

審議結果報告書

令和 5 年 11 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] フェトロージャ点滴静注用 1g
[一 般 名] セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 24 日

[審 議 結 果]

令和 5 年 11 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

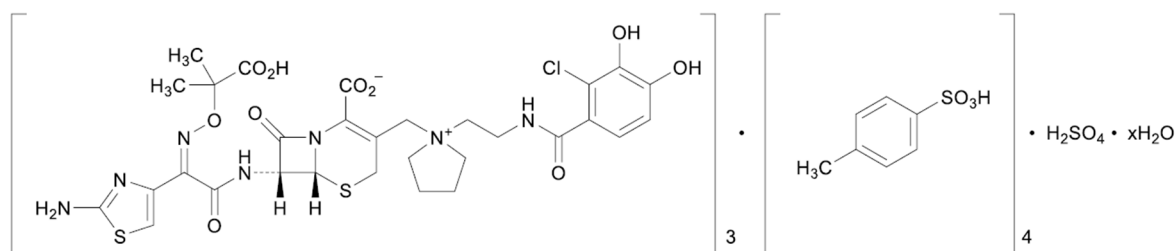
令和 5 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] フェトロージャ点滴静注用 1g
[一 般 名] セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 24 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にセフィデロコルト 1 g を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：(C₃₀H₃₄ClN₇O₁₀S₂)₃·(C₇H₈O₃S)₄·H₂SO₄·xH₂O

分子量：3043.50 (無水物として)

化学名：

- (日 本 名) トリス[(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-2-[(2-カルボキシプロパン-2-イル)オキシ]イミノ}アセトアミド]-3-({1-[2-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシベンズアミド)エチル]ピロリジン-1-イウム-1-イル}メチル)-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸] テトラキス(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)一硫酸塩水和物
- (英 名) Tris[(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-carboxypropan-2-yl)oxy]imino}acetamido]-3-({1-[2-(2-chloro-3,4-dihydroxybenzamido)ethyl]pyrrolidin-1-ium-1-yl}methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate] tetrakis(4-methylbenzenesulfonate) monosulfate hydrate

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号：(R4 薬) 第 538 号、令和 4 年 3 月 29 日付け薬生薬審発 0329 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の各種感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本品目の安全性及び有効性検討事項について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

各種感染症

[用法及び用量]

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 5 年 10 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] フェトロージャ点滴静注用 1g
[一 般 名] セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 24 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にセフィデロコル 1 g を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]
〈適応菌種〉

セフィデロコルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセスセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットグリ、緑膿菌、バークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクロモバクター属

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性が考えられる菌株に限る。

〈適応症〉

各種感染症

[申請時の用法・用量]

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

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	23
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	30
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	40
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	64
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	65
10. その他	65

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症は 2000 年代以降急速に広まっており (Clin Microbiol Infect 2014; 20: 831-8)、予後不良であり治療選択肢が限られることから、新規抗菌薬の開発が求められている。特に、世界保健機関は新規抗菌薬の開発が最優先で求められている原因菌として、カルバペネム耐性グラム陰性菌である、アシネトバクター属、緑膿菌、腸内細菌科細菌¹⁾ (大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属等) の 3 つを掲げている。(Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO; 2017)。カルバペネム系抗菌薬に対する耐性機序として、 β -ラクタマーゼ (β -ラクタム系抗菌薬分子を不活化又は破壊する酵素) の産生、ポーリン (抗菌薬の取り込みチャネル) の減少又は欠損、排出ポンプ (菌体の細胞内から抗菌薬を除去する能動的排出機序を備えた排出チャネル) の過剰発現等が知られており (Korean J Intern Med 2012; 27: 28-42、Clin Microbiol Rev 2018; 28: 337-418)、本邦ではイミペネム、シラスタチン及びレバクタム (β -ラクタマーゼ阻害剤) の配合剤の他、チゲサイクリン、コリスチンメタスルホン酸ナトリウムがカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対して使用されているが、これらの薬剤では、さらなる多剤耐性菌の発生や安全性上の課題が知られている。

本薬は、塩野義製薬株式会社で創製されたシデロフォアセファロスポリン系抗菌薬²⁾であり、第三～四世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフトジジム及びセフェピムが有する側鎖を配置することで β -ラクタマーゼに対する安定性を高めるとともに、側鎖上のカテコールと三価鉄が錯形成することで能動的鉄輸送システムにより細胞外膜を通過でき、ポーリンの減少又は欠損による薬剤耐性を克服できると考えられている。

今般、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。海外では、2019 年 11 月に米国で「グラム陰性菌による腎盂腎炎を含む複雑尿路感染症治療」、2020 年 4 月に欧州及び英国で「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」の効能・効果で承認されて以降、2023 年 8 月現在、32 カ国で承認されている。

なお、本剤は令和 4 年 3 月 29 日付で希少疾病用医薬品に指定されている [指定番号: (R4 薬) 第 538 号]。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄白色の粉末であり、性状、溶解性、熱分析 (熱重量測定法及び示差走査熱量測定法)、酸解離係数 (pK_a)、分配係数、旋光度、pH、吸湿性及び結晶多形について検討されている。原薬には、他に 1 種類の疑似結晶多形 () 及び が認められているが、実生産における製造方法ではトリスセフィデロコルテトラキストシル酸塩モノ硫酸塩の結晶のみが生成されることが確認されている。なお、原薬は不定比水和物として得られ、セフィデロコル分子と水和水の標準的なモル比は 1 : であつた。

原薬の化学構造は、元素分析、粉末 X 線回折、質量スペクトル、IR、NMR (1H -、 ^{13}C -NMR)、UV-VIS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

¹⁾ カルバペネム耐性かつ ESBL (基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ) 産生

²⁾ The WHO AWaRe (access, watch, reserve) antibiotic book. World Health Organization, 2022.、Clin Microbiol Infect 2022; 28: 521-47 等

2.1.2 製造方法

原薬は 出発物質A*、出発物質B*、出発物質C*及び出発物質D* を出発物質として合成される。なお、出発物質、重要中間体、不純物等の略語は表 73 のとおりである（10.2 参照）

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
セフィデロコル含量	規格及び試験方法
硫酸含量	製造方法、規格及び試験方法
p-トルエンスルホン酸含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
同一性	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法
強熱残分	製造方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
微生物数	規格及び試験方法

重要工程として、中間体A* の合成工程、中間体B* の合成工程及びセフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物の合成工程が設定されている。また、中間体A* 及び 中間体B* が重要中間体として管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（セフィデロコル、硫酸及び p-トルエンスルホン酸）、性状、確認試験（UV-VIS、IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法〔セフィデロコル（HPLC）、硫酸（HPLC）及び p-トルエンスルホン酸（HPLC）〕が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、類縁物質の増加が認められた。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	-20℃	ポリエチレン袋（二重）	36 カ月
加速試験	3 ロット	5℃	+金属缶	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを金属缶に詰めて遮光して冷凍保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬をセフィデロコルとして 1 g 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、塩化ナトリウム及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は[REDACTED]、薬液調製、無菌ろ過・充てん、凍結乾燥、巻締め、表示・包装及び試験・保管からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程が重要工程とされ、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
不溶性異物	規格及び試験方法
不溶性微粒子	規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV-VIS）、pH、[REDACTED]、純度試験〔溶状、類縁物質（HPLC）〕、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	5℃	ガラス製バイアル＋[REDACTED] [REDACTED]塩素化ブチルゴム栓 ＋プラスチック製フリップキャップ 付きのアルミキャップ＋紙箱	60 カ月
加速試験		25℃/60% RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラス製バイアルに充てんし、[REDACTED]塩素化ブチルゴム栓及びプラスチック製フリップキャップ付きのアルミキャップで施栓し、紙箱で遮光して 2～8℃で保存するとき、60 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。

特に記載のない限り、本薬としてセフィデロコルナトリウム塩が用いられ、本薬の投与量及び濃度は本薬フリー体としての量で示す。以降で用いる菌種の略語は表 72 のとおりである（10.1 参照）。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序

3.1.1.1 ペニシリン結合タンパク質に対する阻害活性（CTD 4.2.1.1-36～39）

E. coli、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*A. baumannii* 由来の各種ペニシリン結合タンパク質（PBP）に対する本薬の阻害活性（IC₅₀）が、[¹⁴C]-penicillin G による放射活性又は Bocillin FL penicillin の蛍光シグナルを指標に評価され、本薬は CAZ と同様、主に PBP3 活性を阻害することが示唆された（表 5）。

表 5 各種 PBP に対する阻害活性^{a)}

	<i>E. coli</i> (NIHJ JC-2 株)		<i>K. pneumoniae</i> (SR22291 株)		<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853 株)		<i>A. baumannii</i> (ATCC 17978 株)	
	本薬	CAZ	本薬	CAZ	本薬	CAZ	本薬	CAZ
PBP 1a	3.8	>4	2.8	1.5	0.85	3.62	1.05 ^{b)}	0.91 ^{b)}
PBP 1b	3.37	>4	3.5	2.3	>4	>4		
PBP 2	2.12	>4	0.063	0.41	>4	>4	2.31	>64
PBP 3	0.04	0.45	0.062	0.22	0.06	0.09	0.67	1.78
PBP 4	NC ^{c)}	>1	0.28	3.6	>4	>4		
PBP 5/6	NC ^{d)}	>1	>4	>4	>4	>1		

IC₅₀ (μg/mL)

a) *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* は [¹⁴C]-penicillin G、*A. baumannii* は Bocillin FL penicillin を用いて評価

b) PBP 1a 及び 1b の値を個別に評価できなかったため、PBP 1 として評価

c) シグモイドカーブに当てはめることができず未算出。本薬 0.063 及び 4 μg/mL での阻害率はそれぞれ 31% 及び 63%

d) シグモイドカーブに当てはめることができず未算出。本薬 0.063 及び 4 μg/mL での阻害率はそれぞれ 7% 及び 55%

3.1.1.2 鉄キレート形成を介した外膜透過性（CTD 4.2.1.1-01, 45, 46、参考 CTD 4.2.1.1-69）

塩化鉄（Ⅲ）含有クロマズロール B 溶液に本薬又は *P. aeruginosa* が鉄取込みのために産生するシデロフォア（ピオベルジン）を添加したときの鉄キレート形成が呈色反応により検討された。本薬はピオベルジンと比較してキレート形成能は弱く、本薬 100 μmol/L 添加時に、ピオベルジン 10 μmol/L 添加時と同程度のキレート形成能を示した。また、本薬による鉄キレート形成は、本薬のカテコール側鎖を *O*-メチル化することにより完全に抑制されたことから、本薬はカテコール側鎖構造により三価鉄とキレートを形成することが示唆された。

本薬又はピオベルジンを *P. aeruginosa* に添加し、カルセインのアセトキシメチルエステルからの蛍光を指標として菌体内鉄濃度変化が検討され、本薬及びピオベルジン（陽性対照）では陰性対照と比較して菌体内鉄濃度の上昇が認められた。また、鉄欠乏条件又は鉄過剰条件下で本薬（チアゾール-¹⁴C 標識体）を *P. aeruginosa* に添加し、細菌細胞内の放射活性が検討され、いずれにおいても菌体内のチアゾール-¹⁴C 標識体量の増加が認められたが、標識体の取込み量は鉄過剰条件下と比較して、鉄欠乏条件下で約 3 倍高値を示した。さらに、鉄取込みに関与する外膜タンパク質をコードする *piuA* 又は *piuC* を欠損させた *P. aeruginosa*（PAO1 株）の変異株に本薬を添加したとき、親株と比較して MIC が 32 倍以上高値となった。

一方、カルバペネム系抗菌薬の取込みに関与するポーリンをコードする *ompK35* 及び *ompK36* を欠損した *K. pneumoniae* の臨床分離株（8 株）に対する本薬の MIC は 0.06～2 μg/mL であり、正常なポーリンを有する菌株と同程度であった。

以上を踏まえ申請者は、本薬の外膜透過性について以下のように考察している。

本薬は、グラム陰性菌が産生するシデロフォア様のカテコール構造を分子内に有し、三価鉄とキレート形成した後、外膜中の鉄トランスポーターを介して三価鉄とともに細菌細胞内に能動輸送される。

3.1.1.3 β-ラクタマーゼに対する安定性 (CTD 4.2.1.1-40, 41、参考 CTD 4.2.1.1-42)

各種 β-ラクタマーゼ (KPC-3、CTX-M-15、IMP-1、VIM-2、NDM-1、L1、P99、OXA-23、OXA24/40 及び OXA-48) に対する各被験薬の安定性が k_{cat}/K_m 値 (低値ほど安定) を指標として検討され、他の被験薬と比較して本薬は各種 β-ラクタマーゼに対して安定であった (表 6)。また、クラス B の β-ラクタマーゼである NDM-1 (*K. pneumoniae* 由来) に対する本薬の加水分解速度は MEPM 及び CFPM の約 1/5 以下であった。

表 6 各種 β-ラクタマーゼに対する本薬の安定性

β-ラクタマーゼ		被験薬	酵素の加水分解速度パラメータ		
クラス分類	酵素種		K_m or K_i (μmol/L)	k_{cat} (1/s)	k_{cat}/K_m (L/mol·s)
A	KPC-3 (<i>E. coli</i> 由来)	本薬	>1600 ^{a)}	ND	ND
		CFPM	350 ^{b)}	19 ^{c)}	5.4×10^4
		MEPM	6.5	1.3	2.0×10^5
	CTX-M-15 (<i>E. coli</i> 由来)	本薬	400 ^{b)}	≥1.2	$\geq 2.9 \times 10^3$
		CFPM	900 ^{b)}	≥86	$\geq 9.5 \times 10^4$
		MEPM	0.082 ^{b)}	NH	ND
B	IMP-1 (<i>P. aeruginosa</i> 由来)	本薬	190 ^{b)}	0.92	4.9×10^3
		CFPM	29	10	3.4×10^5
		MEPM	3.3	6.5	2.1×10^6
	VIM-2 (<i>P. aeruginosa</i> 由来)	本薬	200 ^{b)}	1.0 ^{c)}	5.3×10^3
		CFPM	100 ^{b)}	49 ^{c)}	4.9×10^5
		MEPM	2.4	4.4	1.9×10^6
	L1 (<i>S. maltophilia</i> 由来)	本薬	510	12	2.4×10^4
		CFPM	>500 ^{b)}	ND ^{d)}	ND
		MEPM	7.1	45	6.3×10^6
C	P99 (<i>E. cloacae</i> 由来)	本薬	>1700 ^{e)}	NH	ND
		CFPM	210	0.69	3.3×10^3
		MEPM	0.26 ^{b)}	NH	ND
D	OXA-23 (<i>A. baumannii</i> 由来)	本薬	4800 ^{b)}	NH	ND
		CFPM	1500 ^{b)}	ND	ND
		MEPM	0.028 ^{b)}	ND	ND
	OXA-23 (<i>E. coli</i> 由来)	本薬	ND ^{f)}	<0.1	ND
		IPM	80	0.5	6×10^3
	OXA-24/40 (<i>E. coli</i> 由来)	本薬	ND ^{g)}	<0.1	ND
		IPM	50	3.5	7.0×10^4
	OXA-48 (<i>E. coli</i> 由来)	本薬	ND ^{g)}	<0.1	ND
		IPM	15	1	7.0×10^4

ND：算出不可、NH：加水分解を検出できず。

a) 計測器の測定限界値で、当該濃度における加水分解はわずかであるため、 k_{cat} 値を算出できなかった。

b) KPC-3、CTX-M-15、IMP-1、VIM-2 及び OXA-23 はニトロセフィンを、L1 はイミペネムを、P99 はセフトラロチンをそれぞれのレポーター基質として K_i 値を測定した。

c) k_{cat} 値は、 K_i 値の 5 倍以上の濃度での初期速度測定から導かれた。

d) K_m 値が非常に高いため、 k_{cat} 値を算出できなかった。

e) 分光光度計の測定限界値であり、当該濃度において加水分解は検出されなかった。

f) 基質複合体が不安定であったため、 K_m 値を測定できなかった。

g) 加水分解率が低く、 K_m 値を算出できなかった。

3.1.1.4 殺菌作用 (CTD 4.2.1.1-34, 35)

