21/72 (29.2)	6/35 (17.1)	1.99 [0.72, 5.49]	
Clinical diagnosis	HAP/VAP/HCAP	19/45 (42.2)	4/22 (18.2)	3.29 [0.96, 11.30]	2.10 [0.93, 4.77]
	BSI/Sepsis	11/30 (36.7)	4/17 (23.5)	1.88 [0.49, 7.22]	
	cUTI	4/26 (15.4)	2/10 (20.0)	0.73 [0.11, 4.77]	
Weight	≥ 40	32/96 (33.3)	10/48 (20.8)	1.90 [0.84, 4.30]	1.97 [0.88, 4.44]
	< 40	2/5 (40.0)	0/1 (0.0)	---	
APACHE II score group	≥ 16	21/46 (45.7)	5/22 (22.7)	2.86 [0.90, 9.05]	2.01 [0.89, 4.57]
	≤ 15	13/55 (23.6)	5/27 (18.5)	1.36 [0.43, 4.31]	
SOFA	≥ 10	8/16 (50.0)	4/6 (66.7)	0.50 [0.07, 3.55]	1.97 [0.86, 4.50]
	≤ 9	26/84 (31.0)	6/43 (14.0)	2.76 [1.04, 7.36]	
Severity	Severe	19/55 (34.5)	7/23 (30.4)	1.21 [0.42, 3.44]	1.91 [0.85, 4.31]
	Moderate	14/41 (34.1)	3/22 (13.6)	3.28 [0.83, 13.03]	
	Mild	1/5 (20.0)	0/4 (0.0)	---	
Length of infection before randomization	≥ 100	10/29 (34.5)	5/22 (22.7)	1.79 [0.51, 6.29]	2.02 [0.89, 4.57]
	< 100	24/72 (33.3)	5/27 (18.5)	2.20 [0.74, 6.53]	
Region	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	---	2.07 [0.90, 4.74]
	South America	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	---	
	Europe	19/57 (33.3)	7/28 (25.0)	1.50 [0.54, 4.15]	
	Asia-Pacific	14/29 (48.3)	3/14 (21.4)	3.42 [0.79, 14.88]	
Race	White	18/63 (28.6)	7/32 (21.9)	1.43 [0.53, 3.89]	2.04 [0.90, 4.62]
	Asian	14/29 (48.3)	3/14 (21.4)	3.42 [0.79, 14.88]	
	Other	2/9 (22.2)	0/3 (0.0)	---	
CCI	≥ 6	24/49 (49.0)	8/25 (32.0)	2.04 [0.74, 5.60]	2.20 [0.94, 5.12]
	≤ 5	10/52 (19.2)	2/24 (8.3)	2.62 [0.53, 13.02]	
Length of hospitalization before randomization	≥ 31	10/21 (47.6)	4/15 (26.7)	2.50 [0.60, 10.44]	2.14 [0.94, 4.86]
	≥ 7 to 30	16/52 (30.8)	4/25 (16.0)	2.33 [0.69, 7.91]	
	< 7	8/28 (28.6)	2/9 (22.2)	1.40 [0.24, 8.24]	
Sex	Male	23/66 (34.8)	8/35 (22.9)	1.80 [0.71, 4.61]	2.01 [0.89, 4.53]
	Female	11/35 (31.4)	2/14 (14.3)	2.75 [0.52, 14.44]	
CrCL	≥ 50	16/58 (27.6)	6/34 (17.6)	1.78 [0.62, 5.10]	1.86 [0.82, 4.20]
	< 50	18/43 (41.9)	4/15 (26.7)	1.98 [0.54, 7.23]	
RRT	Yes	7/15 (46.7)	2/3 (66.7)	0.44 [0.03, 5.93]	1.83 [0.81, 4.14]
	No	27/86 (31.4)	8/46 (17.4)	2.17 [0.89, 5.28]	
Diabetes and chronic complications	Yes	0/2 (0.0)	1/3 (33.3)	---	1.95 [0.87, 4.40]
	No	34/99 (34.3)	9/46 (19.6)	2.15 [0.93, 4.97]	
Metastatic solid tumor	Yes	5/9 (55.6)	0/3 (0.0)	---	1.95 [0.87, 4.39]
	No	29/92 (31.5)	10/46 (21.7)	1.66 [0.72, 3.79]	
Peripheral vascular disease	Yes	7/11 (63.6)	0/5 (0.0)	---	1.98 [0.88, 4.47]
	No	27/90 (30.0)	10/44 (22.7)	1.46 [0.63, 3.36]	
Dementia	Yes	2/8 (25.0)	2/4 (50.0)	0.33 [0.03, 4.19]	1.98 [0.88, 4.45]
	No	32/93 (34.4)	8/45 (17.8)	2.43 [1.01, 5.82]	
Hemiplegia and paraplegia	Yes	3/7 (42.9)	0/3 (0.0)	---	1.98 [0.88, 4.44]
	No	31/94 (33.0)	10/46 (21.7)	1.77 [0.78, 4.03]	
Rheumatologic disease	Yes	3/5 (60.0)	0/1 (0.0)	---	1.93 [0.86, 4.35]
	No	31/96 (32.3)	10/48 (20.8)	1.81 [0.80, 4.10]	
Peptic ulcer disease	Yes	3/7 (42.9)	0/3 (0.0)	---	1.98 [0.88, 4.44]
	No	31/94 (33.0)	10/46 (21.7)	1.77 [0.78, 4.03]	
Renal disease	Yes	19/40 (47.5)	7/20 (35.0)	1.68 [0.55, 5.09]	2.10 [0.91, 4.85]
	No	15/61 (24.6)	3/29 (10.3)	2.83 [0.75, 10.68]	
Cerebrovascular disease	Yes	3/6 (50.0)	0/2 (0.0)	---	1.97 [0.88, 4.42]
	No	31/95 (32.6)	10/47 (21.3)	1.79 [0.79, 4.07]	
Shock	Yes	13/19 (68.4)	3/6 (50.0)	2.17 [0.33, 14.06]	1.85 [0.79, 4.32]

Covariate	Category	Cefiderocol (N = 101) n/N' (%)	BAT (N = 49) n/N' (%)	OR for Treatment in the Subgroup [95% CI]	Adjusted Odds Ratio for Treatment [95% CI]
	No	21/82 (25.6)	7/43 (16.3)	1.77 [0.69, 4.58]	
Moderate or severe liver disease	Yes	7/11 (63.6)	3/4 (75.0)	0.58 [0.04, 7.66]	1.96 [0.85, 4.54]
	No	27/90 (30.0)	7/45 (15.6)	2.33 [0.92, 5.86]	
Myocardial infarction	Yes	---	0/3 (0.0)	---	1.83 [0.81, 4.12]
	No	34/101 (33.7)	10/46 (21.7)	1.83 [0.81, 4.12]	
Cancer	Yes	12/24 (50.0)	2/13 (15.4)	5.50 [1.00, 30.28]	2.03 [0.90, 4.58]
	No	22/77 (28.6)	8/36 (22.2)	1.40 [0.55, 3.54]	
Surgery	Yes	5/17 (29.4)	0/9 (0.0)	---	1.97 [0.88, 4.45]
	No	29/84 (34.5)	10/40 (25.0)	1.58 [0.68, 3.68]	
Surgery or Trauma	Yes	6/25 (24.0)	0/10 (0.0)	---	2.08 [0.92, 4.71]
	No	28/76 (36.8)	10/39 (25.6)	1.69 [0.72, 3.98]	
Cardiac arrest	Yes	2/5 (40.0)	2/2 (100.0)	---	1.98 [0.88, 4.47]
	No	32/96 (33.3)	8/47 (17.0)	2.44 [1.02, 5.82]	
Dementia and Parkinson	Yes	3/13 (23.1)	4/7 (57.1)	0.23 [0.03, 1.62]	1.99 [0.89, 4.48]
	No	31/88 (35.2)	6/42 (14.3)	3.26 [1.24, 8.60]	
COPD	Yes	12/21 (57.1)	4/9 (44.4)	1.67 [0.35, 8.04]	2.00 [0.87, 4.62]
	No	22/80 (27.5)	6/40 (15.0)	2.15 [0.79, 5.83]	
Diabetes	Yes	13/35 (37.1)	3/17 (17.6)	2.76 [0.66, 11.44]	1.98 [0.88, 4.44]
	No	21/66 (31.8)	7/32 (21.9)	1.67 [0.62, 4.46]	
Congestive heart failure	Yes	5/12 (41.7)	4/10 (40.0)	1.07 [0.19, 5.91]	2.15 [0.94, 4.91]
	No	29/89 (32.6)	6/39 (15.4)	2.66 [1.00, 7.06]	
Trauma	Yes	2/15 (13.3)	0/3 (0.0)	---	2.20 [0.97, 4.99]
	No	32/86 (37.2)	10/46 (21.7)	2.13 [0.93, 4.87]	
ARDS	Yes	2/6 (33.3)	0/1 (0.0)	---	1.99 [0.89, 4.48]
	No	32/95 (33.7)	10/48 (20.8)	1.93 [0.85, 4.37]	
Past vasopressor use	Yes	22/46 (47.8)	6/23 (26.1)	2.60 [0.87, 7.77]	2.08 [0.91, 4.78]
	No	12/55 (21.8)	4/26 (15.4)	1.53 [0.44, 5.32]	
Ventilation	Yes	24/50 (48.0)	8/26 (30.8)	2.08 [0.76, 5.65]	2.21 [0.95, 5.13]
	No	10/51 (19.6)	2/23 (8.7)	2.56 [0.51, 12.77]	
ICU	Yes	22/57 (38.6)	6/21 (28.6)	1.57 [0.53, 4.66]	1.84 [0.81, 4.17]
	No	12/44 (27.3)	4/28 (14.3)	2.25 [0.65, 7.85]	
Immunocompromised	Yes	7/27 (25.9)	1/10 (10.0)	3.15 [0.34, 29.53]	2.06 [0.91, 4.66]
	No	27/74 (36.5)	9/39 (23.1)	1.91 [0.79, 4.63]	
Acinetobacter spp.	Yes	21/42 (50.0)	4/17 (23.5)	3.25 [0.91, 11.61]	1.90 [0.83, 4.35]
	No	13/59 (22.0)	6/32 (18.8)	1.22 [0.42, 3.61]	

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ARDS = acute respiratory distress syndrome; BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CCI = Charlson Comorbidity Index; CI = confidence interval; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CrCL = creatinine clearance; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; ICU = intensive care unit; RRT = renal replacement therapy; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; spp. = species; VAP = ventilator-associated pneumonia.
Cardiac arrest, shock, congestive heart failure, and myocardial infarction are included if the event happened within 31 days before randomization.
出**典**: CREDIBLE-CR **試験** CSR_Table 12-21

細菌性感染症の治療効果に影響を与える要因として，上記因子の他にレスキュー治療の影響が考えられた．本治験でのレスキュー治療の定義は，ベースラインの病原菌に対して活性を有する抗菌薬を，Day 3 以降にベースラインのグラム陰性菌感染症に対して追加投与することであった．レスキュー治療を受けた被験者数を表 2.7.4-25 に，レスキュー治療の実施時期を図 2.7.4-1 に示す．レスキュー治療を受けた被験者の割合は，BAT 群はセフィデロコル群よりも約 10%高く [セフィデロコル群 12.9% (13/101 例)，BAT 群 22.4% (11/49 例)]，BAT 群の被験者はセフィデロコル群よりもより早期にレスキュー治療を受けており，頻度も高かった．このことは，当該試験が非盲検試験であったため，被験者評価及びレスキュー治療に両投与群間で差が生じ，

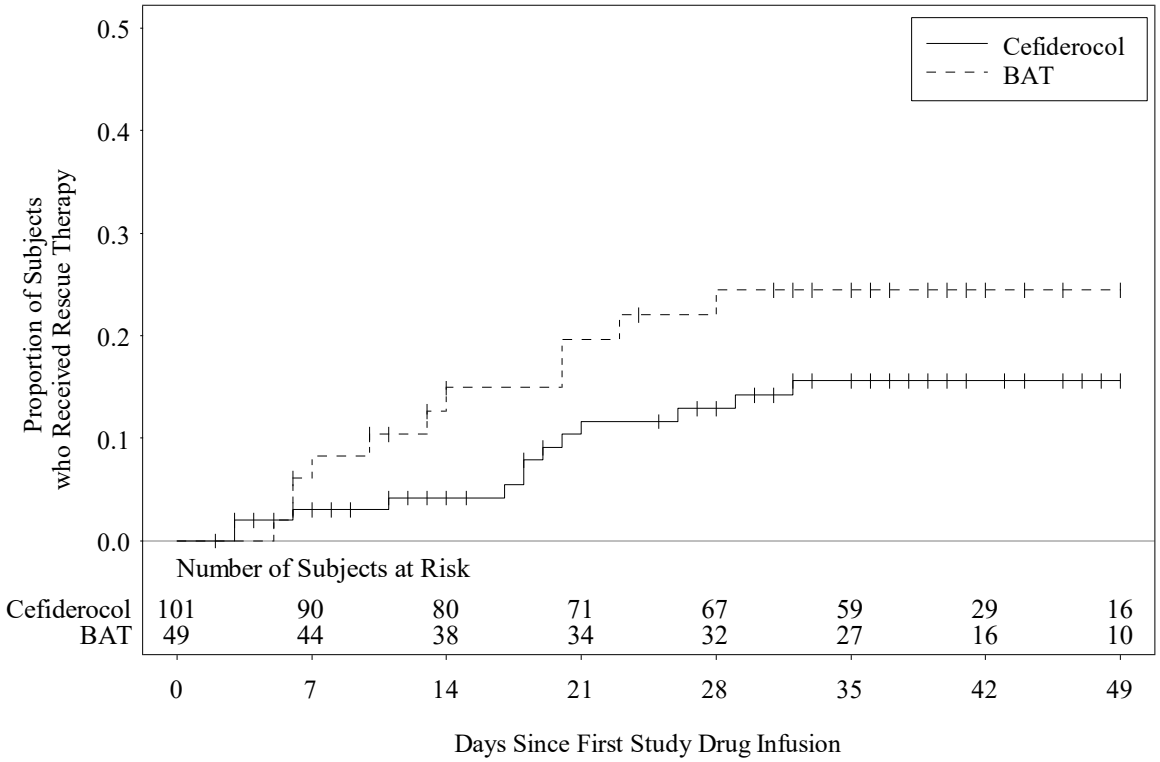
予後に影響を与えたことを示している可能性があると考えられた.

表 2.7.4-25 レスキュー治療の有無：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

Rescue Antibiotics	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)
Yes	13 (12.9)	11 (22.4)
Indeterminate	2 (2.0)	0 (0.0)
No	86 (85.1)	38 (77.6)

BAT = best available therapy.
Rescue antibiotics were concomitant antibiotics used for baseline infections. Indeterminate includes antibiotics for which a decision of effectiveness for a baseline pathogen could not be made not due to lack of minimum inhibitory concentration data.
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-22

図 2.7.4-1 レスキュー治療のカプランマイヤー曲線：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)



BAT = best available therapy.
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Figure 12-2

以上に加えて，原因菌により予後が異なっていたかどうかを評価する目的で，原因菌ごとの全死因死亡率を分析した．ベースライン時に分類されたグラム陰性菌の分布を表 2.7.4-26 に示す．これらの菌数の合計は被験者数より多いが，混合感染があったからである．いずれの投与群でも，*Acinetobacter* spp.，*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* の 3 種でベースラインのグラム陰性菌の約 90%を占めていた.

表 2.7.4-26 ベースライン時に分類されたグラム陰性菌の分布：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)
Acinetobacter baumannii	39 (38.6)	17 (34.7)
Klebsiella pneumoniae	34 (33.7)	16 (32.7)
Pseudomonas aeruginosa	17 (16.8)	12 (24.5)
Escherichia coli	6 (5.9)	3 (6.1)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (5.0)	0
Acinetobacter nosocomialis	2 (2.0)	0
Enterobacter cloacae	2 (2.0)	0
Acinetobacter radioresistens	1 (1.0)	0
Chryseobacterium indologenes	1 (1.0)	0
Klebsiella oxytoca	1 (1.0)	0
Klebsiella variicola	1 (1.0)	1 (2.0)
Serratia marcescens	1 (1.0)	0
Enterobacter asburiae	0	1 (2.0)
Morganella morganii	0	1 (2.0)
Providencia stuartii	0	1 (2.0)
No Gram-negative pathogen	15 (14.9)	5 (10.2)

BAT = best available therapy.
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 appropriate clinical specimens collected within the 3 days prior to the first administration of study drug 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 drug.
a Gram-negative pathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-23

これら 3 種の原因菌について，Day 49 の全死因死亡率を検討した結果を表 2.7.4-27 に示す．EOS は被験者ごとに観察期間が異なるため，固定された時点として Day 49 時点で検討した．混合感染を考慮して，被験者が *Acinetobacter* spp. に感染した患者であるか否かを示した．*Acinetobacter* spp.感染被験者の Day 49 の全死因死亡率は，セフィデロコル群 50.0% (21/42 例), BAT 群 23.5% (4/17 例) であった．*Acinetobacter* spp. の混合感染がない *P.aeruginosa* 感染被験者の全死因死亡率は両投与群間で同一であった [セフィデロコル群 18.2% (2/11 例), BAT 群 18.2% (2/11 例)，以下同順]．しかし，*Acinetobacter* spp. の混合感染がある *P. aeruginosa* 感染被験者の全死因死亡率は, BAT 群と比較してセフィデロコル群で高かった [66.7% (4/6 例), 0.0% (0/1 例)]．*Acinetobacter* spp. の混合感染がない *K. pneumoniae* 感染被験者では，全死因死亡率は BAT 群で若干高く [21.4% (6/28 例)，26.7% (4/15 例)]，*Acinetobacter* spp. の混合感染がある *K. pneumoniae* 感染被験者ではセフィデロコル群で高かった [33.3% (2/6 例)，0.0% (0/1 例)]．この結果から，試験全体における両投与群間の全死因死亡率の差は，*Acinetobacter* spp. 感染被験者というサブグループにおける全死因死亡率の差に影響された可能性を示していることが考えられた．

そこで，試験全体の 150 例について，*Acinetobacter* spp. 感染の有無による Day 49 の全死因死亡率を検討した結果を表 2.7.4-28 に示す. Day 49 の試験全体の全死因死亡率は, *Acinetobacter* spp. 感染被験者 [42.4% (25/59 例)] の方が *Acinetobacter* spp. 以外の感染被験者 [20.9% (19/91 例)] よりも高かった．更に，投与群別では *Acinetobacter* spp. 感染被験者の Day 49 の全死因死亡率は，セフィデロコル群の方が BAT 群よりも高かった [50.0% (21/42 例)，23.5% (4/17 例)]．これに対し，*Acinetobacter* spp. 以外の感染被験者の Day 49 の全死因死亡率は，セフィデロコル群と

BAT 群で差は大きくなかった [22.0% (13/59 例), 18.8% (6/32 例)].

表 2.7.4-27 原因菌別の Day 49 の全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

Pathogen(s)	Cefiderocol n/N (%)	BAT n/N (%)
Acinetobacter spp. [a]	21/42 (50.0)	4/17 (23.5)
Pseudomonas aeruginosa	6/17 (35.3)	2/12 (16.7)
P. aeruginosa with *Acinetobacter* spp.	4/6 (66.7)	0/1 (0.0)
P. aeruginosa without *Acinetobacter* spp.	2/11 (18.2)	2/11 (18.2)
Klebsiella pneumoniae	8/34 (23.5)	4/16 (25.0)
K. pneumoniae with *Acinetobacter* spp.	2/6 (33.3)	0/1 (0.0)
K. pneumoniae without *Acinetobacter* spp.	6/28 (21.4)	4/15 (26.7)

BAT = best available therapy; spp. = species
a *Acinetobacter* spp. includes *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, and *A. radioresistens*
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-24

表 2.7.4-28 Acinetobacter spp. の有無による Day 49 の全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

Infection Site Pathogen(s)	Cefiderocol n/N (%)	BAT n/N (%)
Mortality with *Acinetobacter* spp.	21/42 (50.0)	4/17 (23.5)
Mortality without *Acinetobacter* spp.	13/59 (22.0)	6/32 (18.8)

BAT = best available therapy; spp. = species.
a *Acinetobacter* spp. includes *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, and *A. radioresistens*
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Add Table 14.2.4.3.2.1, Add Table 14.2.4.3.2.2

次に，*Acinetobacter* spp. 感染被験者において群間差が大きかった原因を検討するために，細菌感染症の予後に影響を与え得る因子として，ショック及び集中治療室 (ICU) 入室の有無について検討した．*Acinetobacter* spp. 感染被験者において，無作為割付け時点又は割付け 1 ヵ月以内 (投与開始前) にショックを発現した被験者，及び無作為割付け時点で ICU に入室していた被験者の分布を表 2.7.4-29 に，それぞれでの Day 49 の全死因死亡率を表 2.7.4-30 に示す．また，*Acinetobacter* spp. 感染の有無別に，無作為割付け時点又は割付け 1 ヵ月以内 (投与開始前) のショック及び無作為割付け時点での ICU への入室の有無別の Day 49 における全死因死亡率を表 2.7.4-31 に示す．無作為割付け時点又は割付け 1 ヵ月以内 (投与開始前) にショックを発現し，かつ無作為割付け時点で ICU に入室していた被験者 [セフィデロコル群：23.8% (10/42 例), BAT 群：0.0% (0/17 例), 以下同順] と，ショックを発現せず，ICU にも入室していなかった被験者 [16.7% (7/42 例), 47.1% (8/17 例)] の分布に, 投与群間で顕著な不均衡が認められた．このような不均衡は *Acinetobacter* spp. 以外の菌の感染被験者には認められなかった．無作為割付け時点又は割付け前 1 ヵ月以内にショックを発現し，無作為割付け時点で ICU に入室していた被験者集団については，Day 49 の全死因死亡率がセフィデロコル群で 80.0% (8/10 例) と高かったのに対して，BAT 群では該当被験者集団がいなかった．これとは対照的に，無作為割付け時点でショックを発現しておらず，ICU への入室もなかった被験者集団では，Day 49 における全死因死亡率に，両投与群間でこれほど大きな差はみられなかった [42.9% (3/7 例), 25.0%

(2/8 例)].

表 2.7.4-29 ショック及び ICU の有無別 *Acinetobacter* spp. 感染被験者の分布：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

		Subjects With *Acinetobacter* Infection[a]	
ICU at Randomization	Shock at or Within One Month of Randomization	Cefiderocol (N = 42) n (%)	BAT (N = 17) n (%)
Yes	Yes	10 (23.8)	0 (0.0)
Yes	No	24 (57.1)	8 (47.1)
No	Yes	1 (2.4)	1 (5.9)
No	No	7 (16.7)	8 (47.1)

BAT = best available therapy; ICU = intensive care unit.
a *Acinetobacter* infection includes *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, and *A. radioresistens*
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-27

表 2.7.4-30 ショック及び ICU の有無別 *Acinetobacter spp.* 感染被験者の Day 49 における全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

		Subjects With *Acinetobacter* Infection[a]	
ICU at Randomization	Shock at or Within 1 Month of Randomization	Cefiderocol (N = 42) n/N (%)	BAT (N = 17) n/N (%)
Yes	Yes	8/10 (80.0)	---
Yes	No	9/24 (37.5)	1/8 (12.5)
No	Yes	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
No	No	3/7 (42.9)	2/8 (25.0)

BAT = best available therapy; ICU = intensive care unit.
a *Acinetobacter* infection includes *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, and *A. radioresistens*
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-28

表 2.7.4-31 ショック及び ICU の有無別 Day 49 における全死因死亡率：CREDIBLE-CR 試験 (安全性解析対象集団)

	ICU	Shock within 31 days	Cefiderocol (N=101) n/N' (%)	BAT (N=49) n/N' (%)
Acinetobacter spp.	Yes	Yes	8/10 (80.0)	---
		No	9/24 (37.5)	1/8 (12.5)
	No	Yes	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
		No	3/7 (42.9)	2/8 (25.0)
Non *Acinetobacter* spp.	Yes	Yes	3/6 (50.0)	2/5 (40.0)
		No	2/17 (11.8)	3/8 (37.5)
	No	Yes	1/2 (50.0)	---
		No	7/34 (20.6)	1/19 (5.3)

BAT = best available therapy; ICU = intensive care unit; spp. = species.
出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Add Table 14.2.4.5.1

無作為割付け時点又は割付け 1 ヵ月以内 (投与開始前) にショックの発現はなかったが，ICU に入室していた *Acinetobacter* spp. 感染被験者 32 例の Day 49 の全死因死亡率は，セフィデロコル群の方が BAT 群よりも高かった [37.5% (9/24 例)，12.5% (1/8 例)]．DSMB の評価によると，

これらの 32 例の医学的評価の結果，5 例は非常に重症のため治療の有無にかかわらず生存の可能性が低いと考えられたが，この高リスク被験者 5 例全例 (被験者 ID: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]) がセフィデロコル群であった．

死亡に関するまとめ：

Acinetobacter spp. 感染被験者で Day 49 の全死因死亡率に両投与群間で差があったことが，試験全体での全死因死亡率の差に影響を及ぼした．原因を検討するため *Acinetobacter* spp. 感染被験者の被験者背景を詳細に見てみると，無作為割付け時点又は割付け 1 ヵ月以内 (投与開始前) にショックを発現し，無作為割付け時点で ICU に入室していた被験者の分布についても，ショックの発現はなかったが ICU に入室していた被験者の分布についても，セフィデロコル群の方が BAT 群よりも高かった．また，割付け時点で治療の有無にかかわらず，すでに生存の可能性が低いと考えられた被験者の数も，セフィデロコル群の方が BAT 群よりも多かった．*Acinetobacter* spp. 以外の感染被験者ではこのような差はみられなかった．レスキュー治療についても，セフィデロコル群では BAT 群に比して実施頻度が低く実施開始が遅かった．これらのベースラインでの予後因子及び治験中のレスキュー治療に差がみられたことが，本治験での死亡率の差に寄与した可能性があると考えられた (2.7.6.8.2.4 項参照).

日本人被験者における死亡例はみられなかった．被験者の詳細な記述及び臨床経過を視覚的に示した図 (症例経過表) を CREDIBLE-CR 試験 CSR 14.3.3 項に示す.

2.7.4.2.1.2.2 APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験において，セフィデロコル群の 1 例で死亡が報告された．死亡例の一覧を付録表 2.7.4.8-7 に示す.

7[redacted] 歳の白人男性被験者 (被験者 ID : [redacted]) で Day 7 に高度で重篤な心肺停止が認められた．治験責任 (分担) 医師は，治験薬又は治験手順との関連なしと判断した．被験者から治験薬に関連する訴えはなく，身体所見が認められることなく Day 6 まで治験薬が投与されていたことから，死亡は急性の心血管イベントによるものと思われた．心肺蘇生は成功せず，被験者は同日に死亡した (2.7.6.9.2.4 項参照).

日本人被験者における死亡例はみられなかった.

2.7.4.2.1.2.3 APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験において，74 例 (セフィデロコル群 39 例，メロペネム群 35 例) の死亡例が報告された．APEKS-NP 試験の modified intent-to-treat (mITT) 集団における全死因死亡率の解析については，有効性評価項目としていることから 2.7.3.2.3 項で考察する．詳細は APEKS-NP 試験 CSR 12.3 項に示す.

死亡に至った有害事象を表 2.7.4-32 に示す．死亡例の一覧を付録表 2.7.4.8-8 に示す．死亡に至った重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群 26.4% (39/148 例)，メロペネム群 23.3%

(35/150 例) であった．器官別大分類が「心臓障害」,「感染症および寄生虫症」, 及び「神経系障害」において，死亡に至った重篤な有害事象が最も高頻度に報告された (いずれかの投与群の被験者の 5%以上)．器官別大分類「心臓障害」の死亡に至った重篤な有害事象は，セフィデロコル群 7.4% (11/148 例)，メロペネム群 10.0% (15/150 例) に認められた．器官別大分類「感染症及び寄生虫症」の死亡に至った重篤な有害事象は，セフィデロコル群 6.1% (9/148 例)，メロペネム群 4.0% (6/150 例) に認められた．器官別大分類「神経系障害」の死亡に至った重篤な有害事象は，セフィデロコル群 3.4% (5/148 例)，メロペネム群 5.3% (8/150 例) に認められた．

全ての死亡に至った有害事象は，治験責任 (分担) 医師により重篤と判断された．メロペネム群の 1 例 (被験者 ID:[redacted]) の死亡に至った有害事象は治験手順との関連ありと判断された．メロペネム群の 2 例 (被験者 ID : [redacted] 及び [redacted]) の死亡に至った有害事象は併用薬との関連ありと判断された．[redacted] では重篤な有害事象であるメロペネム耐性のシュードモナス感染が発現し，死亡に至り，治験責任 (分担) 医師により治験手順と関連ありと判断された．[redacted] では重篤な有害事象である播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群，[redacted] では重篤な有害事象である心肺停止が発現して死亡に至り，併用薬 (リネゾリド) と関連ありと判断された．また，治験薬との関連ありと判断された死亡に至った有害事象は，全体で 3 例 (セフィデロコル群の 1 例及びメロペネム群の 2 例) に発現した. セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID:[redacted]) は重篤な敗血症が発現し，死亡に至った．この事象は治験薬の最終投与 24 日後に発現した．本被験者では治験薬投与後に多剤耐性菌による HAP が再発したため，HAP の再発は治験薬 (セフィデロコル) と関連ありと判断された．メロペネム群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で重篤なシュードモナス感染が発現し，治験薬との関連ありと判断された．また，メロペネム群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で重篤な播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が発現し，いずれも治験薬又はリネゾリドと関連ありと判断され，死亡に至った．その他の被験者の死亡は，いずれの投与群でも，治験責任 (分担) 医師又は治験依頼者により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった．

治験期間中に死亡に至った 74 例 (EOS 時に重篤な有害事象から未回復で，翌日に死亡に至った被験者 ID : [redacted] を含む) のほかに，EOS 後に 8 例 (セフィデロコル群 4 例，メロペネム群 4 例) の死亡が報告された．これらの死亡は EOS 後に報告され，治験期間中に発現した死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象によるものではないため, CRF では収集されていなかった．いずれの事象も，治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断された．これらの詳細は 2.7.6.10.2.4 項に示す.

表 2.7.4-32 死亡に至った有害事象：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
Subjects with at least 1 fatal AE	39 (26.4)	35 (23.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)
- 播種性血管内凝固	0	1 (0.7)
心臓障害	11 (7.4)	15 (10.0)
- 心停止	4 (2.7)	4 (2.7)
- 心不全	2 (1.4)	3 (2.0)
- 心肺停止	2 (1.4)	2 (1.3)
- 急性心筋梗塞	1 (0.7)	0
- 心筋梗塞	1 (0.7)	0
- 心血管不全	1 (0.7)	1 (0.7)
- 急性心不全	0	2 (1.3)
- うっ血性心不全	0	1 (0.7)
- 心原性ショック	0	1 (0.7)
- 心血管障害	0	1 (0.7)
- 心肺不全	0	1 (0.7)
胃腸障害	3 (2.0)	1 (0.7)
- 胃出血	1 (0.7)	0
- 腸梗塞	1 (0.7)	0
- 腸管虚血	1 (0.7)	0
- 急性腹症	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7)	6 (4.0)
- 多臓器機能不全症候群	4 (2.7)	4 (2.7)
- 死亡	1 (0.7)	1 (0.7)
- 突然死	1 (0.7)	0
- 全身健康状態低下	1 (0.7)	0
- 全身性炎症反応症候群	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0
- 肝細胞損傷	1 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	9 (6.1)	6 (4.0)
- 肺炎	4 (2.7)	2 (1.3)
- 敗血症性ショック	3 (2.0)	1 (0.7)
- 敗血症	2 (1.4)	2 (1.3)
- 尿路感染	0	1 (0.7)
- 壊死性肺炎	0	1 (0.7)
- シュードモナス感染	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0
- くも膜下出血	1 (0.7)	0
臨床検査	1 (0.7)	1 (0.7)
- 血圧上昇	1 (0.7)	0
- 肝酵素上昇	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.7)
- 乳酸アシドーシス	1 (0.7)	0
- 血液量減少症	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0
- 遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.7)	0
神経系障害	5 (3.4)	8 (5.3)
- 自律神経失調	1 (0.7)	0
- 脳血管発作	1 (0.7)	0
- 頭蓋内圧上昇	1 (0.7)	1 (0.7)
- 脳浮腫	1 (0.7)	5 (3.3)
- 進行性脳卒中	1 (0.7)	0
- 脳症	0	1 (0.7)
- 脳損傷	0	1 (0.7)

System Organ Class - Preferred Term	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.7)	6 (4.0)
- 急性呼吸不全	2 (1.4)	0
- 肺動脈血栓症	2 (1.4)	2 (1.3)
- 急性呼吸窮迫症候群	1 (0.7)	0
- 肺塞栓症	1 (0.7)	0
- 肺水腫	1 (0.7)	0
- 呼吸不全	0	3 (2.0)
- 気管支胸膜瘻	0	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)	2 (1.3)
- 末梢血管障害	1 (0.7)	0
- 低血圧	0	1 (0.7)
- 出血性ショック	0	1 (0.7)

AE = adverse event.
Includes only treatment-emergent adverse events. Adverse events were coded using MedDRA Version 19.1.

安全性解析対象集団における Day 14，Day 28，EOS 来院時及び Day 49 の全死因死亡率の要約を表 2.7.4-33 に示す．本治験の死亡例 74 例のうち，メロペネム群の 1 例 (被験者 ID：[redacted]) は EOS 来院前に，死亡に至った重篤な有害事象を発現したが，EOS 来院後に死亡したため，EOS 来院時の全死因死亡率には含まれていない．そのため，時点別の全死因死亡率では，EOS 来院時の死亡は 73 例と集計された．

治験薬の投与期間は 7～14 日間 (最長 21 日間まで延長可) で被験者により異なることから，EOS (EOS 来院は，早期中止例を除き治療終了から 28 日後に実施) は被験者ごとに期間が異なる．そのため，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解析として評価した．Day 49 以前に EOS 来院した被験者は，すでに治験が終了しているため Day 49 まで調査されないので，Day 49 の情報は限定されたものである．Day 49 での全死因死亡には，EOS 来院後に生じたセフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID:[redacted]) 及びメロペネム群の 3 例 (被験者 ID:[redacted], [redacted], [redacted]) の死亡が含まれている．そのため，Day 49 の安全性解析対象集団の全死因死亡率は，セフィデロコル群 27.6% (40/145 例)，メロペネム群 24.8% (37/149 例) であった．

表 2.7.4-33 全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

Infection Site All-cause Mortality Rate	Cefiderocol (N = 148) n/N' (%)	Meropenem (N = 150) n/N' (%)	Treatment comparison Difference (%)[a]	 95% CI [b]
Day 14	19/148 (12.8)	17/149 (11.4)	1.4	(-6.0, 8.7)
Day 28	31/146 (21.2)	30/149 (20.1)	1.1	(-8.0, 10.3)
Through EOS visit [c]	39/145 (26.9)	34/149 (22.8)	4.1	(-5.6, 13.8)
Day 49 [d]	40/145 (27.6)	37/149 (24.8)	2.8	(-7.1, 12.6)

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval; EOS = End of Study; 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) is the adjusted estimate of the difference in the all-cause mortality rate at Day 14, Day 28, EOS visit, and Day 49 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) is based on a stratified analysis using Cochran-Mantel Haenszel weights using APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor. The CI is 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 patients who experienced mortality regardless of the cause at or before EOS visit.

d Day 49 All-cause mortality rate will be calculated as the proportion of patients who experienced mortality regardless of the cause at or before Day 49. The subjects who have unknown survival status at Day 49 (i.e., censored before Day 49) are included as survivor. Subjects with unknown survival status at End of Study will have unknown survival status at Day 49 and will be excluded from the numerator and denominator in the calculation of Day 49 mortality.