本薬の抗菌活性に関する作用様式が、各菌株³⁾に対する本薬の MIC 及び MBC の比を指標に評価され、*S. marcescens* を除く腸内細菌科細菌における MBC/MIC 比は 1~4 であり、殺菌的に作用することが認められた。一方、*S. marcescens* 並びにブドウ糖非発酵細菌である *A. baumannii*、*P. aeruginosa* 及び *S. maltophilia* における MBC/MIC 比は 2~>16 であり、菌株毎にばらつきが認められた。また、本薬の殺菌作用の経時的な変化が *A. baumannii*、*E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* を用いた Time-kill 法により評価され、本薬を MIC の 1/4~16 倍の濃度で作用させたとき、すべての菌株において 2×MIC 以上の濃度で 1 log₁₀ CFU/mL 超の生菌数の減少が認められた。一方、本薬濃度が増加しても殺菌活性が上昇す

³⁾ *P. aeruginosa* 11 株、*E. coli* 9 株、*K. pneumoniae* 8 株、*A. baumannii* 及び *S. marcescens* 各 5 株、*E. cloacae* 2 株、*C. freundii*、*K. aerogenes*、*K. oxytoca*、*P. rettgeri*、*P. stuartii* 及び *S. maltophilia* 各 1 株

る結果は得られなかった。

さらに、*A. baumannii*、*E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* に本薬（ヒト血漿中遊離型濃度曲線⁴⁾に対応するように濃度調整）を曝露させた *in vitro* PD モデルでの検討では、すべての菌株で 24 時間後に初期菌量から 4 log₁₀ CFU/mL 以上の生菌数の減少が認められた。

以上の検討より、他の β-ラクタム系抗菌薬と同様に、本薬は時間依存的な殺菌作用を有すると申請者は判断している。

3.1.2 *in vitro* 抗菌活性

3.1.2.1 抗菌スペクトル (CTD 4.2.1.1-16, 17)

標準菌株及び臨床分離株に対する本薬及び各種抗菌薬の抗菌活性を、CLSI 若しくは EUCAST の標準法又は公表論文の方法に準拠した微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により検討した結果は表 7 のとおりであり、好気性グラム陰性菌に対する良好な抗菌活性が示唆された。

表 7 標準菌株又は臨床分離株に対する被験薬の抗菌活性

菌種	菌株名	MIC (μg/mL)					
		本薬	CFPM	MEPM	CTLZ/TAZ	CST	CPFX
好気性グラム陰性菌							
<i>A. baumannii</i>	ATCC19606	0.063	16	1	2	0.5	1
<i>A. calcoaceticus</i>	ATCC23055	0.063	0.063	≤0.031	≤0.031	0.25	≤0.031
<i>A. haemolyticus</i>	ATCC17906	≤0.031	1	0.25	≤0.031	1	0.125
<i>A. johnsonii</i>	ATCC17909	0.125	2	0.25	≤0.031	0.25	0.25
<i>A. lwoffii</i>	ATCC15309	≤0.031	0.25	0.063	≤0.031	0.125	0.25
<i>A. hydrophila</i>	IFO3820	0.125	0.063	2	1	>32	≤0.031
<i>B. parapertussis</i> ^{a)}	NCTC5952	1	1	≤0.031	1	≤0.031	≤0.031
<i>B. cepacia</i>	ATCC25416	≤0.031	32	4	2	>32	1
<i>B. multivorans</i>	SR01869 ^{c)}	2	32	4	4	>32	4
<i>C. freundii</i>	ATCC8090	0.063	≤0.031	≤0.031	0.25	0.5	≤0.031
<i>C. jejuni</i>	ATCC33560	>4	2	0.015	—	—	0.25
	794009 ^{c)}	>4	2	0.015	—	—	>4
<i>E. meningoseptica</i>	NCTC10016	1	>32	16	>32	>32	8
<i>E. cloacae</i>	ATCC13047	0.5	0.125	0.063	8	>32	≤0.031
	NCTC13464	0.125	8	0.063	0.5	0.25	≤0.031
<i>E. coli</i>	ATCC25922	0.125	0.125	≤0.031	0.25	0.5	≤0.031
	ATCC35218	≤0.031	0.125	≤0.031	0.25	0.5	≤0.031
	NCTC13462	2	>32	≤0.031	2	0.25	0.25
<i>H. influenzae</i> ^{b)}	ATCC10211	0.25	≤0.031	0.063	0.125	0.25	≤0.031
	ATCC49247	2	1	0.125	1	0.25	≤0.031
<i>H. parainfluenzae</i> ^{b)}	ATCC7901	0.25	≤0.031	≤0.031	≤0.031	0.25	≤0.031
<i>K. oxytoca</i>	ATCC13182	0.063	0.125	0.063	0.5	0.25	0.063
<i>K. aerogenes</i>	ATCC13048	≤0.031	0.063	0.063	0.5	0.25	≤0.031
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC43816	≤0.031	0.063	0.063	0.25	0.25	0.063
<i>M. catarrhalis</i>	ATCC25238	≤0.031	0.125	≤0.031	≤0.031	1	≤0.031
<i>M. morgani</i>	ATCC25830	≤0.031	0.063	0.125	0.125	>32	≤0.031
<i>N. gonorrhoeae</i>	ATCC49226	0.5	0.12	0.03	—	—	0.004
	910924 ^{c)}	1	0.12	0.03	—	—	>4
	867807 ^{c)}	0.25	0.06	0.015	—	—	0.008
	868339 ^{c)}	>4	>8	0.06	—	—	>4
<i>N. meningitidis</i> ^{a)}	ATCC13077	0.125	≤0.031	≤0.031	≤0.031	>32	≤0.031
<i>P. mirabilis</i>	ATCC29906	≤0.031	0.125	0.125	0.5	>32	≤0.031
<i>P. vulgaris</i>	ATCC13315	≤0.031	0.063	0.125	0.25	32	≤0.031
<i>P. alcalifaciens</i>	ATCC9886	≤0.031	0.063	0.063	0.125	>32	≤0.031
<i>P. rettgeri</i>	ATCC29944	≤0.031	1	0.063	>32	>32	≤0.031
<i>P. stuartii</i>	ATCC29914	≤0.031	0.063	0.125	0.25	>32	≤0.031
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC27853	0.5	2	0.25	0.5	0.5	0.25
	NCTC13437	0.5	>32	>32	>32	1	32
<i>P. putida</i>	ATCC12633	0.125	2	1	0.5	0.5	0.063
<i>P. stutzeri</i>	ATCC11607	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	≤0.031
<i>S. choleraesuis</i>	ATCC51741	0.015	0.06	0.03	—	—	0.03
<i>S. enteritidis</i>	G-14	0.25	0.063	<0.031	1	1	<0.031

⁴⁾ 健康成人に本薬 2g/回を 1 日 3 回（8 時間間隔）、3 時間かけて点滴静脈内投与したときのヒト血漿中遊離型濃度-時間曲線を再現

菌種	菌株名	MIC (μg/mL)					
		本薬	CFPM	MEPM	CTLZ/TAZ	CST	CPFX
<i>S. typhi</i>	673937 ^{a)}	0.015	0.12	0.03	—	—	>4
<i>S. typhimurium</i>	ATCC13311	≤0.031	0.063	≤0.031	0.5	0.5	≤0.031
<i>S. paratyphi</i>	598989 ^{a)}	0.06	0.06	0.03	—	—	>4
<i>S. marcescens</i>	ATCC13880	≤0.031	0.25	0.063	0.5	>32	0.063
<i>S. flexneri</i>	705927 ^{a)}	0.5	0.25	0.03	—	—	0.015
<i>S. maltophilia</i>	ATCC13637	0.125	>32	>32	32	1	0.25
<i>V. fluvialis</i>	NCTC11327	0.25	0.25	0.25	4	0.25	≤0.031
<i>V. vulnificus</i>	ATCC27562	1	1	≤0.031	2	4	≤0.031
<i>Y. enterocolitica</i>	ATCC9610	≤0.031	0.063	0.063	0.25	0.25	0.063
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	ATCC29833	0.5	0.063	≤0.031	0.25	>32	≤0.031
嫌気性グラム陰性菌							
<i>B. fragilis</i>	ATCC25285	2	32	0.063	—	—	2
<i>B. thetaiotaomicron</i>	ATCC29741	>32	>32	0.125	—	—	16
<i>F. mortiferum</i>	ATCC25557	>32	>32	0.25	—	—	2
<i>F. necrophorum</i>	ATCC25286	≤0.031	≤0.031	≤0.031	—	—	1
<i>M. curtisii</i>	ATCC35241	1	0.25	≤0.031	—	—	0.5
<i>P. bivia</i>	ATCC29303	>32	>32	0.25	—	—	32
<i>P. intermedia</i>	ATCC25611	1	0.25	≤0.031	—	—	0.5
<i>P. melaninogenica</i>	ATCC25845	2	0.25	≤0.031	—	—	1
<i>V. parvula</i>	ATCC10790	32	1	0.125	—	—	0.125
好気性グラム陽性菌							
<i>B. subtilis</i>	ATCC6633	32	1	0.063	2	8	≤0.031
<i>E. faecalis</i>	ATCC29212	>32	16	2	32	>32	1
<i>L. casei</i> ^{a)}	ATCC393	>32	32	1	2	>32	1
<i>M. luteus</i>	ATCC9341	4	≤0.031	0.063	0.5	>32	2
<i>S. aureus</i>	ATCC29213	32	8	0.125	32	>32	0.5
<i>S. pneumoniae</i> ^{a)}	ATCC49619	2	≤0.031	0.063	0.25	>32	0.5
<i>S. pyogenes</i> ^{a)}	ATCC10389	1	≤0.031	≤0.031	0.125	>32	0.125
嫌気性グラム陽性菌							
<i>B. bifidum</i>	ATCC29521	0.5	0.063	≤0.031	—	—	8
<i>C. acnes</i>	ATCC6919	8	0.5	≤0.031	—	—	0.5
<i>C. difficile</i>	ATCC700057	>32	>32	1	—	—	8
<i>C. perfringens</i>	ATCC13124	1	0.25	≤0.031	—	—	0.25
<i>C. aerofaciens</i>	ATCC25986	>32	2	0.125	—	—	1
<i>E. limosum</i>	ATCC8486	0.5	≤0.031	≤0.031	—	—	1
<i>F. magna</i>	ATCC29328	8	8	0.063	—	—	0.25
<i>P. micra</i>	ATCC33270	1	0.125	≤0.031	—	—	0.5
<i>P. asaccharolyticus</i>	ATCC14963	32	0.063	≤0.031	—	—	0.5
<i>P. anaerobius</i>	ATCC27337	8	0.5	0.25	—	—	1

a) *B. parapertussis*、*N. meningitidis*、*L. casei* 及び *Streptococcus* 属では CAMHB にウマ溶血液を添加した培地を使用

b) *Haemophilus* 属では *Haemophilus* Test Medium 培地を使用、c) 臨床分離株

3.1.2.2 国際的サーベイランス (CTD 4.2.1.1-18, 19)

北米及び欧州で分離されたグラム陰性菌の臨床分離株を対象とした計 5 つのサーベイランス試験 (SIDERO-WT 2014、2015、2016 及び 2018 試験並びに *Proteaeae* 試験) で検討されたカルバペネム非感受性 (CarbNS) 菌株に対して、本薬の抗菌活性を CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討した結果は表 8 のとおりであった。

表 8 国際的サーベイランス試験で分離された CarbNS 菌に対する本薬の抗菌活性

菌種	CarbNS ^{a)} の割合 (%) (菌体数)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
グラム陰性菌	12.5 (4,590)	$\leq 0.002 - >256$	0.25/2
腸内細菌目細菌	3.1 (814)	0.004 - >256	1/4
<i>C. freundii</i> complex	2.4 (27)	0.008 - 8	0.25/2
<i>C. amalonaticus</i>	2.2 (1)	0.25	—
<i>C. freundii</i>	2.6 (26)	0.008 - 8	0.25/2
<i>C. koseri</i>	0.3 (2)	0.25, 4	—
<i>C. sedlakii</i>	8.3 (1)	0.06	—
<i>E. cloacae</i> complex	3.0 (77)	0.06 - 8	1/4
<i>E. asburiae</i>	1.6 (4)	2 - 4	—
<i>E. cloacae</i>	3.2 (72)	0.06 - 8	1/4
<i>E. ludwigii</i>	4.0 (1)	2	—
<i>E. coli</i>	0.5 (33)	0.015 - 32	0.5/4
<i>K. aerogenes</i>	1.6 (19)	0.06 - 2	0.25/1
<i>K. oxytoca</i>	0.9 (16)	0.03 - 4	0.5/4
<i>K. pneumoniae</i>	9.5 (553)	0.008 - 128	1/4
<i>K. variicola</i>	0.6 (2)	0.015, 2	—
<i>M. organii</i>	0.1 (1)	>256	—
<i>P. mirabilis</i>	0.1 (1)	0.25	—
<i>P. rettgeri</i>	3.4 (13)	0.004 - >256	0.12/ >256
<i>S. marcescens</i>	2.2 (69)	0.008 - 128	0.25/2
<i>A. baumannii</i> complex	54.3 (2,274)	$\leq 0.002 - >256$	0.25/2
<i>A. baumannii</i>	63.1 (2260)	$\leq 0.002 - >256$	0.25/2
<i>A. dijkshoorniae</i>	2.3 (1)	0.25	—
<i>A. nosocomialis</i>	4.5 (5)	0.25 - 1	—
<i>A. pittii</i>	1.9 (8)	0.06 - 1	—
<i>Acinetobacter</i> non-speciated	17.9 (5)	0.06 - >256	—
<i>B. cepacia</i> complex	30.2 (80)	$\leq 0.002 - 128$	0.06/2
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	30.6 (19)	$\leq 0.002 - 16$	0.015/2
<i>B. cepacia</i>	25.0 (36)	$\leq 0.002 - 2$	0.03/0.5
<i>B. dolosa</i>	100 (1)	1	—
<i>B. multivorans</i>	44.4 (24)	0.008 - 128	0.25/32
<i>Burkholderia</i> , non-speciated	11.1 (1)	0.25	—
<i>P. aeruginosa</i>	22.8 (1,416)	$\leq 0.002 - 8$	0.25/1

a) MEPM 非感受性の菌株。ただし、MEPM の MIC を基準として腸内細菌目細菌は 2 $\mu\text{g/mL}$ 以上、*Acinetobacter* 属及び *P. aeruginosa* は 4 $\mu\text{g/mL}$ 以上、*Burkholderia* 属は 8 $\mu\text{g/mL}$ 以上

また、2015～2019 年に世界各国で分離された *Achromobacter* 属 334 株に対する本薬の MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 0.06 及び 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であり、このうち MEPM の MIC が 8 $\mu\text{g/mL}$ 以上となった 41/52 株の本薬 MIC は 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。

3.1.2.3 国内サーベイランス (CTD 4.2.1.1-20～23)

2014 年、2016 年及び 2018 年に国内医療施設の患者から分離されたグラム陰性菌に対する各被験薬の抗菌活性を、CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討した結果は表 9 のとおりであった。このうち、CarbNS 株⁵⁾、CST 耐性株⁶⁾及び TGC 耐性株⁷⁾に分類された菌株に対する本薬の抗菌活性は表 10 のとおりであった。分離年によって本薬の MIC₅₀/MIC₉₀ はほとんど変化しなかったが、2016 年に分離された 2 株 (*K. aerogenes* 及び *Citrobacter* spp. 各 1 株) では本薬の MIC が 8 $\mu\text{g/mL}$ 以上となった。

⁵⁾ 以下の CLSI の MIC 基準に合致する株

Enterobacterales : MEPM $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 、IPM $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 、又はドリペネム $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ 。

P. aeruginosa、*S. maltophilia*、*Acinetobacter* 属 : MEMP $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 、IPM $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 、又はドリペネム $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 。