EOS 来院時の全死因死亡率を，診断名，年齢，性別，ベースライン前 31 日以内のショックの有無，ベースライン時の ICU への入室等について，サブグループ解析した結果を表 2.7.4-34 に示す．31 日以内にショックが認められた被験者及びショックが継続している被験者は，投与群間で死亡率に 10%超の差が認められたものの，31 日以内にショックが認められた被験者ではセフィデロコル群で 9 例，メロペネム群で 10 例，ショックが継続している被験者ではセフィデロコル群で 3 例，メロペネム群で 8 例と少数であったため，信頼区間も含めた比較結果の解釈は行わなかった．75 歳以上の被験者では，投与群間で死亡率に 10%超の差が認められた．その他の因子として，重度の被験者 [例えば，人工呼吸器を装着しており，ICU に入室し，重度と評価された被験者 (APACHE II スコア≧16～19 又は≧20，SOFA スコア≧7)] については，投与群間の死亡率の差は 10%未満であった．

表 2.7.4-34 サブグループ別の EOS 来院時の死亡率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

		Cefiderocol N = 148 n/N' (%)	**Meropenem N= 150 n/N' (%)**	**Difference**	**95% CI [b]**
Clinical diagnosis	HABP	18/59 (30.5)	15/61 (24.6)	5.9	(-10.0, 21.9)
	VABP	16/58 (27.6)	17/64 (26.6)	1.0	(-14.8, 16.8)
	HCABP	5/28 (17.9)	2/24 (8.3)	9.5	(-8.5, 27.5)
Shock within 31 days	Yes	5/9 (55.6)	3/10 (30.0)	25.6	
	No	34/136 (25.0)	31/139 (22.3)	2.7	(-7.3, 12.7)
Shock (ongoing)	Yes	2/3 (66.7)	3/8 (37.5)	29.2	
	No	37/142 (26.1)	31/141 (22.0)	4.1	(-5.9, 14.0)
ICU at baseline	Yes	34/101 (33.7)	29/98 (29.6)	4.1	(-8.8, 17.0)
	No	5/44 (11.4)	5/51 (9.8)	1.6	(-10.9, 14.0)
Sex	Male	31/98 (31.6)	22/103 (21.4)	10.3	(-1.9, 22.4)
	Female	8/47 (17.0)	12/46 (26.1)	-9.1	(-25.7, 7.6)
Age	≥ 65	23/82 (28.0)	23/92 (25.0)	3.0	(-10.1, 16.2)
	< 65	16/63 (25.4)	11/57 (19.3)	6.1	(-8.8, 20.9)
	≥ 75	16/40 (40.0)	9/47 (19.1)	20.9	(2.0, 39.7)
	< 75	23/105 (21.9)	25/102 (24.5)	-2.6	(-14.1, 8.9)
Race	White	27/100 (27.0)	28/100 (28.0)	-1.0	(-13.4, 11.4)
	Black/African American	0	0/1 (0.0)		
	Asian	12/43 (27.9)	6/44 (13.6)	14.3	(-2.5, 31.1)
	Other	0/2 (0.0)	0/3 (0.0)		
APACHE II score	≤ 15	16/74 (21.6)	13/78 (16.7)	5.0	(-7.6, 17.5)
	≥ 16 to ≤ 19	10/32 (31.3)	7/26 (26.9)	4.3	(-19.1, 27.7)
	≥ 20	13/39 (33.3)	14/45 (31.1)	2.2	(-17.8, 22.3)
SOFA score	≤ 6	24/106 (22.6)	18/105 (17.1)	5.5	(-5.2, 16.2)
	≥ 7	15/39 (38.5)	16/43 (37.2)	1.3	(-19.8, 22.3)
CPIS	≤ 5	17/74 (23.0)	19/91 (20.9)	2.1	(-10.6, 14.8)
	≥ 6 to ≤ 7	17/57 (29.8)	8/40 (20.0)	9.8	(-7.3, 27.0)
	≥ 8 to ≤ 9	5/12 (41.7)	5/15 (33.3)	8.3	(-28.4, 45.0)
	≥ 10	0/2 (0.0)	2/3 (66.7)	-66.7	
Severity	Severe	22/71 (31.0)	16/50 (32.0)	-1.0	(-17.8, 15.8)
	Moderate	17/70 (24.3)	16/92 (17.4)	6.9	(-5.8, 19.6)
	Mild	0/4 (0.0)	2/7 (28.6)	-28.6	
Ventilation status at	Yes	30/89 (33.7)	25/86 (29.1)	4.6	(-9.1, 18.4)

		Cefiderocol N = 148 n/N' (%)	Meropenem N= 150 n/N' (%)	Difference	95% CI [b]
randomization	No	9/56 (16.1)	9/63 (14.3)	1.8	(-11.1, 14.7)
Empiric treatment failure[a]	Yes	16/49 (32.7)	10/48 (20.8)	11.8	(-5.6, 29.3)
	No	23/96 (24.0)	24/101 (23.8)	0.2	(-11.7, 12.1)
At least one non-fermenters	Yes	13/53 (24.5)	15/54 (27.8)	-3.2	(-19.9, 13.4)
	No	26/92 (28.3)	19/95 (20.0)	8.3	(-4.0, 20.5)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval ; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score; HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia; ICU = intensive care unit; n = number of subjects who died; N'= number of subjects in subgroup; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia.

a Empiric failure includes subjects enrolled as Treatment failure.

b Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) is the estimate of the difference in the all-cause mortality rate between the 2 treatment arms. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using Wald method. For subgroups with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented

Acinetobacter spp. 感染被験者は，セフィデロコル群 17.6% (26/148 例)，メロペネム群 18.0% (27/150 例) であった．*Acinetobacter* spp. の感染有無別の全死因死亡率を表 2.7.4-35 に示す．いずれの投与群でも，*Acinetobacter* spp. の感染がない被験者よりも *Acinetobacter* spp. 感染被験者で死亡率が高かった．EOS 来院時の死亡率は，*Acinetobacter* spp. 感染被験者ではセフィデロコル群 36.0% (9/25 例)，メロペネム群 33.3% (9/27 例) で，*Acinetobacter* spp. の感染がない被験者ではセフィデロコル群 25.0% (30/120 例)，メロペネム群 20.5% (25/122 例) であった．

表 2.7.4-35 *Acinetobacter* spp.の有無別の全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

	With *Acinetobacter* spp.				Without Acinetobacter spp.			
			Treatment comparison				Treatment comparison	
All-cause Mortality Rate	Cefiderocol (N=148) n/N (%)	Meropenem (N=150) n/N (%)	Difference[a] (%)	95% CI[b]	Cefiderocol (N=148) n/N' (%)	Meropenem (N=150) n/N (%)	Difference[a] (%)	95% CI[b]
Day 14	5/26 (19.2)	6/27 (22.2)	-3.0	(-24.8, 18.8)	14/122 (11.5)	11/122 (9.0)	2.5	(-5.1, 10.1)
Day 28	8/25 (32.0)	8/27 (29.6)	2.4	(-22.7, 27.5)	23/121 (19.0)	22/122 (18.0)	1.0	(-8.8, 10.7)
Through EOS visit	9/25 (36.0)	9/27 (33.3)	2.7	(-23.2, 28.6)	30/120 (25.0)	25/122 (20.5)	4.5	(-6.0, 15.1)

CI = confidence interval; EOS = end of study; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects who died due to any cause by Day 14, Day 28 and EOS visit respectively among subjects with/without baseline *Acinetobacter* spp. irrespective of confirmed culture results; N'= number of subjects with known survival status among subjects who had/did not have baseline *Acinetobacter* spp. irrespective of culture results; spp. = species.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) is the estimate of the difference in the all-cause mortality rate at Day 14, Day 28 and EOS between the 2 treatment arms.

b The 95% CI (2-sided) is calculated using the Wald method.

Percentages are calculated using number of subjects (N') with non-missing baseline *Acinetobacter* spp. with known survival status as the denominator.

Acinetobacter spp. 感染被験者について，EOS 来院時の全死因死亡率をベースライン特性でサブグループ解析した結果を表 2.7.4-36 に示す. 投与群間で若干の差が認められたが, サブグループの多くは 10 例未満であり，信頼区間も含めた比較結果の解釈は行わなかった.

表 2.7.4-36 *Acinetobacter* spp. 感染被験者における EOS 来院時のサブグループごとの全死因死亡率：APEKS-NP 試験 (安全性解析対象集団)

			----Treatment Comparison [a] ----	
EOS all-cause mortality Subgroup	**Cefiderocol (N= 26) n/N' (%)**	**Meropenem (N= 27) n/N' (%)**	**Difference (%)**	**95% CI [b]**
Overall	9/25 (36.0)	9/27 (33.3)	2.7	(-23.2, 28.6)
Clinical diagnosis				
HABP	4/11 (36.4)	5/15 (33.3)	3.0	(-34.1, 40.1)
VABP	4/11 (36.4)	4/11 (36.4)	0.0	(-40.2, 40.2)
HCABP	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	33.3	
Age group				
< 65 years	3/10 (30.0)	1/9 (11.1)	18.9	
≥ 65 years	6/15 (40.0)	8/18 (44.4)	-4.4	(-38.2, 29.3)
< 75 years	5/16 (31.3)	4/18 (22.2)	9.0	(-20.7, 38.8)
≥ 75 years	4/9 (44.4)	5/9 (55.6)	-11.1	
Gender				
Male	6/19 (31.6)	4/19 (21.1)	10.5	(-17.3, 38.3)
Female	3/6 (50.0)	5/8 (62.5)	-12.5	
Race				
White	5/19 (26.3)	8/23 (34.8)	-8.5	(-36.2, 19.3)
Asian	4/6 (66.7)	1/4 (25.0)	41.7	
Region				
North America	0	0/1 (0.0)		
Europe	5/19 (26.3)	8/22 (36.4)	-10.0	(-38.3, 18.2)
Asia-Pacific	4/6 (66.7)	1/4 (25.0)	41.7	
Shock within 31 days				
Yes	-	0/2 (0.0)	-	-
No	9/25 (36.0)	9/25 (36.0)	0.0	(-26.6, 26.6)
Shock (ongoing)				
Yes	-	0/1	-	-
No	9/25 (36.0)	9/26 (34.6)	1.4	(-24.9, 27.6)
APACHE II score				
≤ 15	6/14 (42.9)	4/13 (30.8)	12.1	(-24.0, 48.2)
≥ 16	3/11 (27.3)	5/14 (35.7)	-8.4	(-44.8, 27.9)
≥ 16 to ≤ 19	2/4 (50.0)	2/6 (33.3)	16.7	
≥ 20	1/7 (14.3)	3/8 (37.5)	-23.2	
CPIS score				
< 6	4/11 (36.4)	6/17 (35.3)	1.1	(-35.3, 37.5)
6 - 7	2/8 (25.0)	2/7 (28.6)	-3.6	
8 - 9	3/5 (60.0)	0/2 (0.0)	60.0	
> 9	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	-100.0	
Bacteremia Status				
No	8/22 (36.4)	8/25 (32.0)	4.4	(-22.8, 31.5)
Yes	1/3 (33.3)	1/2 (50.0)	-16.7	
Creatinine clearance/MDRD-eGFR				
MDRD-eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2 and CrCL ≥120 mL/min	1/4 (25.0)	0/5 (0.0)	25.0	
MDRD-eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2 and CrCL < 120 mL/min	1/1 (100.0)	1/2 (50.0)	50.0	
MDRD-eGFR 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2	4/11 (36.4)	3/8 (37.5)	-1.1	
MDRD-eGFR 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2	2/7 (28.6)	3/7 (42.9)	-14.3	
MDRD-eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2	0/1 (0.0)	2/4 (50.0)	-50.0	
ESRD (MDRD-eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2)	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	100.0	
Creatinine clearance renal grading group [d, f]				
> 120 mL/min	1/4 (25.0)	0/5 (0.0)	25.0	

EOS all-cause mortality Subgroup	Cefiderocol (N= 26) n/N' (%)	Meropenem (N= 27) n/N' (%)	----Treatment Comparison [a] ---- Difference (%)	95% CI [b]
> 80 - 120 mL/min	3/9 (33.3)	1/6 (16.7)	16.7	
> 50 - 80 mL/min	2/6 (33.3)	2/5 (40.0)	-6.7	
30 - 50 mL/min	1/4 (25.0)	4/8 (50.0)	-25.0	
< 30 mL/min	2/2 (100.0)	2/3 (66.7)	33.3	
Empiric treatment failure status				
No	3/16 (18.8)	7/18 (38.9)	-20.1	(-49.7, 9.4)
Yes	6/9 (66.7)	2/9 (22.2)	44.4	
ICU admission				
No	1/4 (25.0)	1/7 (14.3)	10.7	
Yes	8/21 (38.1)	8/20 (40.0)	-1.9	(-31.8, 28.0)
Ventilation Status at randomization				
No	2/7 (28.6)	2/10 (20.0)	8.6	
Yes	7/18 (38.9)	7/17 (41.2)	-2.3	(-34.8, 30.2)
Meropenem non-susceptible Status [c, d]				
No	1/6 (16.7)	1/8 (12.5)	4.2	
Yes	7/18 (38.9)	8/19 (42.1)	-3.2	(-34.8, 28.4)
MIC > 8 µg/mL for Meropenem [d, e]				
No	1/6 (16.7)	1/9 (11.1)	5.6	
Yes	7/18 (38.9)	8/18 (44.4)	-5.6	(-37.7, 26.6)
MIC > 16 µg/mL for Meropenem [d, e]				
No	2/7 (28.6)	1/9 (11.1)	17.5	
Yes	6/17 (35.3)	8/18 (44.4)	-9.2	(-41.4, 23.1)
MIC > 32 µg/mL for Meropenem [d, e]				
No	3/11 (27.3)	1/12 (8.3)	18.9	(-11.7, 49.6)
Yes	5/13 (38.5)	8/15 (53.3)	-14.9	(-51.4, 21.7)
MIC > 64 µg/mL for Meropenem [d, e]				
No	7/19 (36.8)	1/16 (6.3)	30.6	(5.9, 55.3)
Yes	1/5 (20.0)	8/11 (72.7)	-52.7	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score ; CrCL = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EOS = End of Study; ESRD = end-stage renal disease; HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia ; ICU = intensive care unit; MDRD-eGFR = estimated glomerular filtration rate calculated with the modification of diet in renal disease (MDRD) equation; MIC = minimum inhibitory concentration VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia.
Percentages for overall are calculated as the number of subjects who died by any causes at or before EOS visit divided by N, ie, the total number of subjects in the analysis populations with known survival status at EOS for subjects with baseline *Acinetobacter* spp. Percentages in the subgroups are calculated as the number of subjects who died by any causes at or before EOS since first infusion of study drug for the given subgroup divided by N', i.e. the analysis populations in that subgroup with known survival status at EOS.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) is the estimate of the difference in the all-cause mortality rate at EOS between the 2 treatment arms.
b The 95% CI (2-sided) is calculated using Wald method. For baseline subgroups with a frequency less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.
c The Meropenem non-susceptible status for subjects will be Yes if for any baseline pathogen gram-negative pathogens (including Stenotrophomonas maltophilia) the CLSI results are non-susceptible to Meropenem. Subjects who do not have any susceptibility results available at baseline based on CLSI are not included for this analysis.
d Post-hoc subgroup category.
e Subjects who have MIC values > 8 µg/mL for Meropenem for any baseline gram-negative pathogen based on CLSI susceptibility results.
f 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. For subgroups with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

日本人被験者における死亡は，高度で重篤な腸管虚血が認められたセフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) 及び高度で重篤な播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が認められたメロペネム群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) であった．セフィデロコル群の 1 例は治験薬との関連なしと判断された．メロペネム群の 1 例は，上述したとおり，治験薬又はリネゾリドと関

連ありと判断された．被験者の詳細な記述及び臨床経過を視覚的に示した図 (症例経過表) を APEKS-NP 試験 CSR 14.3.3 項に示す．

2.7.4.2.1.2.4 3 試験のまとめ

死亡に至った有害事象を表 2.7.4-37 に示す (EOS 来院時に継続し，後に転帰死亡となった重篤な有害事象も含む)．セフィデロコル群全体で 3 例以上の被験者で発現した死亡に至った有害事象は，敗血症性ショック，肺炎，心停止，多臓器機能不全症候群，敗血症，心肺停止であったが，治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された事象で 2 例以上発現したものはなかった．

対照薬群全体で 3 例以上の被験者で発現した死亡に至った有害事象は，心停止，多臓器機能不全症候群，脳浮腫，敗血症性ショック，心不全，呼吸不全であったが，治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された事象で 2 例以上発現したものはなかった．

日本人被験者における死亡に至った有害事象を付録表 2.7.4.8-9 に示す．いずれかの投与群で，2 例以上発現した死亡に至った有害事象はなかった．

表 2.7.4-37 死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
System Organ Class - Preferred Term	**Cefiderocol N=101 n (%)**	**BAT N=49 n (%)**	**Cefiderocol N=300 n (%)**	**Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)**	**Cefiderocol N=148 n (%)**	**Meropenem N=150 n (%)**
Subjects with any TEAEs Leading to Death	34 (33.7)	9 (18.4)	1 (0.3)	0	39 (26.4)	35 (23.3)
感染症および寄生虫症	21 (20.8)	3 (6.1)	0	0	9 (6.1)	6 (4.0)
- 敗血症性ショック	11 (10.9)	3 (6.1)	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
- 肺炎	5 (5.0)	0	0	0	4 (2.7)	2 (1.3)
- 敗血症	3 (3.0)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)
- 菌血症	2 (2.0)	0	0	0	0	0
- 細菌性肺炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 壊死性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- シュードモナス感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 医療機器関連感染	0	1 (2.0)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 遠隔転移を伴う肺癌	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 乳酸アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 血液量減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 代謝性アシドーシス	0	1 (2.0)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	5 (3.4)	8 (5.3)
- 自律神経失調	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 頭蓋内圧上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.3)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	APEKS NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	APEKS NP Study Meropenem N=150 n (%)
- 進行性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 脳症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	6 (5.9)	3 (6.1)	1 (0.3)	0	11 (7.4)	15 (10.0)
- 心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	4 (2.7)	4 (2.7)
- 心肺停止	0	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	2 (1.3)
- 心不全	0	0	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)
- 心筋梗塞	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- うっ血性心不全	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
- 心血管不全	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 徐脈	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 急性心不全	0	0	0	0	0	2 (1.3)
- 心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 心血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 心肺不全	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血管障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- 低血圧	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
- 末梢血管障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- ショック	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 出血性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	7 (4.7)	6 (4.0)
- 急性呼吸不全	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0
- 肺動脈血栓症	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)
- 呼吸不全	2 (2.0)	0	0	0	0	3 (2.0)
- 急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 誤嚥性肺炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肺水腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 呼吸停止	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 気管支胸膜瘻	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
- 胃出血	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 腸梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 腸管虚血	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 急性腹症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肝細胞損傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 慢性肝不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (3.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- 乏尿	2 (2.0)	0	0	0	0	0
- 無尿	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 急性腎障害	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.0)	3 (6.1)	0	0	7 (4.7)	6 (4.0)
- 多臓器機能不全症候群	2 (2.0)	2 (4.1)	0	0	4 (2.7)	4 (2.7)
- 突然死	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 死亡	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 全身健康状態低下	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
- 全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	 BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	 Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	APEKS NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	 Meropenem N=150 n (%)
- 肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- くも膜下出血	0	0	0	0	1 (0.7)	0

BAT = best available therapy.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 (死亡を含む)

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した重篤な有害事象及び副作用 (死亡を含む．以下も同様) を表 2.7.4-38 及び表 2.7.4-39 に示す．臨床薬理試験では，重篤な有害事象の報告はなかった．

2.7.4.2.1.3.1 CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験において，重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 49.5% (50/101 例)，BAT 群で 46.9% (23/49 例) で同程度であった．いずれかの投与群で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は，敗血症性ショック [セフィデロコル群 11.9% (12/101 例)，BAT 群 12.2% (6/49 例). 以下同順], 肺炎 [5.0% (5/101 例), 2.0% (1/49 例)], 心停止 [4.0% (4/101 例), 4.1% (2/49 例)], 急性腎障害，肝機能検査異常 [いずれも 3.0% (3/101 例)，4.1% (2/49 例)]，敗血症，菌血症，発熱 [いずれも 3.0% (3/101 例)，0% (0/49 例)]，多臓器機能不全症候群 [2.0% (2/101 例)，4.1% (2/49 例)]であった．

重篤な副作用は，セフィデロコル群の 1 例 (トランスアミナーゼ上昇) 及び BAT 群の 5 例 (てんかん重積状態，アナフィラキシー反応，急性腎障害，敗血症性ショックが各 1 例，代謝性アシドーシス，呼吸停止及び急性腎障害が 1 例) に発現した．このうちセフィデロコル群のトランスアミナーゼ上昇を発現した症例，及び BAT 群のアナフィラキシー反応を発現した症例は，治験薬の投与中止に至ったが，転帰は回復であった．BAT 群のてんかん重積状態を発現した症例は，治験薬の投与中止に至ったのち，重篤な全身健康状態低下 (治験薬との因果関係なし) により死亡した．BAT 群の急性腎障害を発現した症例は，治験薬を減量したが，転帰は未回復であった．BAT 群の代謝性アシドーシス，呼吸停止，及び急性腎障害を発現した 1 例は，死亡に至った．BAT 群の敗血症性ショックを発現した症例は，治験薬を減量し，転帰は不明であった (2.7.6.8.2.4 項参照).

2.7.4.2.1.3.2 APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験における重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群 4.7% (14/300 例)，IPM/CS 群 8.1% (12/148 例) であった．いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎であり，セフィデロコル群で 0.3% (1/300 例)，IPM/CS 群で 1.4% (2/148 例) に発現した．このうち両投与群各 1 例は治験薬と関連ありと判断されたが，セフィデロコル群の 1 例は治験薬の処置なしに転帰は回復，IPM/CS 群の 1 例は治験薬の処置は不明であったものの転帰は回復であった (2.7.6.9.2.4 項参照)．クロストリジオイデ

ス・ディフィシル関連については，さらに 2.7.4.2.1.5.2.1 項で考察する．これら 2 例以外に重篤な副作用は報告されなかった．

2.7.4.2.1.3.3 APEKS-NP 試験

重篤な有害事象は，セフィデロコル群では 36.5% (54/148 例)，メロペネム群では 30.0% (45/150 例) に認められた．いずれかの投与群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は，心停止 [セフィデロコル群 4.7% (7/148 例)，メロペネム群 3.3% (5/150 例)．以下同順]，肺炎 [4.1% (6/148 例)，2.0% (3/150 例)]，急性呼吸不全 [4.1% (6/148 例)，0.7% (1/150 例]，多臓器機能不全症候群 [2.7% (4/148 例)，2.7% (4/150 例)]，敗血症性ショック [2.7% (4/148 例)，0.7% (1/150 例)]，肺動脈血栓症 [2.0% (3/148 例)，2.0% (3/150 例)]，敗血症，誤嚥性肺炎，心肺停止 [各事象で 2.0% (3/148 例)，1.3% (2/150 例)]，心不全，呼吸不全 [各事象で 1.4% (2/148 例)，2.0% (3/150 例)]，脳浮腫，肝酵素上昇 [各事象で 0.7% (1/148 例)，3.3% (5/150 例)]，急性腎障害 [0.7% (1/148 例)，2.0% (3/150 例)] であった．いずれの投与群でも，発現率が 5%以上の重篤な有害事象は認められなかった．

重篤な副作用は，セフィデロコル群では 2.0% (3/148 例)，メロペネム群では 3.3% (5/150 例) に認められた．セフィデロコル群では，1 例に重篤な副作用である ALT 増加及び AST 増加が発現し，治験薬の投与中止に至ったが，いずれの事象も治験薬の投与中止後に回復した．重篤な副作用である急性呼吸不全，胸水及び敗血症を発現した 1 例は，敗血症により死亡に至った．重篤な副作用であるトランスアミナーゼ上昇を発現した 1 例は，治験薬の処置なしで，回復した．メロペネム群では，重篤な副作用である肝酵素上昇が発現した 1 例は，治験薬の投与中止に至ったが，赤血球輸血によるものと判断された．本事象の転帰は未回復であった．重篤な副作用である全身性カンジダが発現した 1 例は，リネゾリドとも関連ありと判断され，治験薬の処置なしで回復した．重篤な副作用であるシュードモナス感染が発現した 1 例は，本事象，及び治験薬と関連なしと判断された重篤な有害事象である出血性ショックの両事象により，死亡に至った．重篤な副作用である AST 増加が発現した 1 例は，治験薬の処置の有無は不明で，転帰は未回復であった．重篤な副作用である播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が発現した 1 例は，いずれの事象もリネゾリドとも関連ありと判断され，死亡に至った (2.7.6.10.2.4 項参照)．

2.7.4.2.1.3.4 3 試験のまとめ

セフィデロコル群全体で 3 例以上報告された重篤な有害事象は，敗血症性ショック (16 例)，肺炎 (12 例)，心停止 (11 例)，急性呼吸不全 (7 例)，敗血症及び多臓器機能不全症候群 (各 6 例)，誤嚥性肺炎 (5 例)，菌血症，心肺停止，呼吸不全，急性腎障害及び発熱 (各 4 例)，尿路感染，心不全，肺動脈血栓症，肝機能検査異常及び肝機能検査値上昇 (各 3 例) であった．これらの重篤な有害事象の多くは死亡に至った (敗血症性ショック 14 例，肺炎 9 例，心停止 8 例，急性呼吸不全 2 例，敗血症 5 例，多臓器機能不全症候群 6 例，誤嚥性肺炎 1 例，菌血症 2 例，心肺停止 3 例，呼吸不全 2 例，急性腎障害 1 例，心不全 2 例，肺動脈血栓症 2 例，表 2.7.4-37 参照)．セフィデロコル群全体で 2 例以上の被験者で報告された重篤な副作用は，トランスアミナーゼ上昇 (2 例) のみであった．

対照薬群全体で 3 例以上の被験者で報告された重篤な有害事象は，敗血症性ショック及び心停止 (各 7 例)，急性腎障害及び多臓器機能不全症候群 (各 6 例)，脳浮腫及び肝酵素上昇 (各 5 例)，肺炎及び心不全 (各 4 例)，呼吸不全，肺動脈血栓症及び肝機能検査異常 (各 3 例) であった．これらの重篤な有害事象の多くは死亡に至った (敗血症性ショック 4 例，心停止 6 例，急性腎障害 1 例，多臓器機能不全症候群 6 例，脳浮腫 5 例，肝酵素上昇 1 例，肺炎 2 例，心不全 3 例，呼吸不全 3 例，肺動脈血栓症 2 例，表 2.7.4-37 参照)．対照薬群全体で 2 例以上の被験者で報告されたその他の重篤な副作用は，急性腎障害 (2 例) のみであった．

各試験の日本人被験者における重篤な有害事象及び副作用を付録表 2.7.4.8-10 及び付録表 2.7.4.8-11 に示す．CREDIBLE-CR 試験の日本人被験者では，重篤な有害事象は認められなかった．APEKS-cUTI 試験ではセフィデロコル群の 1 例 [9.1% (1/11 例)] で尿管結石症，IPM/CS 群の 1 例 [25.0% (1/4 例)] で前立腺膿瘍が認められたが，いずれも治験薬との関連なしと判断された．APEKS-NP 試験ではセフィデロコル群の 1 例 [50.0% (1/2 例)] で腸管虚血，メロペネム群で 1 例 [14.3% (1/7 例)] に播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が認められた．このうちメロペネム群で発現した播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群以外は，治験薬との関連なしと判断された．

表 2.7.4-38 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
Subjects with SAEs	50 (49.5)	23 (46.9)	14 (4.7)	12 (8.1)	54 (36.5)	45 (30.0)
感染症および寄生虫症	29 (28.7)	11 (22.4)	5 (1.7)	6 (4.1)	17 (11.5)	14 (9.3)
- 敗血症性ショック	12 (11.9)	6 (12.2)	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)
- 肺炎	5 (5.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	6 (4.1)	3 (2.0)
- 敗血症	3 (3.0)	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)
- 菌血症	3 (3.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 尿路感染	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- 腎膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0
- 細菌性肺炎	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 腸球菌感染	2 (2.0)	0	0	0	0	0
- 回虫症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 蜂巣炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.3)	2 (1.4)	0	0
- 蓄膿	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- 腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 骨髄炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 全身性カンジダ	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
- 尿路性敗血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 脊髄感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 細菌感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肺感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 脳膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 心内膜炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 髄膜炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
- 壊死性筋膜炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 急性骨髄炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 前立腺膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
- 細菌性髄膜脳炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 壊死性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- シュードモナス感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 医療機器関連感染	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0
- アシネトバクター性菌血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 敗血症性脳症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 遠隔転移を伴う肺癌	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	0	2 (1.4)	6 (4.0)
- 貧血	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0
- 凝血異常	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- 発熱性好中球減少症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- 出血性貧血	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (3.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- 代謝性アシドーシス	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- 低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 乳酸アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 高カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 血液量減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	3 (3.0)	2 (4.1)	0	1 (0.7)	9 (6.1)	11 (7.3)
- 脳血管発作	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)
- 頭蓋内圧上昇	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)
- 自律神経失調	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 脳虚血	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 浮動性めまい	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 感覚鈍麻	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 錯感覚	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	APEKS NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	APEKS NP Study Meropenem N=150 n (%)
- 脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.3)
- 進行性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 代謝性脳症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 神経学的代償不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 脳症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 四肢麻痺	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	6 (5.9)	4 (8.2)	3 (1.0)	1 (0.7)	16 (10.8)	15 (10.0)
- 心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	7 (4.7)	5 (3.3)
- 心肺停止	0	0	1 (0.3)	0	3 (2.0)	2 (1.3)
- 心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)
- 急性心筋梗塞	0	0	0	0	2 (1.4)	0
- 心筋梗塞	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 左室機能不全	0	0	0	0	2 (1.4)	0
- 徐脈	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- 急性心不全	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)
- うっ血性心不全	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
- 心筋虚血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 心血管不全	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 心血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 心肺不全	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 無脈性電気活動	0	1 (2.0)	0	0	0	0
血管障害	2 (2.0)	2 (4.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
- 低血圧	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
- 末梢血管障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- ショック	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- 血液量減少性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 出血性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 大腿動脈塞栓症	0	0	0	0	0	1 (0.7)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	APEKS NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	APEKS NP Study Meropenem N=150 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.9)	2 (4.1)	0	0	17 (11.5)	15 (10.0)
- 急性呼吸不全	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	6 (4.1)	1 (0.7)
- 誤嚥性肺炎	2 (2.0)	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)
- 呼吸不全	2 (2.0)	0	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)
- 肺動脈血栓症	0	0	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
- 肺水腫	0	0	0	0	2 (1.4)	0
- 急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 慢性閉塞性肺疾患	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
- 胸水	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 自然気胸	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 肺高血圧症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 上気道性喘鳴	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 気胸	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 肺うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 呼吸停止	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 呼吸窮迫	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 気管支胸膜瘻	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	5 (5.0)	0	2 (0.7)	2 (1.4)	4 (2.7)	2 (1.3)
- 腸管虚血	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 腹痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 上腹部痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 下痢	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0
- 十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 胃出血	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 胃腸出血	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
- 腸梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 膵炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 小腸閉塞	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 上部消化管出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 下部消化管出血	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	0
- 腹壁血腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 急性腹症	0	0	0	0	0	1 (0.7)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
肝胆道系障害	3 (3.0)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- 胆嚢痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 肝不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肝炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肝細胞損傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 慢性肝不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.7)	0
腎および尿路障害	6 (5.9)	2 (4.1)	3 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.0)
- 急性腎障害	3 (3.0)	2 (4.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
- 乏尿	2 (2.0)	0	0	0	0	0
- 無尿	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 腎結石症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 尿路閉塞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 閉塞性腎症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 尿管結石症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 水腎症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 先天性尿管異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.9)	3 (6.1)	1 (0.3)	0	7 (4.7)	6 (4.0)
- 多臓器機能不全症候群	2 (2.0)	2 (4.1)	0	0	4 (2.7)	4 (2.7)
- 発熱	3 (3.0)	0	1 (0.3)	0	0	0
- 突然死	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 悪寒	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 死亡	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 全身健康状態低下	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
- 全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	5 (5.0)	3 (6.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	6 (4.1)	8 (5.3)
- 肝機能検査異常	3 (3.0)	2 (4.1)	0	0	0	1 (0.7)
- 肝機能検査値上昇	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.3)
- ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
- くも膜下出血	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- アルコール中毒	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 脾破裂	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 消化管損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0
- 下肢切断	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 尿道切開	0	0	1 (0.3)	0	0	0

BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event.

Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4-39 治験薬投与後に発現した重篤な副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
Subjects with Treatment-related SAEs	1 (1.0)	5 (10.2)	1 (0.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (3.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0
- 敗血症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 敗血症性ショック	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 全身性カンジダ	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- シュードモナス感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
代謝および栄養障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 代謝性アシドーシス	0	1 (2.0)	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
- 急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 胸水	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 呼吸停止	0	1 (2.0)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (4.1)	0	0	0	0
- 急性腎障害	0	2 (4.1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (0.7)

BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-40 に，臨床薬理試験において発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4.2.1.4.1.5 項に示す.

2.7.4.2.1.4.1.1 CREDIBLE-CR 試験

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

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，5 例 (セフィデロコル群で発熱，トランスアミナーゼ上昇，及び薬疹が各 1 例，BAT 群でアナフィラキシー反応及びてんかん重積状態が各 1 例) は，治験責任 (分担) 医師により，治験薬との因果関係ありと判断された (2.7.6.8.2.4 項参照). これらの事象の転帰は，BAT 群のてんかん重積状態 1 例 (未回復) を除きいずれも回復であった.

2.7.4.2.1.4.1.2 APEKS-cUTI 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は, セフィデロコル群で 1.7% (5/300 例), IPM/CS 群で 2.0% (3/148 例) であった．この中には，治験中に死亡した 1 例 (心肺停止) も含まれる (2.7.4.2.1.2.2 項参照). いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった.

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，下痢，薬物過敏症及び肝酵素上昇の各 1 例 (全てセフィデロコル群) は, 治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連ありと判断され (2.7.6.9.2.4 項参照)，転帰はいずれも回復であった (2.7.6.9 項 表 2.7.6.9-20 参照).

2.7.4.2.1.4.1.3 APEKS-NP 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 8.1% (12/148 例)，メロペネム群で 9.3% (14/150 例) であった．いずれかの投与群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は，ALT 増加 (2 例．いずれもセフィデロコル群) 及び肝酵素上昇 (5 例．いずれもメロペネム群) であった.

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち, セフィデロコル群の 2 例 (ALT 増加が 1 例, ALT 増加，AST 増加及び肝不全が 1 例)，及びメロペネム群の 2 例 (肝酵素上昇が 1 例，播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が 1 例) が治験薬と関連ありと判断された (2.7.6.10.2.4 項参照). このうちメロペネム群の肝酵素上昇の 1 例は赤血球輸血とも関連ありと判断された．播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群の 1 例は，いずれもリネゾリドとも関連ありと判断された．転帰について，メロペネム群の 2 例は，肝酵素上昇の 1 例が未回復，播種性血管内凝固

及び多臓器機能不全症候群の 1 例が死亡であったが，セフィデロコル群の 2 例はいずれも回復であった．

2.7.4.2.1.4.1.4 3 試験のまとめ

各セフィデロコル群全体で 3 例以上報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は，敗血症性ショック (5 例) 及び ALT 増加 (3 例) であった．対照薬群全体で 3 例以上報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は，肝酵素上昇 (5 例) であった．これらのうち，治験薬との関連ありと判断された事象については，2.7.4.2.1.4.1.1～2.7.4.2.1.4.1.3 項，及び 2.7.6.8～2.7.6.10 項 (中止に至った有害事象発現例の詳細) で詳述した．

各試験の日本人被験者における中止に至った有害事象を付録表 2.7.4.8-12 に示す．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-cUTI 試験の日本人被験者では，中止に至った有害事象は認められなかった．APEKS-NP 試験では，メロペネム群で播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が 1 例に認められた．播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群は治験薬との関連ありと判断され，転帰は死亡であった (2.7.4.2.1.4.1.3 項参照)．

表 2.7.4-40 治験薬投与後に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
Subjects with any TEAEs Leading to Withdrawal of Study Drug	10 (9.9)	3 (6.1)	5 (1.7)	3 (2.0)	12 (8.1)	14 (9.3)
感染症および寄生虫症	4 (4.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.7)
- 敗血症性ショック	4 (4.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 心内膜炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 細菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- アシネトバクター感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	2 (1.3)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0
- 薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 乳酸アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.7)	0
神経系障害	0	1 (2.0)	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)
- 自律神経失調	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 進行性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	0	0
心臓障害	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
- 急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 心停止	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 心肺停止	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 心不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- 急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.7)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
- 呼吸不全	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
- 急性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 肺うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	0	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)
- 下痢	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 胃出血	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 腸梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 上部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)
- 肝不全	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝細胞損傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 薬疹	1 (1.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (1.3)
- 発熱	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	2 (2.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	5 (3.4)	5 (3.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.3)	0	0	5 (3.3)
- 肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.4.1.5 臨床薬理試験

臨床薬理試験において，セフィデロコル群の 6 例の被験者が有害事象のために治験薬の投与中止に至った.

R2111 試験では，セフィデロコル (ヨウ素非混入セフィデロコル) 1 g 反復投与を受けた健康成人で軽度の発熱が 1 例に認められ，治験薬投与を中止した．この有害事象は治験薬と関連ありと判断され，転帰は回復であった (2.7.6.1.2.3 項参照).

R2113 試験では，セフィデロコル 1 g 単回投与を受けた中等度腎機能障害の被験者で中等度の蕁麻疹が 1 例に認められ，治験薬投与を中止した．この有害事象は治験薬と関連ありと判断され，転帰は回復であった (2.7.6.5.2.3 項参照).

R2116 試験では，セフィデロコル 2 g 投与期に軽度の肝酵素上昇 (AST，ALT，及び LDH) が 1 例に認められ，治験薬の投与中止に至ったが，治験薬と関連なしと判断された．転帰は回復であった (2.7.6.7.2.3 項参照).

R2118 試験では，セフィデロコル 2 g 反復投与を受けた健康成人 3 例が有害事象のために治験薬投与を中止した．1 例は，Day 5 に中等度のトランスアミナーゼ上昇及び軽度の血中乳酸脱水素酵素増加が認められ，治験実施計画書に規定した肝機能検査値に基づく中止基準に該当したため，Day 6 に治験薬投与を中止した．いずれの有害事象もセフィデロコルと関連ありと判断され，転帰は回復であった．1 例は，軽度の薬物過敏症及び蕁麻疹により Day 13 でセフィデロコル投与を中止した．いずれの有害事象もセフィデロコルと関連ありと判断され，転帰は回復であった．1 例は，Day 10 に非心臓性胸痛及び失神寸前の状態が認められたため，セフィデロコルの投与を中断し，Day 11 には鼻漏，下痢及び悪寒により，セフィデロコルを 1 回投与したのち投与を中止した. いずれの有害事象も軽度であり, セフィデロコルと関連なしと判断され，転帰は回復であった (2.7.6.11.2.3 項参照).

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別の有害事象の解析

CREDIBLE-CR 試験において，治験薬投与後の有害事象の発現頻度が高かった器官別大分類 (いずれかの投与群で発現率 30%以上) は，感染症および寄生虫症 [セフィデロコル群 50.5% (51/101 例)，BAT 群 49.0% (24/49 例)，以下同順]，胃腸障害 [49.5% (50/101 例)，40.8% (20/49 例)]，代謝および栄養障害 [32.7% (33/101 例)，30.6% (15/49 例)]，臨床検査 [32.7% (33/101 例)，28.6% (14/49 例)]，一般・全身障害および投与部位の状態 [30.7% (31/101 例)，26.5% (13/49 例)] であった (2.7.6.8.2.4 項参照).

APEKS-cUTI 試験において，治験薬投与後の有害事象の発現頻度が高かった器官別大分類は，胃腸障害 [セフィデロコル群 11.7% (35/300 例)，IPM/CS 群 18.2% (27/148 例)，以下同順] 並びに感染症および寄生虫症 [7.0% (21/300 例)，18.9% (28/148 例)] であった (2.7.6.9.2.4 項参照).

APEKS-NP 試験において，治験薬投与後の有害事象の発現頻度が高かった器官別大分類 (いずれかの投与群で発現率 30%以上) は, 感染症および寄生虫症 [セフィデロコル群 40.5% (60/148 例)，メロペネム群 35.3% (53/150 例)，以下同順]，代謝および栄養障害 [29.1% (43/148 例)，31.3%

(47/150 例)] であった (2.7.6.10.2.4 項参照).

2.7.4.2.1.5.2 症候群別の有害事象の解析

セフィデロコルはセファロスポリン系抗生物質である．この系統の薬剤における既知の副作用として，クロストリジオイデス・ディフィシル関連の副作用及び下痢，過敏症，痙攣発作及びてんかん，肝臓関連の副作用 (肝機能検査値や凝固検査値を含む)，並びに骨髄抑制などがある．これらの事象は治験中に注意深くモニタリングされた．それらについて本項で考察する．また, セフィデロコルはシデロフォア抗生物質であるため, 鉄輸送への潜在的影響も検討した．各種 MedDRA 標準検索式 (SMQ) に該当する事象に基づいて，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した副作用，重篤な有害事象，及び重篤な副作用を，それぞれ付録表 2.7.4.8-13，付録表 2.7.4.8-14，及び付録表 2.7.4.8-15 に示す.

2.7.4.2.1.5.2.1 クロストリジオイデス・ディフィシル関連及び下痢

クロストリジオイデス・ディフィシル関連の下痢は，抗菌薬に共通のリスクであり，重篤な脱水を引き起こす可能性がある. これらの事象は, 偽膜性大腸炎として報告される場合もある．SMQ の「偽膜性大腸炎」の狭域に該当する事象に基づいて，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した有害事象を表 2.7.4-41 に示す．いずれの試験でもセフィデロコル投与に伴うクロストリジオイデス・ディフィシル関連事象の有害事象発現率は低く，発現率は対照薬群と同程度であった．セフィデロコル群では，重篤が 1 例 (APEKS-cUTI 試験)，非重篤が 7 例 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) 認められ，重篤例を含めて 8 例中 4 例が本剤との関連ありと判断された．また，下痢は，併合解析においてセフィデロコル群の 5%を超える被験者で報告された有害事象であったが，発現率は対照薬群と同程度であった (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照).

臨床薬理試験では，関連する事象は認められなかった.

表 2.7.4-41 SMQ「偽膜性大腸炎」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
Standard MedDRA Queries - Preferred Term	**Cefiderocol N=101 n (%)**	**BAT N=49 n (%)**	**Cefiderocol N=300 n (%)**	**Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)**	**Cefiderocol N=148 n (%)**	**Meropenem N=150 n (%)**
偽膜性大腸炎	3 (3.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	4 (2.7)	4 (2.7)	4 (2.7)
- クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.0)	0	0	0	4 (2.7)	3 (2.0)
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)	4 (2.7)	0	1 (0.7)
- 偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0

BAT = best available therapy; SMQ = standardised MedDRA query.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

(1) CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験におけるクロストリジオイデス・ディフィシル関連の有害事象の発現率は低く，全体で 4 例のみであり，うちセフィデロコル群が 3 例 (3.0%，3/101 例)， BAT 群が 1 例 (2.0%，1/49 例) であった．

セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で，Day 23 にクロストリジウム・ディフィシレ感染の非重篤な有害事象が認められた．この被験者では，以前に下痢の有害事象が認められており (発症 : Day 7，回復 : Day 16)，また本事象と同時に水性下痢の有害事象が認められた (発症 : Day 20，回復 : Day 43)．これら 3 件の事象は，いずれも治験責任 (分担) 医師により，中等度で，治験薬と関連なしと判断された．この被験者はセフィデロコル投与前に IPM/CS (Day -1 に中止) 及びバンコマイシン (Day -1 に中止) の投与を受けていた．クロストリジウム・ディフィシレ感染は Day 44 までに回復した．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は Day 27 に非重篤な有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎を発現し，中等度で治験薬と関連ありと判断された．本被験者は重篤な有害事象である腹痛及び小腸閉塞を併発した．これらはいずれも高度で，治験薬と関連なしと判断された．治験責任 (分担) 医師は，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は抗菌薬による前治療に起因すると判断した．EOS 時点の転帰は軽快であった．2 例 (各群 1 例) の被験者において偽膜性大腸炎の有害事象が認められた．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) では，Day 15 に偽膜性大腸炎 (軽度) が認められ，メトロニダゾールによる治療が行われ，Day 27 までに回復した．この事象はセフィデロコルを含む以前の抗生物質 (使用されたその他の抗生物質は，レボフロキサシン，ピペラシリン-タゾバクタム，メロペネム，及びバンコマイシン) に関連したものとみられた．BAT 群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) では，Day 10 に偽膜性大腸炎 (中等度) が認められ，Day 18 までに回復した．この被験者では，下痢，C 反応性タンパク値上昇，及び軽度発熱が認められたことから，広域抗生物質に関連した偽膜性大腸炎であると診断された．これらの事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された (2.7.6.8.2.4 項参照)．

CREDIBLE-CR 試験における下痢の有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 18.8% (19/101 例)，BAT 群で 12.2% (6/49 例) であり，そのうち治験薬と関連ありと判断されたのは，セフィデロコル群で 2.0% (2/101 例)，BAT 群で 0% (0/49 例) であった (2.7.4.2.1.1.1.1 項，2.7.4.2.1.1.3.1 項参照)．下痢は軽度又は中等度であり，高度の事象は認められなかった．重篤な有害事象及び治験薬中止に至った事象は認められなかった．中等度の下痢が認められたセフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) には，前述のとおりクロストリジウム・ディフィシレ感染も発現し，これらはいずれも非重篤で治験薬との関連なしと判断された．また，セフィデロコル群の 3 例を除き，下痢の転帰は回復又は軽快であった．この 3 例のうち，1 例 (被験者 ID : [redacted]) は軽度の下痢 1 件で死亡 (死因 : 敗血症) 時点で未回復，1 例 (被験者 ID : [redacted]) は軽度の下痢 1 件で未回復，1 例 (被験者 ID : [redacted]) は中等度の下痢 1 件で死亡 (死因 : 敗血症性ショック及び心停止) 時点で未回復であった (2.7.6.8.2.4 項参照)．

(2) APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験において，クロストリジオイデス・ディフィシル関連の有害事象が報告さ

れた被験者は 5 例で，うちセフィデロコル群が 1 例 (0.3%, 1/300 例), IPM/CS 群が 4 例 (2.7%, 4/148 例) であった．これらの事象の発現率は，IPM/CS 群に比べてセフィデロコル群で低かった．

セフィデロコル群では，重篤なクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連あり，軽度) が 1 例 (被験者 ID : [redacted]) に認められた．IPM/CS 群では，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連あり，中等度) 及び重篤なクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連なし，高度) が 1 例 (被験者 ID : [redacted]) に，重篤なクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連あり，中等度) が 1 例 (被験者 ID : [redacted]) に，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連あり，中等度) が 2 例 (被験者 ID : [redacted], [redacted]) に認められた．また，治験中止後にクロストリジウム・ディフィシレ感染 (治験薬と関連なし，軽度) が 1 例 (被験者 ID : [redacted]) に認められたが，試験終了後の発現であるため表 2.7.4-41 には含めていない．いずれも回復に至ったと判断された (2.7.6.9.2.4 項参照).

APEKS-cUTI 試験における下痢の有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 4.3% (13/300 例), IPM/CS 群で 6.1% (9/148 例) であり，そのうち治験薬と関連ありと判断されたのはセフィデロコル群で 1.3% (4/300 例)，IPM/CS 群で 2.0% (3/148 例)であった (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照)．下痢は軽度又は中等度で，高度の事象は認められなかった．セフィデロコル群では，重篤な下痢 (治験薬と関連なし) が 1 例，中止に至った下痢 (治験薬と関連あり) が 1 例に認められた．IPM/CS 群では，重篤な下痢 (治験薬と関連なし) が 1 例に認められた．いずれも回復に至ったと判断された．さらに，報告用語に下痢が含まれていた事象 (基本語はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎) が IPM/CS 群で 2 例に認められた．このうち 1 例は重篤で，いずれも中等度で治験薬と関連ありと判断された (2.7.6.9.2.4 項参照).

(3) APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験におけるクロストリジオイデス・ディフィシル関連の有害事象の発現率は低く，各投与群で 4 例に認められた．セフィデロコル群では，クロストリジウム・ディフィシレ感染が 4 例に発現し，全て非重篤であった．このうち，1 例 (被験者 ID : [redacted]) に発現した中等度のクロストリジウム・ディフィシレ感染のみがセフィデロコルと関連ありと判断され，その他の 3 例 (被験者 ID : [redacted], [redacted] 及び [redacted]) に発現した中等度又は軽度のクロストリジウム・ディフィシレ感染は，セフィデロコルと関連なしと判断された．これらの事象は，転帰不明の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) を除き，全て回復した．メロペネム群では，クロストリジウム・ディフィシレ感染が 3 例，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が 1 例に発現し，全て非重篤であった．軽度 1 例 (被験者 ID : [redacted]) 及び高度 1 例 (被験者 ID : [redacted]) のクロストリジウム・ディフィシレ感染は，治験薬と関連ありと判断された．また，軽度の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) のクロストリジウム・ディフィシレ感染及び中等度の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は，いずれも治験薬と関連なしと判断された．これらの 4 事象はいずれも回復した (2.7.6.10.2.4 項参照).

APEKS-NP 試験における下痢の有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 8.8% (13/148 例), メロペネム群で 8.7% (13/150 例) に認められ，そのうち治験薬と関連ありと判断されたのは，

セフィデロコル群で 2.0% (3/148 例)，メロペネム群で 3.3% (5/150 例) であった (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照)．発現した下痢は全て軽度又は中等度で，全て非重篤であり，治験薬の投与中止に至ったものはなかった．メロペネム群で発現した中等度の 1 例及び軽度の 1 例の下痢を除き，転帰は全て回復，回復したが後遺症あり [セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted])，治験薬との関連なし]，又は軽快であった (2.7.6.10.2.4 項参照)．

以上の結果から，対照群と比較して発現率や重症度で大きな差は認められなかったものの，重篤例を含め本剤との関連ありと判断された事象が集積されていること，偽膜性大腸炎，クロストリジオイデス・ディフィシル関連下痢は抗生物質の使用に伴い予期される事象であること，下痢等の症状がみられた際には投薬中止を考慮する等の適切な処置が必要であり，重大な転帰に至る可能性があることから，偽膜性大腸炎は，医薬品リスク管理計画 (RMP) において，セフィデロコルの投与に伴う重要な特定されたリスクとし，添付文書の「重大な副作用」の項において注意喚起する．

2.7.4.2.1.5.2.2 過敏症

その他の β-ラクタム系抗生物質と同様に，セフィデロコル投与に伴い過敏症が発現するおそれがあるため，治験中はこれらの事象の発現率を注意深くモニタリングした．SMQ「過敏症」の狭域に該当する事象に基づいて，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した有害事象を表 2.7.4-42 に示す．SMQ「過敏症」全体の有害事象発現率は，いずれの試験でもセフィデロコル群と対照薬群で同程度であった．また，最も高頻度に報告された事象は発疹であったが，発現率は対照薬群と比較して大きな違いはみられなかった．セフィデロコル群では重篤なショックが 1 例 (CREDIBLE-CR 試験) 認められたが，SMQ「過敏症」に該当する事象として取り上げられたものの，全身状態の悪化によるものであり，本剤への過敏症によるショックとは考えられず，本剤との関連なしと判断された．

臨床薬理試験でも R2111 試験，R2113 試験，及び R2118 試験で関連する事象が認められた．詳細は以下に示す．

表 2.7.4-42 SMQ「過敏症」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団)

Standard MedDRA Queries - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
過敏症	10 (9.9)	8 (16.3)	8 (2.7)	2 (1.4)	6 (4.1)	7 (4.7)
- 発疹	3 (3.0)	4 (8.2)	5 (1.7)	0	1 (0.7)	0
- 薬物過敏症	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0
- 湿疹	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
- 喉頭浮腫	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 気管支痙攣	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 薬疹	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)
- 紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 斑状皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- ショック	1 (1.0)	2 (4.1)	0	0	0	0
- 皮膚壊死	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (1.3)
- ヘパリン起因性血小板減少症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- アレルギー性胞隔炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 接触皮膚炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 口唇浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)

BAT = best available therapy; SMQ = standardised MedDRA query.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

(1) CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験において，SMQ「過敏症」全体の発現率はセフィデロコル群 9.9% (10/101 例)，BAT 群 16.3% (8/49 例) であった．最も高頻度に発現した発疹は，セフィデロコル群 3.0% (3/101 例)，BAT 群 8.2% (4/49 例) に認められた．これらの事象は全て軽度又は中等度で非重篤であり，セフィデロコル群の 1 例を除き，いずれも治験薬との関連なしと判断された．セフィデロコル群で治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は Day 7 に軽度の発疹が発現し，Day 12 に回復した．発現した発疹は，BAT 群の 1 例を除き，全て回復した．回復と判断されなかった BAT 群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は軽度の発疹が Day 15 に発現した．治験責任 (分担) 医師により治験薬との関連なしと判断され，EOS 時点で未回復であった．また，セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で中等度の薬疹が Day 6 に発現し，Day 23 に回復した．治験責任 (分担) 医師により治験薬との関連ありと判断され，治験薬の投与中止に至った．本被験者の発疹病変は斑状丘疹状を示し，好酸球増加症が認められた (白血球数 $4.16 \times 10^3/\mu L$ 中，好酸球 6.8%)．治験薬中止後，発疹は改善した．セフィデロコ

ル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で中等度の皮膚壊死 (報告用語 : additional debridement of necrotic tissue in pelvis and leg) が Day 1 に発現し，同日回復した．本事象は治験薬との関連なしと判断され，本事象による治験薬の処置はなかった．斑状丘疹状皮疹は，いずれの被験者にも認められなかった．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) に軽度で非重篤な薬物過敏症 (フェニトインに対するアレルギー) が発現したが，治験薬との関連なしと判断された．本事象は回復した．

重篤な有害事象としては，セフィデロコル群で発現したショック 1 例，並びに BAT 群で発現したショック 1 例及びアナフィラキシー反応 1 例であった．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は Day 3 に高度で重篤なショックを発現し，本事象が死亡の一因となった．SMQ「過敏症」に該当する事象として取り上げられたものの，被験者は寝たきりの高齢者 (9[redacted] 歳) で慢性疾患及び重大な基礎疾患 (慢性閉塞性肺疾患，心房細動，一過性脳虚血発作及び虚血性心筋症) を有しており，全身状態の悪化によるものであり，本剤への過敏症によるショックとは考えられず，治験薬との関連なしと判断された．BAT 群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は Day 32 に重篤な中等度のショックを発現し，Day 34 までに回復し，治験薬との関連なしと判断された．BAT 群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は高度で重篤なアナフィラキシー反応が認められ，治験薬との関連ありと判断された．本事象により治験薬の投与中止に至ったが，回復した (2.7.6.8.2.4 項参照).

(2) APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験において，SMQ「過敏症」全体の発現率はセフィデロコル群 2.7% (8/300 例)，IPM/CS 群 1.4% (2/148 例) であった．重篤な有害事象の報告はなかった．最も高頻度に発現した発疹は，セフィデロコル群 1.7% (5/300 例) 及び IPM/CS 群 0% (0/148 例) に認められた．いずれの発疹も軽度で，全て治験薬との関連なしと判断された．その他，斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹がセフィデロコル群で各 1 例 (0.3%，1/300 例) で報告された．斑状皮疹は中等度 (治験薬との関連なし)，斑状丘疹状皮疹は軽度 (治験薬との関連あり) であった．

セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で中等度の薬物過敏症 (発疹又は全身症状を伴わない) が発現した．β-ラクタム系抗生物質に対するアレルギーの病歴はなかったが，セフィデロコルの初回投与後，薬物過敏症 (そう痒) が報告された．発疹及び発熱は認められなかった．この事象の発現中に肝機能検査異常は認められなかった．同日中に治験薬が中止され，治験薬投与は 1 回のみであった．治療として静注ヒドロコルチゾン及び経口クレマスチンが用いられた．薬物過敏症は Day 1 に回復に至ったと判断された．治験責任 (分担) 医師により，治験薬との関連ありと判断された (2.7.6.9.2.4 項参照).

(3) APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験において，SMQ「過敏症」全体の発現率はセフィデロコル群 4.1% (6/148 例)，メロペネム群 4.7% (7/150 例) であった．2 例以上で発現した事象はメロペネム群の皮膚壊死のみで，過敏症に関連する重篤な有害事象はなかった．メロペネム群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で Day 21 に軽度の皮膚壊死，1 例 (被験者 ID : [redacted]) で Day 18 に高度の皮膚壊死が発現し，

いずれもデータベース固定までに回復しなかった. いずれも治験薬との関連なしと判断された. 上記の 1 例を除き，全て軽度又は中等度であった．また，セフィデロコル群の 1 例を除き，全て治験薬との因果関係なしと判断された．そのセフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID：[redacted]) は Day 6 に軽度の発疹が発現し, Day 11 に回復が認められ, 治験薬との関連ありと判断された. これによりセフィデロコルの投与量は変更されず，最終投与は Day 9 であった (2.7.6.10.2.4 項参照).

(4) 臨床薬理試験

R2111 試験のパート 2 (反復投与) の開始時点で，セフィデロコル製造工程において，セフィデロコル群に [redacted]%のヨウ素が混入していることが判明した．ヨウ素混入セフィデロコル (1 g q8h) 反復投与群の 8 例中 5 例 (62.5%) において軽度の発疹が認められた. ヨウ素非混入セフィデロコルを用いて再度投与を行ったところ，1 g q8h 群の 8 例では発疹の報告はなく，2 g q8h 群の 8 例中 2 例 (25.0%) で発疹が報告され，プラセボ群の 6 例では発疹の報告はなかった (2.7.4.2.1.1.1.5 項参照).

腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験) において，中等度腎機能障害被験者 8 例中 1 例 (12.5%) で蕁麻疹が報告され，治験薬との関連ありと判断された．これにより，治験薬の投与中止及び治験の早期中止に至った．Day 1 の点滴開始後約 25 分後に中等度の蕁麻疹が報告され，点滴は開始後 44 分の時点で中止された．この蕁麻疹は発症から約 30 分後に消失した．治験薬投与前後に採取された血液検体において，抗セフィデロコル抗体は検出されなかったことから，この蕁麻疹は抗セフィデロコル抗体又はこの抗体と交差反応性を示す可能性のある未知の抗体によるものではないと考えられた (2.7.4.2.1.4.1.5 項，2.7.6.5.2.3 項参照). 中等度腎機能障害被験者 1 例 (12.5%) で斑状丘疹状皮疹が認められ，軽度で治験薬との関連あり判断された．その他，軽度及び高度腎機能障害被験者，並びに透析患者 (第 1 期) の各 1 例で接触性皮膚炎が認められたが，いずれも治験薬との関連なしと判断された (2.7.6.5.2.3 項参照).

ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118 試験) において, 健康成人 14 例中 1 例 (7.1%) で，薬物過敏症及び蕁麻疹が報告され，いずれの事象も軽度でセフィデロコルと関連ありと判断された．Day 13 でこれらの有害事象が発現し，同日中にセフィデロコル投与を中止した．Day 13 から Day 16 まで，ジフェンヒドラミンによる治療が行われ，薬物過敏症は Day 16 に，蕁麻疹は Day 20 に回復した (2.7.4.2.1.4.1.5 項，2.7.6.11.2.3 項参照).

以上の結果から，本剤との関連ありと判断された重篤なショックやアナフィラキシー等は認められていないものの，非重篤な過敏症反応は報告されていること，セファロスポリン系抗生物質をはじめ，過敏症反応は抗生物質に共通のリスクであることから，本剤投与によりショック，アナフィラキシー等の過敏症反応が起こる可能性があるため，RMP において過敏症反応 (ショック，アナフィラキシー等) をセフィデロコルの重要な特定されたリスクとし，添付文書の「禁忌」,「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起する.

2.7.4.2.1.5.2.3 痙攣発作及びてんかん

セファロスポリン系抗生物質の使用に伴う痙攣発作が報告されている [3]. β-ラクタム系抗生物質の痙攣誘発作用の機序には，γ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体への結合阻害が関与していると考えられている．非臨床における定量的全身オートラジオグラフィー試験 (2.6.4.4.2.1 項参照) から，血液脳関門を介した中枢神経系 (CNS) 組織へのセフィデロコルの透過性は低いことが示された．また，セフィデロコルについて GABA 受容体である $GABA_A$ 及び $GABA_{B1A}$ を含む 86種類の受容体/チャネルへの影響及びトランスポーターや酵素への結合を評価したところ，100 μmol/L (75.2 μg/mL) の濃度において，各種受容体，イオンチャネル，トランスポーター及び酵素に対して影響を及ぼさないと考えられた (2.6.2.3.1 項参照)．ラットを用いたセフィデロコルの 3 ヵ月間反復投与毒性試験及び脳波試験及び行動試験の結果より，痙攣の NOEL は 750 mg/kg/日と判定された (2.6.2.4.4.2 及び 2.6.6.3.4 項参照)．ラットの脳波及び行動試験における 750 mg/kg/日のセフィデロコルの C_0 値は，1280 μg/mL であったことから，ヒトにおける痙攣の安全性マージンは，臨床用法用量 (2 g q8h，3 時間点滴静注) でのヒト C_{max} (101 μg/mL) の 12.7 倍であると推定された．

SMQ「痙攣」の狭域に該当する事象に基づいて，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した有害事象を表 2.7.4-43 に示す．いずれの試験でも痙攣関連事象の有害事象発現率は低く，発現率は対照薬群と同程度であった．セフィデロコル群では重篤なてんかん重積状態が 1 例 (APEKS-NP 試験) のみ認められたが，本剤との関連なしと判断された．

臨床薬理試験では，関連する事象は認められなかった．

表 2.7.4-43 SMQ「痙攣」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
Standard MedDRA Queries - Preferred Term	**Cefiderocol N=101 n (%)**	**BAT N=49 n (%)**	**Cefiderocol N=300 n (%)**	**Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)**	**Cefiderocol N=148 n (%)**	**Meropenem N=150 n (%)**
痙攣	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	3 (2.0)	2 (1.3)
- 痙攣発作	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)
- てんかん	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0

BAT = best available therapy; SMQ = standardised MedDRA query.

Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

(1) CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験において，セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID：[redacted]) で 3 件の非重篤な痙攣発作が認められた．これらの事象は，軽度で治験薬との関連なしと判断された．当該被験者は血液透析に関連した低血糖が認められ，これが痙攣発作の原因と考えられた. 1 件目はセフィデロコル最終投与後 2 日 (Day 10) に，2 件目は最終投与後 3 日 (Day 11) に，3 件目は最終投与後 22 日 (Day 30) に発現した．各事象に対して，グルコースが静注され，同日中に回復した．また，BAT 群の 1 例 (被験者 ID：[redacted]) で Day 13 に重篤なてんかん重積状態が認められた．この事象は，高度で治験薬との関連ありと判断され (シプロフロキサシン誘発性)，治験薬の投与中止に至った．その後，Day 24 に全身健康状態低下により死亡した (2.7.6.8.2.4 項参照).

(2) APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験において，セフィデロコル群のてんかんの病歴を有する 1 例 (被験者 ID：[redacted]) で，中等度で非重篤なてんかんが認められた．被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で，てんかん及び四肢痛の病歴があり，抗痙攣薬は服用しておらず，急性単純性腎盂腎炎であった．てんかんは本治験中に Day 7 に報告された. 治療として，レベチラセタム及びジアゼパムが用いられ，同日てんかんは回復した. その後もセフィデロコル投与は継続され, 治験薬の最終投与は Day 10 であった．治験薬との関連はなしと判断された.

(3) APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験において，痙攣発作はセフィデロコル群 1.4% (2/148 例)，メロペネム群 1.3% (2/150 例) に認められ，全て軽度又は中等度で非重篤であり，治験薬との関連なしと判断された．セフィデロコル群の 2 例は，病歴として頭蓋脳損傷 (被験者 ID：[redacted])，脳萎縮症・脳血管障害 (被験者 ID：[redacted]) を有する患者であった．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID：[redacted]) で，高度で重篤なてんかん重積状態が発現した．これは本剤最終投与 22 日後 (Day 33) に発現したことから, 治験薬との関連なしと判断された. 本事象に対する処置は報告されなかった (2.7.6.10.2.4 項参照).

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

2.7.4.2.1.5.2.4 肝機能関連の事象

セファロスポリン系抗生物質は肝機能に影響を及ぼすと報告されている [4]．肝機能検査を

含む肝臓関連の有害事象を調査した．さらに，凝固検査も考慮した．凝固検査は，肝臓におけるビタミン K 依存性凝固因子の産生に関わる肝合成機能の尺度である．メチルチオテトラゾール側鎖を有するセファロスポリン系抗生物質は，凝固因子を合成する肝酵素を阻害することによって，凝固障害を引き起こすとの報告がある [5]．概して，β-ラクタム系抗生物質は出血傾向を伴わないが [1]，α-カルボキシル基を有するもの (モキサラクタム，カルベニシリン，及びチカルシリン) は, 血小板機能を障害することによって出血時間を延長させる [6]. しかし, セフィデロコルはメチルチオテトラゾール側鎖や α-カルボキシル基を有さない構造であるため，凝固障害や出血を引き起こさないと考えられる．

SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」の広域に該当する事象に基づいて，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した有害事象を表 2.7.4-44 に示す．SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」全体の有害事象発現率は，CREDIBLE-CR 試験ではセフィデロコル群が高かったが，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では対照薬群と同程度であった．

臨床薬理試験では R2116 試験及び R2118 試験で関連する事象が認められた．詳細は以下に示す．

表 2.7.4-44 SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
Standard MedDRA Queries - Preferred Term	**Cefiderocol N=101 n (%)**	**BAT N=49 n (%)**	**Cefiderocol N=300 n (%)**	**Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)**	**Cefiderocol N=148 n (%)**	**Meropenem N=150 n (%)**
薬剤に関連する肝障害－包括的検索	30 (29.7)	7 (14.3)	9 (3.0)	4 (2.7)	32 (21.6)	40 (26.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.9)	0	3 (1.0)	0	9 (6.1)	6 (4.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.9)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	10 (6.8)	6 (4.0)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	5 (1.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	2 (1.3)
- 低アルブミン血症	2 (2.0)	0	0	0	5 (3.4)	8 (5.3)
- 肝機能検査値上昇	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	0
- 肝機能検査異常	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	4 (2.7)	4 (2.7)
- 肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	4 (2.7)	10 (6.7)
- 腹水	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
- 血中ビリルビン増加	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
- 胆汁うっ滞	0	0	0	0	2 (1.4)	0
- 肝不全	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝機能異常	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
- 肝細胞損傷	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)
- 肝腫大	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
- 国際標準比増加	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- 肝硬変	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肝嚢胞	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)
- 脂肪肝	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 肝炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 高ビリルビン血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 慢性肝不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 凝固低下状態	0	0	0	0	0	2 (1.3)
- 肝病変	0	0	0	1 (0.7)	0	0

BAT = best available therapy; SMQ = standardised MedDRA query.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

(1) CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験において，SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」全体では，有害事象の発現率はセフィデロコル群 29.7% (30/101 例)，BAT 群 14.3% (7/49 例) で，セフィデロコル群の方が高かった．最も多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は，AST 増加 [セフィデロコル群 7.9% (8/101 例), BAT 群 2.0% (1/49 例), 以下同順], ALT 増加 [6.9% (7/101 例)，0% (0/49 例)] で，セフィデロコル群の発現率が高かった．その他の事象については，生化学検査及び凝固検査を含めて肝障害関連の有害事象の発現率に投与群間で顕著な差は認められなかった．いずれかの投与群で 2 例以上発現した重篤な有害事象は，肝機能検査異常 [3.0%

(3/101 例)，4.1% (2/49 例)] のみであった．重篤な副作用は，セフィデロコル群の 1 例のトランスアミナーゼ上昇のみであった．

(2) APEKS-cUTI 試験

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

(3) APEKS-NP 試験

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

(4) 臨床薬理試験

Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験) の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) において，第 1 期にセフィデロコル 4 g 投与，第 2 期にプラセボ投与，第 3 期にセフィデロコル 2 g 投与後に，第 4 期の Day－1 時点で肝酵素上昇 (AST，ALT，及び LDH) が認められた．治験中止に至ったが，当該事象は治験薬投与との関連なしと判断された．当該被験者は，家族の集まりでアルコールを摂取していたとのことであった (詳細は 2.7.4.2.1.4.1.5 項参照)．

ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118 試験) の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) において，Day 5 に肝酵素上昇 (トランスアミナーゼ及び LDH) が認められ，治験実施計画書に規定した肝機能検査値に基づく中止基準に該当したため，Day 6 に治験薬投与を中止した．トランスアミナーゼ上昇 (AST，ALT) は Day 22 に，LDH 増加は Day 7 に回復した．いずれの事象もセフィデロコルと関連ありと判断された．

(5) 事前に規定した外れ値の基準を満たす肝機能検査値異常

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において，解析計画書で事前に

規定した外れ値のカテゴリーに該当する肝機能検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4-45 に示す.

表 2.7.4-45 事前に定められた外れ値の基準を満たす肝機能検査値異常が認められた被験者の割合 (安全性解析対象集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
Parameter (Unit) Category	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Cefiderocol (N = 300) n (%)	IPM/CS (N = 148) n (%)	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)
AST (U/L)	N' = 96	N' = 48	N = 300	N = 148	N' = 145	N' = 148
Value > 3 × ULN	20 (20.8)	7 (14.6)	3 (1.0)	1 (0.7)	14 (9.7)	23 (15.5)
Value > 5 × ULN	11 (11.5)	7 (14.6)	2 (0.7)	0	7 (4.8)	12 (8.1)
Value > 10 × ULN	6 (6.3)	1 (2.1)	1 (0.2)	0	5 (3.4)	6 (4.1)
Value > 20 × ULN	4 (4.2)	0	0	0	2 (1.4)	5 (3.4)
ALT (U/L)	N' = 98	N' = 48	N = 300	N = 148	N' = 145	N' = 148
Value > 3 × ULN	16 (16.3)	4 (8.3)	4 (1.3)	1 (0.7)	13 (9.0)	23 (15.5)
Value > 5 × ULN	5 (5.1)	3 (6.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	7 (4.8)	11 (7.4)
Value > 10 × ULN	1 (1.0)	2 (4.2)	1 (0.3)	1 (0.7)	5 (3.4)	5 (3.4)
Value > 20 × ULN	0	0	0	0	2 (1.4)	4 (2.7)
AST (U/L) or ALT (U/L)	N' = 96	N' = 48	N = 300	N = 148	N' = 145	N' = 148
Value > 3 × ULN	25 (26.0)	8 (16.7)	4 (1.3)	1 (0.7)	19 (13.1)	35 (23.6)
Value > 5 × ULN	12 (12.5)	7 (14.6)	2 (0.7)	1 (0.7)	9 (6.2)	15 (10.1)
Value > 10 × ULN	6 (6.3)	3 (6.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	5 (3.4)	6 (4.1)
Value > 20 × ULN	4 (4.2)	0	0	0	2 (1.4)	5 (3.4)
Total bilirubin (µmol/L)	N' = 93	N' = 48	N = 300	N = 148	N' = 145	N' = 148
Value > 2 × ULN	14 (15.1)	6 (12.5)	0	0	6 (4.1)	7 (4.7)
	N' = 93	N' = 48	N = 300	N = 148	N' = 143	N' = 147
INC ≥ 50% and value > ULN	9 (9.7)	6 (12.5)	0	0	17 (11.9)	24 (16.3)
PT-INR	N' = 97	N' = 47	N = 300	N' = 147	N' = 145	N' = 147
Value > 1.5	21 (21.6)	10 (21.3)	20 (6.7)	3 (2.0)	30 (20.7)	34 (23.1)
(ALT and/or AST > 3 × ULN) and	N' = 97	N' = 48	N = 300	N = 148	N' = 145	N' = 145
(Total bilirubin > 2 × ULN or PT-INR > 1.5)	12 (12.4)	4 (8.3)	0	0	5 (3.4)	10 (6.9)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BAT = best available therapy; INC = increase from baseline; IPM/CS = imipenem/cilastatin; PT-INR = prothrombin time-international normalised ratio; SMQ = standardised MedDRA query; ULN = upper limit of normal.

Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' was the number of subjects with valid postbaseline measurements.

Baseline is defined as the last measurement prior to receipt of the first infusion of study drug. The summary is based on local laboratory assessments.

出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-30, APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.3.4.6, APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-14

CREDIBLE-CR 試験では，事前に定められた ALT 及びビリルビンの外れ値の基準を満たす肝機能検査値異常が認められた被験者の割合は，両投与群間で同程度であった．AST 又は ALT の値が ULN の 3 倍を超えた被験者の割合は，セフィデロコル群で 26.0% (25/96 例)，BAT 群で 16.7% (8/48 例) であった．AST 又は ALT の値が ULN の 3 倍超，かつ総ビリルビンの値が ULN の 2 倍超又は PT-INR が 1.5 を超えた被験者の割合は，セフィデロコル群で 12.4% (12/97 例)，BAT 群で 8.3% (4/48 例) であった．Hy's law [7] 又は薬剤誘発性肝障害に関する基準に該当する

被験者は認められなかった (2.7.6.8.2.4 項参照).