B. cepacia : MEPM $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 。

⁶⁾ CST の MIC が $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ の株

⁷⁾ TGC の MIC が $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ の株

表 9 国内サーベイランスで分離されたグラム陰性菌に対する各被験薬の抗菌活性

菌種	分離年	株数	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL)						
			本薬	CFPM	MEPM	CTLZ/TAZ	CST	TGC	CPFX
<i>Acinetobacter</i> spp.	2014	75	0.063/0.25	2/16	0.25/1	—	1/2	—	0.25/0.5
	2016	89	0.063/0.25	2/16	0.25/1	0.063/8	1/2	0.25/1	0.25/16
	2018	82	0.063/0.125	2/4	0.25/1	≤0.031/1	1/2	0.25/0.5	0.25/2
<i>B. cepacia</i>	2014	14	0.008/0.031	16/32	2/4	—	>32/>32	—	2/4
	2016	15	0.031/0.125	32/>64	4/8	2/4	>32/>32	1/16	2/8
	2018	13	0.031/0.125	32/>64	4/8	1/4	>32/>32	2/16	1/>64
<i>Citrobacter</i> spp.	2014	69	0.031/0.5	0.031/1	0.031/0.063	—	0.5/1	—	0.063/1
	2016	72	0.063/1	0.063/2	0.031/0.063	0.25/8	0.5/1	0.25/0.5	0.063/0.5
	2018	74	0.063/1	0.063/2	0.031/0.063	0.25/4	0.5/1	0.25/1	0.063/1
<i>E. cloacae</i>	2014	72	0.125/0.5	0.063/1	0.031/0.125	—	0.5/>32	—	0.031/2
	2016	73	0.25/1	0.063/4	0.063/0.125	0.25/8	1/>32	0.5/1	0.031/0.5
	2018	70	0.125/0.5	0.063/0.25	0.031/0.125	0.25/4	0.5/>32	0.5/0.5	0.031/0.25
<i>E. coli</i>	2014	152	0.031/0.5	0.063/16	0.016/0.031	—	0.5/1	—	0.125/64
	2016	161	0.063/0.5	0.063/16	0.016/0.031	0.25/0.5	1/1	0.25/0.25	0.063/64
	2018	150	0.063/0.5	0.063/32	0.016/0.031	0.25/0.5	0.5/1	0.125/0.25	0.125/64
<i>K. aerogenes</i>	2014	53	0.063/0.25	0.031/0.5	0.031/0.125	—	0.5/1	—	0.031/0.063
	2016	61	0.063/0.25	0.063/0.5	0.063/0.125	0.25/2	0.5/1	0.5/0.5	0.031/0.063
	2018	59	0.063/1	0.031/0.25	0.031/0.125	0.25/4	0.5/1	0.5/1	0.031/0.125
<i>K. oxytoca</i>	2014	69	0.031/0.063	0.031/0.25	0.031/0.031	—	0.5/2	—	0.031/0.125
	2016	85	0.031/0.063	0.031/0.125	0.031/0.031	0.125/0.25	0.5/1	0.25/0.5	0.031/0.125
	2018	89	0.063/0.125	0.031/1	0.031/0.031	0.125/1	0.25/1	0.25/0.5	0.031/0.5
<i>K. pneumoniae</i>	2014	95	0.031/0.125	0.031/0.125	0.031/0.031	—	0.5/1	—	0.031/0.5
	2016	98	0.031/0.25	0.031/1	0.031/0.031	0.25/0.5	0.5/1	0.5/1	0.063/0.5
	2018	96	0.031/0.125	0.031/0.063	0.031/0.031	0.25/0.5	1/1	0.5/1	0.063/0.25
<i>M. morganii</i>	2014	52	0.031/0.063	0.031/0.031	0.063/0.125	—	>32/>32	—	0.016/0.063
	2016	46	0.063/0.063	0.031/0.063	0.125/0.25	0.25/0.25	>32/>32	2/4	0.016/0.125
	2018	54	0.031/0.063	0.031/0.063	0.063/0.125	0.25/0.25	>32/>32	2/2	0.016/0.063
<i>P. vulgaris</i> (group)	2014	60	0.016/0.031	0.063/0.125	0.031/0.063	—	>32/>32	—	0.031/0.063
	2016	56	0.031/0.063	0.063/0.063	0.063/0.063	0.5/0.5	>32/>32	2/4	0.031/0.063
	2018	63	0.031/0.031	0.063/0.063	0.063/0.063	0.5/0.5	>32/>32	1/2	0.031/0.063
<i>P. mirabilis</i>	2014	82	0.008/0.031	0.063/4	0.063/0.125	—	>32/>32	—	0.063/8
	2016	76	0.016/0.031	0.063/4	0.063/0.063	0.25/0.25	>32/>32	2/4	0.031/4
	2018	85	0.016/0.063	0.063/4	0.063/0.063	0.25/0.5	>32/>32	2/2	0.031/4
<i>Providencia</i> spp.	2014	25	0.016/0.031	0.016/0.063	0.063/0.125	—	>32/>32	—	0.063/2
	2016	25	0.016/0.125	0.031/2	0.063/0.125	0.125/1	>32/>32	2/4	0.063/2
	2018	36	0.016/0.063	0.016/0.063	0.063/0.125	0.125/0.25	>32/>32	2/2	0.063/4
<i>P. aeruginosa</i>	2014	100	0.063/0.25	4/16	0.5/8	—	1/1	—	0.25/8
	2016	115	0.063/0.25	2/16	0.5/16	0.5/2	1/2	16/16	0.25/4
	2018	106	0.063/0.125	4/16	0.5/16	0.5/2	1/1	16/32	0.25/8
<i>S. marcescens</i>	2014	82	0.063/0.125	0.063/0.125	0.063/0.063	—	>32/>32	—	0.063/2
	2016	88	0.125/0.125	0.063/0.125	0.031/0.063	0.5/1	>32/>32	1/2	0.063/1
	2018	87	0.063/0.125	0.063/0.063	0.031/0.063	0.25/0.5	>32/>32	1/1	0.063/0.5
<i>S. maltophilia</i>	2014	59	0.063/0.125	32/64	>64/>64	—	32/>32	—	4/16
	2016	59	0.063/0.25	64/>64	>64/>64	16/>64	16/>32	0.5/4	2/32
	2018	61	0.031/0.125	32/>64	>64/>64	8/32	8/32	1/2	1/8

表 10 国内サーベイランスで分離された CarbNS 株、CST 耐性株及び TGC 耐性株に対する本薬の抗菌活性

菌株	CarbNS 株		CST 耐性株		TGC 耐性株 ^{a)}	
	株数	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ^{b)}	株数	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ^{b)}	株数	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ^{b)}
腸内細菌目細菌	522	0.031/0.125	981	0.031/0.125	659	0.031/0.125
<i>Citrobacter</i> spp.	47	0.063/0.125	0	—	10	0.063/2
<i>E. cloacae</i>	19	0.25/2	71	0.25/1	24	0.25/2
<i>E. coli</i>	0	—	2	0.125 – 0.125	0	—
<i>K. aerogenes</i>	69	0.063/0.25	1	2	12	0.25/2
<i>K. oxytoca</i>	1	0.25	4	0.063 – 0.25	2	0.063 – 0.25
<i>K. pneumoniae</i>	0	—	4	0.031 – 0.125	31	0.063/0.25
<i>M. morganii</i>	142	0.031/0.063	152	0.031/0.063	100	0.031/0.063
<i>P. vulgaris</i> (group)	86	0.016/0.063	178	0.031/0.063	119	0.031/0.063
<i>P. mirabilis</i>	119	0.016/0.063	240	0.016/0.031	159	0.016/0.031
<i>Providencia</i> spp.	29	0.031/0.5	86	0.016/0.063	61	0.016/0.063
<i>S. marcescens</i>	10	0.125/0.125	243	0.063/0.125	141	0.063/0.125
<i>Acinetobacter</i> spp.	19	0.125/0.5	7	0.016 – 0.25	18	0.125/0.5
<i>B. cepacia</i>	8	0.008 – 0.125	42	0.016/0.125	27	0.031/0.125
<i>S. maltophilia</i>	179	0.063/0.125	149	0.063/0.125	60	0.031/0.125
<i>P. aeruginosa</i>	96	0.063/0.5	0	—	218	0.063/0.25

a) TGC 耐性株は 2014 年のサーベイランスのデータなし、b) 1 株の場合は個別値、2～9 株の場合は MIC 範囲を記載 (μg/mL)

3.1.2.4 各臨床試験における臨床分離株に対する本薬の抗菌活性（CTD 5.3.5.1-01～03）

本薬の国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁸⁾で分離された臨床分離株に対して、本薬の薬剤感受性を CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討した結果、本薬は CarbNS 株に対しても概ね良好な薬剤感受性を示した（表 11）。

表 11 臨床試験における臨床分離株に対する本薬の抗菌活性

菌株 ^{a)}		MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL) (菌株数)	菌株 ^{a)}		MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL) (菌株数)
<i>A. baumannii</i>	全分離株	0.25/16 (99)	<i>Hafnia alvei</i>	全分離株	1 (1)
	CarbNS 株	0.25/4 (88)	<i>K. aerogenes</i>	全分離株	0.015 – 2 (6)
<i>Acinetobacter</i>	全分離株	2 (1)	<i>K. oxytoca</i>	全分離株	≤0.004 – 0.12 (8)
	CarbNS 株	2 (1)	<i>K. pneumoniae</i>	全分離株	0.5/2 (195)
<i>A. calcoaceticus-baumannii</i> complex	全分離株	0.06 (1)		CarbNS 株	1/4 (55)
	CarbNS 株	0.06 (1)	<i>K. variicola</i>	全分離株	≤0.03 – 2 (3)
<i>A. junii</i>	全分離株	0.06 (1)	<i>Lelliottia amnigena</i>	全分離株	≤0.03 (1)
<i>A. nosocomialis</i>	全分離株	0.25 – >64 (5)	<i>M. catarrhalis</i>	全分離株	≤0.03 – 0.25 (3)
	CarbNS 株	0.5, >64 (2)	<i>M. morganii</i>	全分離株	0.12/0.25 (10)
<i>A. pittii</i>	全分離株	0.5 (1)		CarbNS 株	0.25 (1)
<i>B. cepacia</i> ^{b)}	全分離株	≤0.03 (1)	<i>P. mirabilis</i>	全分離株	≤0.03/0.25 (26)
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	全分離株	1 (1)		CarbNS 株	0.015 – 2 (3)
	CarbNS 株	1 (1)	<i>P. rettgeri</i> ^{b)}	全分離株	≤0.004, 0.12 (2)
<i>C. freundii</i> ^{b)}	全分離株	0.12 – 1 (6)	<i>P. stuartii</i>	全分離株	≤0.03, 4 (2)
<i>C. freundii</i> complex ^{b)}	全分離株	0.5 (1)		CarbNS 株	4 (1)
<i>C. koseri</i> ^{b)}	全分離株	0.12 – 0.5 (3)	<i>P. aeruginosa</i>	全分離株	0.25/1 (93)
<i>E. asburiae</i>	全分離株	0.12 – 2 (4)		CarbNS 株	0.25/2 (40)
<i>E. cloacae</i>	全分離株	0.25/1 (20)	<i>Raoultella planticola</i>	全分離株	0.008 (1)
	CarbNS 株	1, 16 (2)	<i>Rhizobium radiobacter</i>	全分離株	16 (1)
<i>E. cloacae</i> complex	全分離株	0.12/0.5 (10)	<i>Shewanella putrefaciens</i>	全分離株	≤0.03 (1)
<i>E. kobei</i>	全分離株	0.5 (1)	<i>S. marcescens</i>	全分離株	0.25/0.5 (15)
<i>Enterobacter</i> , non-speciated	全分離株	0.25, 1 (2)	<i>S. maltophilia</i>	全分離株	≤0.03 – 0.25 (9)
<i>Erwinia</i> , non-speciated	全分離株	0.5 (1)		CarbNS	≤0.03 – 0.25 (9)
<i>E. coli</i>	全分離株	0.06/1 (265)			
	CarbNS 株	≤0.03 – 32 (3)			

MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/mL) (菌株数)。ただし、株数が 2 以下の場合は個々値、10 未満の場合は MIC 範囲を記載。

a) 以下の CLSI の基準に従い、MEPM 又は IPM に非感受性と判定された場合に、CarbNS 株と判定した。

Enterobacterales : MEPM ≥2 μg/mL、IPM ≥2 μg/mL

Acinetobacter 属、*P. aeruginosa*、*S. maltophilia* : MEMP ≥4 μg/mL、IPM ≥4 μg/mL

B. cepacia : MEPM ≥8 μg/mL。

b) 申請適応菌種のうち、パークホルデリア属、シトロバクター属、プロビデンシア・レットゲリ及びセラチア・マルセスセンスについては本剤の患者対象試験での臨床分離株での CarbNS 株に関する薬剤感受性の結果が得られていない。なお、アクロモバクター属については、本剤の患者対象試験の臨床分離株での薬剤感受性の結果が得られていない。

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 グラム陰性菌臨床分離株の耐性メカニズム（CTD 4.2.1.1-47～50）

2014～2015 年に北米及び欧州で分離されたグラム陰性菌の臨床分離株を対象としたサーベイランス試験（SIDERO-WT-2014）で収集された 9,205 株のうち本薬の MIC が 8 μg/mL 以上であった 38 株⁹⁾について、産生する β-ラクタマーゼに関する分子生物学的解析を行った結果、*A. baumannii* で PER-1 (25/28 株)、*K. pneumoniae* で NDM-1 (5/6 株) の遺伝子の保有が共通して確認された。また、他に保有率が高かった遺伝子は、*A. baumannii* 株では ADC-11、ADC-25、OXA-23、OXA-66 又は OXA-72、*K. pneumoniae* では OXA-1、CTX-M-15 又は TEM-1 であった。前述の 38 株にセリン型 β-ラクタマーゼ阻害薬（AVI）又はメタロ β-ラクタマーゼ阻害薬（DPA）と本薬を曝露させたとき、NDM-1 産生の *K. pneumoniae* (5

⁸⁾ APEKS-cUTI 試験、CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験

⁹⁾ 基準に該当した 39 株から、主要な菌種と判断された *A. baumannii* 28 株、*K. pneumoniae* 6 株、*S. marcescens* 2 株、*P. aeruginosa* 及び *K. aerogenes* 各 1 株が選択され、*B. cepacia* 1 株は除外された。

株) 以外の 33 株において、AVI 併用により、本薬抗菌活性の 8 倍以上の回復が認められた。一方、NDM-1 産生の *K. pneumoniae* (5 株) では、AVI 及び DPA の併用により、本薬抗菌活性の 8 倍以上の回復が認められた。

その他、2012～2015 年に海外で分離された PER 産生臨床分離株 46 株¹⁰⁾に対して、本薬の薬剤感受性が測定された結果、43 株で MIC が 4 µg/mL 以下であった。

以上より、β-ラクタマーゼとして PER のみを産生する菌株の多くに対して本薬の抗菌活性は期待できるものの、2 種以上の β-ラクタマーゼの産生が本薬の耐性に関与していること、本薬に非感受性の菌株に共通して認められた PER 及び NDM の産生は本薬耐性のリスク因子となり得ることが示唆されたと申請者は考察している。

3.1.3.2 単回培養による耐性獲得 (CTD 4.2.1.1-17, 49, 51～53)

β-ラクタマーゼ産生株を含む *E. coli* (1 株)、*E. cloacae* (1 株)、*K. pneumoniae* (4 株) 及び *P. aeruginosa* (2 株) を、MIC の 10 倍の本薬を含有したアポトランスフェリン添加/非添加 MHA を用いて培養したとき、コロニーの分離頻度は 10^{-6} ～ 10^{-8} であり、分離された株における遺伝子変異及び薬剤感受性の検討結果は表 12 のとおりであった。なお、変異を検出した遺伝子について、現時点で耐性への関与が考えられるものは *baeS*、*envZ*、*exbD* 及び *pvdS* であり、その他の遺伝子の変異の意義は不明と申請者は説明している。

表 12 変異株における遺伝子変異及び薬剤感受性

菌種 (菌株)	変異遺伝子 ^{a)}	分離株の MIC 範囲 (µg/mL) (菌株数)	親株の MIC (µg/mL)
<i>E. cloacae</i> (1480700)	変異検出できず ^{a)}	0.5, 0.5 (2)	0.063
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC13883)	<i>baeS</i> ^{b)}	2 (5)	0.063
<i>K. pneumoniae</i> (NCTC13443、NDM-1 産生)	<i>baeS</i> ^{b)} 、 <i>exbD</i> ^{c)} 、KP1_1740、 <i>yicM</i>	>32 (4)	4
<i>K. pneumoniae</i> (VA-361、KPC 産生)	<i>envZ</i> ^{d)} 、 <i>ompR</i> ^{b)}	4 – 16 (3)	4
<i>K. pneumoniae</i> (VA-384、KPC 産生)	<i>baeS</i> ^{b)} 、 <i>envZ</i> ^{d)} 、KPHS 44870	16 (4)	4
<i>P. aeruginosa</i> (SR24888、IMP-1 産生、MDRP)	PA3860、 <i>dppB</i> 、PA1788、 <i>pcaG</i> 、 <i>pvdS</i> ^{d)}	1 – 8 (8)	0.125

a) 本薬に対する低感受性化への関与が不明な遺伝子を含む

b) 種々の遺伝子発現を調整する 2 成分系制御系シグナル伝達に關与する EnvA/OmpR、BaeS/BaeR の構成タンパクをコード

c) グラム陰性菌の鉄取り込み経路にエネルギーを伝達する TonB-ExbB-ExbD 複合体の構成タンパク ExbD をコード

d) ピオベルジンの生合成に関わる遺伝子群の転写調節に關連するシグマ因子

また、分離された変異株のうち *K. pneumoniae* (NCTC13443、*exbD* 変異)、*K. pneumoniae* (NCTC13443、*yicM* 変異¹¹⁾) 又は *K. pneumoniae* (VA-384、*envZ* 変異) を雄 CD-1 マウス (各群 5 例) にそれぞれ接種してマウス肺感染モデルが作製され、本薬の有効性に与える影響が肺内菌量を指標に評価された。VA-384 の *envZ* 変異株接種群では本薬の MIC 上昇を反映した殺菌作用の低下が認められたが、NCTC13443 の *exbD* 変異株又は *yicM* 変異株接種群では親株接種群と同程度の殺菌作用が認められ、*exbD* 及び *yicM* の変異による薬剤感受性の低下は *in vivo* モデルに対する有効性に影響を与えない可能性が示唆された。

なお、*exbD* の変異について、当該変異により鉄取り込み能が著しく低下するため、*in vitro* では MIC の上昇が認められるものの、増殖速度は低下するため生体内において十分な増殖ができず、*in vivo* モデルに対する有効性に影響を与えなかったと申請者は考察している。

¹⁰⁾ PER 以外の β-ラクタマーゼを保有していない菌株。 *P. aeruginosa* 34 株、*A. baumannii* 4 株、*P. mirabilis* 3 株、*K. pneumoniae* 2 株、*E. cloacae*、*E. coli* 及び *P. rettgeri* 各 1 株

¹¹⁾ 機能未知であり、本薬低感受性化への関与も不明であるが、探索的に当該変異株による検討を実施。

3.1.3.3 継代培養による耐性獲得 (CTD 4.2.1.1-17, 54)

P. aeruginosa (PAO-1)、*P. aeruginosa* (SR27001、IMP-1 産生)、*K. pneumoniae* (ATCC13883)、*K. pneumoniae* (VA-357、KPC-2 産生) 又は *K. pneumoniae* (VA-364、KPC-2 産生) を、本薬¹²⁾を含有した CAMHB 又は CT-ISB を用いて 10 日間連続継代培養し、本薬曝露による耐性獲得能が検討された。PAO-1 株で 10 日目までに本薬の MIC が 8 倍に上昇したが、他の 4 株の MIC 変化は 2~4 倍であった。

3.1.3.4 *in vitro* PD モデルにおける耐性獲得 (CTD 4.2.1.1-55)

K. pneumoniae (VA-384、KPC-2 産生)、*K. pneumoniae* (NCTC13443、NDM-1 産生) 又は *P. aeruginosa* (SR24888、IMP-1 産生) に本薬 (ヒト血漿中遊離型濃度時間曲線に対応するよう濃度調整) を曝露させ、耐性誘導が検討された。NCTC13443 株では、24 時間時点以降に再増殖が認められたものの、耐性変異株は分離されず、他の 2 株は再増殖を認めなかった。

3.1.3.5 AmpC の誘導作用 (CTD 4.2.1.1-43)

P. aeruginosa 及び *E. cloacae* における本薬の AmpC の誘導作用を、CAZ 含有ディスクとのダブルディスク拡散法により検討した結果、IPM では認められた AmpC 誘導による D 型阻止円が本薬では認められなかった。以上の結果より、本薬は AmpC の過剰発現を誘導しないことが示唆された。

3.1.4 *in vivo* 抗菌活性

3.1.4.1 マウス全身感染モデルに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-56)

免疫正常又は好中球を減少¹³⁾させた雄 ICR マウス (各群 5 例) に、グラム陰性菌 5 種 (*E. cloacae*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*S. maltophilia*、*B. cepacia*) をそれぞれ腹腔内接種して全身感染モデルを作製した。菌接種の 1~5 時間後に本薬を複数回皮下投与し、感染 7 日後の生存率に基づき算出された ED₅₀ は表 13 のとおりであった。

表 13 マウス全身感染モデルにおける本薬の ED₅₀

試験菌種 (菌株)	接種菌量 (CFU/mouse)	マウス	MEPM/CS の MIC (µg/mL)	本薬の MIC (µg/mL)	本薬の ED ₅₀ (mg/kg/dose)
<i>B. cepacia</i> (SR25744) ^{a)}	1.2×10 ⁵	好中球減少マウス	8	0.016	2.11
<i>E. cloacae</i> (SR4321、AmpC 産生) ^{b)}	3.9×10 ⁵	好中球減少マウス	0.125	0.5	0.947
<i>P. aeruginosa</i> (SR27001、IMP-1 産生) ^{b)}	3.3×10 ⁴	免疫正常マウス	>32	1	9.45
<i>S. marcescens</i> (SR36500) ^{b)}	2.0×10 ⁵	免疫正常マウス	0.25	0.125	0.218
<i>S. maltophilia</i> (SR21970、L1 産生) ^{a)}	1.3×10 ⁷	好中球減少マウス	>32	0.125	1.17

a) 菌接種の 1、3 及び 5 時間後に投与、b) 菌接種の 1 及び 5 時間後に投与

3.1.4.2 肺感染モデルに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-57, 60~63)

好中球を減少¹³⁾させた雄 ICR マウス (各群 4~5 匹) に、グラム陰性菌 (*K. pneumoniae* (3 株)、*P. aeruginosa* 又は *A. baumannii* (各 1 株)) をそれぞれ鼻腔内に接種して肺感染モデルを作製した。菌接種の 2、5 及び 8 時間後に本薬を皮下投与し、感染 24 時間後の肺内菌量の接種菌量からの変化量は表 14 のとおりであり、投与量依存的に肺内菌量の低下が認められた。

¹²⁾ 各継代時点において、薬剤非含有培地と同等の増殖が認められた濃度を使用。

¹³⁾ 菌株接種の 4 及び 1 日前にシクロホスファミド 150 及び 100 mg/kg を腹腔内投与して作製。

表 14 マウス肺感染モデルにおける本薬投与後の肺内菌量の変化量

菌種 (菌株)	接種菌量 (CFU/mouse)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	本薬投与量 (mg/kg/回)							
			0	1	3	10	30	100	300	600
<i>A. baumannii</i> (NUBL-7714, OXA-58/IMP-1 産生)	2.7×10^5	0.25	1.74	-1.21	-1.91	-3.27	-3.36	—	—	—
<i>K. pneumoniae</i> (SR08668, KPC 産生)	1.2×10^6	1	3.59	—	—	-0.54	-1.59	-2.49	-3.00	—
<i>K. pneumoniae</i> (NUBL-25, IMP-6 産生)	6.0×10^6	≤ 0.031	3.31	—	-0.45	-0.97	-2.09	-2.53	—	—
<i>K. pneumoniae</i> (AFR7, NDM-1 産生)	3.8×10^5	2	4.03	—	—	0.62	-1.35	-1.98	-2.67	—
<i>P. aeruginosa</i> (NUBL-1122, IMP-1 産生)	2.3×10^5	1	3.34	—	—	—	1.09	0.88	-0.35	-1.56

接種 2 時間後から 24 時間後までの肺内菌量変化量 ($\Delta \log_{10} \text{CFU}$)

免疫正常の雄 SD ラット（各群 4～6 匹）に、グラム陰性菌 [*P. aeruginosa* (2 株)、*A. baumannii* (4 株)、*K. pneumoniae* (2 株、NDM-1 産生)、*K. pneumoniae* (3 株、KPC 産生) 又は *S. maltophilia* (2 株)] をそれぞれ気道内に接種し肺感染モデルを作製した。菌接種の 1 又は 2 時間後から本薬（ヒト血漿中遊離型濃度時間曲線⁴⁾に対応するよう濃度調整）を投与し、感染 96 時間後の肺内菌量はすべての株で $2 \log_{10} \text{CFU}$ 以上減少した。一方、*S. maltophilia* を除く 11 株において、点滴時間を 3 時間から 1 時間に変更したときのヒト血漿中遊離型濃度時間曲線を再現する投与法でも同様の評価を実施した結果、6/11 株で $2 \log_{10} \text{CFU}$ 以上の肺内菌量の減少を認めたが、*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* (KPC-2 産生) 各 1 株では肺内菌量の減少が $1 \log_{10} \text{CFU}$ 未満であった。

3.1.4.3 マウス尿路感染モデルに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-58)

免疫正常の雌 ICR マウス（各群 6 匹）に、グラム陰性菌 (*E. coli* (1 株)、*K. pneumoniae* (2 株) 又は *P. aeruginosa* (2 株)) をそれぞれ尿道内に接種して尿路感染モデルを作製した。菌接種の 4、10、28 及び 34 時間後に本薬を皮下投与し、感染 48 時間後の腎臓内菌量の接種菌量からの変化量は表 15 のとおりであり、4 種の菌株で投与量依存的に腎臓内菌量の低下が認められた。

表 15 マウス尿路感染モデルにおける本薬投与後の腎臓内菌量の変化量

菌種 (菌株)	接種菌量 (CFU/mouse)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	本薬投与量 (mg/kg/回)				
			接種 4 時間後から 48 時間後までの腎臓内菌量変化量 ($\Delta \log_{10} \text{CFU}$)				
<i>E. coli</i> (EC-14)	3.4×10^5	≤ 0.031	0	0.2	2	20	
			2.94	-0.21	-1.73	-3.03	
<i>K. pneumoniae</i> (NUBL-25, IMP-6 産生)	1.9×10^6	≤ 0.031	0	3	10	30	100
			2.02	-1.44	-2.22	-2.22	-3.31
<i>K. pneumoniae</i> (VA-357, KPC 産生)	2.2×10^5	1	0	3	10	30	100
			2.76	-1.92	-0.93	-3.43	-3.23
<i>P. aeruginosa</i> (NUBL-1122, IMP-1 産生)	2.1×10^5	1	0	3	10	30	100
			4.19	-0.02	-0.43	-1.32	-3.47
<i>P. aeruginosa</i> (SR10163, CAZ 耐性)	3.9×10^5	0.25	0	100	300	600	
			3.83	-3.34	-3.96	-3.55	

3.1.4.4 マウス皮下感染モデルに対する抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1-70)

好中球を減少¹³⁾させた雄 ICR マウス（各群 3～5 匹）に、グラム陰性菌 (*A. baumannii* (3 株)、*E. coli* (3 株) 又は *K. pneumoniae* (3 株)) をそれぞれ皮下に接種して皮下感染モデルを作製した。菌接種の 2、5 及び 8 時間後に本薬を皮下投与し、感染 24 時間後の膿瘍内菌量は表 16 のとおりであった。

表 16 マウス皮下感染モデルにおける本薬投与後の膿瘍内菌量の生菌数 (log₁₀ CFU/膿瘍)

菌種 (菌株)	接種菌量 (CFU/mouse)	MIC (μg/mL)	本薬投与量 (mg/kg/回)				
			0	3	10	30	100
<i>A. baumannii</i> (SR27316)	1.1×10 ⁶	1	7.70	—	3.54	2.59	2.77
<i>A. baumannii</i> (SR27323、OXA-23/OXA-58 産生)	1.7×10 ⁶	1	8.55	—	7.54	7.10	3.51
<i>A. baumannii</i> (SBRKM-281、MBL 産生)	2.4×10 ⁵	1	8.39	—	7.00	4.39	4.41
<i>E. coli</i> (EC-14)	4.6×10 ⁴	0.016	8.02	2.82	2.67	2.59	—
<i>E. coli</i> (SR33971)	4.0×10 ⁴	0.063	9.19	2.68	2.35	2.36	—
<i>E. coli</i> (SR21182、ESBL 産生)	5.0×10 ⁴	0.063	8.79	2.56	1.57	1.64	—
<i>K. pneumoniae</i> (SR1)	1.8×10 ⁴	0.125	9.86	1.29	1.00	1.00	—
<i>K. pneumoniae</i> (SR34866)	3.5×10 ⁴	0.063	6.27	2.50	1.87	1.50	—
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC BAA-1705、KPC 産生)	1.8×10 ⁵	0.063	8.91	7.90	5.83	4.88	—

3.1.4.5 マウス大腿部感染モデルに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-59, 64)

好中球を減少¹³⁾させた雌 ICR マウス (各群 3 匹) に、グラム陰性菌 (*A. baumannii* (35 株)、*E. coli* (13 株)、*K. pneumoniae* (26 株) 又は *P. aeruginosa* (21 株)) をそれぞれ大腿筋内に接種して大腿部感染モデルを作製した。検討した菌株における本薬の MIC の範囲は *A. baumannii* で 0.12~>256 μg/mL、*E. coli* で 0.12~>64 μg/mL、*K. pneumoniae* で 0.25~64 μg/mL、*P. aeruginosa* で 0.25~8 μg/mL であった。

菌接種の 2 時間後から本薬 (ヒト血漿中遊離型濃度時間曲線⁴⁾に対応するよう濃度調整) を投与し、感染 24 時間後の大腿部の菌量は、接種した菌株に対する MIC が高いほど有効性が減弱したが、MIC が 4 μg/mL の 15/19 株で無処置対照群より高い抗菌効果が認められ、MIC が 8 μg/mL 以上の 5/28 株で静菌効果又は 1 log₁₀ 以上の生菌数減少が認められた。

3.1.5 PK/PD 指標の検討 (CTD 4.2.1.1-02, 03, 09)

好中球を減少¹³⁾させた雄 ICR マウス (各群 5 匹) に *P. aeruginosa* (SR27016、本薬 MIC : 0.25 μg/mL) を大腿筋内に接種して大腿部感染モデルを作製した。菌接種の 2 時間後に本薬 24~800 mg/kg を皮下投与し、血漿中セフィデロコル濃度に関する 3 種のインデックス (C_{max}/MIC、AUC/MIC 及び %T>MIC) のシグモイド E_{max} モデルへの適合性を検討したとき、治療効果と %T>MIC との相関が最も強かった (R² = 0.808)。

好中球を減少¹³⁾させた雄 ICR マウス (各群 5 匹) にグラム陰性菌¹⁴⁾をそれぞれ大腿筋内接種して大腿部感染モデルを作製した。菌接種の 2 時間後から本薬 0.1~600 mg/kg/回を 3 時間間隔で 8 回皮下投与したとき、1 log₁₀ の生菌数減少に必要な %T>MIC (平均値±標準偏差) は 75.6±22.5% (28.5~100%) であった。

以上より、1 log₁₀ の生菌数減少に必要な PK/PD パラメータとして、標準法である好中球減少症マウス大腿部感染モデルを用いて算出された %T>MIC 平均値の 75%を用いることが適切と申請者は考察している。

3.2 副次的薬理試験

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及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-01)

86 種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に及ぼす本薬 (100 μmol/L、非結合型セ

¹⁴⁾ *K. pneumoniae* (9 株 ; NDM-1 産生 3 株、KPC-2 産生 2 株及び KPC-3 産生 1 株を含む)、*P. aeruginosa* (2 株 ; IMP-1 産生 1 株を含む)
E. coli (1 株)

フィデロコルの臨床曝露量¹⁵⁾の約 1.5 倍) の影響が評価され、いずれにおいても 50%以上の阻害活性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬について、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響が検討された (表 17)。