APEKS-cUTI 試験において，ALT 又は AST が ULN の 3 倍超であった被験者は，セフィデロコル群 1.3% (4/300 例)，IPM/CS 群 0.7% (1/148 例) であった．Hy's law 又は薬剤誘発性肝障害に関する基準に該当する被験者は認められなかった．PT-INR が 1.5 超であった被験者は，セフィデロコル群 6.7% (20/300 例)，IPM/CS 群 2.0% (3/147 例) であった．セフィデロコル群で治験中に PT-INR が 1.5 超となった 20 例の被験者のうち，13 例でビタミン K 拮抗薬，1 例でダビガトランエテキシラート, 1 例でリバーロキサバンが併用されていた (いずれも抗凝固療法又は血栓症予防として)．抗凝固療法を受けていた 15 例のうち，13 例は PT-INR ベースライン値が 1.5 超であり，残り 2 例は PT-INR ベースライン値が 1.5 未満であったが，治験中に 1.5 超となった．抗凝固療法を受けていなかった残り 5 例のうち，2 例は PT-INR の 1.5 超への上昇は一過性で自然に回復し，3 例は最終時点又は後観察時点においてのみ PT-INR が 1.5 超であった．いずれの被験者でも，PT-INR の 1.5 超への増加は臨床的に重要なトランスアミナーゼ増加，その他の臨床検査値異常又は有害事象を伴わなかった．IPM/CS 群において，PT-INR が 1.5 超であった 3 例のうち，2 例はビタミン K 拮抗薬が併用されており，残り 1 例では PT-INR の 1.5 超への上昇は一過性で自然に回復した．したがって，PT-INR が 1.5 超であった被験者の割合の投与群間の不均衡は，抗凝固療法の併用に因るものと考えられた (2.7.6.9.2.4 項参照).

APEKS-NP 試験では，AST 又は ALT 値が ULN の 3 倍超であった被験者の割合は，セフィデロコル群 13.1% (19/145 例)，メロペネム群 23.6% (35/148 例) であった．ALT 又は AST 値が ULN の 3 倍超，かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超又は PT-INR 値が 1.5 超であった被験者の割合は，セフィデロコル群 3.4% (5/145 例)，メロペネム群 6.9% (10/145 例) であった．Hy's law 又は薬剤誘発性肝障害に関する基準に該当する被験者は認められなかった (2.7.6.10.2.4 項参照).

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

2.7.4.2.1.5.2.5 骨髄抑制

β-ラクタム系抗生物質の使用に伴う骨髄抑制が報告されている [8]. SMQ「造血障害による血球減少症」の広域に該当する事象に基づいて，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した有害事象を表 2.7.4-46 に示す．SMQ「造血障害による血球減

少症」全体の有害事象発現率は, いずれの試験でもセフィデロコル群と対照薬群で同程度であった．骨髄抑制の有害事象は報告されなかった．また，骨髄抑制を示唆する臨床検査値に特定の傾向は認められなかった (2.7.4.3 項参照).

臨床薬理試験でも，R2117 試験で SMQ「造血障害による血球減少症」に関連する事象が認められた．詳細は以下に示す.

表 2.7.4-46 SMQ「造血障害による血球減少症」に該当する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団)

	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
Standard MedDRA Queries - Preferred Term	**Cefiderocol N=101 n (%)**	**BAT N=49 n (%)**	**Cefiderocol N=300 n (%)**	**Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)**	**Cefiderocol N=148 n (%)**	**Meropenem N=150 n (%)**
造血障害による血球減少症	17 (16.8)	8 (16.3)	1 (0.3)	2 (1.4)	16 (10.8)	18 (12.0)
- 貧血	8 (7.9)	2 (4.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	12 (8.1)	12 (8.0)
- 血小板減少症	6 (5.9)	4 (8.2)	0	0	2 (1.4)	8 (5.3)
- ヘモグロビン減少	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 白血球減少症	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
- 正色素性正球性貧血	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 発熱性好中球減少症	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- 赤血球数減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 血小板数減少	0	2 (4.1)	0	0	0	0
- 白血球数異常	0	1 (2.0)	0	0	0	0

BAT = best available therapy; SMQ = standardised MedDRA query.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

(1) CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験において，SMQ「造血障害による血球減少症」全体の発現率はセフィデロコル群 16.8% (17/101 例), BAT 群 16.3% (8/49 例) であった. 最も多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は, 貧血 [セフィデロコル群 7.9% (8/101 例), BAT 群 4.1% (2/49 例)], 血小板減少症 [セフィデロコル群 5.9% (6/101 例), BAT 群 8.2% (4/49 例)] であった．その他の骨髄抑制を示唆する有害事象は，いずれの投与群でも発現例数は 2 例以下であった．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) で重篤な発熱性好中球減少症，BAT 群の 1 例で重篤な貧血が認められたが，いずれも治験薬との関連なしと判断された．全体として，骨髄抑制を示唆する有害事象の発現率は低く，投与群間で差は認められなかった (2.7.6.8.2.4 項参照).

(2) APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験では，SMQ「造血障害による血球減少症」全体の発現率はセフィデロコル群 0.3% (1/300 例)，IPM/CS 群 1.4% (2/148 例) であった．いずれかの投与群で 2 例以上発現した事象はみられなかった．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) に高度で重篤な貧血及び IPM/CS 群の 1 例 (被験者 ID: [redacted]) に中等度で重篤なヘマトクリット減少がみられたが，いずれも治験薬との関連なしと判断された．全体として，骨髄抑制を示唆する有害事象の発現

率は低く，原因不明の貧血又は骨髄抑制を示唆する臨床検査値の有害事象は認められなかった (2.7.6.9.2.4 項参照).

(3) APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験において，SMQ「造血障害による血球減少症」全体の発現率はセフィデロコル群 10.8% (16/148 例)，メロペネム群 12.0% (18/150 例) であった．最も多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で 5%以上) は，貧血 [セフィデロコル群 8.1% (12/148 例)，メロペネム群 8.0% (12/150 例)]，血小板減少症 [セフィデロコル群 1.4% (2/148 例)，メロペネム群 5.3% (8/150 例)] であった．その他の骨髄抑制を示唆する有害事象は，いずれの投与群でも発現例数は各 1 例であった．セフィデロコル群の 1 例 (被験者 ID : [redacted]) 及びメロペネム群の 2 例 (被験者 ID : [redacted] 及び [redacted]) で重篤な血小板減少症が認められたが，いずれも治験薬との関連なしと判断された．全体として，骨髄抑制を示唆する有害事象の発現率に投与群間で明らかな差は認められなかった (2.7.6.10.2.4 項参照).

(4) 臨床薬理試験

R2117 試験で, 貧血が 7 例中 2 例 (28.6%), 血小板減少症が 7 例中 1 例 (14.3%) に発現した．これらの有害事象はいずれも軽度で，治験責任 (分担) 医師によりセフィデロコルとの関連性なしと判断された (2.7.6.4.2.3 項参照).

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

2.7.4.2.1.5.2.6 鉄ホメオスタシス

セフィデロコルはカテコール基を有し，これが遊離鉄と錯体を形成することでグラム陰性菌の輸送が促進される．そのため，治験中は鉄ホメオスタシスに関連する臨床検査値を注意深くモニタリングした．急性感染では，マクロファージがサイトカイン [インターロイキン (IL)-6] を放出し，これが肝臓を刺激して，鉄ホメオスタシスの主要な調節因子であるヘプシジンの産生を増加させる．ヘプシジン増加と鉄結合タンパク (ラクトフェリン等) 増加が協調して低鉄血症状態を作り出し，それが細菌の増殖を妨げる [9]．急性感染症が回復するに従って，これらのバイオマーカーは正常値に戻る．貧血に関連する事象について, CREDIBLE-CR 試験, APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験において発現した有害事象を表 2.7.4-47 に示す.

臨床薬理試験では，関連する事象は認められなかった.

表 2.7.4-47 貧血に関連する治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/ Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)
- 貧血	8 (7.9)	2 (4.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	12 (8.1)	12 (8.0)
- 慢性疾患の貧血	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0
- 出血性貧血	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)
- 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.3)	0	3 (2.0)	0
- 正色素性正球性貧血	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 腎性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 血中鉄減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- ヘモグロビン減少	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 血清フェリチン増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- トランスフェリン減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- トランスフェリン飽和度低下	2 (2.0)	0	0	0	0	0
- 赤血球数減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0

BAT = best available therapy.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

(1) CREDIBLE-CR 試験

CREDIBLE-CR 試験において，セフィデロコル群では貧血が 7.9% (8/101 例)，トランスフェリン飽和度低下が 2.0% (2/101 例)，トランスフェリン減少，血清フェリチン増加，血中鉄減少，ヘモグロビン減少, 正色素性正球性貧血及び慢性疾患の貧血が各 1.0% (1/101 例) に発現した. BAT 群では貧血が 4.1% (2/49 例)，慢性疾患の貧血が 2.0% (1/49 例) に発現した．BAT 群の貧血 1 例のみ重篤と判断されたが，いずれの事象も治験責任 (分担) 医師により治験薬との関連なしと判断された. いずれの投与群でも，その他の鉄代謝関連の有害事象は認められなかった. また，ヘプシジン，鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，ヘモグロビン及びヘマトクリットの推移において，投与群間で明らかな差は認められなかった (2.7.6.8.2.4 項参照).

(2) APEKS-cUTI 試験

APEKS-cUTI 試験において，セフィデロコル群では貧血，出血性貧血，及び鉄欠乏性貧血が各 0.3% (1/300 例)，IPM/CS 群では貧血及びヘマトクリット減少が各 0.7% (1/148 例) に認められた．セフィデロコル群の貧血及び出血性貧血，並びに IPM/CS 群のヘマトクリット減少が重篤と判断されたが，いずれの事象も治験責任 (分担) 医師により治験薬との関連なしと判断された．いずれの投与群でも，その他の鉄代謝関連の有害事象は認められなかった．また，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，ヘモグロビン，ヘマトクリット及びヘプシジンの推移において，投与群間で明らかな差は認められなかった (2.7.6.9.2.4 項参照).

(3) APEKS-NP 試験

APEKS-NP 試験において，セフィデロコル群では貧血が 12 例 (8.1%)，鉄欠乏性貧血が 3 例 (2.0%)，慢性疾患の貧血が 2 例 (1.4%)，正色素性正球性貧血，ヘモグロビン減少及び赤血球数減少が各 1 例 (0.7%)，メロペネム群では貧血が 12 例 (8.0%)，出血性貧血が 2 例 (1.3%)，及び

腎性貧血が 1 例 (0.7%) に認められた．メロペネム群の出血性貧血の 2 例のみ重篤と判断されたが，いずれの事象も治験責任 (分担) 医師により治験薬との関連なしと判断された．いずれの投与群でも，その他の鉄代謝関連の有害事象は認められなかった．全体として，ヘプシジン，鉄，総鉄結合能，トランスフェリン鉄飽和度，ヘモグロビン及びヘマトクリットの推移において，投与群間で明らかな差は認められなかった (2.7.6.10.2.4 項参照)．

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

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，及び有害事象による中止に関する詳細な経緯については，CREDIBLE-CR 試験は 2.7.6.8.2.4 項，APEKS-cUTI 試験は 2.7.6.9.2.4 項，APEKS-NP 試験は 2.7.6.10.2.4 項に示す．CREDIBLE-CR 試験の各被験者は，多くの交絡因子を伴う複雑な病歴を有するため，詳細な記述及び臨床経過を視覚的に示した図 (症例経過表) を作成した (CREDIBLE-CR 試験 CSR 14.3.3 項参照)．

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査データの併合は行わなかった．

2.7.4.3.1 CREDIBLE-CR 試験

血液学的検査，血液生化学的検査，及び特殊生化学的検査の各パラメータの平均値は，ベースライン時ではセフィデロコル群及び BAT 群で同程度であり，各パラメータのベースラインからの平均変化量は，試験期間を通して両投与群間でおおむね同程度であった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 表 14.3.2.1.1，表 14.3.2.1.2，及び表 14.3.2.1.3 参照)．尿検査値は両投与群間で同程度であり，BAT 群と比較して，セフィデロコル群においてこれらの検査値の悪化は認められなかった．

事前に定めた肝機能検査値の外れ値のカテゴリー (CREDIBLE-CR 試験 CSR 付録 16.1.9 の統計解析計画書に定義) に該当する肝機能検査値異常が認められた被験者の割合については，2.7.4.2.1.5.2.4 項で考察する．

事前に定めた臨床検査値 (肝機能検査値を除く) の外れ値のカテゴリーを満たす被験者の割合のうち，両投与群間の割合に 5%以上の差がみられたのは，ALP が 50%以上増加し ULN を超える被験者の割合であり，セフィデロコル群で 33.0% (31/94 例)，BAT 群で 38.3% (18/47) であった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.4.2.2 項参照)．

2.7.4.3.2 APEKS-cUTI 試験

血液学的検査，血液生化学的検査，及び特殊生化学的検査の各パラメータの平均値は，ベースライン時ではセフィデロコル群及び IPM/CS 群で同程度であり，各パラメータのベースラインからの平均変化量は，PT-INR を除いて両投与群間でおおむね同程度であった (APEKS-cUTI 試験 CSR 12.4.2.1 項)．PT-INR が 1.5 超であった被験者の割合は，IPM/CS 群と比較してセフィ

デロコル群で多かった (2.7.4.2.1.5.2.4 項参照). 尿検査値は，両投与群間で明らかな群間差は認められなかった.

事前に定めた肝機能検査値の外れ値のカテゴリー (APEKS-cUTI 試験 CSR 付録 16.1.9 の統計解析計画書に定義) に該当する肝機能検査値異常が認められた被験者の割合については，2.7.4.2.1.5.2.4 項で考察する.

事前に定めた臨床検査値 (肝機能検査値を除く) の外れ値のカテゴリーを満たす被験者の割合のうち，両投与群間で割合に差がみられたのは，白血球数が 50%以上減少しその値が LLN 未満である被験者の割合であり，セフィデロコル群で 7.7% (23/300 例)，IPM/CS 群で 3.4% (5/147 例) であった (APEKS-cUTI 試験 CSR 表 14.3.4.6). これはセフィデロコル群において感染症の抗菌効果が高かったことを反映していると考えられる.

2.7.4.3.3 APEKS-NP 試験

血液学的検査，血液生化学的検査，及び特殊生化学的検査の各パラメータの平均値は，ベースライン時ではセフィデロコル群及びメロペネム群で同程度であり，各パラメータのベースラインからの平均変化量は, 試験期間を通して両投与群間でおおむね同程度であった (APEKS-NP 試験 CSR 12.4 項参照).

事前に定めた肝機能検査値の外れ値のカテゴリー (APEKS-NP 試験 CSR 付録 16.1.9 の統計解析計画書に定義) に該当する肝機能検査値異常が認められた被験者の割合については，2.7.4.2.1.5.2.4 項で考察する.

事前に定めた臨床検査値 (肝機能検査値を除く) の外れ値のカテゴリーに該当する被験者の割合は，以下の 2 つを除き，両投与群間でおおむね同程度 (差は 5%未満) であった. 投与終了時にヘモグロビン値が 1.5 g/dL 以上低下した被験者の割合は，セフィデロコル群では 29.4% (37/126 例)，メロペネム群では 21.8% (31/142 例) であった. 治癒判定時に ALP が 50%以上上昇し，かつ ULN を超えた被験者の割合は，セフィデロコル群では 13.8% (15/109 例)，メロペネム群では 20.5% (24/117 例) であった.

2.7.4.3.4 臨床薬理試験

臨床薬理試験では，治験薬投与に関連した又は用量依存的な臨床検査値の傾向は認められなかった (R2111 試験 CSR 12.4 項；R2112 試験 CSR 12.4 項；R2113 試験 CSR 12.4 項；R2114 試験 CSR 12.4 項；R2115 試験 CSR 12.4 項；R2116 試験 CSR 12.4 項；R2117 試験 CSR 12.4 項；R2118 試験 CSR 12.4 項参照).

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン (収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，及び体温)，身体的所見，及び心電図所見に関するデータの併合は行わなかった.

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインに対するセフィデロコルの臨床的に重要な影響は認められなかった.

2.7.4.4.1.1 CREDIBLE-CR 試験

バイタルサインの平均値は，ベースライン時ではセフィデロコル群及び BAT 群で同程度であり，試験期間中も，両投与群ともにベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.5.1 項参照).

事前に定めたバイタルサインの変化量の外れ値についてのカテゴリー (CREDIBLE-CR 試験 CSR 付録 16.1.9 の統計解析計画書参照) に該当する被験者の割合のうち，投与群間で 5%以上の差がある項目について，以下に示す．投与後の拡張期血圧値が 105 mm Hg 以上又は拡張期血圧の上昇が 15 mm Hg 以上の被験者は, セフィデロコル群 70.3% (71/101 例), BAT 群 61.2% (30/49 例) であった．投与後の収縮期血圧値が 90 mm Hg 以下又は収縮期血圧の低下が 20 mm Hg 以上の被験者は，セフィデロコル群 70.3% (71/101 例)，BAT 群 81.6% (40/49 例) であった．投与後の拡張期血圧値が 50 mm Hg 以下又は拡張期血圧の低下が 15 mm Hg 以上の被験者は, セフィデロコル群 77.2% (78/101 例)，BAT 群 67.3% (33/49 例) であった．この他のカテゴリーについては，投与群間で被験者の割合に大きな違いはなかった.

バイタルサインに関連する有害事象の発現状況を以下に示す. セフィデロコル群では, 101 例のうち低血圧が 8 例，高血圧及び徐脈が各 3 例，肺高血圧症が 2 例，血圧上昇，高血圧クリーゼ，血圧低下及び頻脈が各 1 例に認められた．BAT 群では，49 例のうち低血圧及び徐脈が各 3 例，高血圧及び頻脈が各 2 例，洞性頻脈が 1 例に認められた．このうち，セフィデロコル群の血圧上昇及び高血圧各 1 例が治験薬と関連ありと判断された．治験薬と関連ありと判断された有害事象について，治験薬の処置はとられなかった．転帰については，血圧上昇は試験終了時まで継続し，高血圧は発現から 16 日後に回復したと判断された．いずれの被験者でも，試験期間中に拡張期血圧の 15 mm Hg 以上の上昇が認められたが，拡張期血圧値は 105 mm Hg 未満であった．重症度が高度であった高血圧クリーゼは，重篤な有害事象である心停止 (重症度：高度) に関連したものであり，この症例は死亡に至ったが，高血圧クリーゼ，心停止ともに治験薬と関連なしと判断された (CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.5.1 項参照).

2.7.4.4.1.2 APEKS-cUTI 試験

バイタルサインの平均値は，ベースライン時ではセフィデロコル群及び IPM/CS 群で同程度であった．試験期間中も，ベースラインからの平均変化量は，いずれもセフィデロコル群及び IPM/CS 群でおおむね同程度であり，臨床的に重要な差は認められなかった (APEKS-cUTI 試験 CSR 12.5.1 項参照).

事前に定めたバイタルサインの変化量の外れ値についてのカテゴリー (APEKS-cUTI 試験 CSR 付録 16.1.9 の統計解析計画書参照) に該当する被験者の割合のうち，投与群間で 5%以上の差がある項目について以下に示す．拡張期血圧値が 50 mm Hg 以下又は拡張期血圧の低下が 15 mm Hg 以上の被験者は, IPM/CS 群 (25.7%, 38/148 例) と比較してセフィデロコル群 (31.3%, 94/300 例) で多かった．セフィデロコル群の 94 例中 11 例で，拡張期血圧が 50 mm Hg 以下であった．拡張期血圧が 50 mm Hg 以下であった全ての被験者において，それに伴う低血圧エピソードは認められなかった．拡張期血圧の低下が 15 mm Hg 以上であった残り 83 例において，それに伴う頻脈又は有害事象は認められなかった．この所見は，比較的高値であったスクリー

ニング値から正常値への低下又は正常値付近への変動であった．両投与群間の発現率の差は，臨床的に重要ではないと考えられた．この他のカテゴリーについては，投与群間で被験者の割合に大きな違いはなかった (APEKS-cUTI 試験 CSR 12.5.1 項参照).

バイタルサインに関連する有害事象の発現状況を以下に示す．セフィデロコル群では 300 例のうち高血圧が 13 例，洞性徐脈が 2 例，低血圧及び徐脈が各 1 例，IPM/CS 群では 148 例のうち高血圧が 8 例，頻脈及び徐脈が各 1 例に認められた．このうち IPM/CS 群の徐脈 1 例を除いて，いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断された (2.7.6.9 項参照).

2.7.4.4.1.3 APEKS-NP 試験

バイタルサインの平均値は，ベースライン時ではセフィデロコル群及びメロペネム群で同程度であり，試験期間中も，両投与群ともにベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった (APEKS-NP 試験 CSR 12.5.2 項参照).

事前に定めたバイタルサインの変化量の外れ値 (APEKS-NP 試験 CSR 付録 16.1.9 の統計解析計画書に定義) に該当する被験者の割合のうち，投与群間で 5%以上の差がある項目について以下に示す. 投与後の収縮期血圧値が 90 mm Hg 以下又は収縮期血圧の低下が 20 mm Hg 以上の被験者は，セフィデロコル群で 60.8% (90/148 例)，メロペネム群で 72.7% (109/150 例) であった．投与後の拡張期血圧値が 50 mm Hg 以下又は拡張期血圧の低下が 15 mm Hg 以上の被験者は，セフィデロコル群 59.5% (88/148 例)，メロペネム群 66.0% (99/150 例) であった．脈拍数が 50 beats per minute (bpm) 以下又は脈拍数の減少が 15 bpm 以上の被験者の割合は，セフィデロコル群 76.4% (113/148 例)，メロペネム群 68.0% (102/150 例) であった．この他のカテゴリーについては，投与群間で割合に大きな違いはなかった.

バイタルサインに関連する有害事象の発現状況を以下に示す. セフィデロコル群では，148 例のうち高血圧が 5 例，肺高血圧症が 3 例，血圧上昇，低血圧及び頻脈が各 2 例，高血圧性心疾患，高血圧クリーゼ，本態性高血圧症，洞性頻脈，及び上室性頻脈が各 1 例に認められた．メロペネム群では低血圧が 10 例，高血圧が 7 例，頻脈及び洞性頻脈が各 2 例，高血圧クリーゼが 1 例に認められた．いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断された (APEKS-NP 試験 CSR 12.5.1 項参照).

2.7.4.4.1.4 臨床薬理試験

臨床薬理試験では，バイタルサインに関して治験薬投与に関連した又は用量依存的な傾向は認められなかった (R2111 試験 CSR 12.5.1 項及び 12.5.2 項 ; R2112 試験 CSR 12.5.1 項 ; R2113 試験 CSR 12.5.1 項 ; R2114 試験 CSR 12.5.1 項 ; R2115 試験 CSR 12.5.1 項 ; R2116 試験 CSR 12.5.1 項 ; R2117 試験 CSR 12.5.1 項 ; R2118 試験 CSR 12.5.1 項参照).

2.7.4.4.2 心電図

セファロスポリン系及びβ-ラクタム系抗生物質は，心再分極に影響を及ぼさず，QT 間隔延長を伴わないと予想される．Thorough QT 試験 (R2116 試験) において，モキシフロキサシンを陽性対照としてセフィデロコルの試験を行ったところ，臨床的に重要な又は規制上問題となる

QTc 間隔延長は認められなかった (2.7.4.4.2.2 項参照).

CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験では，心電図検査は治験実施計画書でスクリーニング時のみ測定すると規定したため，これらの試験では心電図に及ぼすセフィデロコル投与の影響を評価することはできなかった．APEKS-cUTI 試験の結果は，Thorough QT 試験の結果と一致した (2.7.4.4.2.1 項参照).

2.7.4.4.2.1 APEKS-cUTI 試験

心電図パラメータの要約及びベースライン値からの経時的変化量を APEKS-cUTI 試験 CSR 表 14.3.7.1 に示す. ベースライン時から EA 時点までの心拍数の減少量は, IPM/CS 群 {−4.1 bpm [標準偏差 (SD) = 13.75]} に比べてセフィデロコル群 [−8.0 bpm (SD = 13.70)] で大きかった．ベースライン時から EA 時点までの平均変化量が IPM/CS 群に比べてセフィデロコル群で大きかったパラメータは，PR 間隔 [セフィデロコル群：2.5 msec (SD = 20.59)，IPM/CS 群：1.7 msec (SD = 28.97)]，QT 間隔 [セフィデロコル群：14.8 msec (SD = 36.38)，IPM/CS 群：9.3 msec (SD = 32.59)]，及び RR 間隔 [セフィデロコル群：76.5 msec (SD = 141.72)，IPM/CS 群：40.6 msec (SD = 142.72)] であった. ベースライン時から EA 時点までの QTcF 間隔の平均変化量は, セフィデロコル群 3.0 msec (SD = 28.16)，IPM/CS 群 3.3 msec (SD = 22.92) であり，この差は臨床的に意味のあるものではなかった.

QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者は，セフィデロコル群 3.5% (9/260 例)，IPM/CS 群 6.8% (9/132 例) であった (APEKS-cUTI 試験 CSR 表 14.3.7.2 参照)．さらに，投与後の QTcF 間隔値がベースライン値から 30 msec 超延長した被験者は，セフィデロコル群 10.0% (26/260 例)，IPM/CS 群 9.1% (12/132 例) であった. また, 投与後の QTcF 間隔値がベースライン値から 60 msec 超延長した被験者は，セフィデロコル群 3.5% (9/260 例)，IPM/CS 群 3.0% (4/132 例) であった.

QTcF 間隔が 450 msec 超～480 msec 以下であった被験者は，セフィデロコル群で 2.7% (7/260 例) であった (APEKS-cUTI 試験 CSR 表 14.3.7.3 参照)．このうち，ベースライン値からの変化量が 30 msec 超～60 msec 以下，ベースライン値からの変化量が 60 msec 超が各 1 例であった．IPM/CS 群では，QTcF 間隔が 450 msec 超～480 msec 以下であった被験者は 6.1% (8/132 例) であった．このうち，ベースライン値からの変化量が 30 msec 超～60 msec 以下は 2 例であり，ベースライン値からの変化量が 60 msec 超の被験者はいなかった.

QTcF 間隔が 480 msec 超～500 msec 以下であった被験者は各群 1 例であり，このうち IPM/CS 群の 1 例 (0.8%) において，30 msec 超～60 msec 以下の延長が認められた.

QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者は，セフィデロコル群の 1 例 (0.4%) のみであったが，ベースライン値からの変化量は 30 msec 以下であった.

QTcF 間隔又はその他の心電図パラメータについて, セフィデロコルによる臨床的に重要な影響は認められなかった.

2.7.4.4.2.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験では，治験薬投与に関連した又は用量依存的な心電図測定値の傾向は認められなかった (R2111 試験 CSR 12.5.1 項及び 12.5.2 項；R2112 試験 CSR 12.5.2 項；R2113 試験 CSR

12.5.2 項 ; R2114 試験 CSR 12.5.2 項 ; R2115 試験 CSR 12.5.2 項 ; R2116 試験 CSR 12.5.2 項 ; R2117 試験 CSR 12.5.2 項 ; R2118 試験 CSR 12.5.3 項参照).

2.7.4.4.2.2.1 QTc 間隔延長の可能性－Thorough QT/QTc 試験 (R2116 試験)

R2116 試験は，2 パート (パート 1 及びパート 2) で構成された．本治験実施時点では，臨床薬理試験で評価したセフィデロコルの最高用量は 2 g であったため，パート 2 (QTcF 間隔への影響の評価) における臨床用量を超える用量として 4 g の用量で実施する前に, 少数の健康成人においてセフィデロコル 3 g 及び 4 g の安全性，忍容性，及び PK を評価する目的で本治験のパート 1 が実施された．本治験の詳細は 2.7.2.2.5.1 項に示す.

パート 1 において，セフィデロコル 3 g 及び 4 g の用量の忍容性は概して良好であった．心電図パラメータ，バイタルサイン測定値，又は臨床検査値の臨床的に重要な異常所見は認められず，また用量依存的な傾向も認められなかったことから，本治験のパート 2 において，セフィデロコル 4 g は臨床用量を超える用量として容認できることが確認された.

パート 2 は，無作為化，二重盲検 (セフィデロコルのみ)，プラセボ及び実薬 (モキシフロキサシン) 対照，4 期，クロスオーバー試験であり，48 例の健康成人男女において，QTc 間隔に及ぼすセフィデロコル 2 g (臨床用量) 及び 4 g (臨床用量を超える用量) の潜在的影響を評価した．4 期 Williams 方格法によって 4 つの投与期から構成される 4 つの投与順序群のいずれかに被験者を無作為に割付けた (1 投与順あたり 11 例)．主要評価項目である ΔΔQTcF 間隔は，ベースライン値を調整した QTcF 間隔 (ΔQTcF) を用いて混合効果モデルで算出した. セフィデロコル 2 g 及び 4 g 投与に伴う平均 ΔΔQTcF 間隔の変化量は，正にも負にも変動し，その変化は小さく，臨床的に重要ではないと判断され，両側 90%信頼区間 (CI) の上限 (片側 95% CI の上限に等しい) は，点滴開始後の全ての時点で，ICH E14 ガイダンス [2] で規定されている 10 msec を十分に下回った．セフィデロコル 2 g 投与に伴う平均 ΔΔQTcF 間隔の変化量は，4 g 投与時に比べて正の変動がやや大きく，2 g の点滴を開始後 4，4.5，6，8，10，及び 12 時間並びに 4 g の点滴開始後 10 時間の両側 90% CI には 0 が含まれなかった．モキシフロキサシンを投与時には，全ての変化量は大きく正に変動し，投与後 1～10 時間の時点で，平均 ΔΔQTcF 間隔の両側 90% CI の下限は 5 msec を上回った．以上の結果から，セフィデロコル 2 g 及び 4 g の単回投与は，臨床上及び規制上の問題となるほどの ΔΔQTcF 間隔の延長を引き起こさず，ICH E14 ガイドラインに規定された Thorough QT 試験陰性の基準を満たした.

セフィデロコルの点滴開始後又はモキシフロキサシンの投与後の各時点における QTcF 間隔を評価したところ，いずれの被験者のいずれの時点においても 480 msec を超えず，450 msec を超える値はまれであり，分布はランダムであった．いずれの被験者においても，セフィデロコル点滴開始後又はモキシフロキサシン投与後のいずれの時点でも，投与中の QTcF 間隔のベースライン値からの延長は 60 msec を超えなかった．30 msec を超える QTcF 間隔の延長が認められたのは，セフィデロコル 2 g の投与を受けた 1 例における 1 時点のみであった (3.5 時間時点で 40 msec).

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験を対象に，内因性要因として年齢 (< 65 歳，≥ 65～< 75 歳，≥ 75～< 85 歳，≥ 85 歳)，性別 (男性，女性)，人種 (アジア人，黒人/アフリカ系米国人，ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民，白人，その他)，地域 [北米, 南米, 欧州, アジア太平洋 (日本及びそれ以外)], 感染症の種類 (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI), 及び腎機能障害の重症度 (CrCL≥ 120 mL/min, > 80～< 120 mL/min, > 50～≤ 80 mL/min, ≥ 30～≤ 50 mL/min，< 30 mL/min) を用いて有害事象を分析した.

また，第 1 相試験 2 試験 (R2111，R2113 試験)，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験から得られた濃度データを用いたセフィデロコルの母集団 PK 解析によって，内因性要因のうち年齢，性別，人種，及び体重がセフィデロコル PK に及ぼす潜在的影響を評価した (2.7.2.3.8 項参照). この解析によると (2.7.2.3.5 項参照)，年齢 (65 歳以上，65 歳未満)，性別，人種 (白人，非白人)，又は体重の違いによってセフィデロコルの PK に臨床的に意味のある差は認められず，これらの要因に基づく用法用量の調節は不要であることが示された. 母集団 PK 解析では，セフィデロコル PK に及ぼす感染症の影響も検討した (2.7.2.3.6 項参照). その結果, セフィデロコルの AUC は, 感染症のない被験者に比べて CREDIBLE-CR 試験の被験者で高値であり, クリアランスは感染症のない被験者に比べて HAP/VAP/HCAP 被験者で低値であることが示唆された.

腎機能に応じて，セフィデロコル PK に臨床的に意味のある差が認められるため (2.7.2.3.5.6 項参照)，腎機能に基づく用量調節が必要である. CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験では，腎機能に基づく用法用量の調節を行った (2.7.4.1.1.3 項参照).

R2114 試験から，総放射能の大部分 (98.6%) はセフィデロコル未変化体として尿中に排泄され, 便中への排泄量は無視できる程度 (総放射能の 2.8%) であることが示された (2.7.2.3.7.1 項). また，ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験 (11DMM042 試験) においても，セフィデロコルは肝代謝酵素により代謝されないことが示唆された (2.7.2.3.5.5 項参照). これらのことから，肝機能障害はセフィデロコルの消失に影響しないと予測されるため，肝機能障害被験者におけるセフィデロコルの用量調節は不要であり, 臨床試験において肝機能障害の影響は検討しなかった.

2.7.4.5.1.1 年齢別の有害事象

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象について，年齢層別 (< 65 歳，≥ 65～< 75 歳，≥ 75～< 85 歳，≥ 85 歳) に表 2.7.4-48 に示す.

年齢層の間で，セフィデロコル投与に伴う有害事象が報告された被験者の割合に重要な差は認められず，APEKS-cUTI 試験及び CREDIBLE-CR 試験全体における各年齢層での有害事象の発現率は, CREDIBLE-CR 試験の 85 歳以上を除き対照薬群よりもセフィデロコル群で低かった. APEKS-NP 試験における年齢層での有害事象発現率は，セフィデロコル群と対照群で同程度であった.