表 17 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	FOB 法	0 ^{a)} , 250, 500, 1,000 mg/kg	静脈内	500 mg/kg 以上: 伏臥位 1,000 mg/kg: 活動性低下、直腸温低下	4.2.1.3-01
	ICR マウス (雄 1 群 10 例)	間代性痙攣	0 ^{a)} , 5, 10, 25, 50, 100 µg	側脳室内	CD ₅₀ (µg) とその 95%信頼区間は 23.44 [14.83, 36.00]	4.2.1.3-06
	SD ラット (雄 1 群 6~8 例)	脳波、行動観察	0 ^{a)} , 500, 750 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3-07
心血管系	Hartley モルモット 摘出右心室乳頭筋標本 (1 群 5 標本)	心筋活動電位	0 ^{b)} , 0.15, 0.5, 1.5 mg/mL	<i>in vitro</i>	1.5 mg/mL: 活動電位持続時間の延長	4.2.1.3-02
	HEK293 細胞 (1 群 5 標本)	hERG 電流	0 ^{b)} , 0.15, 0.5, 1.5 mg/mL	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ は 1.5 mg/mL 超	4.2.1.3-03
	カニクイザル (雄 1 群 4 例)	血圧、心拍数、心電図、腹腔内体温	0 ^{a)} , 100, 300, 1,000 mg/kg	静脈内	300 mg/kg 以上: 血圧上昇、腹腔内体温低下 1,000 mg/kg: QT 間隔及び QTc の延長	4.2.1.3-04
呼吸系	SD ラット (雄各 4 例/群)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	0 ^{a)} , 250, 500, 1,000 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3-05

a) 生理食塩液

b) 塩化ナトリウム (7.305 mg/mL)、塩化カリウム (0.298 mg/mL)、リン酸二水素ナトリウム水和物 (0.187 mg/mL)、塩化カルシウム (0.222 mg/mL)、炭酸水素ナトリウム (2.10 mg/mL) 及び D-グルコース (2.00 mg/mL) の水溶液、

c) 塩化ナトリウム (8.006 mg/mL)、塩化カリウム (0.298 mg/mL)、塩化マグネシウム水和物 (0.203 mg/mL)、HEPES (0.2383 mg/mL)、D-グルコース (1.80 mg/mL) 及び塩化カルシウム (0.20 mg/mL) の水溶液 (pH 7.4)

中枢神経系への影響について、本薬は中枢神経系に対して抑制的に作用し、無影響量は 250 mg/kg と判断された。無影響量での C_{max} (464 µg/mL) は、臨床曝露量¹⁶⁾と比較して約 4.6 倍であった。また、ラットの単回及び反復投与毒性試験において痙攣及び死亡が認められたこと (5.1 及び 5.2 参照) を踏まえて、マウスの脳室内投与時の痙攣誘発作用に関する検討を行った結果、本薬の CD₅₀ は 23.44 µg/個体であり、セファゾリン (19.34 µg/個体) 及び CFPM (31.23 µg/個体) と同程度であった。なお、痙攣が生じた機序について、副次的薬理試験で各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対して 50%以上の活性又は阻害を有していないことを確認したが (3.2 参照)、用いた本薬濃度 (100 µmol/L) は痙攣発現との関連性の検討には十分ではなかった可能性があること、ラット反復投与毒性試験において脳、脊髄及び末梢神経への病理組織学的変化、代謝異常、低酸素等は認められていないことから (5.2 参照)、他の β-ラクタム系抗菌薬と同様に GABA 受容体が関連している可能性を申請者は考えている。

心血管系への影響について、モルモットの右心室乳頭筋で認められた活動電位持続時間の延長はいずれも 10%以内の軽度な延長であった。ラット又はサルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量¹⁶⁾の約 25 倍で QTc 間隔延長が認められたものの (5.2 参照)、hERG 電流の IC₅₀ は非結合型セフィデロコルの臨床曝露量¹⁵⁾の 30.8 倍超であり、サルを用いた安全性薬理試験で QT/QTc 間隔への影響が認められなかった 300 mg/kg の C_{max} (907 µg/mL) は、臨床曝露量¹⁶⁾と比較して約 9.0 倍であった。さらに、健康成人対象の第 I 相単回及び反復投与試験 (R2111 試験) において、本薬 2 g/回を 1 時間で点滴静脈

¹⁵⁾ 患者に本剤 2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注した時の C_{max} 推定値の幾何平均値 (101 µg/mL; 5.3.5.1-01: CREDIBLE-CR 試験及び 5.3.5.1-03: APEKS-NP 試験) 及び 100 µg/mL でのヒト血漿中タンパク結合率 (51.8%; CTD 5.3.2.1-01) から算出 (48.7 µg/mL)。

¹⁶⁾ 患者に本剤 2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注した時の C_{max} 推定値の幾何平均値 (101 µg/mL; 5.3.5.1-01: CREDIBLE-CR 試験及び 5.3.5.1-03: APEKS-NP 試験)

内投与した場合に 12 誘導心電図及び連続心電図上の異常所見は認められなかったこと、QT/QTc 評価試験（R2116 試験）では 4 g/回を 3 時間で点滴静脈内投与した場合に QT/QTc 間隔延長は認められなかったこと（6.2.5 参照）を踏まえ、申請用法・用量において、心血管系への懸念は低いと申請者は考察している。

呼吸系への影響について、無影響量は 1,000 mg/kg 超と判断された。1,000 mg/kg 投与時の C_{max} （1,830 µg/mL）は、臨床曝露量¹⁶⁾と比較して約 18.1 倍であった。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験（CTD 4.2.1.1-29, 30, 32）

S. aureus（ATCC29213）、*E. coli*（ATCC25922）及び *P. aeruginosa*（ATCC27853）に対し、本薬と他の抗菌薬（CAZ/AVI、CTLZ/TAZ、クリンダマイシン、ダプトマイシン、リネゾリド、メトロニダゾール、TGC 及びバンコマイシン）を併用した場合の抗菌活性への影響をチェッカーボード法により検討したとき、いずれにおいても拮抗作用¹⁷⁾は認められなかった。

カルバペネム非感性グラム陰性菌（*K. pneumoniae*（38 株）、*Citrobacter* 属、*E. cloacae*、*E. coli*（各 1 株））に対し、本薬とアミカシン、MEPM 又は CST を併用した場合の抗菌活性への影響を微量液体希釈法により検討したとき、いずれにおいても拮抗作用¹⁷⁾は認められなかった。また、メチシリン感性及び耐性の *S. aureus*（20 株）に本薬とバンコマイシンを添加した場合も、拮抗作用は認められなかった。

K. pneumoniae（KPC 産生株）、*P. aeruginosa*（VIM-10 産生株）及び多剤耐性 *A. baumannii* に本薬又は CPFEX をそれぞれ単独で MIC の 1/2 濃度で作用させたとき、いずれにおいても殺菌効果は認められず、本薬と CPFEX をそれぞれ MIC の 1/2 濃度で併用した場合は殺菌効果が認められたことから、本薬と CPFEX の作用は拮抗しないことが示唆された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗菌活性について

申請者は、申請適応菌種に対する本薬の抗菌活性について、以下のように説明している。

本薬は、セリン型及びメタロ型カルバペナーゼを含む Ambler 分類の全てのクラス（クラス A～D）の β-ラクタマーゼに対し高い安定性を有する点（3.1.1.3 参照）、鉄トランスポーターを介して菌体外膜を通過することでポーリン欠損による薬剤耐性の回避できる点を特徴とし、申請適応菌種（CarbNS 株）に対する抗菌活性は期待できる。本剤の国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁸⁾で分離された臨床分離株を用いた薬剤感受性に関する検討において、申請適応菌種（CarbNS 株）のうちシトロバクター属、セラチア・マルセスセンス、プロビデンシア・レットゲリ、バークホルデリア属及びアクロモバクター属の 5 菌種における CarbNS 株の結果が得られていないが（表 11）、国内外サーベイランスでは CarbNS 株も含めて当該 5 菌種に概ね本薬の抗菌活性が確認されていること（3.1.2.2 及び 3.1.2.3 参照）から、申請適応菌種（CarbNS 株）に対する本薬の抗菌活性は示されたと考えられる。

機構は、提出された資料から、申請適応菌種（CarbNS 株）に対する本薬の抗菌活性は示されたと考える。なお、本剤の臨床使用時の有効性及び本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.2.2 及び 7.R.5.2 に記載する。

¹⁷⁾ FIC（fractional inhibitory concentration）値が下記の計算式から算出され、4 以上の場合は拮抗作用と判定された。

FIC 値 = (併用時薬物 A の MIC / 単独時薬物 A の MIC) + (併用時薬物 B の MIC / 単独時薬物 B の MIC)

3.R.2 耐性プロファイルについて

機構は、本薬の耐性プロファイルに関し、提出された資料及びその考察内容（3.1.3 参照）は受入れ可能と判断する。なお、臨床分離株の本薬に対する感受性は本剤の有効性に関する重要な情報であることから、製造販売後にも引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬〔非標識体、カテコール-¹⁴C 標識体及びチアゾール-¹⁴C 標識体〕の吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、ラット及びサルを用いた静脈内投与試験成績等が提出された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて本薬の血漿タンパク結合、血球移行性、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に係る成績が提出された。

血漿中セフィデロコル濃度は LC-MS/MS（定量下限：0.10 又は 2.00 µg/mL）、試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（定量下限：10 dpm、バックグラウンド値又はバックグラウンド値の 2 倍）又は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

特に記載のない限り、本薬としてセフィデロコルナトリウム塩が用いられ、本薬の投与量及び濃度は本薬フリー体としての量で示し、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-01, 02）

ラット及びサルに本薬を単回静脈内投与したときの血漿中セフィデロコルの PK パラメータは表 18 のとおりであり、検討された用量範囲内で C_{max} 及び AUC_{inf} は用量に比例して増加した。また、サルでは PK パラメータの性差は認められなかった。

表 18 単回静脈内投与時の血漿中セフィデロコルの PK パラメータ

動物種 (投与時間)	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _d (mL/kg)
ラット (急速投与)	10	雄	4	49.2±2.6 ^{a)}	0.321±0.007	19.2±1.5	522±41	206±8
	30	雄	4	157±3 ^{a)}	0.338±0.017	57.5±2.4	522±22	211±3
	100	雄	4	481±12 ^{a)}	0.418±0.024	174±8	575±24	235±14
サル (2 分間)	10	雄	3	65.2±4.9 ^{b)}	1.16±0.13	65.7±4.0	153±9	208±13
	30	雄	3	180±15 ^{b)}	1.19±0.09	207±19	145±12	205±23
		雌	3	182±42 ^{b)}	1.18±0.04	200±5	150±4	203±20
	100	雄	3	570±9 ^{b)}	1.22±0.05	666±34	150±8	211±9

平均値±標準偏差

a) 投与 2 分後の血漿中濃度

b) 投与 5 分後の血漿中濃度

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2-02, 06）

ラット及びサルに本薬を 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血漿中セフィデロコルの PK パラメータは表 19 のとおりであり、いずれの動物種においても反復投与による蓄積性は認められなかった。また、いずれの動物種においても、PK パラメータの性差は認められなかった。

表 19 反復静脈内投与時の血漿中セフィデロコルの PK パラメータ

動物種 (投与時間)	用量 (mg/kg/日)	例数	測定日	C ₀ (μg/mL)		AUC _{total} (μg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
ラット (30 分間)	300	雌雄各 4	1	657±26.1	569±33.5	488±43.7	419±31.8
			28	649±32.9	669±60.5	505±39.4	498±63.8
	1000	雌雄各 4	1	1,810±242	1,670±213	1,310±201	1,220±122
			28	2,110±191	2,050±158	1,470±205	1,440±88.7
	1500	雌雄各 4	1	2,740±191	2,540±196	1,950±146	1,760±89.2
			28	3,110±74.4	2,920±214	2,120±111	1,920±94.2
サル (1 時間)	100	雌雄各 3	1	337±23.8	374±2.00	580±70.7	593±35.9
			28	295±43.2	313±24.8	500±87.4	535±72.2
	300	雌雄各 3	1	867±33.8	962±85.0	1,750±226	1,750±94.9
			28	845±76.8	810±45.0	1,420±255	1,350±184
	600	雌雄各 3	1	1,800±90.7	1,720±79.4	3,750±588	3,210±168
			28	1,610±45.1	1,530±81.9	2,850±437	2,680±115
	1000	雌雄各 5	1	2,810±178	2,940±115	6,130±987	5,410±484
			28	2,450±87.9	2,560±240	4,630±480	4,250±525

平均値±標準偏差

AUC_{total}：ラットでは投与開始から投与終了 6 時間後まで、サルでは投与終了 24 時間後までの AUC

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-01, 02、参考 CTD 4.2.1.1-71)

有色ラットに本薬（カテコール-¹⁴C 標識体又はチアゾール-¹⁴C 標識体）30 mg/kg を単回静脈内投与したとき、いずれの標識体においても、放射能は投与 5 分後に水晶体以外の組織に分布が認められ、大部分の組織で放射能濃度は最高値を示した。カテコール-¹⁴C 標識体投与時には腎髄質、尿道球腺、腎皮質及び膀胱内容物、チアゾール-¹⁴C 標識体投与時には膀胱内容物、腎髄質、腎皮質及び膀胱壁で特に高濃度の放射能が認められた。その後、各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し、カテコール-¹⁴C 標識体では投与 72 時間後まで、チアゾール-¹⁴C 標識体では投与 840 時間後までにほとんどの組織で定量下限未満となった。メラニン含有組織（ぶどう膜、網膜及び有色皮膚）中の放射能濃度の推移について、他の組織との明らかな違いは認められなかった。また、脳及び脊髄の放射能濃度は低く、投与 1 時間後の組織中／血漿中放射能濃度比は 1.9～2.1%及び 1.3～1.6%であり、カテコール-¹⁴C 標識体では投与 6 時間後まで、チアゾール-¹⁴C 標識体では投与 24 時間後までにいずれの組織においても定量下限未満に低下した。その他、骨表面、骨髄及び心筋には、投与 1 時間後にそれぞれ血漿中放射能濃度の 15.3～45.0、10.9～25.3 及び 14.9～29.4%の放射能分布が認められた。

正常ラット又はラット髄膜炎モデル¹⁸⁾に本薬 50 又は 200 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の AUC_{inf}に対する脳脊髄液中濃度の AUC_{inf}の比は正常動物で 0.05～0.06、髄膜炎モデルで 0.15～0.18 であり、髄膜炎による本薬の中枢移行性の亢進が示唆された。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 5.3.2.1-01)

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿に本薬（チアゾール-¹⁴C 標識体）1～1,000 μg/mL を添加したときの血漿タンパク結合率（限外ろ過法）は、それぞれ 24.1～38.7%、32.5～51.9%、45.7～62.3%及び 40.8～60.4%であった。

マウス、ラット、サル及びヒトの血液に本薬（チアゾール-¹⁴C 標識体）1～1,000 μg/mL を添加したときの血球移行率は、それぞれ 0.0～7.4%、0.0～4.0%、0.1～5.4%及び 1.3～5.8%であった。

¹⁸⁾ SD ラットの大槽内に *E. coli* (SR200138) を接種して作製され、本薬は感染の 24 時間後に投与された。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-04)

妊娠 18 日目の雌性ラット (5 例) に本薬 (チアゾール-¹⁴C 標識体) 30 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は検討されたすべての胎児組織に認められたことから、本薬は胎盤を介して胎児に移行することが示唆された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD 5.3.2.2-01)

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝細胞に本薬 (カテコール-¹⁴C 標識体) 15 µmol/L を添加し、24 時間インキュベートして本薬の代謝物を検討した結果 (表 20)、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

表 20 *in vitro* 代謝試験において認められた本薬関連物質

動物種	検出された本薬関連物質
マウス	未変化体、M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M9、M11、M19
ラット	未変化体、M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M9、M11、M12、M14、M15、M16、M19
ウサギ	未変化体、M1、M2、M3、M4、M5、M9、M11、M19
サル	未変化体、M1、M4、M7、M8、M9、M11、M13、M19
ヒト	未変化体、M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M9、M11、M12、M19

4.3.2 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-01, 02)

雄ラットに本薬 (カテコール-¹⁴C 標識体) 30 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中の主な本薬関連物質として投与 1 時間後には未変化体 (血漿中総放射能の 37.8%) 及び構造未同定の代謝物 (血漿中総放射能の 17.0%) が、投与 4 時間後には M5 (血漿中総放射能の 17.0%) が、それぞれ検出された。また、投与 24 時間後までに尿中からは未変化体 (投与放射能の 76.7%) が主な本薬関連物質として検出されたが、糞中からは投与放射能に対して 10%を超える本薬関連物質は検出されなかった。

雌雄サルに本薬 (カテコール-¹⁴C 標識体) 30 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 及び 4 時間後において、血漿中の主な本薬関連物質として未変化体 (血漿中総放射能の 33.5~41.0%) 及び構造未同定の代謝物 (血漿中総放射能の 14.9~18.8%) が検出された。また、投与 48 時間後までの尿中からは未変化体 (投与放射能に対して雄 53.2%、雌 30.8%) 及び M1 (投与放射能に対して雄 16.2%、雌 19.8%) が検出された。なお、糞中からは、雌雄いずれにおいても投与放射能の 10%を超える本薬関連物質は検出されなかった。

以上の検討結果を踏まえ、本薬の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

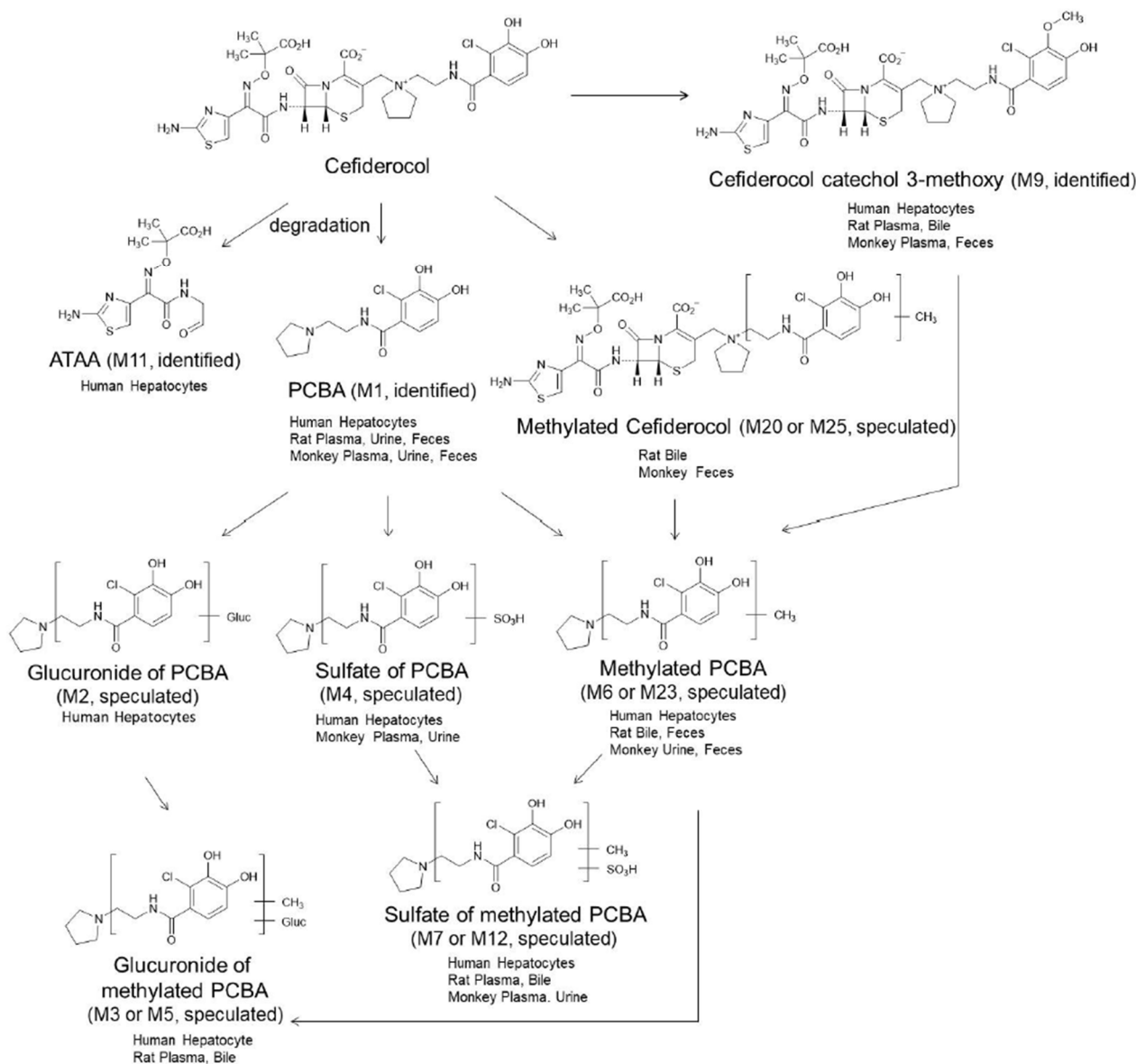


図 1 本薬の推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-01, 03)

胆管カニュレーション施行若しくは未施行のラット又はサルに本薬 (カテコール-¹⁴C 標識体) 30 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与放射能に対する放射標識体の尿、糞及び胆汁中への排泄率が検討された。

- 胆管カニュレーション施行ラット (雄 3 例) における投与放射能に対する投与 96 時間後までの尿、胆汁及び糞中の放射能の割合は、それぞれ 87.1%、8.86%及び 1.62%であった。
- 胆管カニュレーション未施行ラット (雄 3 例) における投与放射能に対する投与 168 時間後までの尿及び糞中の放射能の割合は、それぞれ 90.2%及び 7.01%であった。
- サル (雌雄各 3 例) における投与放射能に対する投与 168 時間後までの尿及び糞中の放射能の割合は、雄が 86.0%及び 6.15%、雌が 63.1%及び 9.92%であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-02)

分娩後 14～15 日目の授乳中の雌性ラットに本薬（チアゾール-¹⁴C 標識体）30 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1～48 時間後までの乳汁中/血漿中放射能濃度比は 0.54～1.71 であり、本薬の乳汁中への移行が認められた。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 5.3.2.2-02)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の基質¹⁹⁾の代謝活性に対する本薬（13.3～1,330 µmol/L（CYP2C8 のみ 133～5,320 µmol/L））の直接的阻害作用及び時間依存的阻害作用について検討した結果、検討されたすべての基質の代謝に対して、本薬は明確な直接的及び時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 5.3.2.2-03, 04)

ヒト初代肝細胞に本薬（30～3,000 µmol/L）を添加し、mRNA 発現量を指標として CYP1A2 及び 2B6 に対する誘導作用を検討した結果、CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 発現量の増加は、濃度依存的ではなく、陽性対照²⁰⁾を添加時の mRNA 発現量の増加と比較して 20%未満であったことから、本薬は CYP1A2 及び 2B6 に対する誘導作用は示さないと判断されている。

ヒト初代肝細胞に本薬（10～3,000 µmol/L）を添加し、mRNA 発現量を指標として各 CYP3A4 に対する誘導作用を検討した結果、CYP3A4 の mRNA 発現量は濃度依存的に増加し、陽性対照²⁰⁾を添加時の mRNA 発現量の増加と比較して 20%以上であったことから、CYP3A4 に対する本薬の誘導作用が示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 5.3.2.2-05～07)

Caco-2 細胞において、本薬（チアゾール-¹⁴C 標識体）50～300 µmol/L の見かけの透過係数の比（基底膜側から頂端膜側／頂端膜側から基底膜側）は 1.0～1.5 であり、明らかな排出傾向は示さなかったことから、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないと判断されている。

ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬（チアゾール-¹⁴C 標識体）100 µmol/L 及び各トランスポーターに対する阻害剤²¹⁾を添加したとき、本薬は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示された。

4.5.4 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 5.3.2.2-07, 08)

Caco-2 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞及び BSEP を発現させた膜小胞に本薬及び各トランスポーターに対する特異的基質²²⁾を添加したとき、本薬によるトランスポーター阻害作用は表 21 のとおりであった。

¹⁹⁾ CYP1A2 : Phenacetin、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : パクリタキセル、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-Mephenytoin、CYP2D6 : Bufuralol、CYP2E1 : Chlorzoxazone、CYP3A4 : テストステロン、ニフェジピン及びミダゾラム

²⁰⁾ CYP1A2 : オメプラゾール (50 µmol/L) CYP2B6 : フェノバルビタール (1000 µmol/L)、CYP3A4 : リファンピシン (20 µmol/L)

²¹⁾ OAT1 及び OAT3 : プロベネシド、OCT2 : キニジン、MATE1 : シメチジン、MATE2-K : シメチジン

²²⁾ P-gp : ジゴキシン (³H 標識体)、BCRP 及び OAT3 : Estrone sulfate (³H 標識体)、OATP1B1 及び OATP1B3 : Estradiol 17 β-D-glucuronide (³H 標識体)、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン (¹⁴C 標識体)、OAT1 : p-aminohippuric acid (³H 標識体)、BSEP : タウロコール酸 (³H 標識体)

表 21 本薬の薬物トランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L)	トランスポーター	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L)
P-gp	10～10,000	>10,000	OAT1	30～30,000	141
BCRP	10～10,000	4,700	OAT3	30～30,000	292
OATP1B1	10～10,000	4,850	MATE1	10～10,000	4,730
OATP1B3	10～10,000	2,570	MATE2-K	10～10,000	1,230
OCT1	10～10,000	1,550	BSEP	10～10,000	>10,000
OCT2	30～30,000	2,170			

4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料から、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考えるが、本薬の CYP3A に対する誘導作用、並びに OAT1、OAT3 及び MATE2-K に対する阻害作用を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性については、以下の点を踏まえ、臨床試験成績（6.2.4 参照）も踏まえて検討する必要があると考える。

- マスバランス試験（6.2.1.3 参照）において本薬はほとんど代謝を受けなかったことから、CYP 阻害薬及び誘導薬との併用時に本薬が薬物動態学的相互作用を受ける可能性は低いと申請者は考察しているが、CYP3A4 についてはヒト初代培養肝細胞を用いた検討において本薬添加時に 2 倍を超える mRNA 発現量及び酵素活性の増加が認められたこと（4.5.2 参照）から、本薬の CYP3A 誘導作用により併用薬が薬物動態学的相互作用を受ける可能性を否定できないこと。
- 「『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』について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）に基づき、本剤 2 g を 8 時間間隔で 3 時間定速静脈内投与したときの定常状態における非結合型セフィデロコルの C_{max}（48.7 μg/mL（64.7 μmol/L））及び各トランスポーターの IC₅₀（表 21）から算出した値²³⁾とカットオフ値²⁴⁾を比較した結果、OAT1、OAT3 及び MATE2-K ではカットオフ値を超えたことから、臨床用法・用量において本薬の OAT1、OAT3 及び MATE2-K 阻害作用により併用薬が薬物相互作用を受ける可能性を否定できないこと。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、光毒性試験、溶血性試験、不純物の安全性に関する試験、尿試験紙検査への影響に関する試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬としてセフィデロコルナトリウム塩が用いられ、本薬の投与量及び濃度は本薬フリー体としての量で示し、溶媒は生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験が実施され、概略の致死量は 2,000 mg/kg と判断された。主な急性症状として、痙攣及び呼吸異常が認められた（表 22）。カニクイザルでは、2 週間反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-05）において急性症状が評価され、嘔吐及び軟便が認められた（表 23）。

²³⁾ $1 + (\text{非結合型セフィデロコルの } C_{\text{max}} / \text{IC}_{50})$

²⁴⁾ OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 : 1.1、MATE1 及び MATE2-K : 1.02

表 22 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	静脈内	0、2,000 ^{a)} 、 2,000 ^{b)}	1回/日投与 2,000 ^{a)} : 死亡 5/8 例、痙攣、呼吸異常、赤褐色着色尿 2回/日投与 2,000 ^{b)} : 赤褐色着色尿	2,000	参考 4.2.3.1-01

a) 1 回投与、b) 1,000 mg/kg を 6 時間間隔で 2 回投与

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 1 及び 3 カ月間、カニクイザルを用いた 2 週間、1 及び 3 カ月の反復投与毒性試験が実施された（表 23）。本薬反復投与時の主な毒性又は異常値／所見として、ラット及びカニクイザルで腎近位尿管ヒアリン小滴、尿検査パラメータの変動及び赤血球パラメータ低値、ラットで間代性痙攣及び脾臓重量増加を伴う胚中心発達、カニクイザルで嘔吐、QTc 間隔延長及び血小板数減少が認められた。ラット及びカニクイザルとも投与部位に局所刺激性に関連した異常所見及び異常値が認められた。

なお、反復投与時のラット及びカニクイザルにおける淡赤色着色尿及び尿中粒状物質は尿中でのセフィデロコル析出に起因する変化、ラットにおける盲腸拡張及び粘膜上皮肥厚はげっ歯類への抗菌薬投与に伴う消化管細菌叢の変化に関連した変化（Chemotherapy 1988; 36: 233-49、Chemotherapy 1992; 40: 192-206 他）、ラットにおける血中 AST 高値、摂餌量及び血中アミラーゼ低値、カニクイザルにおける血中 AST・LD・トリグリセリド・CK の高値、並びにラットに無毒性量投与時の好中球・リンパ球系パラメータ変動及び血中グロブリン低値は試験施設の背景値範囲内、又は関連する異常所見が認められないことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。

ラット又はカニクイザルを用いた 3 カ月間の反復投与毒性試験における無毒性量はラットで 750 mg/kg/日、サルで 100 mg/kg/日と判断された。このときのラット血漿中セフィデロコル曝露量（AUC_{total}、雄：998 µg・h/mL、雌：946 µg・h/mL）は、ヒトにおける本剤投与時の血漿中セフィデロコル曝露量²⁵⁾（「以下、臨床曝露量」、AUC：1,494 µg・h/mL）と比較して、雄で約 0.7 倍、雌で約 0.6 倍、サル血漿中セフィデロコル曝露量（AUC_{total}、雄：503 µg・h/mL、雌：496 µg・h/mL）は、臨床曝露量と比較して雌雄とも約 0.3 倍であった。

表 23 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	1 カ月間 (1 回/日) + 回復 1 カ月間	0、300、 1,000、1,500	≥300: 淡赤色着色尿、摂餌量低値、尿中粒状物質、盲腸拡張、盲腸粘膜上皮肥大、脾臓胚中心発達、腎臓近位尿管ヒアリン小滴（雌雄）、好中球数・比率低値、リンパ球比率高値（雄）、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球高値 ^{a)} （雌） ≥1,000: 投与部位尾部黒色化・外傷・痲痺・欠損、尿中ナトリウム低値、血中グロブリン低値、投与部位尾部慢性炎症（雌雄）、好中球数・比率低値、リンパ球比率高値、血中総タンパク低値 ^{b)} （雌） 1,500: 脾臓重量高値（雌雄）、尿中クロール低値（雄）、血中 A/G 比高値（雌） 1,000: 血中総タンパク低値 ^{b)} （雄） 回復期間終了時 ^{c)} 1,500: 血中グロブリン低値 ^{b)} （雌雄）	1,500	4.2.3.2-02