3 試験を併合したいずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，セフィデロコル群での発現率が対照薬群と比較して 1.0%以上高い事象 (ALT 増加，AST 増加，γ-GTP

増加，低マグネシウム血症，胸水，咳嗽，呼吸困難) (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照) について，胸水を除き，加齢と有害事象発現率との間に一定の傾向はみられなかった．胸水は，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験で，65 歳未満 [CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群 5.4% (2/37 例)，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 6.2% (4/65 例)，以下同順] 及び 65 歳以上 75 歳未満 [5.7% (2/35 例)，0% (0/43 例)] と比較して 75 歳以上 85 歳未満 [13.0% (3/23 例)，15.2% (5/33 例)] 及び 85 歳以上 [16.7% (1/6 例)，14.3% (1/7 例)] で発現率が高い傾向がみられたが，75 歳以上 85 歳未満については対照薬群でも同様の傾向がみられた．85 歳以上については症例数が少なく (CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群 6 例，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 7 例)，考察は困難であった．

以上のことから，全体として年齢がセフィデロコルの安全性に及ぼす影響は示されなかった．

表 2.7.4-48 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の年齢層別発現例数 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Age Group (year)	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
Subjects with any TEAEs	< 65	35/37 (94.6)	26/27 (96.3)	62/142 (43.7)	31/70 (44.3)	57/65 (87.7)	49/58 (84.5)
	>= 65 to < 75	32/35 (91.4)	8/8 (100.0)	31/91 (34.1)	25/43 (58.1)	38/43 (88.4)	39/45 (86.7)
	>= 75 to < 85	19/23 (82.6)	10/11 (90.9)	28/61 (45.9)	17/29 (58.6)	28/33 (84.8)	33/37 (89.2)
	>= 85	6/6 (100.0)	3/3 (100.0)	1/6 (16.7)	3/6 (50.0)	7/7 (100.0)	8/10 (80.0)
- 貧血	< 65	1/37 (2.7)	0/27 (0.0)	0/142 (0.0)	1/70 (1.4)	8/65 (12.3)	2/58 (3.4)
	>= 65 to < 75	5/35 (14.3)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	4/43 (9.3)	3/45 (6.7)
	>= 75 to < 85	2/23 (8.7)	1/11 (9.1)	1/61 (1.6)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	6/37 (16.2)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	1/10 (10.0)
- 血小板減少症	< 65	1/37 (2.7)	2/27 (7.4)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	0/65 (0.0)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	0/43 (0.0)	5/45 (11.1)
	>= 75 to < 85	3/23 (13.0)	1/11 (9.1)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	1/33 (3.0)	2/37 (5.4)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	1/7 (14.3)	0/10 (0.0)
- 心停止	< 65	1/37 (2.7)	1/27 (3.7)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	2/65 (3.1)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	1/35 (2.9)	0/8 (0.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	1/43 (2.3)	3/45 (6.7)
	>= 75 to < 85	2/23 (8.7)	1/11 (9.1)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	4/33 (12.1)	2/37 (5.4)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 心不全	< 65	0/37 (0.0)	0/27 (0.0)	0/142 (0.0)	2/70 (2.9)	1/65 (1.5)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	0/35 (0.0)	0/8 (0.0)	1/91 (1.1)	1/43 (2.3)	0/43 (0.0)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	1/61 (1.6)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	2/37 (5.4)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	1/7 (14.3)	1/10 (10.0)
- 下痢	< 65	7/37 (18.9)	1/27 (3.7)	9/142 (6.3)	3/70 (4.3)	3/65 (4.6)	4/58 (6.9)
	>= 65 to < 75	7/35 (20.0)	2/8 (25.0)	2/91 (2.2)	3/43 (7.0)	6/43 (14.0)	5/45 (11.1)
	>= 75 to < 85	4/23 (17.4)	2/11 (18.2)	2/61 (3.3)	3/29 (10.3)	4/33 (12.1)	4/37 (10.8)
	>= 85	1/6 (16.7)	1/3 (33.3)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 便秘	< 65	6/37 (16.2)	2/27 (7.4)	8/142 (5.6)	0/70 (0.0)	1/65 (1.5)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	1/35 (2.9)	0/8 (0.0)	0/91 (0.0)	3/43 (7.0)	4/43 (9.3)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	0/11 (0.0)	2/61 (3.3)	3/29 (10.3)	2/33 (6.1)	3/37 (8.1)
	>= 85	0/6 (0.0)	1/3 (33.3)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	1/10 (10.0)
- 嘔吐	< 65	6/37 (16.2)	3/27 (11.1)	4/142 (2.8)	1/70 (1.4)	0/65 (0.0)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	4/35 (11.4)	2/8 (25.0)	1/91 (1.1)	1/43 (2.3)	1/43 (2.3)	2/45 (4.4)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	2/11 (18.2)	1/61 (1.6)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	1/37 (2.7)
	>= 85	2/6 (33.3)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 悪心	< 65	2/37 (5.4)	1/27 (3.7)	6/142 (4.2)	0/70 (0.0)	1/65 (1.5)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	5/43 (11.6)	3/43 (7.0)	0/45 (0.0)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	0/11 (0.0)	1/61 (1.6)	1/29 (3.4)	0/33 (0.0)	0/37 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Age Group (year)	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
	>= 85	2/6 (33.3)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	1/10 (10.0)
- 発熱	< 65	3/37 (8.1)	4/27 (14.8)	1/142 (0.7)	0/70 (0.0)	3/65 (4.6)	3/58 (5.2)
	>= 65 to < 75	7/35 (20.0)	2/8 (25.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	2/43 (4.7)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	3/23 (13.0)	0/11 (0.0)	2/61 (3.3)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	1/37 (2.7)
	>= 85	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 末梢性浮腫	< 65	3/37 (8.1)	1/27 (3.7)	1/142 (0.7)	0/70 (0.0)	1/65 (1.5)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	1/8 (12.5)	1/91 (1.1)	1/43 (2.3)	0/43 (0.0)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	2/61 (3.3)	0/29 (0.0)	1/33 (3.0)	1/37 (2.7)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 尿路感染	< 65	0/37 (0.0)	1/27 (3.7)	1/142 (0.7)	0/70 (0.0)	11/65 (16.9)	5/58 (8.6)
	>= 65 to < 75	1/35 (2.9)	0/8 (0.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	8/43 (18.6)	4/45 (8.9)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	1/11 (9.1)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	3/33 (9.1)	6/37 (16.2)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	1/7 (14.3)	1/10 (10.0)
- 肺炎	< 65	1/37 (2.7)	0/27 (0.0)	0/142 (0.0)	1/70 (1.4)	3/65 (4.6)	2/58 (3.4)
	>= 65 to < 75	4/35 (11.4)	0/8 (0.0)	1/91 (1.1)	0/43 (0.0)	3/43 (7.0)	5/45 (11.1)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	0/11 (0.0)	1/61 (1.6)	1/29 (3.4)	3/33 (9.1)	1/37 (2.7)
	>= 85	1/6 (16.7)	1/3 (33.3)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	2/7 (28.6)	0/10 (0.0)
- 敗血症性ショック	< 65	7/37 (18.9)	4/27 (14.8)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	2/65 (3.1)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	0/43 (0.0)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	4/23 (17.4)	2/11 (18.2)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	3/33 (9.1)	0/37 (0.0)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	< 65	5/37 (13.5)	0/27 (0.0)	1/142 (0.7)	0/70 (0.0)	5/65 (7.7)	4/58 (6.9)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	0/8 (0.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	2/43 (4.7)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	1/61 (1.6)	0/29 (0.0)	2/33 (6.1)	1/37 (2.7)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	< 65	4/37 (10.8)	1/27 (3.7)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	6/65 (9.2)	3/58 (5.2)
	>= 65 to < 75	3/35 (8.6)	0/8 (0.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	2/43 (4.7)	3/45 (6.7)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	2/33 (6.1)	0/37 (0.0)
	>= 85	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	< 65	2/37 (5.4)	0/27 (0.0)	1/142 (0.7)	1/70 (1.4)	2/65 (3.1)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	0/35 (0.0)	0/8 (0.0)	1/91 (1.1)	0/43 (0.0)	1/43 (2.3)	0/45 (0.0)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	2/61 (3.3)	0/29 (0.0)	2/33 (6.1)	2/37 (5.4)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 肝機能検査値上昇	< 65	2/37 (5.4)	1/27 (3.7)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	2/65 (3.1)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	1/35 (2.9)	0/8 (0.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	0/43 (0.0)	0/45 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Age Group (year)	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	1/11 (9.1)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/37 (0.0)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 低カリウム血症	< 65	3/37 (8.1)	2/27 (7.4)	2/142 (1.4)	0/70 (0.0)	3/65 (4.6)	12/58 (20.7)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	3/8 (37.5)	2/91 (2.2)	3/43 (7.0)	9/43 (20.9)	3/45 (6.7)
	>= 75 to < 85	2/23 (8.7)	2/11 (18.2)	1/61 (1.6)	1/29 (3.4)	2/33 (6.1)	5/37 (13.5)
	>= 85	2/6 (33.3)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	2/7 (28.6)	3/10 (30.0)
- 低マグネシウム血症	< 65	3/37 (8.1)	2/27 (7.4)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	2/65 (3.1)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	1/35 (2.9)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	5/43 (11.6)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	1/11 (9.1)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	1/33 (3.0)	0/37 (0.0)
	>= 85	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 高カリウム血症	< 65	0/37 (0.0)	4/27 (14.8)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	0/65 (0.0)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	3/35 (8.6)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	0/43 (0.0)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	2/23 (8.7)	1/11 (9.1)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	4/33 (12.1)	0/37 (0.0)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 低ナトリウム血症	< 65	3/37 (8.1)	0/27 (0.0)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	0/65 (0.0)	5/58 (8.6)
	>= 65 to < 75	0/35 (0.0)	0/8 (0.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	1/43 (2.3)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	3/33 (9.1)	3/37 (8.1)
	>= 85	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	1/10 (10.0)
- 低血糖	< 65	1/37 (2.7)	1/27 (3.7)	1/142 (0.7)	0/70 (0.0)	2/65 (3.1)	2/58 (3.4)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	2/43 (4.7)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	2/33 (6.1)	0/37 (0.0)
	>= 85	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 頭痛	< 65	0/37 (0.0)	0/27 (0.0)	5/142 (3.5)	4/70 (5.7)	1/65 (1.5)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	0/8 (0.0)	1/91 (1.1)	3/43 (7.0)	2/43 (4.7)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	0/11 (0.0)	1/61 (1.6)	1/29 (3.4)	0/33 (0.0)	0/37 (0.0)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 不眠症	< 65	2/37 (5.4)	2/27 (7.4)	1/142 (0.7)	0/70 (0.0)	2/65 (3.1)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	0/35 (0.0)	0/8 (0.0)	2/91 (2.2)	1/43 (2.3)	3/43 (7.0)	0/45 (0.0)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	1/11 (9.1)	1/61 (1.6)	1/29 (3.4)	0/33 (0.0)	0/37 (0.0)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	0/7 (0.0)	3/10 (30.0)
- 急性腎障害	< 65	2/37 (5.4)	3/27 (11.1)	0/142 (0.0)	1/70 (1.4)	0/65 (0.0)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	3/35 (8.6)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	0/43 (0.0)	0/45 (0.0)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	0/11 (0.0)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	1/33 (3.0)	2/37 (5.4)
	>= 85	1/6 (16.7)	1/3 (33.3)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 胸水	< 65	2/37 (5.4)	0/27 (0.0)	1/142 (0.7)	1/70 (1.4)	4/65 (6.2)	2/58 (3.4)
	>= 65 to < 75	2/35 (5.7)	0/8 (0.0)	1/91 (1.1)	0/43 (0.0)	0/43 (0.0)	1/45 (2.2)
	>= 75 to < 85	3/23 (13.0)	1/11 (9.1)	1/61 (1.6)	0/29 (0.0)	5/33 (15.2)	3/37 (8.1)
	>= 85	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	1/7 (14.3)	0/10 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Age Group (year)	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
- 咳嗽	< 65	2/37 (5.4)	1/27 (3.7)	5/142 (3.5)	0/70 (0.0)	1/65 (1.5)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	1/35 (2.9)	0/8 (0.0)	0/91 (0.0)	1/43 (2.3)	0/43 (0.0)	0/45 (0.0)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	2/61 (3.3)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/37 (0.0)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 呼吸困難	< 65	4/37 (10.8)	1/27 (3.7)	1/142 (0.7)	0/70 (0.0)	1/65 (1.5)	0/58 (0.0)
	>= 65 to < 75	1/35 (2.9)	1/8 (12.5)	1/91 (1.1)	0/43 (0.0)	0/43 (0.0)	0/45 (0.0)
	>= 75 to < 85	2/23 (8.7)	0/11 (0.0)	1/61 (1.6)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	0/37 (0.0)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 褥瘡性潰瘍	< 65	4/37 (10.8)	1/27 (3.7)	0/142 (0.0)	0/70 (0.0)	1/65 (1.5)	4/58 (6.9)
	>= 65 to < 75	5/35 (14.3)	1/8 (12.5)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	1/43 (2.3)	5/45 (11.1)
	>= 75 to < 85	1/23 (4.3)	2/11 (18.2)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	2/33 (6.1)	1/37 (2.7)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)
- 高血圧	< 65	2/37 (5.4)	0/27 (0.0)	4/142 (2.8)	1/70 (1.4)	2/65 (3.1)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	1/35 (2.9)	1/8 (12.5)	4/91 (4.4)	4/43 (9.3)	2/43 (4.7)	2/45 (4.4)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	1/11 (9.1)	5/61 (8.2)	2/29 (6.9)	0/33 (0.0)	3/37 (8.1)
	>= 85	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)	1/10 (10.0)
- 低血圧	< 65	2/37 (5.4)	1/27 (3.7)	1/142 (0.7)	0/70 (0.0)	0/65 (0.0)	1/58 (1.7)
	>= 65 to < 75	5/35 (14.3)	2/8 (25.0)	0/91 (0.0)	0/43 (0.0)	1/43 (2.3)	5/45 (11.1)
	>= 75 to < 85	0/23 (0.0)	0/11 (0.0)	0/61 (0.0)	0/29 (0.0)	0/33 (0.0)	4/37 (10.8)
	>= 85	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	1/7 (14.3)	0/10 (0.0)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.5.1.2 男女別の有害事象

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象について，男女別に表 2.7.4-49 に示す.

男女間で，セフィデロコル投与に伴う有害事象が報告された被験者の割合に大きな違いは認められず，対照群と比較しても発現率に一定の傾向はみられなかった.

3 試験を併合したいずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，セフィデロコル群での発現率が対照薬群と比較して 1.0%以上高い事象 (ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，低マグネシウム血症，胸水，咳嗽，呼吸困難) (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照) について，ALT 増加及び AST 増加では女性と比較して男性で発現率が高い傾向がみられたが，この傾向は対照薬群でも同様であった．ALT 増加及び AST 増加の男女別発現率を以下に示す.

- ALT 増加 (男性 vs 女性) :
  - CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群 9.1% (6/66 例) vs 2.9% (1/35 例)，APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群 1.5% (2/137 例) vs 0.6% (1/163 例)，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 8.9% (9/101 例) vs 0% (0/47 例)
  - CREDIBLE-CR 試験の BAT 群 0% (0/35 例) vs 0% (0/14 例)，APEKS-cUTI 試験の IPM/CS 群 0% (0/66 例) vs 0% (0/82 例)，APEKS-NP 試験のメロペネム群 5.8% (6/104 例) vs 0% (0/46 例)
- AST 増加 (男性 vs 女性) :
  - CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群 9.1% (6/66 例) vs 5.7% (2/35 例)，APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群 0.7% (1/137 例) vs 0% (0/163 例)，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 8.9% (9/101 例) vs 2.1% (1/47 例)
  - CREDIBLE-CR 試験の BAT 群 2.9% (1/35 例) vs 0% (0/14 例)，APEKS-cUTI 試験の IPM/CS 群 0% (0/66 例) vs 0% (0/82 例)，APEKS-NP 試験のメロペネム群 4.8% (5/104 例) vs 2.2% (1/46 例)

このほかの事象については, 性別の発現率に一定の傾向はみられなかった. 以上のことから，全体として性別がセフィデロコルの安全性に及ぼす影響は示されなかった.

表 2.7.4-49 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の男女別発現例数 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Sex	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
Subjects with any TEAEs	Male	62/66 (93.9)	34/35 (97.1)	46/137 (33.6)	27/66 (40.9)	91/101 (90.1)	89/104 (85.6)
	Female	30/35 (85.7)	13/14 (92.9)	76/163 (46.6)	49/82 (59.8)	39/47 (83.0)	40/46 (87.0)
- 貧血	Male	7/66 (10.6)	2/35 (5.7)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	7/101 (6.9)	8/104 (7.7)
	Female	1/35 (2.9)	0/14 (0.0)	1/163 (0.6)	1/82 (1.2)	5/47 (10.6)	4/46 (8.7)
- 血小板減少症	Male	6/66 (9.1)	3/35 (8.6)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	1/101 (1.0)	5/104 (4.8)
	Female	0/35 (0.0)	1/14 (7.1)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	3/46 (6.5)
- 心停止	Male	1/66 (1.5)	1/35 (2.9)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	6/101 (5.9)	2/104 (1.9)
	Female	3/35 (8.6)	1/14 (7.1)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	3/46 (6.5)
- 心不全	Male	0/66 (0.0)	0/35 (0.0)	1/137 (0.7)	1/66 (1.5)	1/101 (1.0)	3/104 (2.9)
	Female	0/35 (0.0)	0/14 (0.0)	1/163 (0.6)	2/82 (2.4)	1/47 (2.1)	1/46 (2.2)
- 下痢	Male	14/66 (21.2)	4/35 (11.4)	3/137 (2.2)	5/66 (7.6)	9/101 (8.9)	10/104 (9.6)
	Female	5/35 (14.3)	2/14 (14.3)	10/163 (6.1)	4/82 (4.9)	4/47 (8.5)	3/46 (6.5)
- 便秘	Male	6/66 (9.1)	2/35 (5.7)	0/137 (0.0)	2/66 (3.0)	4/101 (4.0)	4/104 (3.8)
	Female	2/35 (5.7)	1/14 (7.1)	10/163 (6.1)	4/82 (4.9)	3/47 (6.4)	2/46 (4.3)
- 嘔吐	Male	10/66 (15.2)	5/35 (14.3)	1/137 (0.7)	0/66 (0.0)	1/101 (1.0)	3/104 (2.9)
	Female	3/35 (8.6)	2/14 (14.3)	5/163 (3.1)	2/82 (2.4)	0/47 (0.0)	1/46 (2.2)
- 悪心	Male	6/66 (9.1)	1/35 (2.9)	0/137 (0.0)	3/66 (4.5)	3/101 (3.0)	2/104 (1.9)
	Female	1/35 (2.9)	1/14 (7.1)	7/163 (4.3)	3/82 (3.7)	1/47 (2.1)	0/46 (0.0)
- 発熱	Male	10/66 (15.2)	5/35 (14.3)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	3/101 (3.0)	3/104 (2.9)
	Female	4/35 (11.4)	1/14 (7.1)	3/163 (1.8)	1/82 (1.2)	2/47 (4.3)	2/46 (4.3)
- 末梢性浮腫	Male	3/66 (4.5)	1/35 (2.9)	2/137 (1.5)	0/66 (0.0)	2/101 (2.0)	1/104 (1.0)
	Female	2/35 (5.7)	1/14 (7.1)	2/163 (1.2)	1/82 (1.2)	0/47 (0.0)	2/46 (4.3)
- 尿路感染	Male	2/66 (3.0)	1/35 (2.9)	1/137 (0.7)	0/66 (0.0)	13/101 (12.9)	9/104 (8.7)
	Female	0/35 (0.0)	1/14 (7.1)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	10/47 (21.3)	7/46 (15.2)
- 肺炎	Male	4/66 (6.1)	1/35 (2.9)	1/137 (0.7)	1/66 (1.5)	9/101 (8.9)	7/104 (6.7)
	Female	3/35 (8.6)	0/14 (0.0)	1/163 (0.6)	1/82 (1.2)	2/47 (4.3)	1/46 (2.2)
- 敗血症性ショック	Male	7/66 (10.6)	4/35 (11.4)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	3/101 (3.0)	2/104 (1.9)
	Female	6/35 (17.1)	3/14 (21.4)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	2/47 (4.3)	0/46 (0.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Male	6/66 (9.1)	0/35 (0.0)	2/137 (1.5)	0/66 (0.0)	9/101 (8.9)	6/104 (5.8)
	Female	1/35 (2.9)	0/14 (0.0)	1/163 (0.6)	0/82 (0.0)	0/47 (0.0)	0/46 (0.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Male	6/66 (9.1)	1/35 (2.9)	1/137 (0.7)	0/66 (0.0)	9/101 (8.9)	5/104 (4.8)
	Female	2/35 (5.7)	0/14 (0.0)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	1/46 (2.2)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Male	2/66 (3.0)	0/35 (0.0)	1/137 (0.7)	0/66 (0.0)	3/101 (3.0)	2/104 (1.9)
	Female	0/35 (0.0)	0/14 (0.0)	4/163 (2.5)	1/82 (1.2)	2/47 (4.3)	0/46 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Sex	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
- 肝酵素上昇	Male	0/66 (0.0)	0/35 (0.0)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	3/101 (3.0)	7/104 (6.7)
	Female	0/35 (0.0)	1/14 (7.1)	1/163 (0.6)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	3/46 (6.5)
- 低カリウム血症	Male	5/66 (7.6)	5/35 (14.3)	2/137 (1.5)	1/66 (1.5)	7/101 (6.9)	13/104 (12.5)
	Female	4/35 (11.4)	2/14 (14.3)	3/163 (1.8)	3/82 (3.7)	9/47 (19.1)	10/46 (21.7)
- 低マグネシウム血症	Male	3/66 (4.5)	3/35 (8.6)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	6/101 (5.9)	1/104 (1.0)
	Female	3/35 (8.6)	1/14 (7.1)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	2/47 (4.3)	0/46 (0.0)
- 高カリウム血症	Male	4/66 (6.1)	4/35 (11.4)	1/137 (0.7)	0/66 (0.0)	3/101 (3.0)	1/104 (1.0)
	Female	1/35 (2.9)	2/14 (14.3)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	0/46 (0.0)
- 低ナトリウム血症	Male	2/66 (3.0)	0/35 (0.0)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	3/101 (3.0)	7/104 (6.7)
	Female	2/35 (5.7)	0/14 (0.0)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	3/46 (6.5)
- 低血糖	Male	4/66 (6.1)	1/35 (2.9)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	2/101 (2.0)	2/104 (1.9)
	Female	0/35 (0.0)	1/14 (7.1)	1/163 (0.6)	1/82 (1.2)	4/47 (8.5)	1/46 (2.2)
- 頭痛	Male	2/66 (3.0)	0/35 (0.0)	2/137 (1.5)	4/66 (6.1)	2/101 (2.0)	1/104 (1.0)
	Female	1/35 (2.9)	0/14 (0.0)	5/163 (3.1)	4/82 (4.9)	1/47 (2.1)	0/46 (0.0)
- 不眠症	Male	2/66 (3.0)	2/35 (5.7)	3/137 (2.2)	0/66 (0.0)	4/101 (4.0)	2/104 (1.9)
	Female	0/35 (0.0)	1/14 (7.1)	1/163 (0.6)	3/82 (3.7)	1/47 (2.1)	1/46 (2.2)
- 急性腎障害	Male	3/66 (4.5)	4/35 (11.4)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	0/101 (0.0)	3/104 (2.9)
	Female	4/35 (11.4)	1/14 (7.1)	0/163 (0.0)	1/82 (1.2)	1/47 (2.1)	0/46 (0.0)
- 胸水	Male	5/66 (7.6)	0/35 (0.0)	1/137 (0.7)	1/66 (1.5)	9/101 (8.9)	5/104 (4.8)
	Female	3/35 (8.6)	1/14 (7.1)	2/163 (1.2)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	1/46 (2.2)
- 咳嗽	Male	3/66 (4.5)	0/35 (0.0)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	1/101 (1.0)	0/104 (0.0)
	Female	0/35 (0.0)	1/14 (7.1)	7/163 (4.3)	1/82 (1.2)	0/47 (0.0)	0/46 (0.0)
- 呼吸困難	Male	5/66 (7.6)	1/35 (2.9)	2/137 (1.5)	0/66 (0.0)	0/101 (0.0)	0/104 (0.0)
	Female	2/35 (5.7)	1/14 (7.1)	1/163 (0.6)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	0/46 (0.0)
- 褥瘡性潰瘍	Male	9/66 (13.6)	3/35 (8.6)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	3/101 (3.0)	9/104 (8.7)
	Female	1/35 (2.9)	1/14 (7.1)	0/163 (0.0)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	1/46 (2.2)
- 高血圧	Male	2/66 (3.0)	1/35 (2.9)	4/137 (2.9)	2/66 (3.0)	2/101 (2.0)	4/104 (3.8)
	Female	1/35 (2.9)	1/14 (7.1)	9/163 (5.5)	6/82 (7.3)	3/47 (6.4)	3/46 (6.5)
- 低血圧	Male	5/66 (7.6)	2/35 (5.7)	0/137 (0.0)	0/66 (0.0)	1/101 (1.0)	5/104 (4.8)
	Female	3/35 (8.6)	1/14 (7.1)	1/163 (0.6)	0/82 (0.0)	1/47 (2.1)	5/46 (10.9)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.5.1.3 人種別の有害事象

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象について，人種別 (白人，黒人又はアフリカ系米国人，アジア人，ハワイ先住民又は太平洋諸島住民，その他) に表 2.7.4-50 に示す.

大多数の被験者は白人又はアジア人であり，セフィデロコル投与を受けた黒人/アフリカ系米国人 (APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群 1 例，CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 0 例，以下同順)，ハワイ先住民/太平洋諸島住民 (1 例，0 例，0 例)，又はその他の人種 (0 例，9 例，2 例) は非常に少なかったため，これらの人種について明確な結論を導き出すことはできなかった．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における，白人とアジア人の有害事象の発現率は同程度であったが，APEKS-cUTI 試験では白人と比較してアジア人で有害事象の発現率が高かった．APEKS-cUTI 試験のアジア人は少なく (セフィデロコル群 11 例)，明確な考察はできないものの，対照薬群でも同様の傾向がみられたことから，セフィデロコルによる影響は小さいと考えた．なお，日本人症例は少なかったため (3 試験合わせて 14 例)(2.7.4.1.2.1.1 項参照)，日本人症例についての考察はできなかった.

以下の事象別の評価では，白人とアジア人について比較する．3 試験を併合したいずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，セフィデロコル群での発現率が対照薬群と比較して 1.0%以上高い事象 (ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，低マグネシウム血症，胸水，咳嗽，呼吸困難) (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照) について，低マグネシウム血症では白人と比較してアジア人で発現率が高い傾向がみられたが，この傾向は対照薬群でも同様であった．低マグネシウム血症の発現率を以下に示す.

- 低マグネシウム血症 (白人 vs アジア人) :
  - CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群 3.2% (2/63 例) vs 10.3% (3/29 例)，APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群 0% (0/287 例) vs 0% (0/11 例)，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 3.9% (4/102 例) vs 9.1% (4/44 例)
  - CREDIBLE-CR 試験の BAT 群 6.3% (2/32 例) vs 14.3% (2/14 例), APEKS-cUTI 試験の IPM/CS 群 0% (0/142 例) vs 0% (0/4 例)，APEKS-NP 試験のメロペネム群 0% (0/100 例) vs 2.3% (1/44 例)

このほかの事象については，人種別の発現率に一定の傾向はみられなかった．以上のことから，全体として人種がセフィデロコルの安全性に及ぼす影響は示されなかった.

表 2.7.4-50 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の人種別発現例数 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Race	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
Subjects with any TEAEs	White	56/63 (88.9)	30/32 (93.8)	112/287 (39.0)	70/142 (49.3)	90/102 (88.2)	85/100 (85.0)
	Black or African American	---	---	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	---	1/1 (100.0)
	Asian	27/29 (93.1)	14/14 (100.0)	8/11 (72.7)	4/4 (100.0)	38/44 (86.4)	38/44 (86.4)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	---	---
	Other	9/9 (100.0)	3/3 (100.0)	---	---	2/2 (100.0)	4/4 (100.0)
- 貧血	White	6/63 (9.5)	0/32 (0.0)	1/287 (0.3)	1/142 (0.7)	6/102 (5.9)	7/100 (7.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	2/29 (6.9)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	6/44 (13.6)	5/44 (11.4)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 血小板減少症	White	5/63 (7.9)	4/32 (12.5)	0/287 (0.0)	0/142 (0.0)	0/102 (0.0)	8/100 (8.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	1/29 (3.4)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/44 (4.5)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 心停止	White	3/63 (4.8)	1/32 (3.1)	0/287 (0.0)	0/142 (0.0)	7/102 (6.9)	5/100 (5.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	1/29 (3.4)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/44 (0.0)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 心不全	White	0/63 (0.0)	0/32 (0.0)	2/287 (0.7)	3/142 (2.1)	0/102 (0.0)	3/100 (3.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/44 (4.5)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 下痢	White	9/63 (14.3)	3/32 (9.4)	12/287 (4.2)	8/142 (5.6)	11/102 (10.8)	8/100 (8.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	6/29 (20.7)	3/14 (21.4)	1/11 (9.1)	1/4 (25.0)	1/44 (2.3)	5/44 (11.4)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	4/9 (44.4)	0/3 (0.0)	---	---	1/2 (50.0)	0/4 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Race	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
- 便秘	White	7/63 (11.1)	2/32 (6.3)	9/287 (3.1)	6/142 (4.2)	6/102 (5.9)	3/100 (3.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	1/14 (7.1)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	1/44 (2.3)	3/44 (6.8)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 嘔吐	White	12/63 (19.0)	3/32 (9.4)	4/287 (1.4)	2/142 (1.4)	1/102 (1.0)	1/100 (1.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	1/29 (3.4)	3/14 (21.4)	2/11 (18.2)	0/4 (0.0)	0/44 (0.0)	3/44 (6.8)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	1/3 (33.3)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 悪心	White	5/63 (7.9)	1/32 (3.1)	6/287 (2.1)	6/142 (4.2)	4/102 (3.9)	1/100 (1.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	1/29 (3.4)	1/14 (7.1)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/44 (0.0)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 発熱	White	7/63 (11.1)	3/32 (9.4)	3/287 (1.0)	0/142 (0.0)	4/102 (3.9)	4/100 (4.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	6/29 (20.7)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	1/44 (2.3)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	1/3 (33.3)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 末梢性浮腫	White	3/63 (4.8)	2/32 (6.3)	4/287 (1.4)	1/142 (0.7)	1/102 (1.0)	3/100 (3.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	1/29 (3.4)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/44 (0.0)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	1/2 (50.0)	0/4 (0.0)
- 注入部位疼痛	White	0/63 (0.0)	0/32 (0.0)	9/287 (3.1)	5/142 (3.5)	0/102 (0.0)	0/100 (0.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/44 (0.0)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 尿路感染	White	1/63 (1.6)	1/32 (3.1)	1/287 (0.3)	0/142 (0.0)	16/102 (15.7)	8/100 (8.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Race	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
	Asian	1/29 (3.4)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	7/44 (15.9)	8/44 (18.2)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 肺炎	White	1/63 (1.6)	1/32 (3.1)	2/287 (0.7)	2/142 (1.4)	8/102 (7.8)	6/100 (6.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	6/29 (20.7)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	3/44 (6.8)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 敗血症性ショック	White	8/63 (12.7)	5/32 (15.6)	0/287 (0.0)	0/142 (0.0)	3/102 (2.9)	1/100 (1.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	5/29 (17.2)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/44 (4.5)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	White	3/63 (4.8)	0/32 (0.0)	3/287 (1.0)	0/142 (0.0)	9/102 (8.8)	6/100 (6.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	3/29 (10.3)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/44 (0.0)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	White	3/63 (4.8)	0/32 (0.0)	1/287 (0.3)	0/142 (0.0)	10/102 (9.8)	5/100 (5.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	4/29 (13.8)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/44 (0.0)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	White	1/63 (1.6)	0/32 (0.0)	5/287 (1.7)	1/142 (0.7)	5/102 (4.9)	1/100 (1.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/44 (0.0)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Race	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
- 肝酵素上昇	White	0/63 (0.0)	0/32 (0.0)	1/287 (0.3)	0/142 (0.0)	3/102 (2.9)	8/100 (8.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	1/44 (2.3)	2/44 (4.5)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 低カリウム血症	White	5/63 (7.9)	3/32 (9.4)	4/287 (1.4)	4/142 (2.8)	3/102 (2.9)	10/100 (10.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	1/1 (100.0)
	Asian	3/29 (10.3)	3/14 (21.4)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	13/44 (29.5)	12/44 (27.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	1/3 (33.3)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 低マグネシウム血症	White	2/63 (3.2)	2/32 (6.3)	0/287 (0.0)	0/142 (0.0)	4/102 (3.9)	0/100 (0.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	3/29 (10.3)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	4/44 (9.1)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 高カリウム血症	White	3/63 (4.8)	4/32 (12.5)	1/287 (0.3)	0/142 (0.0)	2/102 (2.0)	1/100 (1.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	1/29 (3.4)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/44 (4.5)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 低ナトリウム血症	White	2/63 (3.2)	0/32 (0.0)	0/287 (0.0)	0/142 (0.0)	1/102 (1.0)	4/100 (4.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	1/1 (100.0)
	Asian	1/29 (3.4)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	3/44 (6.8)	5/44 (11.4)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 低血糖	White	4/63 (6.3)	1/32 (3.1)	0/287 (0.0)	0/142 (0.0)	0/102 (0.0)	1/100 (1.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	1/14 (7.1)	1/11 (9.1)	1/4 (25.0)	6/44 (13.6)	2/44 (4.5)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 頭痛	White	3/63 (4.8)	0/32 (0.0)	7/287 (2.4)	5/142 (3.5)	3/102 (2.9)	1/100 (1.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Race	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
	Asian	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	2/4 (50.0)	0/44 (0.0)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 不眠症	White	1/63 (1.6)	1/32 (3.1)	4/287 (1.4)	2/142 (1.4)	5/102 (4.9)	2/100 (2.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	1/29 (3.4)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	0/44 (0.0)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 急性腎障害	White	5/63 (7.9)	4/32 (12.5)	0/287 (0.0)	0/142 (0.0)	0/102 (0.0)	2/100 (2.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	2/29 (6.9)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	1/44 (2.3)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 胸水	White	6/63 (9.5)	1/32 (3.1)	3/287 (1.0)	1/142 (0.7)	6/102 (5.9)	3/100 (3.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	2/29 (6.9)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	4/44 (9.1)	3/44 (6.8)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 咳嗽	White	3/63 (4.8)	1/32 (3.1)	6/287 (2.1)	1/142 (0.7)	0/102 (0.0)	0/100 (0.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	1/44 (2.3)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 呼吸困難	White	6/63 (9.5)	1/32 (3.1)	3/287 (1.0)	0/142 (0.0)	0/102 (0.0)	0/100 (0.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	1/29 (3.4)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	1/44 (2.3)	0/44 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 褥瘡性潰瘍	White	9/63 (14.3)	4/32 (12.5)	0/287 (0.0)	0/142 (0.0)	2/102 (2.0)	7/100 (7.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/44 (4.5)	3/44 (6.8)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---

System Organ Class - Preferred Term	Race	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 高血圧	White	2/63 (3.2)	1/32 (3.1)	11/287 (3.8)	7/142 (4.9)	3/102 (2.9)	5/100 (5.0)
	Black or African American	---	---	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	0/29 (0.0)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/44 (4.5)	2/44 (4.5)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)
- 低血圧	White	6/63 (9.5)	2/32 (6.3)	1/287 (0.3)	0/142 (0.0)	0/102 (0.0)	9/100 (9.0)
	Black or African American	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	0/1 (0.0)
	Asian	2/29 (6.9)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/44 (4.5)	1/44 (2.3)
	American Indian or Alaska Native	---	---	---	---	---	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	---	---
	Other	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	---	---	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.5.1.4 地域別の有害事象

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象について，地域別 [北米，南米，欧州，アジア太平洋 (日本，日本以外)] に表 2.7.4-51 に示す.

大多数は欧州又はアジア太平洋 (日本以外) の被験者であり，北米 (APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群 5 例，CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群 6 例，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 6 例，以下同順)，南米 (0 例，9 例，0 例)，アジア太平洋のうち日本 (11 例，1 例，2 例) の被験者は少なかったため，これらの地域別の有害事象の発現傾向について明確な結論を導き出すことはできなかった．CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験における，欧州とアジア太平洋の被験者での有害事象の発現率は同程度であったが，APEKS-cUTI 試験では欧州と比較してアジア太平洋の被験者で有害事象の発現率が高かった [アジア太平洋：72.7% (8/11 例)，欧州：38.4% (109/284 例)(いずれもセフィデロコル群)]．APEKS-cUTI 試験のアジア太平洋の被験者は少なく (セフィデロコル群 11 例)，明確な評価はできないものの，対照薬群でも同様の傾向がみられたことから，セフィデロコルによる影響は小さいと考えた.

以下の事象別の評価では，欧州とアジア太平洋の被験者について比較する．併合したいずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，セフィデロコル群での発現率が対照薬群と比較して 1.0%以上高い事象 (ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，低マグネシウム血症，胸水，咳嗽，呼吸困難) (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照) について，低マグネシウム血症では欧州の被験者と比較してアジア太平洋の被験者で発現率が高い傾向がみられたが，この傾向は対照薬群でも同様であった．低マグネシウム血症の地域別 (欧州，アジア太平洋) での発現率を以下に示す.

- 低マグネシウム血症 (欧州 vs アジア太平洋)：
  - CREDIBLE-CR 試験のセフィデロコル群 3.5% (2/57 例) vs 10.3% (3/29 例)，APEKS-cUTI 試験のセフィデロコル群 0% (0/284 例) vs 0% (0/11 例)，APEKS-NP 試験のセフィデロコル群 3.0% (3/99 例) vs 9.3% (4/43 例)
  - CREDIBLE-CR 試験の BAT 群 7.1% (2/28 例) vs 14.3% (2/14 例)，APEKS-cUTI 試験の IPM/CS 群 0% (0/142 例) vs 0% (0/4 例)，APEKS-NP 試験のメロペネム群 0% (0/100 例) vs 2.3% (1/44 例)

このほかの事象については，地域別の発現率に一定の傾向はみられなかった．以上のことから，全体として地域がセフィデロコルの安全性に及ぼす影響は示されなかった.

表 2.7.4-51 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の地域別発現例数 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Region	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
Subjects with any TEAEs	North America	4/6 (66.7)	3/3 (100.0)	5/5 (100.0)	2/2 (100.0)	6/6 (100.0)	6/6 (100.0)
	South America	8/9 (88.9)	4/4 (100.0)	---	---	---	---
	Europe	53/57 (93.0)	26/28 (92.9)	109/284 (38.4)	70/142 (49.3)	87/99 (87.9)	85/100 (85.0)
	Asia-Pacific	27/29 (93.1)	14/14 (100.0)	8/11 (72.7)	4/4 (100.0)	37/43 (86.0)	38/44 (86.4)
	- Japan	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	8/11 (72.7)	4/4 (100.0)	2/2 (100.0)	7/7 (100.0)
	- Other Asia-Pacific	26/28 (92.9)	13/13 (100.0)	---	---	35/41 (85.4)	31/37 (83.8)
- 貧血	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	6/57 (10.5)	0/28 (0.0)	1/284 (0.4)	1/142 (0.7)	6/99 (6.1)	7/100 (7.0)
	Asia-Pacific	2/29 (6.9)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	6/43 (14.0)	5/44 (11.4)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	2/7 (28.6)
	- Other Asia-Pacific	2/28 (7.1)	2/13 (15.4)	---	---	6/41 (14.6)	3/37 (8.1)
- 血小板減少症	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	5/57 (8.8)	4/28 (14.3)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	0/99 (0.0)	7/100 (7.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/43 (4.7)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	1/28 (3.6)	0/13 (0.0)	---	---	2/41 (4.9)	0/37 (0.0)
- 心停止	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	3/57 (5.3)	1/28 (3.6)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	7/99 (7.1)	5/100 (5.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/43 (0.0)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	1/28 (3.6)	1/13 (7.7)	---	---	0/41 (0.0)	0/37 (0.0)
- 心不全	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	0/57 (0.0)	0/28 (0.0)	2/284 (0.7)	3/142 (2.1)	0/99 (0.0)	3/100 (3.0)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/43 (4.7)	1/44 (2.3)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	0/13 (0.0)	---	---	2/41 (4.9)	0/37 (0.0)
- 下痢	North America	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)
	South America	3/9 (33.3)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	9/57 (15.8)	3/28 (10.7)	12/284 (4.2)	8/142 (5.6)	10/99 (10.1)	6/100 (6.0)

System Organ Class - Preferred Term	Region	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
	Asia-Pacific	6/29 (20.7)	3/14 (21.4)	1/11 (9.1)	1/4 (25.0)	1/43 (2.3)	5/44 (11.4)
	- Japan	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	1/11 (9.1)	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	3/7 (42.9)
	- Other Asia-Pacific	6/28 (21.4)	2/13 (15.4)	---	---	1/41 (2.4)	2/37 (5.4)
- 便秘	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	1/2 (50.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)
	South America	2/9 (22.2)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	6/57 (10.5)	2/28 (7.1)	9/284 (3.2)	5/142 (3.5)	5/99 (5.1)	3/100 (3.0)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	1/14 (7.1)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	1/43 (2.3)	3/44 (6.8)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	2/7 (28.6)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	1/13 (7.7)	---	---	1/41 (2.4)	1/37 (2.7)
- 嘔吐	North America	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	1/9 (11.1)	1/4 (25.0)	---	---	---	---
	Europe	10/57 (17.5)	3/28 (10.7)	4/284 (1.4)	2/142 (1.4)	1/99 (1.0)	1/100 (1.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	3/14 (21.4)	2/11 (18.2)	0/4 (0.0)	0/43 (0.0)	3/44 (6.8)
	- Japan	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	2/11 (18.2)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	3/13 (23.1)	---	---	0/41 (0.0)	2/37 (5.4)
- 悪心	North America	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	5/57 (8.8)	1/28 (3.6)	6/284 (2.1)	6/142 (4.2)	4/99 (4.0)	1/100 (1.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	1/14 (7.1)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/43 (0.0)	1/44 (2.3)
	- Japan	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	1/13 (7.7)	---	---	0/41 (0.0)	1/37 (2.7)
- 発熱	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
	South America	0/9 (0.0)	1/4 (25.0)	---	---	---	---
	Europe	8/57 (14.0)	3/28 (10.7)	3/284 (1.1)	0/142 (0.0)	4/99 (4.0)	3/100 (3.0)
	Asia-Pacific	6/29 (20.7)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	1/43 (2.3)	1/44 (2.3)
	- Japan	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	5/28 (17.9)	2/13 (15.4)	---	---	1/41 (2.4)	0/37 (0.0)
- 末梢性浮腫	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
	South America	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	3/57 (5.3)	2/28 (7.1)	4/284 (1.4)	1/142 (0.7)	2/99 (2.0)	2/100 (2.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/43 (0.0)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	1/28 (3.6)	0/13 (0.0)	---	---	0/41 (0.0)	0/37 (0.0)
- 尿路感染	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---

System Organ Class - Preferred Term	Region	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
	Europe	1/57 (1.8)	1/28 (3.6)	1/284 (0.4)	0/142 (0.0)	15/99 (15.2)	8/100 (8.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	7/43 (16.3)	8/44 (18.2)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	2/7 (28.6)
	- Other Asia-Pacific	1/28 (3.6)	1/13 (7.7)	---	---	7/41 (17.1)	6/37 (16.2)
- 肺炎	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	1/57 (1.8)	1/28 (3.6)	2/284 (0.7)	2/142 (1.4)	8/99 (8.1)	7/100 (7.0)
	Asia-Pacific	6/29 (20.7)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	3/43 (7.0)	1/44 (2.3)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	1/2 (50.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	6/28 (21.4)	0/13 (0.0)	---	---	2/41 (4.9)	1/37 (2.7)
- 敗血症性ショック	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	8/57 (14.0)	5/28 (17.9)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	2/99 (2.0)	2/100 (2.0)
	Asia-Pacific	5/29 (17.2)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/43 (4.7)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	5/28 (17.9)	2/13 (15.4)	---	---	2/41 (4.9)	0/37 (0.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	North America	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	1/5 (20.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	3/57 (5.3)	0/28 (0.0)	2/284 (0.7)	0/142 (0.0)	9/99 (9.1)	6/100 (6.0)
	Asia-Pacific	3/29 (10.3)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/43 (0.0)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	3/28 (10.7)	0/13 (0.0)	---	---	0/41 (0.0)	0/37 (0.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	North America	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	1/5 (20.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	3/57 (5.3)	0/28 (0.0)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	10/99 (10.1)	5/100 (5.0)
	Asia-Pacific	4/29 (13.8)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/43 (0.0)	1/44 (2.3)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	4/28 (14.3)	1/13 (7.7)	---	---	0/41 (0.0)	1/37 (2.7)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	1/5 (20.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	2/9 (22.2)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	0/57 (0.0)	0/28 (0.0)	4/284 (1.4)	1/142 (0.7)	5/99 (5.1)	1/100 (1.0)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/43 (0.0)	1/44 (2.3)

System Organ Class - Preferred Term	Region	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	0/13 (0.0)	---	---	0/41 (0.0)	0/37 (0.0)
- 肝酵素上昇	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	0/57 (0.0)	0/28 (0.0)	1/284 (0.4)	0/142 (0.0)	3/99 (3.0)	7/100 (7.0)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	1/43 (2.3)	2/44 (4.5)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	1/13 (7.7)	---	---	1/41 (2.4)	1/37 (2.7)
- 低カリウム血症	North America	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	1/6 (16.7)	4/6 (66.7)
	South America	1/9 (11.1)	1/4 (25.0)	---	---	---	---
	Europe	4/57 (7.0)	3/28 (10.7)	4/284 (1.4)	4/142 (2.8)	2/99 (2.0)	7/100 (7.0)
	Asia-Pacific	3/29 (10.3)	3/14 (21.4)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	13/43 (30.2)	12/44 (27.3)
	- Japan	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	2/7 (28.6)
	- Other Asia-Pacific	2/28 (7.1)	2/13 (15.4)	---	---	13/41 (31.7)	10/37 (27.0)
- 低マグネシウム血症	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)
	South America	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	2/57 (3.5)	2/28 (7.1)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	3/99 (3.0)	0/100 (0.0)
	Asia-Pacific	3/29 (10.3)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	4/43 (9.3)	1/44 (2.3)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	3/28 (10.7)	2/13 (15.4)	---	---	4/41 (9.8)	1/37 (2.7)
- 高カリウム血症	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	1/5 (20.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	1/4 (25.0)	---	---	---	---
	Europe	4/57 (7.0)	3/28 (10.7)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	2/99 (2.0)	1/100 (1.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/43 (4.7)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	1/28 (3.6)	2/13 (15.4)	---	---	2/41 (4.9)	0/37 (0.0)
- 低ナトリウム血症	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	2/6 (33.3)
	South America	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	2/57 (3.5)	0/28 (0.0)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	1/99 (1.0)	3/100 (3.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	3/43 (7.0)	5/44 (11.4)
	- Japan	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	0/13 (0.0)	---	---	3/41 (7.3)	4/37 (10.8)
- 低血糖	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	4/57 (7.0)	1/28 (3.6)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	0/99 (0.0)	1/100 (1.0)

System Organ Class - Preferred Term	Region	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	1/14 (7.1)	1/11 (9.1)	1/4 (25.0)	6/43 (14.0)	2/44 (4.5)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/11 (9.1)	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	1/13 (7.7)	---	---	6/41 (14.6)	2/37 (5.4)
- 頭痛	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	3/57 (5.3)	0/28 (0.0)	7/284 (2.5)	6/142 (4.2)	3/99 (3.0)	1/100 (1.0)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	2/4 (50.0)	0/43 (0.0)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	2/4 (50.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	0/13 (0.0)	---	---	0/41 (0.0)	0/37 (0.0)
- 不眠症	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	1/6 (16.7)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	1/57 (1.8)	1/28 (3.6)	4/284 (1.4)	2/142 (1.4)	4/99 (4.0)	2/100 (2.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	2/14 (14.3)	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	0/43 (0.0)	1/44 (2.3)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	1/28 (3.6)	2/13 (15.4)	---	---	0/41 (0.0)	0/37 (0.0)
- 急性腎障害	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	1/2 (50.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	5/57 (8.8)	4/28 (14.3)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	0/99 (0.0)	2/100 (2.0)
	Asia-Pacific	2/29 (6.9)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	1/43 (2.3)	1/44 (2.3)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	2/28 (7.1)	1/13 (7.7)	---	---	1/41 (2.4)	1/37 (2.7)
- 胸水	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
	South America	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	5/57 (8.8)	1/28 (3.6)	3/284 (1.1)	1/142 (0.7)	6/99 (6.1)	2/100 (2.0)
	Asia-Pacific	2/29 (6.9)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	4/43 (9.3)	3/44 (6.8)
	- Japan	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	1/28 (3.6)	0/13 (0.0)	---	---	4/41 (9.8)	2/37 (5.4)
- 咳嗽	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	3/57 (5.3)	1/28 (3.6)	6/284 (2.1)	1/142 (0.7)	0/99 (0.0)	0/100 (0.0)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	1/43 (2.3)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/11 (9.1)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	0/13 (0.0)	---	---	1/41 (2.4)	0/37 (0.0)
- 呼吸困難	North America	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	---	---	---	---

System Organ Class - Preferred Term	Region	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
	Europe	4/57 (7.0)	1/28 (3.6)	3/284 (1.1)	0/142 (0.0)	0/99 (0.0)	0/100 (0.0)
	Asia-Pacific	1/29 (3.4)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	1/43 (2.3)	0/44 (0.0)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	1/28 (3.6)	1/13 (7.7)	---	---	1/41 (2.4)	0/37 (0.0)
- 褥瘡性潰瘍	North America	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
	South America	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	8/57 (14.0)	4/28 (14.3)	0/284 (0.0)	0/142 (0.0)	2/99 (2.0)	7/100 (7.0)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	0/14 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/43 (4.7)	3/44 (6.8)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	0/13 (0.0)	---	---	2/41 (4.9)	3/37 (8.1)
- 高血圧	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	1/5 (20.0)	1/2 (50.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
	South America	3/9 (33.3)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	0/57 (0.0)	1/28 (3.6)	12/284 (4.2)	7/142 (4.9)	3/99 (3.0)	4/100 (4.0)
	Asia-Pacific	0/29 (0.0)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/43 (4.7)	2/44 (4.5)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	1/7 (14.3)
	- Other Asia-Pacific	0/28 (0.0)	1/13 (7.7)	---	---	2/41 (4.9)	1/37 (2.7)
- 低血圧	North America	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
	South America	0/9 (0.0)	0/4 (0.0)	---	---	---	---
	Europe	6/57 (10.5)	2/28 (7.1)	1/284 (0.4)	0/142 (0.0)	0/99 (0.0)	8/100 (8.0)
	Asia-Pacific	2/29 (6.9)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	2/43 (4.7)	1/44 (2.3)
	- Japan	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)	0/2 (0.0)	0/7 (0.0)
	- Other Asia-Pacific	2/28 (7.1)	1/13 (7.7)	---	---	2/41 (4.9)	1/37 (2.7)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.5.1.5 診断名 (感染症の種類) 別の有害事象

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象について，感染症の種類別 (HAP/HCAP/VAP，BSI/sepsis，cUTI) に表 2.7.4-52 に示す.

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験は，治験デザインや対象被験者集団等が異なるため厳密には比較できないものの，HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis の被験者では，cUTI の被験者に比べて有害事象発現率が高い傾向がみられた [CREDIBLE-CR 試験の HAP/VAP/HCAP で 91.1% (41/45 例)，BSI/sepsis で 96.7% (29/30 例)，cUTI で 84.6% (22/26 例)，APEKS-cUTI 試験の cUTI で 40.7% (122/300 例)，APEKS-NP 試験の HAP/VAP/HCAP で 86.0% (129/150 例)(いずれもセフィデロコル群)]．この傾向は，セフィデロコル群と対照薬群の両投与群で認められた.

3 試験を併合したいずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，セフィデロコル群での発現率が対照薬群と比較して 1.0%以上高い事象 (ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，低マグネシウム血症，胸水，咳嗽，呼吸困難) (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照) についても上記の全体の傾向とおおむね同様であり，各事象の発現率は，cUTI の被験者と比較して HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis で高い傾向であった．これらの傾向は，感染症の種類による重症度を反映していると考えられた.

表 2.7.4-52 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象の感染症の種類別発現例数 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Infection Type	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
Subjects with any TEAEs	HAP/VAP/HCAP	41/45 (91.1)	21/22 (95.5)	---	---	130/148 (87.8)	129/150 (86.0)
	BSI/Sepsis	29/30 (96.7)	17/17 (100.0)	---	---	---	---
	cUTI	22/26 (84.6)	9/10 (90.0)	122/300 (40.7)	76/148 (51.4)	---	---
- 貧血	HAP/VAP/HCAP	2/45 (4.4)	1/22 (4.5)	---	---	12/148 (8.1)	12/150 (8.0)
	BSI/Sepsis	4/30 (13.3)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	2/26 (7.7)	1/10 (10.0)	1/300 (0.3)	1/148 (0.7)	---	---
- 血小板減少症	HAP/VAP/HCAP	4/45 (8.9)	1/22 (4.5)	---	---	2/148 (1.4)	8/150 (5.3)
	BSI/Sepsis	2/30 (6.7)	3/17 (17.6)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	0/300 (0.0)	0/148 (0.0)	---	---
- 心停止	HAP/VAP/HCAP	1/45 (2.2)	2/22 (9.1)	---	---	7/148 (4.7)	5/150 (3.3)
	BSI/Sepsis	3/30 (10.0)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	0/300 (0.0)	0/148 (0.0)	---	---
- 心不全	HAP/VAP/HCAP	0/45 (0.0)	0/22 (0.0)	---	---	2/148 (1.4)	4/150 (2.7)
	BSI/Sepsis	0/30 (0.0)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	2/300 (0.7)	3/148 (2.0)	---	---
- 下痢	HAP/VAP/HCAP	10/45 (22.2)	2/22 (9.1)	---	---	13/148 (8.8)	13/150 (8.7)
	BSI/Sepsis	6/30 (20.0)	3/17 (17.6)	---	---	---	---
	cUTI	3/26 (11.5)	1/10 (10.0)	13/300 (4.3)	9/148 (6.1)	---	---
- 便秘	HAP/VAP/HCAP	3/45 (6.7)	1/22 (4.5)	---	---	7/148 (4.7)	6/150 (4.0)
	BSI/Sepsis	4/30 (13.3)	1/17 (5.9)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	1/10 (10.0)	10/300 (3.3)	6/148 (4.1)	---	---
- 嘔吐	HAP/VAP/HCAP	5/45 (11.1)	2/22 (9.1)	---	---	1/148 (0.7)	4/150 (2.7)
	BSI/Sepsis	7/30 (23.3)	4/17 (23.5)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	1/10 (10.0)	6/300 (2.0)	2/148 (1.4)	---	---
- 悪心	HAP/VAP/HCAP	1/45 (2.2)	0/22 (0.0)	---	---	4/148 (2.7)	2/150 (1.3)
	BSI/Sepsis	3/30 (10.0)	1/17 (5.9)	---	---	---	---
	cUTI	3/26 (11.5)	1/10 (10.0)	7/300 (2.3)	6/148 (4.1)	---	---
- 発熱	HAP/VAP/HCAP	8/45 (17.8)	3/22 (13.6)	---	---	5/148 (3.4)	5/150 (3.3)
	BSI/Sepsis	3/30 (10.0)	3/17 (17.6)	---	---	---	---
	cUTI	3/26 (11.5)	0/10 (0.0)	3/300 (1.0)	1/148 (0.7)	---	---
- 末梢性浮腫	HAP/VAP/HCAP	3/45 (6.7)	0/22 (0.0)	---	---	2/148 (1.4)	3/150 (2.0)
	BSI/Sepsis	2/30 (6.7)	2/17 (11.8)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	4/300 (1.3)	1/148 (0.7)	---	---
- 尿路感染	HAP/VAP/HCAP	0/45 (0.0)	1/22 (4.5)	---	---	23/148 (15.5)	16/150 (10.7)
	BSI/Sepsis	1/30 (3.3)	1/17 (5.9)	---	---	---	---

System Organ Class - Preferred Term	Infection Type	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
	cUTI	1/26 (3.8)	0/10 (0.0)	1/300 (0.3)	0/148 (0.0)	---	---
- 肺炎	HAP/VAP/HCAP	6/45 (13.3)	0/22 (0.0)	---	---	11/148 (7.4)	8/150 (5.3)
	BSI/Sepsis	1/30 (3.3)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	1/10 (10.0)	2/300 (0.7)	2/148 (1.4)	---	---
- 敗血症性ショック	HAP/VAP/HCAP	9/45 (20.0)	3/22 (13.6)	---	---	5/148 (3.4)	2/150 (1.3)
	BSI/Sepsis	3/30 (10.0)	3/17 (17.6)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	1/10 (10.0)	0/300 (0.0)	0/148 (0.0)	---	---
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	HAP/VAP/HCAP	4/45 (8.9)	0/22 (0.0)	---	---	9/148 (6.1)	6/150 (4.0)
	BSI/Sepsis	2/30 (6.7)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	0/10 (0.0)	3/300 (1.0)	0/148 (0.0)	---	---
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	HAP/VAP/HCAP	6/45 (13.3)	1/22 (4.5)	---	---	10/148 (6.8)	6/150 (4.0)
	BSI/Sepsis	1/30 (3.3)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	0/10 (0.0)	1/300 (0.3)	0/148 (0.0)	---	---
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	HAP/VAP/HCAP	2/45 (4.4)	0/22 (0.0)	---	---	5/148 (3.4)	2/150 (1.3)
	BSI/Sepsis	0/30 (0.0)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	5/300 (1.7)	1/148 (0.7)	---	---
- 肝酵素上昇	HAP/VAP/HCAP	0/45 (0.0)	0/22 (0.0)	---	---	4/148 (2.7)	10/150 (6.7)
	BSI/Sepsis	0/30 (0.0)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	1/10 (10.0)	1/300 (0.3)	0/148 (0.0)	---	---
- 低カリウム血症	HAP/VAP/HCAP	2/45 (4.4)	3/22 (13.6)	---	---	16/148 (10.8)	23/150 (15.3)
	BSI/Sepsis	6/30 (20.0)	3/17 (17.6)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	1/10 (10.0)	5/300 (1.7)	4/148 (2.7)	---	---
- 低マグネシウム血症	HAP/VAP/HCAP	4/45 (8.9)	2/22 (9.1)	---	---	8/148 (5.4)	1/150 (0.7)
	BSI/Sepsis	2/30 (6.7)	1/17 (5.9)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	1/10 (10.0)	0/300 (0.0)	0/148 (0.0)	---	---
- 高カリウム血症	HAP/VAP/HCAP	2/45 (4.4)	3/22 (13.6)	---	---	4/148 (2.7)	1/150 (0.7)
	BSI/Sepsis	3/30 (10.0)	2/17 (11.8)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	1/10 (10.0)	1/300 (0.3)	0/148 (0.0)	---	---
- 低ナトリウム血症	HAP/VAP/HCAP	0/45 (0.0)	0/22 (0.0)	---	---	4/148 (2.7)	10/150 (6.7)
	BSI/Sepsis	4/30 (13.3)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	0/300 (0.0)	0/148 (0.0)	---	---
- 低血糖	HAP/VAP/HCAP	3/45 (6.7)	1/22 (4.5)	---	---	6/148 (4.1)	3/150 (2.0)
	BSI/Sepsis	1/30 (3.3)	1/17 (5.9)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	1/300 (0.3)	1/148 (0.7)	---	---

System Organ Class - Preferred Term	Infection Type	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study	
		Cefiderocol N=101 n/N* (%)	BAT N=49 n/N* (%)	Cefiderocol N=300 n/N* (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	Cefiderocol N=148 n/N* (%)	Meropenem N=150 n/N* (%)
- 頭痛	HAP/VAP/HCAP	0/45 (0.0)	0/22 (0.0)	---	---	3/148 (2.0)	1/150 (0.7)
	BSI/Sepsis	2/30 (6.7)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	0/10 (0.0)	7/300 (2.3)	8/148 (5.4)	---	---
- 不眠症	HAP/VAP/HCAP	1/45 (2.2)	1/22 (4.5)	---	---	5/148 (3.4)	3/150 (2.0)
	BSI/Sepsis	1/30 (3.3)	1/17 (5.9)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	1/10 (10.0)	4/300 (1.3)	3/148 (2.0)	---	---
- 急性腎障害	HAP/VAP/HCAP	4/45 (8.9)	1/22 (4.5)	---	---	1/148 (0.7)	3/150 (2.0)
	BSI/Sepsis	3/30 (10.0)	3/17 (17.6)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	1/10 (10.0)	0/300 (0.0)	1/148 (0.7)	---	---
- 胸水	HAP/VAP/HCAP	3/45 (6.7)	0/22 (0.0)	---	---	10/148 (6.8)	6/150 (4.0)
	BSI/Sepsis	5/30 (16.7)	1/17 (5.9)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	3/300 (1.0)	1/148 (0.7)	---	---
- 咳嗽	HAP/VAP/HCAP	0/45 (0.0)	0/22 (0.0)	---	---	1/148 (0.7)	0/150 (0.0)
	BSI/Sepsis	3/30 (10.0)	1/17 (5.9)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	7/300 (2.3)	1/148 (0.7)	---	---
- 呼吸困難	HAP/VAP/HCAP	2/45 (4.4)	1/22 (4.5)	---	---	1/148 (0.7)	0/150 (0.0)
	BSI/Sepsis	5/30 (16.7)	1/17 (5.9)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	3/300 (1.0)	0/148 (0.0)	---	---
- 褥瘡性潰瘍	HAP/VAP/HCAP	7/45 (15.6)	2/22 (9.1)	---	---	4/148 (2.7)	10/150 (6.7)
	BSI/Sepsis	3/30 (10.0)	2/17 (11.8)	---	---	---	---
	cUTI	0/26 (0.0)	0/10 (0.0)	0/300 (0.0)	0/148 (0.0)	---	---
- 高血圧	HAP/VAP/HCAP	2/45 (4.4)	1/22 (4.5)	---	---	5/148 (3.4)	7/150 (4.7)
	BSI/Sepsis	0/30 (0.0)	0/17 (0.0)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	1/10 (10.0)	13/300 (4.3)	8/148 (5.4)	---	---
- 低血圧	HAP/VAP/HCAP	3/45 (6.7)	1/22 (4.5)	---	---	2/148 (1.4)	10/150 (6.7)
	BSI/Sepsis	4/30 (13.3)	2/17 (11.8)	---	---	---	---
	cUTI	1/26 (3.8)	0/10 (0.0)	1/300 (0.3)	0/148 (0.0)	---	---

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; TEAE = treatment-emergent adverse event; VAP = ventilator-associated pneumonia.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.5.1.6 腎機能障害の重症度別の有害事象

軽度，中等度及び高度腎機能障害患者並びに透析患者を対象とした R2113 試験の結果，腎機能障害がセフィデロコルのクリアランスに及ぼす影響は大きく，腎機能障害の程度に応じた用量調節が必要と判断した (2.7.2.3.5.6 項参照)．この結果に基づき，CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験では，腎機能障害の程度によって用法用量を調節した (各試験の用法用量は，2.7.6.8.1 項，2.7.6.9.1 項，2.7.6.10.1 項参照)．

CREDIBLE-CR 試験，APEKS-cUTI 試験，及び APEKS-NP 試験での，腎機能障害の重症度別 (CrCL≥ 120 mL/min，> 80～< 120 mL/min，> 50～≤ 80 mL/min，≥ 30～≤ 50 mL/min，< 30 mL/min) の有害事象発現率のうち，いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象について表 2.7.4-53 に示す．これらのサブグループ間で，セフィデロコル投与後の有害事象発現率に大きな違いは認められなかった．

3 試験を併合したいずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された有害事象のうち，セフィデロコル群での発現率が対照薬群と比較して 1.0%以上高い事象 (ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，低マグネシウム血症，胸水，咳嗽，呼吸困難) (2.7.4.2.1.1.1.4 項参照) について，胸水は CrCL の低下に伴い発現率が上昇する傾向がみられた．この傾向は，対照薬群でもおおむね同様であった．このほかの事象については，CrCL と発現率の間に一定の傾向はみられなかった．

以上のことから，腎機能障害の程度に応じて用法用量を調節することで，全体として腎機能障害の重症度がセフィデロコルの安全性に及ぼす影響は示されなかった．

2.7.2.3.5.6 及び 2.7.3.4.3 項で記載した通り腎機能障害の程度に応じて用法用量の調節が必要であり，調節することで上述の通り忍容性に大きな懸念なく使用可能であることから，腎機能障害のある患者では，その程度に応じて用量を調節することを添付文書上で注意喚起する．

表 2.7.4-53 いずれかの投与群で 2%以上の被験者で報告された治験薬投与後の有害事象のクレアチニンクリアランス別発現例数 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Creatinine Clearance Group (mL/min)	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
Subjects with any TEAEs	>= 120	19/20 (95.0)	12/12 (100.0)	13/28 (46.4)	5/15 (33.3)	19/22 (86.4)	22/26 (84.6)
	> 80 to < 120	16/18 (88.9)	10/10 (100.0)	50/126 (39.7)	22/49 (44.9)	32/33 (97.0)	27/35 (77.1)
	> 50 to <= 80	18/20 (90.0)	10/12 (83.3)	35/89 (39.3)	27/50 (54.0)	34/44 (77.3)	32/37 (86.5)
	>= 30 to <= 50	22/23 (95.7)	8/8 (100.0)	20/46 (43.5)	17/26 (65.4)	26/29 (89.7)	30/32 (93.8)
	< 30	17/20 (85.0)	7/7 (100.0)	4/9 (44.4)	5/8 (62.5)	19/20 (95.0)	18/20 (90.0)
- 貧血	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	2/26 (7.7)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	7/33 (21.2)	2/35 (5.7)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	1/50 (2.0)	2/44 (4.5)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	0/8 (0.0)	1/46 (2.2)	0/26 (0.0)	2/29 (6.9)	4/32 (12.5)
	< 30	5/20 (25.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	3/20 (15.0)
- 血小板減少症	>= 120	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	2/10 (20.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	2/12 (16.7)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	0/44 (0.0)	4/37 (10.8)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	3/32 (9.4)
	< 30	3/20 (15.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/20 (5.0)	1/20 (5.0)
- 心停止	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	0/10 (0.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	1/33 (3.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	3/44 (6.8)	3/37 (8.1)
	>= 30 to <= 50	2/23 (8.7)	1/8 (12.5)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	1/32 (3.1)
	< 30	1/20 (5.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	2/20 (10.0)	1/20 (5.0)
- 心不全	>= 120	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	0/10 (0.0)	0/126 (0.0)	1/49 (2.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	2/50 (4.0)	0/44 (0.0)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	0/23 (0.0)	0/8 (0.0)	1/46 (2.2)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	3/32 (9.4)
	< 30	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	1/9 (11.1)	0/8 (0.0)	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)
- 下痢	>= 120	4/20 (20.0)	1/12 (8.3)	3/28 (10.7)	0/15 (0.0)	3/22 (13.6)	1/26 (3.8)
	> 80 to < 120	3/18 (16.7)	2/10 (20.0)	5/126 (4.0)	5/49 (10.2)	3/33 (9.1)	4/35 (11.4)
	> 50 to <= 80	2/20 (10.0)	1/12 (8.3)	4/89 (4.5)	2/50 (4.0)	4/44 (9.1)	3/37 (8.1)
	>= 30 to <= 50	5/23 (21.7)	1/8 (12.5)	1/46 (2.2)	2/26 (7.7)	2/29 (6.9)	1/32 (3.1)
	< 30	5/20 (25.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/20 (5.0)	4/20 (20.0)
- 便秘	>= 120	5/20 (25.0)	0/12 (0.0)	2/28 (7.1)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	1/26 (3.8)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	1/10 (10.0)	6/126 (4.8)	0/49 (0.0)	4/33 (12.1)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	1/89 (1.1)	3/50 (6.0)	1/44 (2.3)	2/37 (5.4)
	>= 30 to <= 50	2/23 (8.7)	1/8 (12.5)	1/46 (2.2)	2/26 (7.7)	2/29 (6.9)	2/32 (6.3)

System Organ Class - Preferred Term	Creatinine Clearance Group (mL/min)	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
	< 30	0/20 (0.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	1/8 (12.5)	0/20 (0.0)	1/20 (5.0)
- 嘔吐	>= 120	5/20 (25.0)	2/12 (16.7)	1/28 (3.6)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	2/10 (20.0)	2/126 (1.6)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	1/35 (2.9)
	> 50 to <= 80	2/20 (10.0)	1/12 (8.3)	1/89 (1.1)	2/50 (4.0)	0/44 (0.0)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	4/23 (17.4)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	0/32 (0.0)
	< 30	1/20 (5.0)	2/7 (28.6)	2/9 (22.2)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	2/20 (10.0)
- 悪心	>= 120	2/20 (10.0)	0/12 (0.0)	2/28 (7.1)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	1/10 (10.0)	2/126 (1.6)	5/49 (10.2)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	1/89 (1.1)	1/50 (2.0)	2/44 (4.5)	0/37 (0.0)
	>= 30 to <= 50	3/23 (13.0)	0/8 (0.0)	1/46 (2.2)	0/26 (0.0)	2/29 (6.9)	1/32 (3.1)
	< 30	0/20 (0.0)	1/7 (14.3)	1/9 (11.1)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	1/20 (5.0)
- 発熱	>= 120	1/20 (5.0)	4/12 (33.3)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	1/26 (3.8)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	1/10 (10.0)	2/126 (1.6)	0/49 (0.0)	2/33 (6.1)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	3/20 (15.0)	0/12 (0.0)	1/89 (1.1)	0/50 (0.0)	3/44 (6.8)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	7/23 (30.4)	1/8 (12.5)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	2/32 (6.3)
	< 30	2/20 (10.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	1/8 (12.5)	0/20 (0.0)	1/20 (5.0)
- 末梢性浮腫	>= 120	2/20 (10.0)	1/12 (8.3)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	1/10 (10.0)	1/126 (0.8)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	2/20 (10.0)	0/12 (0.0)	3/89 (3.4)	1/50 (2.0)	1/44 (2.3)	2/37 (5.4)
	>= 30 to <= 50	0/23 (0.0)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	1/32 (3.1)
	< 30	1/20 (5.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
- 尿路感染	>= 120	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	6/22 (27.3)	1/26 (3.8)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	0/10 (0.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	3/33 (9.1)	1/35 (2.9)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	1/89 (1.1)	0/50 (0.0)	5/44 (11.4)	5/37 (13.5)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	6/29 (20.7)	8/32 (25.0)
	< 30	1/20 (5.0)	2/7 (28.6)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	3/20 (15.0)	1/20 (5.0)
- 肺炎	>= 120	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	2/22 (9.1)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	3/33 (9.1)	2/35 (5.7)
	> 50 to <= 80	3/20 (15.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	1/44 (2.3)	2/37 (5.4)
	>= 30 to <= 50	2/23 (8.7)	0/8 (0.0)	1/46 (2.2)	1/26 (3.8)	3/29 (10.3)	4/32 (12.5)
	< 30	2/20 (10.0)	0/7 (0.0)	1/9 (11.1)	1/8 (12.5)	2/20 (10.0)	0/20 (0.0)
- 敗血症性ショック	>= 120	2/20 (10.0)	1/12 (8.3)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	3/18 (16.7)	0/10 (0.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	1/33 (3.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	2/20 (10.0)	2/12 (16.7)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	1/44 (2.3)	0/37 (0.0)
	>= 30 to <= 50	2/23 (8.7)	3/8 (37.5)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	2/32 (6.3)
	< 30	4/20 (20.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	3/20 (15.0)	0/20 (0.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	>= 120	3/20 (15.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	1/26 (3.8)

System Organ Class - Preferred Term	Creatinine Clearance Group (mL/min)	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	0/10 (0.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	4/33 (12.1)	3/35 (8.6)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	1/89 (1.1)	0/50 (0.0)	3/44 (6.8)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	0/8 (0.0)	2/46 (4.3)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	1/32 (3.1)
	< 30	2/20 (10.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	>= 120	2/20 (10.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	1/26 (3.8)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	0/10 (0.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	5/33 (15.2)	3/35 (8.6)
	> 50 to <= 80	3/20 (15.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	3/44 (6.8)	0/37 (0.0)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	0/8 (0.0)	1/46 (2.2)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	1/32 (3.1)
	< 30	2/20 (10.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	1/20 (5.0)
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	0/10 (0.0)	0/126 (0.0)	1/49 (2.0)	1/33 (3.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	1/89 (1.1)	0/50 (0.0)	3/44 (6.8)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	0/23 (0.0)	0/8 (0.0)	3/46 (6.5)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	1/32 (3.1)
	< 30	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	1/9 (11.1)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
- 肝酵素上昇	>= 120	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	1/26 (3.8)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	2/33 (6.1)	4/35 (11.4)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	1/89 (1.1)	0/50 (0.0)	0/44 (0.0)	2/37 (5.4)
	>= 30 to <= 50	0/23 (0.0)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	3/32 (9.4)
	< 30	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)
- 低カリウム血症	>= 120	1/20 (5.0)	1/12 (8.3)	1/28 (3.6)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	5/26 (19.2)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	4/10 (40.0)	1/126 (0.8)	1/49 (2.0)	2/33 (6.1)	3/35 (8.6)
	> 50 to <= 80	3/20 (15.0)	0/12 (0.0)	3/89 (3.4)	3/50 (6.0)	6/44 (13.6)	6/37 (16.2)
	>= 30 to <= 50	3/23 (13.0)	1/8 (12.5)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	6/29 (20.7)	7/32 (21.9)
	< 30	2/20 (10.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	2/20 (10.0)	2/20 (10.0)
- 低マグネシウム血症	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	2/20 (10.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	4/44 (9.1)	0/37 (0.0)
	>= 30 to <= 50	0/23 (0.0)	2/8 (25.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	3/29 (10.3)	1/32 (3.1)
	< 30	2/20 (10.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
- 高カリウム血症	>= 120	0/20 (0.0)	1/12 (8.3)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	0/44 (0.0)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	3/23 (13.0)	2/8 (25.0)	1/46 (2.2)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	0/32 (0.0)
	< 30	1/20 (5.0)	2/7 (28.6)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	2/20 (10.0)	0/20 (0.0)
- 低ナトリウム血症	>= 120	2/20 (10.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	1/26 (3.8)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	0/10 (0.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	1/35 (2.9)

System Organ Class - Preferred Term	Creatinine Clearance Group (mL/min)	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	1/44 (2.3)	4/37 (10.8)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	2/32 (6.3)
	< 30	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/20 (5.0)	2/20 (10.0)
- 低血糖	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	2/10 (20.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	1/35 (2.9)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	2/44 (4.5)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	1/32 (3.1)
	< 30	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	1/9 (11.1)	1/8 (12.5)	3/20 (15.0)	0/20 (0.0)
- 頭痛	>= 120	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	2/28 (7.1)	0/15 (0.0)	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	0/10 (0.0)	3/126 (2.4)	4/49 (8.2)	1/33 (3.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	2/89 (2.2)	2/50 (4.0)	1/44 (2.3)	0/37 (0.0)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	2/26 (7.7)	0/29 (0.0)	1/32 (3.1)
	< 30	1/20 (5.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
- 不眠症	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	2/22 (9.1)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	1/10 (10.0)	1/126 (0.8)	1/49 (2.0)	1/33 (3.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	1/50 (2.0)	2/44 (4.5)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	0/23 (0.0)	1/8 (12.5)	3/46 (6.5)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	2/32 (6.3)
	< 30	0/20 (0.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	1/8 (12.5)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
- 急性腎障害	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	1/15 (6.7)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	3/20 (15.0)	2/12 (16.7)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	0/44 (0.0)	1/37 (2.7)
	>= 30 to <= 50	2/23 (8.7)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	2/32 (6.3)
	< 30	1/20 (5.0)	2/7 (28.6)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)
- 胸水	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	0/10 (0.0)	1/126 (0.8)	0/49 (0.0)	3/33 (9.1)	1/35 (2.9)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	1/12 (8.3)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	3/44 (6.8)	3/37 (8.1)
	>= 30 to <= 50	3/23 (13.0)	0/8 (0.0)	2/46 (4.3)	0/26 (0.0)	2/29 (6.9)	0/32 (0.0)
	< 30	4/20 (20.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	1/8 (12.5)	2/20 (10.0)	2/20 (10.0)
- 咳嗽	>= 120	2/20 (10.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	1/10 (10.0)	2/126 (1.6)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	2/89 (2.2)	0/50 (0.0)	0/44 (0.0)	0/37 (0.0)
	>= 30 to <= 50	0/23 (0.0)	0/8 (0.0)	2/46 (4.3)	1/26 (3.8)	0/29 (0.0)	0/32 (0.0)
	< 30	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	1/9 (11.1)	0/8 (0.0)	1/20 (5.0)	0/20 (0.0)
- 呼吸困難	>= 120	3/20 (15.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	0/18 (0.0)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	1/89 (1.1)	0/50 (0.0)	1/44 (2.3)	0/37 (0.0)
	>= 30 to <= 50	3/23 (13.0)	0/8 (0.0)	2/46 (4.3)	0/26 (0.0)	0/29 (0.0)	0/32 (0.0)
	< 30	1/20 (5.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	0/20 (0.0)

System Organ Class - Preferred Term	Creatinine Clearance Group (mL/min)	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n/N* (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n/N* (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n/N* (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n/N* (%)
- 褥瘡性潰瘍	>= 120	3/20 (15.0)	0/12 (0.0)	0/28 (0.0)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	2/26 (7.7)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	1/33 (3.0)	2/35 (5.7)
	> 50 to <= 80	2/20 (10.0)	1/12 (8.3)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	2/44 (4.5)	3/37 (8.1)
	>= 30 to <= 50	1/23 (4.3)	2/8 (25.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	1/32 (3.1)
	< 30	3/20 (15.0)	0/7 (0.0)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	0/20 (0.0)	2/20 (10.0)
- 高血圧	>= 120	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	2/28 (7.1)	2/15 (13.3)	1/22 (4.5)	0/26 (0.0)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	0/10 (0.0)	3/126 (2.4)	0/49 (0.0)	1/33 (3.0)	1/35 (2.9)
	> 50 to <= 80	0/20 (0.0)	0/12 (0.0)	4/89 (4.5)	3/50 (6.0)	1/44 (2.3)	4/37 (10.8)
	>= 30 to <= 50	0/23 (0.0)	0/8 (0.0)	3/46 (6.5)	2/26 (7.7)	1/29 (3.4)	1/32 (3.1)
	< 30	1/20 (5.0)	2/7 (28.6)	1/9 (11.1)	1/8 (12.5)	1/20 (5.0)	1/20 (5.0)
- 低血圧	>= 120	1/20 (5.0)	1/12 (8.3)	1/28 (3.6)	0/15 (0.0)	0/22 (0.0)	1/26 (3.8)
	> 80 to < 120	1/18 (5.6)	1/10 (10.0)	0/126 (0.0)	0/49 (0.0)	0/33 (0.0)	0/35 (0.0)
	> 50 to <= 80	1/20 (5.0)	0/12 (0.0)	0/89 (0.0)	0/50 (0.0)	0/44 (0.0)	3/37 (8.1)
	>= 30 to <= 50	2/23 (8.7)	0/8 (0.0)	0/46 (0.0)	0/26 (0.0)	1/29 (3.4)	3/32 (9.4)
	< 30	3/20 (15.0)	1/7 (14.3)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	1/20 (5.0)	3/20 (15.0)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

2.7.4.5.2 外因性要因

安全性に関わる重要な外因性要因は特定されなかったため，外因性要因別の安全性データの解析は実施していない.