²⁵⁾ 患者に本剤 2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注した時の 1 日あたりの AUC 推定値の幾何平均値（5.3.5.1-01: CREDIBLE-CR 試験及び 5.3.5.1-03: APEKS-NP 試験）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	静脈内	3 カ月間 (1 回/日) +回復 1 カ 月間	0、300、 1,000、1,500	【死亡例】 1,000：1/10例（雌）、間代性痙攣、横臥位 1,500：1/10例（雄）、3/10例（雌）、間代性痙攣、横臥位 【生存例】 ≥300：淡赤色着色尿、尿中粒状物質、腎臓重量高値、盲腸拡張・粘膜上皮肥厚、脾臓胚中心発達、腎臓近位尿細管ヒアリン小滴（雌雄）、血中総タンパク・グロブリン低値^{b)}、副腎重量高値（雄）、尿中ナトリウム低値^{d)}（雌） ≥1,000：投与部位尾部黒色化・外傷・痙攣・欠損・傷痕・赤色斑・慢性炎症・壊死、ヘモグロビン^{e)}・ヘマトクリット低値^{e)}・網状赤血球数・比率高値、脾臓重量高値、脾臓髄外造血充進（雌雄）、間代性痙攣、体重低値、尿中カリウム低値^{b)}、血中アミラーゼ低値（雄）、尿量低値^{d)}、尿比重高値^{d)}、尿中カリウム^{d)}・クロール低値^{d)}、血中総タンパク・グロブリン低値^{b)}（雌） 1,500：赤血球数低値（雌雄）、尿中クロール低値^{b)}、好中球数^{b)}・フィブリノーゲン^{b)}高値、血中 AST 高値、血中 A/G 比低値^{b)}（雄）、血中アルブミン低値^{b)}（雌） 回復性あり	300	4.2.3.2-03
雌雄 ラット (SD)	静脈内	3 カ月間 (1 回/日)	0、500、750	痙攣に関連する所見なし	750 (痙攣に対する)	4.2.3.2-04
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	2 週間	0、100、300、 1,000	≥100：淡赤色着色尿、腎臓近位尿細管ヒアリン小滴（雌雄）、腎臓重量高値（雄） 1,000：嘔吐、QTc 間隔延長、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン低値、投与部位静脈血栓（雌雄）、血中 AST 高値（雄）、尿潜血、血中トリグリセリド高値（雌）	300	4.2.3.2-05
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	1 カ月間 (1 回/日) +回復 1 カ 月間	0、100、300、 600、1,000	≥100：淡赤色着色尿、腎臓近位尿細管ヒアリン小滴（雌雄） ≥600：軟便（雌雄）、尿中タンパク高値（雄）、嘔吐、QTc 間隔延長（雌） 1,000：嘔吐、下痢（雄）、尿中タンパク高値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数低値、網状赤血球比率高値、腎臓重量高値（雌） 600：QTc 間隔延長（雄） 回復性：あり	300	4.2.3.2-06
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	3 カ月間 (1 回/日) +回復 1 カ 月間	0、100、300、 1,000	【途中屠殺例】 1,000：1/4 例（雌）、投与部位尾部壊死・擦過傷・血栓・血管内膜肥厚・慢性炎症・肥厚、好中球数・比率高値^{b)}、フィブリノーゲン高値^{b)}、活性型トロンボプラスチン時間延長^{b)}、血中 AST・LD 高値、肝臓・腎臓重量高値、腎臓近位尿細管ヒアリン小滴、肝臓クッパー細胞肥大^{b)}、肺血栓^{b)}、腸間膜・顎下リンパ節洞組織球増加^{b)} 【生存例】 ≥100：淡赤色着色尿、腎臓近位尿細管ヒアリン小滴（雌雄） ≥300：赤血球数・ヘマトクリット低値、網状赤血球数・比率高値、肝臓・腎臓重量高値（雌雄）、血中トリグリセリド高値、投与部位尾部皮下組織肥厚・慢性炎症・血栓・血管内膜肥厚、（雄）、ヘモグロビン低値、血中 CK 高値、骨髓過形成（雌） 1,000：嘔吐、尿中ナトリウム・クロール高値、QTc 間隔延長、ヘモグロビン低値、血中 AST 高値（雌雄）、尿中タンパク高値^{b)}、尿中カリウム低値^{b)}、尿中粒状物質、心臓・皮膚脂肪細胞萎縮^{b)}、腸間膜リンパ節・胸腺萎縮^{b)}、肝臓肝細胞明瞭化^{b)}・クッパー細胞肥大^{b)}、副腎束状帯脂肪滴減少^{b)}・肥大^{b)}、大腿骨骨髓脂肪組織萎縮^{b)}（雄）、血中トリグリセリド高値、投与部位尾部血栓・血管内膜肥厚、肺血栓^{b)}（雌） 回復性：あり	100	4.2.3.2-07

a) 高値傾向含む、b) 局所刺激性に関連する二次的又は一般状態悪化に伴う変化、c) 回復性を示した所見／値を除く、d) 投与 45 又は 49 日目、e) 低値傾向含む、f) 投与 85 又は 87 日目、g) 投与 40 日

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ L5178Y/*tk*⁺細胞を用いた MLA 試験、チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた HPRT 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球由来 TK6 細胞を用いた染色体異常試験、並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイが実施された（表 24）。MLA 及び染色体異常試験で陽性となったが、MLA の陽性は細胞毒性に関連した染色体異常誘発性に起因し（Environ Mol Mutagen. 2000; 35: 191-201、Mutat Res. 1991; 257: 147-204）、染色体異常試験の陽性に関してもラットを用いた小核試験で陰性であったことから、本薬の遺伝毒性の懸念は無いと判断されている。

表 24 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames	ネズミチフス菌：TA98、 TA100 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9－/＋	0 ^{a)} 、0.153、0.305、0.610、1.22、2.44、4.88、 9.77、19.5 µg/plate	陰性	4.2.3.3-01
		ネズミチフス菌： TA1535、TA1537	S9－/＋	0 ^{a)} 、0.153、0.305、0.610、1.22、2.44、4.88 µg/plate	陰性	
	MLA 遺伝 子突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y/ <i>tk</i> ⁺ 細胞	S9－ (3 時間)	0、156、313、625、2,500、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3-03
			S9＋ (3 時間)	0、78.1、156、313、625、1250、2,500、5,000 µg/mL	陽性	
			S9－ (24 時間)	0 ^{a)} 、100、200、300、400 µg/mL	陽性	
	HPRT 遺伝 子突然変異	チャイニーズハムスター 肺由来 V79 細胞	S9－/＋ (4 時間)	0、63、125、250、500 µg/mL	陰性	4.2.3.3-04
	染色体異常	ヒトリンパ球由来 TK6 細胞	S9－/＋ (4 時間)	0、1,800、3,000、5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3-02
			S9－ (24 時間)	0、84、140、233、389 µg/mL	構造異 常陽性	
in vivo	ラット 小核試験	雄ラット (SD) 骨髓細胞		0、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (静脈内、1 日 2 回)	陰性	4.2.3.3-05
	ラット コメット アッセイ	雄ラット (SD) 肝臓		0、500、1,000、1,500 mg/kg/日 (静脈内、1 日 2 回)	陰性	4.2.3.3-06

a) 溶媒：DMSO

5.4 がん原性試験

本薬の臨床投与期間は 6 カ月を超えないこと及び遺伝毒性の懸念がないこと（5.3 参照）から、がん原性試験は実施されなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（FEED 試験）、ラット及びマウスを用いた胚・胎児発生に関する試験（EFD 試験）、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（PPND 試験）が実施された（表 25）。

本薬投与により生殖発生毒性は認められなかった。マウス EFD 試験では本薬投与群で生存胎児数の減少が認められたが、投与前の黄体数・着床数減少に起因し、本薬投与との関連性は低いと判断された。また、ラットを用いた FEED 試験の 100 mg/kg 以上の投与群、EFD 及び PPND 試験の 100 及び 300 mg/kg 投与群で一過性の摂餌量減少が認められたが、体重推移に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

ラット及びマウス胚・胎児に対する無毒性量は、ラットで 1,000 mg/kg/日、マウスで 2,000 mg/kg/日と

判断され、このときの血漿中セフィデロコル曝露量（AUC_{0-24h}、ラット：1,600 µg・h/mL、マウス：2,320 µg・h/mL）は、臨床曝露量と比較してラットで約 1.1 倍及びマウスで約 1.6 倍であった。

表 25 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
FEED	雌雄 ラット (SD)	静 脈 内	雄： 交配 4 週前～ 剖検前日 雌： 交配 2 週前～ 妊娠 7 日目 (1 回/日)	0、100、 300、1,000	親動物： ≥100：摂餌量低値 ^{a)} （雌雄） ≥300：淡赤色着色尿（雌雄）、体重・体 重増加量低値、盲腸拡張（雄） 1,000：投与部位尾部痲痺・尾部外傷・黒 色化・欠損（雌雄）、性周期延長 ^{b)} （雌） 受胎能：なし 初期胚発生：なし	親動物 （一般毒性・生殖 能）：1,000 初期胚発生：1,000	4.2.3.5-01
EFD	雌ラット (SD)	静 脈 内	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 20 日	0、100、 300、1,000	母動物： ≥100：淡赤色着色尿、摂餌量低値 ≥300：盲腸拡張 1,000：投与部位尾部外傷・黒色化・欠損、 体重・体重増加量低値 胚・胎児発生： 1,000：体重増加量・摂餌量低値	母動物 （一般毒性）：300 （生殖能）：1,000 胎児 （一般毒性）：300 （胚・胎児発生）： 1,000	4.2.3.5-02
	雌マウス (CD-1)	皮 下	妊娠 6～15 日 (2 回/日) 帝王切開： 妊娠 18 日	0、500、 1,000、2,000	母動物： ≥500：盲腸拡張 ≥1,000：投与部位背部皮膚出血、赤色着 色尿、平均黄体数・平均着床数低値、 2,000：投与部位背部皮膚痲痺 胚・胎児発生： ≥1,000：平均生存胎児数低値	母動物 （一般毒性）：500 （生殖能）：2,000 胚・胎児発生： 2,000	4.2.3.5-03
PPND	雌ラット (SD)	静 脈 内	妊娠 6 日 ～哺育 20 日 (1 回/日)	0、100、 300、1,000	母動物： ≥100：淡赤色着色尿、摂餌量低値 1,000：投与部位尾部痲痺・黒色化・欠損、 体重・体重増加量低値、盲腸拡張、平均 妊娠期間延長 ^{c)} F ₁ 出生児：なし F ₂ 胚・胎児発生：なし	母動物 （一般毒性）：300 （生殖能）：1,000 F ₁ 出生児発育： 1,000	4.2.3.5-04

a) 低値傾向を含む、b) 正常な性周期を示したことから毒性学的意義は低いと判断され、c) 試験施設の背景値範囲内であることから毒性学的意義は低いと判断された。

5.6 幼若動物を用いた試験

本薬の幼若ラットを用いた皮下又は静脈内経路による反復投与毒性試験が実施された（表 26）。

本薬を生後 7 日から 3 週間皮下反復投与²⁶⁾したとき、幼若動物特有な異常所見として腎臓尿管変性・過形成及び投与部位の局所刺激性と関連する変化が認められた。尿管の異常所見は自然発生病変に対する増悪と考えられたが、腎障害に関連した検査値異常は認められないことから毒性学的意義は低いと判断されている。全身毒性に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断され、無毒性量における血漿中セフィデロコル曝露量 [AUC_{0-6h} (生後 27 日目)] は、839 µg・h/mL (雄) 及び 828 µg・h/mL (雌) であった。

本薬を生後 28 日から 3 週間静脈内反復投与したとき、幼若動物特有な異常所見として鼻点口周囲の付着物発生頻度増加が認められたが、当該所見は一過性かつ対照群でも同様な変化が認められていることから毒性学的意義は低いと判断されている。成熟動物と同様の異常所見として腎臓近位尿管にヒアリン小滴が認められたが、成熟動物と比較して増悪は示さず、また腎臓重量高値が認められているが、腎臓の発達への影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。全身毒性に対する無毒性量は 600 mg/kg/日と判断され、無毒性量における血漿中セフィデロコル曝露量 [AUC_{0-6h} (生後 48 日目)] は、904 µg・h/mL (雄) 及び 760 µg・h/mL (雌) であった。

²⁶⁾ 生後 2 日目までの幼若ラットにおいて、反復静脈内投与が技術的に困難であるため、代替投与経路として皮下投与が選択された。

表 26 幼若動物を用いた試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下	生後 7～27 日 (1 回/日)	0、100、 300、1,000	≥100：腎臓重量高値 ^{a)} 、投与部位皮膚出血・慢性炎症（雌雄）、 腎臓近位尿細管過形成、投与部位皮膚空洞化 ^{b)} （雄）、腎臓 近位尿細管変性（雌） ≥300：腎臓近位尿細管変性（雄）、投与部位皮膚赤色変性、 投与部位皮膚空洞化（雌） 1,000：振戦 ^{c)} 、横臥位又は背臥位 ^{c)} 、異常発声 ^{c)} 、一部閉眼 ^{c)} （雌雄）、呼吸数減少 ^{c)} 、投与部位皮膚赤色変性（雄） 回復期間 なし	1,000	4.2.3.5-05
	静脈 内	生後 28～48 日 (1 回/日)	0、100、 300、600	≥100：腎臓重量高値 ^{a)} （雄）、鼻点口周囲赤色又は透明付着 物発生頻度増加（雌） ≥300：鼻点口周囲赤色又は透明付着物発生頻度増加（雄） 600：腎臓近位尿細管ヒアリン小滴（雄） 回復期間 なし	600	

a) 高値傾向含む、b) 300 mg/kg/日群除く、c) 局所刺激性又は痛みに関連した二次的变化

5.7 局所刺激性試験

静脈内投与による反復投与毒性試験において局所刺激性が評価された。ラット及びサルのいずれでも投与部位に局所刺激性を示唆する所見が認められた。サルを用いた 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験においては、臨床使用最大濃度（セフィデロコルとして 20 mg/mL）以下の 15 mg/mL（300 mg/kg）以上の濃度で局所刺激性が認められた。臨床試験では投与部位に重篤な有害事象は認められていないこと（表 45、表 51 及び表 56）から、非臨床試験で認められた局所刺激性は忍容可能と申請者は考えている。

5.8 その他の試験

5.8.1 抗原性試験

モルモットを用いた本薬の抗原性試験が実施され（表 27）、本薬と FA によって免疫機能を増強させた場合に ASA 反応及び PCA 反応が認められた。臨床試験では本薬投与に起因したアレルギー反応を示唆する所見は認められていないものの、本薬によるアレルギー反応について添付文書にて注意喚起を行うと申請者は説明している。

表 27 抗原性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌モルモット (Hartley)	【免疫動物】 本薬 10 mg を 3 週間皮下投与（5 回/週、3 週間）、又は本薬 1 mg と FA のエマル ジョンを 3 週間皮下投与（1 回/週）。 BGG と本薬 1 mg との結合体（本薬-BGG）と FA を併用下で 3 週間皮下投与（2 回 /週）。 【ASA 反応】 本薬 10 mg 又は本薬 4 mg と GSA の結合体（本薬-GSA）を静脈内投与して誘発。 【PCA 反応】 無処置動物に免疫動物から採取した血清を皮内投与後、本薬 10 mg 又は本薬 1 mg と GSA の結合体（本薬-GSA）を静脈内投与して誘発。	【ASA 反応】 本薬と FA で感作し、 本薬又は本薬-GSA で誘発：陽性 【PCA 反応】 本薬と FA で感作し、 本薬で誘発：陽性	4.2.3.7-01

5.8.2 光毒性試験

有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施され（表 28）、本薬の光毒性の懸念は低いと判断された。

表 28 光毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌有色ラット (Long-Evans)	0 ^{a)} 、600、1,000 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復静脈内投与後、紫外線を照射 (15 J/cm ² 、照射時間：1 時間 54 分) し、皮膚に対する影響を評価。	陰性	4.2.3.7-02

a) 生理食塩液

5.8.3 溶血性試験

ラット、サル、ウサギ及びヒトの血液を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施され (表 29)、ラット血液を用いた評価では、ラット 3 カ月間反復静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.2-03) における無毒性量投与時の最高血中曝露濃度 (C₀: 約 1.5 mg/mL [雌]) より高濃度 (50 mg/mL) において溶血性が認められた。その他の種の血液では溶血性は認められなかった。

表 29 溶血性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ラット、サル、ウサギ及びヒト血液	ラット、サル、ウサギ及びヒトから採取した血液 300 µL と生理食塩液に溶解した本薬 300 µL を 37°C にて 10 分間インキュベーションして溶血率を算出 【最終濃度】 ラット及びサル：0 ^{a)} 、15、25 及び 50 mg/mL ウサギ：0 ^{a)} 、6、30 及び 50 mg/mL ヒト：0 ^{a)} 、10、20、40 及び 50 mg/mL	ラット 50 mg/mL：溶血性有 (溶血率：4%)	4.2.3.7-33 4.2.3.7-34 4.2.3.7-35

a) 生理食塩液

5.8.4 不純物の安全性評価

原薬及び製剤に存在する又はその製造工程中や保管中に発生する可能性がある不純物 [不純物1*、不純物2*、不純物3*、不純物4*、出発物質B*、中間体B*、中間体A*、不純物5*、不純物6*、不純物7*、不純物8*、不純物9*、不純物10*、不純物11*、不純物12*、不純物13*、不純物14*、不純物15*、不純物16*、不純物17*、出発物質C*、出発物質D*、不純物18*、出発物質A*、不純物19*、不純物20*、不純物21*及び不純物22*、表 73 参照] について Ames 試験が実施された (CTD 4.2.3.7-05～32)。その結果、出発物質A*、不純物19*、不純物20*、不純物21*及び不純物22* は変異原性を有すると判断された。個々の変異原性不純物及びそれらの総量については、ICH-M7 (R1) ²⁷⁾に基づき、投与期間が 1 カ月以下の場合の許容摂取量 120 µg/day 以下で管理されている。