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 セフィデロコルの PK に及ぼす他の薬物の影響

セフィデロコルは，ヒトでは主に (>90%) 未変化体のまま尿中に排泄され，ほとんど代謝を受けない (<2%) (2.7.2.2.1.3 項参照). これはヒト肝細胞を用いた in vitro 試験においてセフィデロコルがほとんど代謝されなかったことと一致する．ヒト肝細胞で検出された全ての代謝物又は分解物は，非臨床毒性試験で用いられた動物種の 1 種類以上の肝細胞でも検出された.

ヒトトランスポーター発現細胞を用いた in vitro 試験において，セフィデロコルは，OAT1, OAT3, OCT 2, MATE1, MATE2-K, P-糖タンパク質 (P-gp), 又は乳がん耐性タンパク質 (BCRP) の基質ではなかった (2.6.4.7.1 項参照). したがって，これらのトランスポーターの阻害薬とセフィデロコルを併用したときに，セフィデロコルの PK は変化しないと予測される.

2.7.4.5.3.2 他の薬物の PK に及ぼすセフィデロコルの影響

2.7.2.3.7.2 項に示すように，ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において，セフィデロコルによる CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，又は 3A4 の濃度依存的又は時間依存的阻害は認められなかった．このときの濃度は，CYP2C8 では最高 5320 µmol/L (セフィデロコル濃度 4000 µg/mL に相当)，他の全ての CYP 酵素では最高 1330 µmol/L (セフィデロコル濃度 1000 µg/mL に相当) であった．ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において，セフィデロコルによる CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導能は低かった．一方，CYP3A4 について，セフィデロコルは in vitro 誘導能を有することが示唆された (2.6.4.5.4.1 項参照). したがって, CYP3A に対するセフィデロコルの誘導能を評価する臨床薬物相互作用試験 (R2118 試験) を実施した．ミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (ミダゾラムとセフィデロコルの併用/ミダゾラム単独投与) 及び 90%信頼区間は, それぞれ 1.09 (0.97～1.21), 1.12 (0.98～1.28) 及び 1.12 (0.99～1.28) であった (表 2.7.2-13). ミダゾラム単独投与時に対するセフィデロコル併用時のミダゾラムの幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間が，C_{max} では 0.8～1.25 の範囲に含まれたこと，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ ではその範囲をわずかに外れていたものの AUC がミダゾラム単独投与時と比べ約 10%の増大とわずかな変化であったことから，ミダゾラムの薬物動態に及ぼすセフィデロコル併用の影響は臨床的に意味のあるものではないと判断した．したがって，セフィデロコルの併用により，CYP3A 基質の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えた (2.7.2.2.4.2 項参照).

ヒトトランスポーターを発現した HEK293 細胞, Caco-2 細胞, 又は胆汁酸塩排出トランスポーター (BSEP) 発現小胞を用いて, ヒト OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K，P-gp，BCRP，又は BSEP 介在輸送に対するセフィデロコルの阻害作用を検討した (2.6.4.7.2 項参照). OAT1，OAT3，及び MATE2-K トランスポーターに対する 50%阻害濃度 (IC_{50}) 値はそれぞれ，141，292，及び 1230 µmol/L であった．セフィデロコル臨床用量 (2 g q8h，3 時間点滴静注) 投与時の薬物相互作用ポテンシャルを，本邦の「医薬品開発と適正な情報提供の

ための薬物相互作用ガイドライン」[10] に従って評価した結果, セフィデロコルはOAT1, OAT3及びMATE2-K の基質薬と薬物相互作用を起こすことが示唆された. また, OCT1 (1550 μmol/L), OCT2 (2170 μmol/L), MATE2-K (1230 μmol/L), 及び OATP1B3 (2570 μmol/L) の IC_{50} 値は, セフィデロコル臨床用量における非結合型 C_{max} 値 48.7 μg/mL (64.7 μmol/L) の 50 倍未満 (3240 μmol/L 未満) であったため (2.6.4.7.2 項), 欧州医薬品庁 (EMA) のガイドライン Investigation of Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev.1 Corr.2, June 2012) [11] によると, これは, これらのトランスポーターの基質との in vivo における薬物相互作用試験が必要となる閾値に達している. したがって, 3 パートからなる薬物相互作用試験 (R2115 試験) を実施し, OAT1 及び OAT3 の基質であるフロセミド (パート 1), OCT1, OCT2, 及び MATE2-K の基質であるメトホルミン (パート 2), 並びに OATP1B3 基質であるロスバスタチン (パート 3) の PK に及ぼすセフィデロコルの潜在的影響を評価した.

R2115 試験のパート 1 において, フロセミドの C_{max}, 投与時から最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-last}}$), 及び投与時から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-inf}}$) の幾何最小二乗平均比 [(フロセミド + セフィデロコル併用) / フロセミド単独] 及び 90% CI は, それぞれ 100.38 (70.86～142.20), 100.60 (87.83～115.24), 及び 91.69 (72.78～115.52) であった. フロセミドとセフィデロコルを併用後に認められたフロセミド曝露量の差は小さく, 臨床的に意味のあるものではないと考えられる. セフィデロコルはフロセミドの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから, セフィデロコルを他の OAT1 及び OAT3 トランスポーター基質と併用しても, 臨床的に意味のある曝露量の変化は認められないと考えられる.

R2115 試験のパート 2 において, メトホルミンの C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$, 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均比 [(メトホルミン＋セフィデロコル併用) / メトホルミン単独] 及び 90% CI は, それぞれ 108.58 (92.16～127.93), 103.65 (93.35～115.09), 及び 103.37 (93.23～114.61) であった. メトホルミンとセフィデロコルを併用後に認められたメトホルミン曝露量の差は小さく, 臨床的に意味のあるものではないと考えられる. セフィデロコルはメトホルミンの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから, セフィデロコルを他の OCT1, OCT2, 及び MATE2-K トランスポーター基質と併用しても, 臨床的に意味のある曝露量の変化は認められないと考えられる.

R2115 試験のパート 3 において, ロスバスタチンとセフィデロコルを併用後にロスバスタチンの C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$, 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ が, それぞれ 28%, 24%, 及び 21%増加した. ロスバスタチンの C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$, 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均比 [(ロスバスタチン＋セフィデロコル併用) / ロスバスタチン単独] 及び 90% CI は, それぞれ 127.87 (111.70～146.37), 124.30 (109.99～140.47), 及び 120.80 (107.83～135.32) であった. ロスバスタチンとセフィデロコルを併用後のロスバスタチン曝露量の増加は, 臨床的に意味のあるものではないと考えられ, セフィデロコルを他の OATP1B3 基質と併用しても, 臨床的に意味のある曝露量の変化は認められないと考えられる.

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊婦

これまでに妊婦へのセフィデロコル投与は報告されていない.

非臨床試験において，催奇形性のエビデンスは認められなかった (2.4.4.5 項参照). [^{14}C]-標識セフィデロコル由来放射能は, 妊娠ラットの胎盤を通過したが, その量は少なかった (2.6.4.4.2.4 項参照). ラットを用いた胚・胎児発生試験において最高 1000 mg/kg/日のセフィデロコルを静脈内投与したところ，1000 mg/kg/日を投与した母動物において体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められた．胚・胎児発生に対する影響は認められず，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する NOAEL は 1000 mg/kg/日と判定された (2.6.6.6.2 項参照). マウスを用いた胚・胎児発生試験において最高 2000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を皮下投与したところ，胚・胎児発生に対する影響は認められず，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する NOAEL は 2000 mg/kg/日と判定された (2.6.6.6.4 項参照). ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において最高 1000 mg/kg/日のセフィデロコルを静脈内投与したところ，親世代母動物の分娩及び哺育，並びに次世代動物の出生前及び出生後の発生に対する影響は認められず，次世代動物の出生前及び出生後の発生に関する NOAEL は 1000 mg/kg/日と判定された (2.6.6.6.5 項参照).

しかしながら，臨床試験において妊婦への投与経験はないため，妊婦におけるセフィデロコルの潜在的リスクは不明である.

したがって，セフィデロコルは，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ妊婦に投与することを添付文書上で注意喚起する.

2.7.4.5.4.2 授乳婦

セフィデロコルがヒト母乳中に移行するか否かは不明である．[thiazole-^{14}C]-セフィデロコルを授乳中のラットに静脈内投与後，[^{14}C]-標識セフィデロコル由来放射能がラット母乳に移行し，母乳中における放射能濃度は，血漿中濃度とともに低下した (2.6.4.6.1.2 項参照). したがって，新生児/乳児へのリスクを否定することはできない．母乳を摂取した小児又は母乳産生に及ぼすセフィデロコルの影響についての情報は得られていない.

したがって，授乳中の女性には，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討することを添付文書上で注意喚起する.

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与は, 治験実施計画書で割付けられた用量を上回る用量が投与された場合と定義した. セフィデロコル群における過量投与は合計 9 件 (CREDIBLE-CR 試験 4 件，APEKS-NP 試験 5 件) で報告されたが，いずれの被験者でも過量投与に関連する有害事象は発現しなかった (CREDIBLE-CR 試験 CSR 12.3.1.3.3 項，APEKS-NP 試験 CSR 12.3.1.4 項参照). 過量投与が報告された症例についての詳細を以下に記載した.

CREDIBLE-CR 試験で過量投与が報告された被験者のうち 1 例 (被験者 ID：[redacted]) は，0.75 g q12h の投与を受けるべきところ Day 3 に 2 回の投与ではなく 3 回の投与を受け，Day 4 の

投与はスキップした (CREDIBLE-CR 試験 CSR, Listing 16.2.5.1 参照). 1 例 (被験者 ID:[redacted]) は，Day 1～Day 4 に 1.5 g q8h の投与を受けたが，Day 5～Day 10 に 1 g q8h の投与に調節され，当該被験者が血液透析を受けていたため，Day 11 に 0.75 g q12h の投与にさらに減量された．1 例 (被験者 ID:[redacted]) は, 2 g q8h の投与を受けるべきところ 2 g q6h で投与が開始され, Day 2 に CrCL に基づき 2 g q8h の投与に減量された (CrCL が変化したため，Day 4 に再度 2 g q6h の投与に増量された). 1 例 (被験者 ID : [redacted]) は，腎機能に応じて減量した用量の投与を受けるべきところ投与期間を通して 2 g q8h の投与を受けた (CREDIBLE-CR 試験 CSR, Narrative 参照).

APEKS-NP 試験で過量投与が報告された被験者のうち 4 例 (被験者 ID : [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]) は，投与期間を通して 2 g q8h の投与を受けるべきところ 2 g q6h の投与を受けた．1 例 (被験者 ID : [redacted]) は，0.75 g q12h の投与を受けるべきところ Day 1～3 に 2 g q8h の投与を受けた (APEKS-NP 試験 CSR，Listing 16.2.5.1，16.2.8.7 参照).

セフィデロコルの過量投与に伴う他覚所見及び自覚症状に関する情報はない. また, R2116 試験で健康成人被験者にセフィデロコル 3 g 及び 4 g (それぞれ臨床用量の 1.5 倍及び 2 倍) を 3 時間の点滴静注として単回投与したところ，C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加したが，安全性パラメータ (心電図，バイタルサイン，臨床検査値，又は有害事象) に用量依存的な異常傾向は認められなかった (2.7.6.7.2.3 項参照).

また, 血液透析を要する末期腎不全患者を対象にした R2113 試験で, セフィデロコルの 62.3% が血液透析により除去された (2.7.6.5.3 項参照). このことから，セフィデロコルの過量投与時には血液透析により血漿中から除去可能であることについて添付文書上に記載する.

2.7.4.5.6 薬物乱用

静注抗生物質は，違法な使用は困難と考えられている．また，セフィデロコルは乱用に関連すると考えられる CNS 関連の受容体に活性を示さない．セフィデロコルは，100 μmol/L の濃度 [75.2 μg/mL ；セフィデロコル臨床用量 (2 g q8h，3 時間の点滴静注) での非結合型 C_{max} 値 (55.9 μg/mL 以下) の 1.3 倍に相当] において 86 種類の異なる受容体，チャネル，トランスポーター，又は酵素と有意な相互作用 (50%以上の阻害) を示さなかった (2.6.2.3.1 及び 2.6.3.3.1 項参照). さらに，ラットに放射標識セフィデロコルを投与した非臨床試験において，CNS で検出されたセフィデロコル濃度は非常に低かったことから，血液脳関門をほとんど透過しないことが示される (2.6.4.4.2.1 及び 2.6.4.4.2.2 項参照). さらに，現時点までのセフィデロコルの臨床試験において，薬物乱用，依存および離脱 (SMQ) に該当する事象は報告されていない.

加えて，β-ラクタム系抗生物質の乱用又は同薬剤への依存の発現を示唆するクラスエフェクトは明らかになっていない.

このことから，セフィデロコルの乱用又は依存性に関して，予期される懸念はないと判断した.

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

セフィデロコル投与時の離脱症状又は反跳現象の可能性に関する情報は得られていない．ま

た，β-ラクタム系抗生物質による離脱症状又は反跳現象に関連したクラスエフェクトは明らかになっていない.

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6 コンパッショネートユース

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

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

死亡は43例報告されたが，いずれもセフィデロコルとの関連なしと判断された.

重篤な有害事象は66例で102件報告され，このうち13例で発現した15件が重篤な副作用と判断された．2例以上報告された重篤な副作用は，急性腎障害 (3例)，好中球減少症 (2例) であった．コンパッショネートユースのもとで報告された事象から，新たな安全性上の懸念はみられなかった (5.3.6項参照).

2.7.4.7 市販後データ

本剤は，米国で2018年12月14日に適応症「18歳以上の患者における，グラム陰性菌による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症治療」にてFDAに新薬承認申請し，2019年11月14日に世界で初めて承認され，2020年2月24日に上市された．その後，2020年3月27日に「グラム陰性菌による院内肺炎治療」の適応追加申請を行い，2020年9月25日に承認された．また，欧州では2019年3月7日に感染部位を限定しない適応症として「成人患者における，治療選択肢が限定されるグラム陰性菌による感染症治療」でEMAに医薬品販売承認申請し，2020年4月23日に承認された．2021年8月31日時点で6カ国 (英国，オーストリア，フランス，ドイツ，

イタリア，スウェーデン) で上市されている.

海外における 2019 年 11 月 14 日 (本剤の国際誕生日) から 2021 年 5 月 13 日までの本剤の市販後投与例は，累積で [redacted] 人日 [コンパッショネートユース以外の Managed Access Program (European Early Access Program, France cATU) を含む] と推定されている．本剤の市販後の副作用として，2 例以上報告された副作用は着色尿，病原体耐性が各 4 例，死亡，急性腎障害，好中球減少症が各 3 例，肝機能検査値上昇，痙攣発作，好酸球増加症，血小板減少症，治療不成功が各 2 例であった. このうち重篤な副作用として報告されたものは死亡, 急性腎障害の各 3 例, 好中球減少症，痙攣発作の各 2 例，肝機能検査値上昇の 1 例であった.

米国で上市されてから定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER) は 2 報作成されている (2021 年 8 月 31 日時点) (PBRER 最新版は 5.3.6 項参照).

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1 日本人のセフィデロコル及び対照薬への曝露期間 (安全性解析対象集団)

Duration of Exposure (days) [a]	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)	Cefiderocol N=14 n (%)	Comparator N=12 n (%)
< 5	0	0	0	0	0	0	0	0
5 =< to < 7	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
7 =< to =< 14	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	5 (71.4)	14 (100.0)	10 (83.3)
14 < to =< 21	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (8.3)
> 21	0	0	0	0	0	0	0	0
Total person days	---	---	---	---	---	---	123	110

BAT = best available therapy.
The number of subjects was presented.
[a] Cumulative number of days of exposure was calculated for each subject.

表 2.7.4.8-2 日本人被験者における人口統計学的特性及び基準値特性 (安全性解析対象集団)

		CREDIBLE-CR Study		**APEKS-cUTI Study**		**APEKS NP Study**	
		Cefiderocol N=1 n (%)	**BAT N=1 n (%)**	**Cefiderocol N=11 n (%)**	**Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)**	**Cefiderocol N=2 n (%)**	**Meropenem N=7 n (%)**
Sex	Male	[redacted]	[redacted]	2 (18.2)	2 (50.0)	1 (50.0)	7 (100.0)
	Female			9 (81.8)	2 (50.0)	1 (50.0)	0
Age (years)	< 65	0	0	5 (45.5)	0	0	1 (14.3)
	>= 65 to < 75	0	1 (100.0)	2 (18.2)	1 (25.0)	0	0
	>= 75 to < 85	0	0	4 (36.4)	2 (50.0)	2 (100.0)	3 (42.9)
	>= 85	1 (100.0)	0	0	1 (25.0)	0	3 (42.9)
	N	1	1	11	4	2	7
	Mean	[redacted]	[redacted]	62.3	[redacted]	[redacted]	79.6
	SD	---	---	20.8	[redacted]	[redacted]	12.0
	Min	[redacted]	[redacted]	27	[redacted]	[redacted]	56
	Median	[redacted]	[redacted]	72.0	[redacted]	[redacted]	79.0
	Max	[redacted]	[redacted]	84	[redacted]	[redacted]	92
Height (cm)	N	1	1	11	4	2	7
	Mean	[redacted]	[redacted]	156.36	[redacted]	[redacted]	160.69
	SD	---	---	7.99	[redacted]	[redacted]	7.31
	Min	[redacted]	[redacted]	146.0	[redacted]	[redacted]	149.0
	Median	[redacted]	[redacted]	155.00	[redacted]	[redacted]	160.00

		CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
		Cefiderocol	BAT	Cefiderocol	Imipenem/Cilastatin	Cefiderocol	Meropenem
		N=1	N=1	N=11	N=4	N=2	N=7
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Max	14[redacted].0	17[redacted].0	169.0	15[redacted].0	16[redacted].0	168.0
Weight (kg)	N	1	1	11	4	2	7
	Mean	3[redacted].00	5[redacted].90	58.48	5[redacted].23	3[redacted].20	53.16
	SD	---	---	12.80	[redacted].99	1[redacted].57	13.31
	Min	3[redacted].0	5[redacted].9	46.3	4[redacted].5	2[redacted].9	34.3
	Median	3[redacted].00	5[redacted].90	54.00	5[redacted].25	3[redacted].20	57.90
	Max	3[redacted].0	5[redacted].9	90.5	6[redacted].9	4[redacted].5	68.6
BMI (kg/m^2)	N	1	1	11	4	2	7
	Mean	18.11	20.03	23.88	24.24	15.91	20.33
	SD	---	---	4.46	4.77	3.84	3.66
	Min	18.1	20.0	18.5	18.4	13.2	15.3
	Median	18.11	20.03	22.48	25.02	15.91	21.37
	Max	18.1	20.0	33.2	28.5	18.6	24.4
Race	White	0	0	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0	0	0
	Asian	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0
Region	North America	0	0	0	0	0	0
	South America	0	0	0	0	0	0
	Europe	0	0	0	0	0	0
	Asia-Pacific	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
	- Japan	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
	- Other Asia-Pacific	0	0	0	0	0	0
Creatinine clearance (mL/min) [a]	>= 120	0	0	1 (9.1)	0	0	0
	> 80 to < 120	0	1 (100.0)	1 (9.1)	0	0	1 (14.3)
	> 50 to <= 80	0	0	3 (27.3)	1 (25.0)	0	1 (14.3)
	>= 30 to <= 50	1 (100.0)	0	4 (36.4)	2 (50.0)	1 (50.0)	4 (57.1)
	< 30	0	0	1 (9.1)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (14.3)

BAT = best available therapy; BMI = body mass index; SD = standard deviation.
[a] 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.

表 2.7.4.8-3 治験薬投与後の全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
Subjects with any Treatment Emergent Adverse Events	92 (91.1)	47 (95.9)	122 (40.7)	76 (51.4)	130 (87.8)	129 (86.0)	344 (62.7)	252 (72.6)
血液およびリンパ系障害	21 (20.8)	9 (18.4)	4 (1.3)	2 (1.4)	27 (18.2)	28 (18.7)	52 (9.5)	39 (11.2)
- 貧血	8 (7.9)	2 (4.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	12 (8.1)	12 (8.0)	21 (3.8)	15 (4.3)
- 血小板減少症	6 (5.9)	4 (8.2)	0	0	2 (1.4)	8 (5.3)	8 (1.5)	12 (3.5)
- 血小板増加症	3 (3.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	4 (2.7)	3 (2.0)	8 (1.5)	4 (1.2)
- 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.3)	0	3 (2.0)	0	4 (0.7)	0
- 慢性疾患の貧血	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 好酸球増加症	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)	2 (0.6)
- 白血球増加症	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 白血球減少症	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.6)
- 正色素性正球性貧血	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 凝血異常	0	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.2)	3 (0.9)
- 発熱性好中球減少症	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 出血性貧血	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
- ヘパリン起因性血小板減少症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 後腹膜リンパ節腫脹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 凝固低下状態	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (0.6)
- 脾臓梗塞	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 脾腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 腎性貧血	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
心臓障害	11 (10.9)	9 (18.4)	7 (2.3)	7 (4.7)	31 (20.9)	27 (18.0)	49 (8.9)	43 (12.4)
- 心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	7 (4.7)	5 (3.3)	11 (2.0)	7 (2.0)
- 心房細動	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	7 (4.7)	4 (2.7)	10 (1.8)	5 (1.4)
- 徐脈	3 (3.0)	3 (6.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (1.3)	6 (1.7)
- 心不全	0	0	2 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	4 (2.7)	4 (0.7)	7 (2.0)
- 心肺停止	0	0	1 (0.3)	0	3 (2.0)	2 (1.3)	4 (0.7)	2 (0.6)
- 頻脈	1 (1.0)	2 (4.1)	0	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	3 (0.5)	5 (1.4)
- 左室機能不全	0	0	0	0	3 (2.0)	0	3 (0.5)	0
- 急性心筋梗塞	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.4)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 不整脈	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- うっ血性心不全	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 心筋梗塞	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 洞性徐脈	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 上室性頻脈	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.4)	0
- 心室性期外収縮	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 心房粗動	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 急性心不全	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 心房拡張	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 心室拡張	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 期外収縮	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 高血圧性心疾患	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 心筋虚血	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 右室不全	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 洞性頻脈	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.9)
- 心臓内血栓	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 心膜疾患	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 心臓弁膜疾患	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 心血管不全	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 右房拡張	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 右室拡張	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 狭心症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 心血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- チアノーゼ	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 動悸	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 心膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 上室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 心肺不全	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 無脈性電気活動	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 先天性尿管異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.2)	4 (1.2)
- 耳不快感	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 耳鳴	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 回転性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 前庭障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 鼓室内出血	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
内分泌障害	3 (3.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (1.1)	2 (0.6)
- 副腎機能不全	2 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 甲状腺機能低下症	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 副甲状腺機能亢進症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
眼障害	0	2 (4.1)	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.2)	4 (1.2)
- 視力低下	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 黒内障	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 白内障	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 黄斑変性	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 眼充血	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 瞳孔不同	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 霧視	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
胃腸障害	50 (49.5)	20 (40.8)	35 (11.7)	27 (18.2)	41 (27.7)	36 (24.0)	126 (23.0)	83 (23.9)
- 下痢	19 (18.8)	6 (12.2)	13 (4.3)	9 (6.1)	13 (8.8)	13 (8.7)	45 (8.2)	28 (8.1)
- 便秘	8 (7.9)	3 (6.1)	10 (3.3)	6 (4.1)	7 (4.7)	6 (4.0)	25 (4.6)	15 (4.3)
- 嘔吐	13 (12.9)	7 (14.3)	6 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.7)	20 (3.6)	13 (3.7)
- 悪心	7 (6.9)	2 (4.1)	7 (2.3)	6 (4.1)	4 (2.7)	2 (1.3)	18 (3.3)	10 (2.9)
- 腹痛	6 (5.9)	4 (8.2)	2 (0.7)	0	2 (1.4)	0	10 (1.8)	4 (1.2)
- 上腹部痛	4 (4.0)	0	2 (0.7)	5 (3.4)	1 (0.7)	0	7 (1.3)	5 (1.4)
- 上部消化管出血	3 (3.0)	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	2 (1.3)	6 (1.1)	2 (0.6)
- 胃腸出血	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.6)
- 腹水	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)	2 (0.6)
- 鼓腸	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)	3 (0.5)	2 (0.6)
- 胃炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- メレナ	1 (1.0)	2 (4.1)	2 (0.7)	0	0	0	3 (0.5)	2 (0.6)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 胃出血	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 麻痺性イレウス	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 腸管虚血	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 口腔内潰瘍形成	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 腹部不快感	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 腹部膨満	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 慢性胃炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 憩室	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 腸憩室	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 口内乾燥	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 吐血	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 血便排泄	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 痔核	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 血栓性痔核	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 胃排出不全	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 腸梗塞	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 膵炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 消化性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 直腸炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 小腸閉塞	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 口内炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 歯痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 下部消化管出血	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 浮腫性膵炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 後腹膜血腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 腹壁血腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 消化管壁肥厚	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 腹腔内液貯留	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 下腹部痛	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 急性腹症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 消化不良	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	3 (0.9)
- 嚥下障害	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.6)
- 胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 舌炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 口唇浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 口腔内出血	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 慢性膵炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 直腸出血	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 腹腔内出血	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (30.7)	13 (26.5)	22 (7.3)	11 (7.4)	22 (14.9)	19 (12.7)	75 (13.7)	43 (12.4)
- 発熱	14 (13.9)	6 (12.2)	3 (1.0)	1 (0.7)	5 (3.4)	5 (3.3)	22 (4.0)	12 (3.5)
- 末梢性浮腫	5 (5.0)	2 (4.1)	4 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	11 (2.0)	6 (1.7)
- 注入部位疼痛	0	0	9 (3.0)	5 (3.4)	0	0	9 (1.6)	5 (1.4)
- 胸痛	6 (5.9)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	8 (1.5)	0
- 多臓器機能不全症候群	2 (2.0)	2 (4.1)	0	0	4 (2.7)	4 (2.7)	6 (1.1)	6 (1.7)
- 浮腫	4 (4.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.3)
- 無力症	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 悪寒	3 (3.0)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0
- 疼痛	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 注入部位紅斑	0	0	3 (1.0)	3 (2.0)	0	0	3 (0.5)	3 (0.9)
- 胸部不快感	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 疲労	1 (1.0)	2 (4.1)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.9)
- 全身性浮腫	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 高熱	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 低体温	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.9)
- 倦怠感	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 突然死	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 末梢腫脹	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 分泌物分泌	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 石灰沈着症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 死亡	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 熱感	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 注射部位疼痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 注射部位静脈炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 限局性浮腫	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 全身健康状態低下	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 炎症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 血管穿刺部位血腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 粘膜萎縮	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 肉芽腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 注射部位浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- カテーテル留置部位炎症	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 注入部位そう痒感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 注入部位炎症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 投与部位疼痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	11 (10.9)	3 (6.1)	6 (2.0)	3 (2.0)	8 (5.4)	6 (4.0)	25 (4.6)	12 (3.5)
- 胆嚢炎	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.3)
- 胆石症	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)	0
- 胆汁うっ滞	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.4)	0
- 肝不全	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 肝機能異常	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.6)
- 肝細胞損傷	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (0.4)	3 (0.9)
- 肝腫大	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 胆管炎	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 慢性胆嚢炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 胆嚢痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 肝硬変	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 肝嚢胞	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 脂肪肝	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 肝炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 高ビリルビン血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol	BAT	Cefiderocol	Imipenem/Cilastatin	Cefiderocol	Meropenem	Cefiderocol	Comparator
	N=101	N=49	N=300	N=148	N=148	N=150	N=549	N=347
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 慢性肝不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 肝静脈拡張	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 胆管拡張	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 胆嚢壊死	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 肝病変	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
免疫系障害	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 薬物過敏症	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	51 (50.5)	24 (49.0)	22 (7.3)	27 (18.2)	60 (40.5)	53 (35.3)	133 (24.2)	104 (30.0)
- 尿路感染	2 (2.0)	2 (4.1)	1 (0.3)	0	23 (15.5)	16 (10.7)	26 (4.7)	18 (5.2)
- 肺炎	7 (6.9)	1 (2.0)	2 (0.7)	2 (1.4)	11 (7.4)	8 (5.3)	20 (3.6)	11 (3.2)
- 敗血症性ショック	13 (12.9)	7 (14.3)	0	0	5 (3.4)	2 (1.3)	18 (3.3)	9 (2.6)
- 敗血症	4 (4.0)	3 (6.1)	0	0	4 (2.7)	3 (2.0)	8 (1.5)	6 (1.7)
- 菌血症	4 (4.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	5 (0.9)	1 (0.3)
- 真菌性尿路感染	1 (1.0)	0	0	0	4 (2.7)	2 (1.3)	5 (0.9)	2 (0.6)
- カンジダ尿	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (1.0)	2 (1.4)	0	0	5 (0.9)	3 (0.9)
- クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.0)	0	0	0	4 (2.7)	3 (2.0)	5 (0.9)	3 (0.9)
- 蜂巣炎	2 (2.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	4 (0.7)	2 (0.6)
- 全身性カンジダ	4 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.6)
- 細菌感染	4 (4.0)	0	0	0	0	0	4 (0.7)	0
- 細菌性肺炎	3 (3.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.6)
- 腸球菌感染	4 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.3)
- カンジダ感染	4 (4.0)	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.9)
- 口腔カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	0	3 (0.5)	0
- 気管気管支炎	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	4 (2.7)	3 (0.5)	5 (1.4)
- 腸球菌性尿路感染	3 (3.0)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0
- 急性副鼻腔炎	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 回虫症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 細菌尿	2 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 気管支炎	0	0	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)	2 (0.4)	3 (0.9)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	5 (1.4)
- 結膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.6)
- 皮膚真菌感染	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 感染	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- インフルエンザ	0	1 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.9)
- 腎膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)	2 (0.4)	2 (0.6)
- 尿道炎	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.4)	0
- 外陰部腟カンジダ症	0	0	2 (0.7)	2 (1.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.6)
- クレブシエラ性菌血症	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 泌尿生殖器感染	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.4)	0
- 気道感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 口腔ヘルペス	2 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.6)
- 口角口唇炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 細菌性疾患キャリアー	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 慢性C型肝炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 膀胱炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- サイトメガロウイルス感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 耳感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 蓄膿	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 真菌性爪囲炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 胃腸炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 肺膿瘍	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 骨髄炎	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 咽頭炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- ブドウ球菌性肺炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 術後創感染	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 肺結核	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	 BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	 Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	 Meropenem N=150 n (%)	All Studies Cefiderocol N=549 n (%)	 Comparator N=347 n (%)
- 重複感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 股部白癬	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 気管炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 上気道感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 腟感染	0	0	1 (0.3)	3 (2.0)	0	0	1 (0.2)	3 (0.9)
- ウイルス性上気道感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 創傷感染	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 尿路性敗血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 脊髄感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- ブドウ球菌性菌血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- レンサ球菌性菌血症	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- アシネトバクター感染	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 細菌性尿路感染	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- エンテロバクター性敗血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 腸球菌性敗血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 無症候性細菌尿	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 腹部感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- バクテロイデス性菌血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 真菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 細菌性腎盂腎炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 白癬感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 大腸菌感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 肺感染	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- レンサ球菌感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- プロテウス感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- シュードモナス感染	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 細菌性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 切開部位蜂巣炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 医療機器関連感染	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	2 (0.6)
- 処置後感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 脳膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 心内膜炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 真菌感染	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (0.6)
- 壊疽	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 肝膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 髄膜炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.6)
- 細菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 鼻咽頭炎	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (0.6)
- 壊死性筋膜炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 急性骨髄炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 外耳炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 前立腺膿瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- レンサ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 中咽頭カンジダ症	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 胆嚢蓄膿	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 細菌性髄膜脳炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- エンテロバクター感染	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (0.6)
- 壊死性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 関節結核	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- ブドウ球菌性敗血症	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- カテーテル留置部位感染	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- ブドウ球菌感染	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (0.6)
- サイトメガロウイルス血症	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- シュードモナス性創感染	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 腹部膿瘍	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- コリネバクテリウム感染	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- クレブシエラ感染	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 伝染病病原体キャリアー	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- アシネトバクター性菌血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 敗血症性脳症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 感染性胸水	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	10 (9.9)	3 (6.1)	1 (0.3)	3 (2.0)	6 (4.1)	3 (2.0)	17 (3.1)	9 (2.6)
- 処置による疼痛	4 (4.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	5 (0.9)	0
- 処置後出血	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.3)
- 背部損傷	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- くも膜下出血	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 気管損傷	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 創傷	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 創合併症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 処置による低血圧	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 皮膚擦過傷	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 皮膚創傷	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- アルコール中毒	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 裂傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 橈骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 脾破裂	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 輸血反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 消化管損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 処置による出血	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
臨床検査	33 (32.7)	14 (28.6)	15 (5.0)	4 (2.7)	32 (21.6)	29 (19.3)	80 (14.6)	47 (13.5)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.9)	0	3 (1.0)	0	9 (6.1)	6 (4.0)	19 (3.5)	6 (1.7)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.9)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	10 (6.8)	6 (4.0)	19 (3.5)	7 (2.0)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	5 (1.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	2 (1.3)	12 (2.2)	3 (0.9)
- 血中クレアチニン増加	4 (4.0)	2 (4.1)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (1.1)	5 (1.4)
- 肝機能検査値上昇	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	0	6 (1.1)	2 (0.6)
- 肝機能検査異常	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (0.9)	3 (0.9)
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	4 (2.7)	4 (2.7)	5 (0.9)	4 (1.2)
- 肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	4 (2.7)	10 (6.7)	5 (0.9)	11 (3.2)
- アミラーゼ増加	0	0	0	0	3 (2.0)	0	3 (0.5)	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.6)
- 血中マグネシウム減少	3 (3.0)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 血圧上昇	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	0	3 (0.5)	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.6)
- 血中ビリルビン増加	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.6)
- 血中カリウム減少	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- ヘモグロビン減少	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 国際標準比増加	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 駆出率減少	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.4)	0
- トランスフェリン飽和度低下	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 血中アルブミン減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 血中鉄減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 血中乳酸増加	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 血圧低下	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 血中尿素増加	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- C－反応性蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 尿培養陽性	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 心電図 QT 延長	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 心拍数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 酸素飽和度低下	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 総蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 赤血球数減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 尿中赤血球陽性	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 血清フェリチン増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- サイロキシン減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- トランスフェリン減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 体重減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 体重増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 白血球数増加	0	2 (4.1)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.6)
- 気管支吸引	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 尿量減少	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 尿検査異常	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 血中クレアチン増加	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (0.6)
- 血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- リパーゼ増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 平均動脈圧低下	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 血小板数減少	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (0.6)
- 白血球数異常	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 尿中白血球陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 血中リン減少	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0	2 (0.6)
- 消化管ストーマ排液増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	33 (32.7)	15 (30.6)	12 (4.0)	9 (6.1)	43 (29.1)	47 (31.3)	88 (16.0)	71 (20.5)
- 低カリウム血症	9 (8.9)	7 (14.3)	5 (1.7)	4 (2.7)	16 (10.8)	23 (15.3)	30 (5.5)	34 (9.8)
- 低マグネシウム血症	6 (5.9)	4 (8.2)	0	0	8 (5.4)	1 (0.7)	14 (2.6)	5 (1.4)
- 低血糖	4 (4.0)	2 (4.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	6 (4.1)	3 (2.0)	11 (2.0)	6 (1.7)
- 高カリウム血症	5 (5.0)	6 (12.2)	1 (0.3)	0	4 (2.7)	1 (0.7)	10 (1.8)	7 (2.0)
- 低ナトリウム血症	4 (4.0)	0	0	0	4 (2.7)	10 (6.7)	8 (1.5)	10 (2.9)
- 高血糖	3 (3.0)	1 (2.0)	0	0	4 (2.7)	2 (1.3)	7 (1.3)	3 (0.9)
- 低アルブミン血症	2 (2.0)	0	0	0	5 (3.4)	8 (5.3)	7 (1.3)	8 (2.3)
- 低カルシウム血症	1 (1.0)	2 (4.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	6 (1.1)	4 (1.2)
- 高ナトリウム血症	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.6)
- 高尿酸血症	1 (1.0)	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.3)
- 低蛋白血症	0	0	1 (0.3)	0	3 (2.0)	4 (2.7)	4 (0.7)	4 (1.2)
- 痛風	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (0.5)	3 (0.9)
- 低クロール血症	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	0	3 (0.5)	0
- 代謝性アシドーシス	3 (3.0)	3 (6.1)	0	0	0	0	3 (0.5)	3 (0.9)
- 食欲減退	2 (2.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 水分過負荷	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 代謝性アルカローシス	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (0.4)	4 (1.2)
- 糖尿病	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 耐糖能障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 高リン酸塩血症	1 (1.0)	2 (4.1)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.9)
- 低リン酸血症	0	2 (4.1)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.9)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	 BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	 Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	 Meropenem N=150 n (%)	All Studies Cefiderocol N=549 n (%)	 Comparator N=347 n (%)
- 血液量減少症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 鉄欠乏	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 乳酸アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- ビタミンD欠乏	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 体液平衡失調	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- ２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 高インスリン血症性低血糖症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- アシドーシス	0	2 (4.1)	0	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.9)
- 脱水	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	2 (0.6)
- 電解質失調	0	0	0	0	0	4 (2.7)	0	4 (1.2)
- 代謝症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 高脂血症	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 中枢性塩類喪失症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	6 (5.9)	6 (12.2)	5 (1.7)	2 (1.4)	5 (3.4)	4 (2.7)	16 (2.9)	12 (3.5)
- 背部痛	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	0	2 (1.4)	2 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.9)
- 四肢痛	2 (2.0)	2 (4.1)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.5)	2 (0.6)
- 筋骨格痛	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 筋骨格硬直	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 関節痛	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 痛風性関節炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 筋攣縮	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 筋肉痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 頚部痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 変形性脊椎症	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 椎間板突出	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 肋軟骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 関節滲出液	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 側弯症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 筋骨格系胸痛	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (4.0)	0	1 (0.3)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	7 (1.3)	3 (0.9)
- 副腎の良性新生物	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 膀胱新生物	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol	BAT	Cefiderocol	Imipenem/Cilastatin	Cefiderocol	Meropenem	Cefiderocol	Comparator
	N=101	N=49	N=300	N=148	N=148	N=150	N=549	N=347
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 喉頭乳頭腫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 前立腺腺腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 遠隔転移を伴う肺癌	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 副腎腺腫	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (0.6)
- 腎血管筋脂肪腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
神経系障害	10 (9.9)	6 (12.2)	10 (3.3)	14 (9.5)	20 (13.5)	17 (11.3)	40 (7.3)	37 (10.7)
- 頭痛	3 (3.0)	0	7 (2.3)	8 (5.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	13 (2.4)	9 (2.6)
- 脳血管発作	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.3)
- 錯感覚	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	3 (0.5)	0
- 痙攣発作	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)	3 (0.5)	2 (0.6)
- 浮動性めまい	1 (1.0)	2 (4.1)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	4 (1.2)
- 味覚異常	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 頭蓋内圧上昇	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 意識変容状態	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 自律神経失調	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 脳虚血	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 頚腕症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 脳症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- てんかん	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 不全片麻痺	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 感覚鈍麻	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 片頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- ミオクローヌス	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- ニューロミオパチー	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 傾眠	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 脳浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.3)	1 (0.2)	5 (1.4)
- 末梢神経麻痺	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 進行性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 代謝性脳症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 大脳石灰化	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 神経学的代償不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 低酸素性虚血性脳症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 白質病変	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 昏睡	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 体位性めまい	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 不全麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 多発ニューロパチー	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 四肢麻痺	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 神経根障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 振戦	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 三叉神経痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 脳血腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 脳損傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 虚血性脳小血管疾患	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- ICU 関連筋力低下	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
精神障害	14 (13.9)	9 (18.4)	6 (2.0)	5 (3.4)	17 (11.5)	14 (9.3)	37 (6.7)	28 (8.1)
- 不眠症	2 (2.0)	3 (6.1)	4 (1.3)	3 (2.0)	5 (3.4)	3 (2.0)	11 (2.0)	9 (2.6)
- 譫妄	4 (4.0)	0	0	0	5 (3.4)	4 (2.7)	9 (1.6)	4 (1.2)
- 落ち着きのなさ	3 (3.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.3)	7 (1.3)	4 (1.2)
- 激越	5 (5.0)	2 (4.1)	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	6 (1.1)	5 (1.4)
- 不安	2 (2.0)	2 (4.1)	0	1 (0.7)	3 (2.0)	0	5 (0.9)	3 (0.9)
- 錯乱状態	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.6)
- うつ病	0	3 (6.1)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.4)	4 (1.2)
- 急性ストレス反応	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 幻視	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 精神障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 異常行動	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 持続性抑うつ障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 抑うつ気分	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 失見当識	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	18 (17.8)	11 (22.4)	17 (5.7)	13 (8.8)	8 (5.4)	13 (8.7)	43 (7.8)	37 (10.7)
- 急性腎障害	7 (6.9)	5 (10.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	8 (1.5)	9 (2.6)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	 BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	 Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	 Meropenem N=150 n (%)	All Studies Cefiderocol N=549 n (%)	 Comparator N=347 n (%)
- 血尿	1 (1.0)	0	3 (1.0)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (1.1)	3 (0.9)
- 無尿	2 (2.0)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.3)
- 腎結石症	1 (1.0)	0	3 (1.0)	1 (0.7)	0	0	4 (0.7)	1 (0.3)
- 乏尿	4 (4.0)	2 (4.1)	0	0	0	0	4 (0.7)	2 (0.6)
- 腎嚢胞	0	0	4 (1.3)	5 (3.4)	0	0	4 (0.7)	5 (1.4)
- 腎不全	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 水腎症	0	0	2 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 腎炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 尿管結石症	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.4)	0
- 膀胱憩室	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 尿路結石	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 出血性膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 排尿困難	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 頻尿	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 尿閉	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.9)
- 膀胱痙縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 白血球尿	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 尿路閉塞	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 腎機能障害	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 膀胱壁肥厚	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 尿道狭窄	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 膀胱壁石灰化	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 閉塞性腎症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 神経因性膀胱	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 多尿	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 腎障害	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (0.6)
- 腎血腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 腎尿細管性アシドーシス	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.6)
- 腎腫大	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 尿路出血	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 膀胱障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	3 (3.0)	2 (4.1)	1 (0.3)	0	2 (1.4)	3 (2.0)	6 (1.1)	5 (1.4)
- 良性前立腺肥大症	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 骨盤痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 陰茎痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 陰嚢痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 陰茎分泌物	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 性器浮腫	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 陰嚢腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 陰嚢潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 性器紅斑	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (28.7)	11 (22.4)	12 (4.0)	7 (4.7)	37 (25.0)	34 (22.7)	78 (14.2)	52 (15.0)
- 胸水	8 (7.9)	1 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.7)	10 (6.8)	6 (4.0)	21 (3.8)	8 (2.3)
- 咳嗽	3 (3.0)	1 (2.0)	7 (2.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	11 (2.0)	2 (0.6)
- 呼吸困難	7 (6.9)	2 (4.1)	3 (1.0)	0	1 (0.7)	0	11 (2.0)	2 (0.6)
- 急性呼吸不全	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	6 (4.1)	1 (0.7)	7 (1.3)	2 (0.6)
- 喀血	4 (4.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	5 (0.9)	0
- 誤嚥性肺炎	2 (2.0)	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (0.9)	2 (0.6)
- 肺高血圧症	2 (2.0)	0	0	0	3 (2.0)	0	5 (0.9)	0
- 呼吸不全	3 (3.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (0.9)	4 (1.2)
- 胸水症	0	0	0	0	5 (3.4)	6 (4.0)	5 (0.9)	6 (1.7)
- 気胸	3 (3.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.3)
- 肺うっ血	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	4 (0.7)	4 (1.2)
- 肺水腫	1 (1.0)	2 (4.1)	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.9)
- 肺動脈血栓症	0	0	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (0.5)	3 (0.9)
- 肺塞栓症	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (0.5)	2 (0.6)
- 口腔咽頭痛	2 (2.0)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	3 (0.5)	1 (0.3)
- 慢性閉塞性肺疾患	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (0.4)	2 (0.6)
- しゃっくり	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
- 喉頭浮腫	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0
- 喀痰増加	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 誤嚥	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 喘息	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 無気肺	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 気管支瘻孔	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 発声障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 低酸素症	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 鼻乾燥	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 胸膜炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 胸膜痛	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 自然気胸	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 呼吸性アシドーシス	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 呼吸窮迫	1 (1.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 上気道性喘鳴	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 頻呼吸	0	2 (4.1)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.9)
- 気管潰瘍	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 肺空洞形成	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 嚢胞性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 気管支分泌物貯留	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 急性肺水腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- アレルギー性胞隔炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 気管支拡張症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 肺気腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 鼻出血	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	3 (0.9)
- 肺硬化	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 肺浸潤	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 呼吸停止	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 気縦隔症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 気管支胸膜瘻	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 気管支反応性亢進	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	20 (19.8)	12 (24.5)	11 (3.7)	4 (2.7)	11 (7.4)	23 (15.3)	42 (7.7)	39 (11.2)
- 褥瘡性潰瘍	10 (9.9)	4 (8.2)	0	0	4 (2.7)	10 (6.7)	14 (2.6)	14 (4.0)
- 発疹	3 (3.0)	4 (8.2)	5 (1.7)	0	1 (0.7)	0	9 (1.6)	4 (1.2)
- 湿疹	2 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.6)
- 紅斑	1 (1.0)	2 (4.1)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	3 (0.9)
- そう痒症	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	3 (0.9)
- 皮膚刺激	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 皮膚病変	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (0.4)	0
- 皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 薬疹	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 手掌紅斑	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 光線過敏性反応	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 乾癬	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 斑状皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 脂漏	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 皮膚剥脱	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 皮膚壊死	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.6)
- 皮膚潰瘍	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 過剰肉芽組織	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 水疱	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 接触皮膚炎	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- おむつ皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 間擦疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 寝汗	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 丘疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 痒疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.3)
- 皮膚亀裂	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- 皮下気腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 皮膚軟化	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
外科および内科処置	5 (5.0)	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	8 (1.5)	1 (0.3)
- 腎瘻造設	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
- 下肢切断	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 気管切開	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 尿道切開	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 膀胱手術	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS-NP Study		All Studies	
	Cefiderocol N=101 n (%)	BAT N=49 n (%)	Cefiderocol N=300 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	Cefiderocol N=148 n (%)	Meropenem N=150 n (%)	Cefiderocol N=549 n (%)	Comparator N=347 n (%)
- 骨折治療	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 植皮	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 胃瘻管除去	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
血管障害	13 (12.9)	8 (16.3)	14 (4.7)	8 (5.4)	18 (12.2)	28 (18.7)	45 (8.2)	44 (12.7)
- 高血圧	3 (3.0)	2 (4.1)	13 (4.3)	8 (5.4)	5 (3.4)	7 (4.7)	21 (3.8)	17 (4.9)
- 低血圧	8 (7.9)	3 (6.1)	1 (0.3)	0	2 (1.4)	10 (6.7)	11 (2.0)	13 (3.7)
- 静脈炎	0	0	0	0	3 (2.0)	4 (2.7)	3 (0.5)	4 (1.2)
- 高血圧クリーゼ	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
- 本態性高血圧症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 血液溢出	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0
- 末梢血管障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- ショック	1 (1.0)	2 (4.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.6)
- 血管痙攣	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)
- 血栓後症候群	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.3)
- 大動脈拡張	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 四肢静脈血栓症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 大動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0
- 末梢動脈血栓症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
- 血管硬化	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 血液量減少性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 出血性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 血行動態不安定	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 出血	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
- リンパうっ滞	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- ほてり	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 腕頭静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
- 大腿動脈塞栓症	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)

BAT = best available therapy.

表 2.7.4.8-4 日本人被験者における治験薬投与後の全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
Subjects with any TEAEs	1 (100.0)	1 (100.0)	8 (72.7)	4 (100.0)	2 (100.0)	7 (100.0)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (18.2)	3 (75.0)	1 (50.0)	4 (57.1)
- 蜂巣炎	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 膀胱炎	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 肺炎	0	0	0	0	1 (50.0)	0
- 結膜炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0
- 前立腺膿瘍	0	0	0	1 (25.0)	0	0
- 尿路感染	0	0	0	0	0	2 (28.6)
- 細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 口腔ヘルペス	0	0	0	1 (25.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	3 (42.9)
- 貧血	0	0	0	0	0	2 (28.6)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (14.3)
代謝および栄養障害	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (18.2)	2 (50.0)	0	2 (28.6)
- 低カリウム血症	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (9.1)	0	0	2 (28.6)
- 低血糖	0	0	1 (9.1)	1 (25.0)	0	0
- 低ナトリウム血症	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (14.3)
- 脱水	0	0	0	1 (25.0)	0	0
- 高血糖	0	1 (100.0)	0	0	0	0
- 高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 食欲減退	0	0	0	1 (25.0)	0	0
精神障害	0	1 (100.0)	0	1 (25.0)	0	2 (28.6)
- 譫妄	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 不眠症	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)
- 落ち着きのなさ	0	1 (100.0)	0	0	0	0
- 睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)
神経系障害	0	0	0	2 (50.0)	0	0
- 頭痛	0	0	0	2 (50.0)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 心不全	0	0	0	0	0	1 (14.3)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 高血圧	0	0	0	0	0	1 (14.3)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (100.0)	0	1 (9.1)	2 (50.0)	0	1 (14.3)
- 咳嗽	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 胸水	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (14.3)
- 胸膜炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0
- 呼吸窮迫	0	0	0	1 (25.0)	0	0
胃腸障害	1 (100.0)	1 (100.0)	3 (27.3)	2 (50.0)	1 (50.0)	3 (42.9)
- 嘔吐	1 (100.0)	0	2 (18.2)	0	0	1 (14.3)
- 悪心	1 (100.0)	0	1 (9.1)	0	0	0
- 腹水	1 (100.0)	0	0	0	0	0
- 便秘	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (28.6)
- 下痢	0	1 (100.0)	1 (9.1)	1 (25.0)	0	3 (42.9)
- 口内乾燥	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 腸管虚血	0	0	0	0	1 (50.0)	0
- 口内炎	0	0	1 (9.1)	1 (25.0)	0	0
- 上腹部痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0
- 肛門周囲痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0
肝胆道系障害	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0
- 胆管炎	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (18.2)	1 (25.0)	0	4 (57.1)
- そう痒症	0	0	1 (9.1)	1 (25.0)	0	0
- 皮膚刺激	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- おむつ皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 薬疹	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 湿疹	0	0	0	0	0	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 筋骨格痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (100.0)	1 (9.1)	1 (25.0)	0	0
- 尿管結石症	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 血尿	0	0	0	1 (25.0)	0	0
- 腎障害	0	1 (100.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	2 (28.6)
- 陰嚢腫脹	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 陰嚢潰瘍	0	0	0	0	0	1 (14.3)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	0	1 (9.1)	2 (50.0)	0	2 (28.6)
- 注射部位疼痛	0	0	1 (9.1)	1 (25.0)	0	0
- 浮腫	1 (100.0)	0	0	0	0	0
- 発熱	1 (100.0)	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)
- カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (14.3)
臨床検査	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (9.1)	0	0	3 (42.9)
- 血中カリウム減少	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (14.3)
- 血圧低下	1 (100.0)	0	0	0	0	0
- 血中クレアチン増加	0	1 (100.0)	0	0	0	0
- 血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 血小板数減少	0	1 (100.0)	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (14.3)
- 創傷	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 裂傷	0	0	0	0	0	1 (14.3)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.8-5 日本人被験者における治験薬投与後の全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
Subjects with TRAEs	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (18.2)	0	0	2 (28.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (100.0)	0	0	0	0	0
- 胸水	1 (100.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (100.0)	0	2 (18.2)	0	0	0
- 腹水	1 (100.0)	0	0	0	0	0
- 下痢	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 口内乾燥	0	0	1 (9.1)	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
- 口内炎	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 嘔吐	0	0	1 (9.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- そう痒症	0	0	1 (9.1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (100.0)	0	0	0	0
- 腎障害	0	1 (100.0)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (14.3)
- 浮腫	1 (100.0)	0	0	0	0	0
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (14.3)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (14.3)

BAT = best available therapy; TRAE = treatment related adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.8-6 死亡例一覧：CREDIBLE-CR 試験

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
CREDIBLE-CR Study						
Cefiderocol	[redacted]	5[redacted] Male	VT: Sudden death PT: 突然死	43/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Male	VT: Oligoanuria due to renal failure PT: 無尿	4/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Decrease in diuresis PT: 乏尿	4/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	9[redacted] Male	VT: Hypotension PT: 低血圧	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Progressive failure of the organs PT: 多臓器不全	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Oliguria PT: 乏尿	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Indeterminate refractary shock PT: ショック	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted] Male	VT: WORSENING OF CHRONIC HEPATIC FAILURE PT: 慢性肝不全	2/ 34	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Myocardial Infarction PT: 心筋梗塞	12/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	29/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Female	VT: Septic Shock PT: 敗血症性ショック	8/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: Deterioration of respiratory function PT: 呼吸不全	12/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	2[redacted] Female	VT: hyponatremia PT: 低ナトリウム血症	2/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	2[redacted] Female	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	5/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: cardiac arrest PT: 心停止	6/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Female	VT: A-systola PT: 心停止	19/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: non resolved sepsis worsening PT: 敗血症	9/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: unresolved sepsis PT: 敗血症	13/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Asystole PT: 心停止	3/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: deterioration of acinetobacter pneumonia PT: 細菌性肺炎	10/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted] Male	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	38/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: proteus mirabilis bacteremia PT: 菌血症	43/ 6	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Male	VT: lung cancer PT: 肺の悪性新生物	2/ 34	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: congestive heart failure excerbation PT: うっ血性心不全	35/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Female	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	2/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	4/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted] Female	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	9/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: hypoxic respiratory failure PT: 呼吸不全	10/ 10	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	10/ 10	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Female	VT: worsening of septic shock PT: 敗血症性ショック	21/ 25	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted] Male	VT: worsening liver failure PT: 肝不全	1/ 8	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: worsening Septic shock PT: 敗血症性ショック	5/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Female	VT: multiple organ failure PT: 多臓器不全	2/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: aggravation of VAP PT: 肺炎	2/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	5[redacted] Male	VT: bacteremia PT: 菌血症	14/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: ventilator associated pneumonia on L`t lung PT: 肺炎	15/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: pneumonia PT: 肺炎	37/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Female	VT: AKI(Acute kidney Injury) aggravation PT: 急性腎不全	5/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: aggravated pneumonia PT: 肺炎	1/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Aspiration pneumonia PT: 誤嚥性肺炎	17/ 9	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Female	VT: Aggravated of Pneumonia PT: 肺炎	10/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Female	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	9/ 7	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: cardiac arrest PT: 心停止	15/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Sepsis PT: 敗血症	25/ 12	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Male	VT: Secretion obstruction PT: 閉塞性気道障害	27/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
BAT	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Multiorgan fialure PT: 多臓器不全	9/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
			VT: Septic shock	9/	Yes	SEVERE/
			PT: 敗血症性ショック	2		NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted]	VT: Refractory septic shock	16/	Yes	SEVERE/
		Female	PT: 敗血症性ショック	2		NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted]	VT: metabolic acidosis	6/	Yes	SEVERE/
		Male	PT: 代謝性アシドーシス	1		RELATED
			VT: respiratory arrest	6/	Yes	SEVERE/
			PT: 呼吸停止	1		RELATED
			VT: acute renal failure	6/	Yes	SEVERE/
			PT: 急性腎不全	1		RELATED
	[redacted]	8[redacted]	VT: cardiac arrest (time:[redacted]:[redacted])	24/	Yes	SEVERE/
		Female	PT: 心停止	1		NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted]	VT: Bradycardia	14/	Yes	SEVERE/
		Male	PT: 徐脈	1		NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted]	VT: general deterioration	24/	Yes	SEVERE/
		Male	PT: 全身健康状態低下	1		NOT RELATED
	[redacted]	5[redacted]	VT: Multiple organs failure	11/	Yes	SEVERE/
		Male	PT: 多臓器不全	1		NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted]	VT: Acute respiratory failure	13/	Yes	SEVERE/
		Male	PT: 急性呼吸不全	1		NOT RELATED
			VT: abrupt heart arrest	13/	Yes	SEVERE/
			PT: 心停止	1		NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted]	VT: Catheter related infection	2/	Yes	SEVERE/
		Male	PT: 医療機器関連感染	5		NOT RELATED
			VT: aggravated septic shock	6/	Yes	SEVERE/
			PT: 敗血症性ショック	1		NOT RELATED

AEs = adverse events; PT = Preferred Term; VT = Verbatim Term

Adverse events that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment emergent. Study day is calculated as the adverse event (AE) start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

出典: CREDIBLE-CR 試験 CSR_Listing16.2.7.2

表 2.7.4.8-7 死亡例一覧：APEKS-cUTI 試験

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
cUTI Study						
Cefiderocol	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Cardiorespiratory arrest off unkonown cause PT: 心肺停止	7/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

AEs = adverse events; PT = Preferred Term; TE = treatment-emergent; VT = Verbatim Term
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment emergent. Study day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
出典: APEKS-cUTI 試験 CSR_Listing 16.2.7.2

表 2.7.4.8-8 死亡例一覧：APEKS-NP 試験

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
APEKS-NP						
Cefiderocol	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: cardiopulmonary collapse due to myocardial infarction PT: 心肺停止	8/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 4[redacted]	VT: Multisystem organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	34/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 1[redacted]	VT: worsening physical state due to main disease - Polytrauma. PT: 全身健康状態低下	21/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Cerebral edema PT: 脳浮腫	8/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Worsening of ischemic stroke PT: 進行性脳卒中	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: acute cardiovascular insufficiency PT: 心血管不全	4/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症	34/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症	29/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: acute gastric hemorrhage PT: 胃出血	2/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: Multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	27/ 8	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
	[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: worsening of multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	15/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Increased blood pressure PT: 血圧上昇	7/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Increased intracranial pressure PT: 頭蓋内圧上昇	7/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: hepatic cytolisis PT: 肝細胞損傷	3/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: lactic acidemia PT: 乳酸アシドーシス	3/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: mesenteric infarction PT: 腸梗塞	3/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	2/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: worsening metastatic lung cancer PT: 遠隔転移を伴う肺癌	3/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: rrefractory septic shock with lactic acidosis PT: 敗血症性ショック	2/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: death probably related to new pneumonia PT: 死亡	32/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: new episode of pneumonia PT: 肺炎	26/ 7	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: Intestinal ischemia PT: 腸管虚血	10/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Pneumonia PT: 肺炎	18/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: Bronchopneumonia PT: 肺炎	17/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: Acute multiorgan failure PT: 多臓器機能不全症候群	9/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Myocardial Infarction I21.1 PT: 心筋梗塞	8/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: acute respiratory failure PT: 急性呼吸不全	8/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: periferal circulation disoders PT: 末梢血管障害	8/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: cardiac arrest I46 PT: 心停止	14/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: asystoly PT: 心停止	15/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: cardiac arrest PT: 心停止	25/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: Asystole PT: 心停止	21/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Cardiac arrest PT: 心停止	21/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Dysautonomia PT: 自律神経失調	2/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 5[redacted]	VT: Severe Decompensated Heart Failure Secondary to severe Mitral Stenosis PT: 心不全	2/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: Severe sepsis secondary to HABP PT: 敗血症	34/ 5	Yes	SEVERE/ RELATED
	[redacted]	Male/ 4[redacted]	VT: Pulmonary Edema PT: 肺水腫	24/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Cardiopulmonary Arrest PT: 心肺停止	43/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: pulmonary embolism PT: 肺塞栓症	5/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Acute Myocardial infarction PT: 急性心筋梗塞	15/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	8/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: Acute on top of subacute, progressive subarachnoid hemorrhage PT: くも膜下出血	11/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Acute respiratory failure secondary to central cause secondary to acute on top of subacute subarachnoid hemorrhage PT: 急性呼吸不全	11/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Acute respiratory distress syndrome PT: 急性呼吸窮迫症候群	2/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 9[redacted]	VT: Heart failure with pulmonary edema PT: 心不全	16/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: severe pneumonia PT: 肺炎	16/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Sepsis PT: 敗血症	40/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: sudden death PT: 突然死	23/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: Stroke PT: 脳血管発作	4/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
Meropenem	[redacted]	Female/ 5[redacted]	VT: Necrotizing Pneumonia PT: 壊死性肺炎	18/ 19 [a]	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Acute heart failure due to acute myocardial infarction PT: 急性心不全	17/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Cerebral edema due to subarachnoid hemorrhage after rupture of saccular aneurysm of cerebral vessels PT: 脳浮腫	17/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Acute heart failure due to acute myocardial infarction PT: 急性心不全	4/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Cerebral edema due to recurrent hemorrhagic stroke PT: 脳浮腫	4/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Cerebral edema due to hemorrhagic stroke and recurrent intracerebral hematoma in the left hemisphere PT: 脳浮腫	48/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: Worsening of sepsis PT: 敗血症	5/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Death by unknown reason PT: 死亡	26/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 4[redacted]	VT: acute cardiovascular insufficiency PT: 心血管不全	17/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 3[redacted]	VT: increasing cardiopulmonary insufficiency PT: 心肺不全	10/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: Cerebral edema PT: 脳浮腫	13/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症	32/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症	22/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: Multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	36/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: CARDIORRESPIRATORY ARREST PT: 心肺停止	16/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
	[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: Cardiorespiratory arrest PT: 心肺停止	7/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: severe brain injury justifying therapeutic desescalation PT: 脳損傷	8/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: cardiogenic shock with MOF PT: 心原性ショック	5/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: elevation of liver enzymes above 5 times ULN PT: 肝酵素上昇	4/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 4[redacted]	VT: Pseudomonas resistant to meropenem PT: シュードモナス感染	11/ 3	Yes	SEVERE/ RELATED
			VT: Severe hemorrhagic shock PT: 出血性ショック	13/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: worsening of multifactorial encephalopathy PT: 脳症	7/ 8	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 9[redacted]	VT: Disseminated Intravascular Doagulation PT: 播種性血管内凝固	6/ 4	Yes	SEVERE/ RELATED
			VT: Multi-organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	6/ 4	Yes	SEVERE/ RELATED
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	21/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Suspected pneumonia PT: 肺炎	19/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Worsening cardiac failure PT: 心不全	21/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Progresion of cardiac failure PT: 心不全	8/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Progression of cardiovascular instability PT: 心血管障害	2/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: worsening of cerebral edema PT: 脳浮腫	3/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Worsening of congestive heart failure PT: うっ血性心不全	19/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: Arterial hypotension caused by heart failure PT: 低血圧	28/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: I46 _ Cardiac arrest PT: 心停止	28/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: asystole PT: 心停止	17/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Patient ID	Age Sex	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Related to Study Drug
			VT: cardiovascular failure I 50.9	17/	Yes	SEVERE/
			PT: 心不全	1		NOT RELATED
	[redacted]	Female/	VT: Heart asystole/cardiac arrest	7/	Yes	SEVERE/
		7[redacted]	PT: 心停止	1		NOT RELATED
			VT: SIRS; R65	7/	Yes	SEVERE/
			PT: 全身性炎症反応症候群	1		NOT RELATED
	[redacted]	Female/	VT: Aggravation of urinary tract infection	18/	Yes	SEVERE/
		7[redacted]	PT: 尿路感染	3		NOT RELATED
			VT: Heart asystole/cardiac arrest	20/	Yes	SEVERE/
			PT: 心停止	1		NOT RELATED
			VT: VABP relapse	18/	Yes	SEVERE/
			PT: 肺炎	3		NOT RELATED
	[redacted]	Male/	VT: Elevated intracerebral pressure	14/	Yes	SEVERE/
		5[redacted]	PT: 頭蓋内圧上昇	3		NOT RELATED
			VT: Impending Respiratory Failure secondary to elevated intracerebral pressure secondary to brain metastasis	14/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			PT: 呼吸不全			
	[redacted]	Female/	VT: Acute Abdomen secondary to ruptured tumor	21/	Yes	SEVERE/
		4[redacted]	PT: 急性腹症	2		NOT RELATED
			VT: Hypovolemia	21/	Yes	SEVERE/
			PT: 血液量減少症	2		NOT RELATED
	[redacted]	Male/	VT: multiple organ dysfunction	14/	Yes	SEVERE/
		7[redacted]	PT: 多臓器機能不全症候群	1		NOT RELATED
	[redacted]	Male/	VT: MULTI-ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME	26/	Yes	SEVERE/
		7[redacted]	PT: 多臓器機能不全症候群	1		NOT RELATED
	[redacted]	Male/	VT: Impending respiratory failure	24/	Yes	SEVERE/
		7[redacted]	PT: 呼吸不全	6		NOT RELATED
			VT: Sepsis	25/	Yes	SEVERE/
			PT: 敗血症	5		NOT RELATED
	[redacted]	Female/	VT: Progression of respiratory failure due to pneumonia	3/	Yes	SEVERE/
		7[redacted]	PT: 呼吸不全	1		NOT RELATED
	[redacted]	Male/	VT: Bronchial stump leak (Insufficiency)	13/	Yes	SEVERE/
		5[redacted]	PT: 気管支胸膜瘻	2		NOT RELATED

AEs = adverse events; PT = Preferred Term; VT = Verbatim Term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment emergent. Study day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
出典: APEKS-NP 試験 CSR_Listing 16.2.7.2

表 2.7.4.8-9 日本人被験者における死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
Subjects with any TEAEs Leading to Death	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (14.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (14.3)
胃腸障害	0	0	0	0	1 (50.0)	0
- 腸管虚血	0	0	0	0	1 (50.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (14.3)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.8-10 日本人被験者における治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		APEKS-cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
Subjects with SAEs	0	0	1 (9.1)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (25.0)	0	0
- 前立腺膿瘍	0	0	0	1 (25.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (14.3)
胃腸障害	0	0	0	0	1 (50.0)	0
- 腸管虚血	0	0	0	0	1 (50.0)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (9.1)	0	0	0
- 尿管結石症	0	0	1 (9.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (14.3)

BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event.

Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.8-11 日本人被験者における治験薬投与後に発現した重篤な副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study		cUTI Study		APEKS NP Study	
	Cefiderocol N=1 n (%)	BAT N=1 n (%)	Cefiderocol N=11 n (%)	Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)	Cefiderocol N=2 n (%)	Meropenem N=7 n (%)
Subjects with Treatment-related SAEs	0	0	0	0	0	1 (14.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (14.3)

BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.8-12 日本人被験者における治験薬の投与中止に至った治験薬投与後の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	**CREDIBLE-CR Study**		**APEKS-cUTI Study**		**APEKS NP Study**	
	Cefiderocol N=1 n (%)	**BAT N=1 n (%)**	**Cefiderocol N=11 n (%)**	**Imipenem/Cilastatin N=4 n (%)**	**Cefiderocol N=2 n (%)**	**Meropenem N=7 n (%)**
Subjects with any TEAEs Leading to Withdrawal of Study Drug	0	0	0	0	0	1 (14.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (14.3)
- 多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	1 (14.3)

BAT = best available therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.8-13 各種 SMQ に該当する治験薬投与後の副作用 (安全性解析対象集団)

Standard MedDRA Queries - Preferred Term	**CREDIBLE-CR Study**		**APEKS-cUTI Study**		**APEKS-NP Study**	
	Cefiderocol N=101 n (%)	**BAT N=49 n (%)**	**Cefiderocol N=300 n (%)**	**Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)**	**Cefiderocol N=148 n (%)**	**Meropenem N=150 n (%)**
痙攣	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	0	0
薬剤に関連する肝障害－包括的検索	7 (6.9)	1 (2.0)	5 (1.7)	2 (1.4)	4 (2.7)	5 (3.3)

Standard MedDRA Queries - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n (%)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	1 (0.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝機能検査値上昇	2 (2.0)	0	0	0	0	0
- 腹水	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肝不全	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	2 (1.3)
- 肝機能異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肝細胞損傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
造血障害による血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
- 血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
過敏症	2 (2.0)	1 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
- 発疹	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- 薬疹	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- 斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- 口唇浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0
偽膜性大腸炎	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	4 (2.7)	1 (0.7)	2 (1.3)
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)	4 (2.7)	0	0
- 偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)

BAT = best available therapy; SMQ = standardised MedDRA query.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.8-14 各種 SMQ に該当する治験薬投与後の重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

Standard MedDRA Queries - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n (%)
痙攣	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0

Standard MedDRA Queries - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n (%)
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0
薬剤に関連する肝障害－包括的検索	8 (7.9)	3 (6.1)	0	0	6 (4.1)	9 (6.0)
- 肝機能検査異常	3 (3.0)	2 (4.1)	0	0	0	1 (0.7)
- 肝機能検査値上昇	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 肝不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肝炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肝細胞損傷	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- 慢性肝不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.3)
- 肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)
造血障害による血球減少症	1 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)
- 貧血	0	1 (2.0)	1 (0.3)	0	0	0
- 発熱性好中球減少症	1 (1.0)	0	0	0	0	0
- 血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)
- ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
過敏症	1 (1.0)	2 (4.1)	0	0	0	0
- ショック	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0
偽膜性大腸炎	0	0	1 (0.3)	2 (1.4)	0	0
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.3)	2 (1.4)	0	0

BAT = best available therapy; SMQ = standardised MedDRA query.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.

表 2.7.4.8-15 各種 SMQ に該当する治験薬投与後の重篤な副作用 (安全性解析対象集団)

Standard MedDRA Queries - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	CREDIBLE-CR Study BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	APEKS-cUTI Study Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	APEKS-NP Study Meropenem N=150 n (%)
痙攣	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- てんかん重積状態	0	1 (2.0)	0	0	0	0
薬剤に関連する肝障害－包括的検索	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.3)

Standard MedDRA Queries - Preferred Term	CREDIBLE-CR Study Cefiderocol N=101 n (%)	 BAT N=49 n (%)	APEKS-cUTI Study Cefiderocol N=300 n (%)	 Imipenem/Cilastatin N=148 n (%)	APEKS-NP Study Cefiderocol N=148 n (%)	 Meropenem N=150 n (%)
- トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.7)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- 肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (0.7)
過敏症	0	1 (2.0)	0	0	0	0
- アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	0	0	0	0
偽膜性大腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0	0

BAT = best available therapy; SMQ = standardised MedDRA query.
Adverse events are coded using MedDRA Version 19.1.