5.8.5 尿試験紙検査に及ぼす影響

ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-01) の本薬投与群で認められた淡赤色着色尿における潜血反応について、本薬の尿試験紙検査に及ぼす影響が検討された (参考 CTD 4.2.3.7-04)。本薬を生理食塩液に溶解 (0.05～100 mg/mL) し、種々の pH に調整後、尿試験紙で検査した結果、本薬 5 mg/mL 以上の水溶液で、タンパク、ケトン体、ウロビリノーゲン又は潜血の陽性反応が示され、またタンパクと潜血の陽性反応は、溶液の pH がアルカリ側で顕著となる傾向が認められた。

以上の結果から、ラットへの反復投与で認められた尿潜血反応は、尿中に排泄されたセフィデロコルによる偽陽性の可能性があるとして申請者は考えている。

²⁷⁾ 「「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について」 (平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号)

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 中枢神経系への影響について

機構は、本薬のラットへの反復投与により痙攣が認められ、毒性試験からその発生機序は明確にならなかったが、痙攣が認められない最高用量（750 mg/kg/日）での静脈内投与直後の最大曝露血漿中セフィデロコル濃度（1,610 [雄]、1,500 [雌] $\mu\text{g/mL}$ ）²⁸⁾と臨床曝露濃度（101 $\mu\text{g/mL}$ ）¹⁶⁾との間に一定の安全域があること、国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁸⁾では対照薬と比較して痙攣及び中枢神経系有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったこと（表 67 及び表 65）から、安全性上の懸念は低いと考える。また、その他の中枢神経系への影響が疑われる所見として、サルへの反復投与試験において嘔吐が認められたものの、国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では対照薬と比較して悪心及び嘔吐の発現割合が増加する傾向は認められなかったこと（表 65）から、安全性上の懸念は低いと考える。

5.R.2 腎臓尿細管への影響について

機構は、成熟ラット及びサルへの本薬の反復投与により臨床曝露量²⁵⁾未満から腎臓尿細管のヒアリン小滴及び尿検査値異常が認められたこと（表 23）、幼若ラットへの反復投与においても低用量から当該所見が認められたこと（表 26）について、他のセファロスポリン系抗菌薬と同様に、被験物質の排泄過程での尿細管細胞中のリソソームへの蓄積（Acta Path Jap 1978; 28: 867-89）が関与する可能性は高いと考える。正常な腎機能を有する動物への投与では腎機能への影響を示唆する所見は認められていないが、臨床曝露量未満で腎臓尿細管への本薬の蓄積性が示唆されたこと踏まえ、腎機能障害患者への投与については臨床試験成績等を踏まえて慎重な検討が必要と考える。成人の腎機能障害患者での本剤の安全性については、7.R.6 項で議論する。

5.R.3 赤血球系パラメータへの影響について

機構は、発生原因は不明であり、反復投与毒性試験で貧血や骨髓低形成等の重篤な毒性所見は認められていないものの、ラット及びサルへの本薬の反復投与により臨床曝露量²⁵⁾未満から赤血球系パラメータの低値が認められており（表 23）、当該事象に関連した貧血に対するヒトへの安全性については、7.R.3.5 項で議論する。

5.R.4 脾臓胚中心への影響について

機構は、本薬をラットへ反復投与した場合に、臨床曝露量²⁵⁾未満から脾臓胚中心でリンパ球系細胞の胚中心発達が認められたことについて、発生原因は不明であり、抗原性試験では本薬の免疫原性が認められたことから、脾臓における本薬の抗原性に起因する免疫応答の関与が疑われるものの、国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁸⁾において、本薬の免疫原性を示唆する臨床検査値の異常及び所見は認められていないことから、安全性上の懸念は低いと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発において、主に 2 種類の凍結乾燥製剤²⁹⁾（1 バイアルに本薬をセフィデロコルとして

²⁸⁾ ラットを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-04）

²⁹⁾ 各製剤が使用された主な臨床試験は次のとおり。500 mg 含有製剤：国内第Ⅰ相試験（R2111、R2112 試験）、海外第Ⅰ相試験（R2113 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（APEKS-cUTI 試験）。1 g 含有製剤：海外第Ⅰ相試験（R2115、R2116、R2117 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験）。

500 mg 又は 1 g 含有する製剤) が使用され、1 g 含有製剤が市販予定製剤とされた。500 mg 含有製剤には [] が安定剤として配合されていたが、1 g 含有製剤と [] や [] 等の特性に差異はなく、両製剤の PK は類似していると申請者は説明している。国際共同第Ⅲ相試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) では 1 g 含有製剤が用いられた。

ヒト生体試料中のセフィデロコル濃度は LC-MS/MS 法 (定量下限: 血漿 0.1 µg/mL、尿 1 µg/mL、気管支肺胞洗浄液 0.005 µg/mL、血漿の限外ろ過液及び血液透析液 0.05 µg/mL)、放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

6.2 臨床薬理試験

健康成人を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験、QT/QTc 評価試験、感染症患者を対象とした PK 試験及び PPK 解析、腎機能障害被験者を対象とした PK 試験の結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 4.2.2、4.3.2 及び 4.5 項に記載する。

なお、本薬の投与量及び濃度は本薬フリー体として示し、特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均値又は幾何平均値 (%幾何変動係数) で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-01 : R2111 試験<2012 年 3 月~11 月>)

日本人及び白人健康成人 (PK 評価例数: 54 例³⁰⁾) を対象に、本薬 (0.1、0.25、0.5、1 若しくは 2 g) を単回投与又は本薬 (1 若しくは 2 g/回) を 8 時間ごとに 10 日間反復投与 (いずれも 1 時間かけて点滴静脈内投与) したとき、血漿中セフィデロコルの PK パラメータは表 30 及び表 31 のとおりであった。 C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加が認められ、反復投与時には投与 1 日以内に定常状態に達することが示唆された。

表 30 本薬を単回点滴静脈内投与したときの血漿中セフィデロコルの PK パラメータ

投与量 (g)	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Feu _{0-48 h} (%)
0.1	6 ^{a)}	7.76 (7.8)	17.49 (8.5)	2.00 (4.4)	5.72 (8.5)	68.4 (3.2)
0.25	6 ^{a)}	18.9 (4.9)	41.94 (6.3)	1.98 (5.5)	5.96 (6.3)	64.0 (5.4)
0.5	6 ^{a)}	46.6 (10.7)	108.6 (22.7)	2.12 (15.5)	4.60 (22.7)	65.8 (16.2)
1	6 ^{a)}	76.4 (4.6)	168.1 (7.0)	2.26 (5.8)	5.95 (7.0)	68.3 (6.0)
2	6 ^{a)}	156 (7.9)	389.7 (9.0)	2.74 (10.2)	5.13 (9.0)	61.5 (10.6)

a) 6 例全例が日本人

表 31 本薬を反復点滴静脈内投与したときの血漿中セフィデロコルの PK パラメータ

1 回投与量 (g)	例数	測定日	C_{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Feu ^{a)} (%)
1	8 ^{b)}	1 日目	68.1 (16.2)	160.9 (10.5)	2.25 (8.8)	63.8 (12.3)
		10 日目	72.2 (11.5) ^{d)}	168.6 (11.0) ^{d)}	2.19 (4.3) ^{d)}	64.7 (12.8) ^{e)}
2	8 ^{c)}	1 日目	141 (22.7)	314.8 (14.9)	2.40 (13.2)	67.7 (4.7)
		10 日目	153 (12.9)	366.5 (14.0)	2.72 (21.6)	71.4 (5.3)

a) 投与 1 日目は Feu_{0-24 h}、投与 10 日目は Feu_{0-8 h}

b) 日本人 7 例、白人 1 例、c) 日本人 6 例、白人 2 例、d) 7 例、e) 6 例

6.2.1.2 肺内 PK 試験 (CTD 5.3.3.1-02 : R2112 試験<2013 年 4 月~6 月>)

日本人健康成人 (PK 評価例数: 20 例) を対象に、本薬 2 g を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したとき、ELF 及び AM 中への本薬の移行性を検討した。投与 1、2 及び 6 時間後の ELF 中セフィデロコル濃度 (各時点 5 例) はそれぞれ 13.8 (26.9)、6.69 (23.1) 及び 1.38 (11.8) µg/mL、AM 中セフィデロコ

³⁰⁾ ヨウ素による交叉汚染が発生した治験薬が反復投与コホート (1,000 mg) にて使用されたことが判明したため、ヨウ素による汚染のない治験薬ロットを用いて本薬 1,000 mg/回の反復投与が追加実施された。表 31 には追加実施分のデータのみを記載する。

ル濃度（各時点 4～5 例）はそれぞれ 0.713（65.7）、0.940（36.4）及び 1.23（19.2） $\mu\text{g/mL}$ であった。血漿中セフィデロコルの $\text{AUC}_{0-6\text{ h}}$ に対する ELF 及び AM 中セフィデロコルの $\text{AUC}_{0-6\text{ h}}$ の比は、それぞれ 0.101 及び 0.0177 であった。

6.2.1.3 マスバランス試験（CTD 5.3.3.1-03：R2114 試験＜2015 年 11 月＞）

外国人健康被験者（PK 評価例数：6 例）を対象に、本薬（カテコール- ^{14}C 標識体）1 g を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したとき、投与 16 時間後までの血漿中総放射能に対するセフィデロコルの割合は 92.27%であり、本薬は血漿中において主に未変化体として存在することが示唆された。また、投与 48 時間後までに投与放射能の 98.47%が尿中、1.57%が糞中へ排泄され、投与した放射能は主に未変化体として尿中に排泄された（投与放射能の 90.57%）。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 肺炎患者を対象とした肺内 PK 試験（CTD 5.3.3.2-01：R2117 試験＜2019 年 2 月～10 月＞）

標準治療抗菌薬を服薬中で、機械的換気を要する細菌性肺炎又はその疑いのある外国人入院患者（PK 評価例数：7 例）を対象に、表 32 に従って本薬を反復点滴静脈内投与したとき、投与終了時点及び終了 2 時間後の ELF 中セフィデロコル濃度はそれぞれ 7.63 及び 10.4 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中セフィデロコル濃度に対する比はそれぞれ 0.0893 及び 0.231 であった。

表 32 R2117 試験における本薬の用法・用量

Ccr ^{a)} (mL/min)	用法・用量
120 以上	本薬 2 g を 6 時間毎、3 時間かけて点滴静注
90 以上 120 未満	本薬 2 g を 8 時間毎、3 時間かけて点滴静注
60 以上 90 未満	本薬 2 g を 8 時間毎、3 時間かけて点滴静注
30 以上 60 未満	本薬 1.5 g を 8 時間毎、3 時間かけて点滴静注
15 以上 30 未満	本薬 1 g を 8 時間毎、3 時間かけて点滴静注

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 腎機能の影響（CTD 5.3.3.3-01：R2113 試験＜2014 年 2 月～8 月＞）

外国人の腎機能障害 [eGFR³¹⁾ (mL/min/1.73 m²) が 60 以上 90 未満：軽度障害、30 以上 60 未満：中等度障害、30 未満：重度障害] を有する被験者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者及び腎機能正常 (Ccr³²⁾ : 90 mL/min 以上) 被験者 (PK 評価例数：37 例) を対象に、本薬 1 g を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与（末期腎不全被験者には、血液透析終了から約 1 時間後に本薬を投与）したとき、血漿中セフィデロコル濃度の PK パラメータは表 33 のとおりであり、腎機能低下に伴って AUC の上昇傾向が認められた。なお、本薬の血液透析による除去率は 62.3%であった³³⁾。

³¹⁾ Modification of Diet in Renal Disease 式により算出

³²⁾ Cockcroft-Gault 式を用いて算出

³³⁾ 末期腎不全被験者に対して、初回投与から 72 時間以上間隔を開け、次回血液透析の 2 時間前に本剤の再投与を行い、血液透析前後の薬物動態を評価した。

表 33 本薬単回点滴静脈内投与時の血漿中セフィデロコルの PK パラメータ (腎機能別)

腎機能の程度	例数	C _{max} (μg/mL)		AUC _{inf} (μg·h/mL)	
		幾何平均値	腎機能正常被験者との比 [90%信頼区間]	幾何平均値	腎機能正常被験者との比 [90%信頼区間]
腎機能正常被験者 ^{a)}	8	81.04		213.37	
軽度腎機能障害被験者	8	73.37	0.905 [0.729, 1.124]	218.74	1.025 [0.817, 1.287]
中等度腎機能障害被験者	7	77.99	0.962 [0.769, 1.204]	312.34	1.464 [1.157, 1.852]
重度腎機能障害被験者	6	80.12	0.989 [0.783, 1.249]	543.21	2.546 [1.992, 3.254]
末期腎不全被験者 (血液透析後投与)	8	93.01	1.148 [0.925, 1.425]	880.70	4.128 [3.289, 5.181]

a) 中等度腎機能障害被験者と年齢、性別及び BMI を一致させた腎機能正常被験者

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討³⁴⁾

In vitro 薬物相互作用試験の結果 (4.5 項) を踏まえ、本薬とフロセミド (OAT1 及び OAT3 基質)、メトホルミン (OCT2 及び MATE2-K 基質)、ロスバスタチン (OATP1B3 基質) 又はミダゾラム (CYP3A 基質) を併用したときの薬物動態学的相互作用について検討した結果 (表 34)、臨床的に意味のある影響は認められなかった。以上を踏まえ、本薬が OAT1、OAT3、OCT2、MATE2-K、OATP1B3 及び CYP3A 基質薬に対して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断されている。

表 34 併用薬の PK パラメータに対する本薬の影響

本薬の用法・用量 (いずれも点滴静脈内投与)	併用薬の用法・用量 (いずれも単回経口投与)	例数	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
			C _{max}	AUC _{inf}
2 g/回、8 時間毎、3 回投与	フロセミド 20 mg	12 ^{a)} /12 ^{b)}	1.00 [0.71, 1.42]	0.92 [0.73, 1.16]
2 g/回、8 時間毎、6 回投与	メトホルミン 1 g	12/13	1.09 [0.92, 1.28]	1.03 [0.93, 1.15]
2 g/回、8 時間毎、9 回投与	ロスバスタチン 10 mg	12/12 ^{b)}	1.28 [1.12, 1.46]	1.21 [1.08, 1.35]
2 g/回、8 時間毎、45 回投与	ミダゾラム 5 mg	12/14	1.09 [0.97, 1.21]	1.12 [0.99, 1.28]

本薬併用時/非併用時の例数及び比

a) AUC_{inf} は 11 例、b) AUC_{inf} は 10 例

6.2.5 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1-01 : R2116 試験<2016 年 6 月~10 月>)

外国人健康成人 (QT/QTc 評価例数 48 例) を対象に、プラセボ、本薬 2 g 若しくは 4 g を 3 時間かけて点滴静脈内投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。本薬 2 g 又は 4 g 投与時の QTcF 間隔は、投与開始 1~24 時間の各評価時点のいずれにおいても 480 ms を超えなかった。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) のプラセボ投与時との差 (ΔΔQTcF) [90%信頼区間] はいずれも投与開始 10 時間後に最大値 (それぞれ 4.8 [2.4, 7.2] ms 及び 4.0 [1.6, 6.4] ms) となったが、90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 投与後の ΔΔQTcF [90%信頼区間] の最大値は、投与開始 4 時間後の 12.4 [9.9, 14.8] ms であった。

6.2.6 薬物動態解析

6.2.6.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01)

本薬が投与された臨床試験³⁵⁾の PK データ (516 例、3,427 点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された³⁶⁾。血漿中セフィデロコル濃度推移は個体間変動に指数誤差モデル、個体内変動に比

³⁴⁾ CTD 5.3.3.4-01 : R2115 試験<2016 年 11 月~2017 年 1 月> フロセミド、メトホルミン及びロスバスタチンとの併用について検討
CTD 5.3.3.4-02 : R2118 試験<2022 年 5 月~7 月> ミダゾラムとの併用について検討

³⁵⁾ 国内第 I 相試験 (R2111 試験)、腎機能障害被験者を対象とした試験 (R2113 試験)、国際共同第 II 相試験 (APEKS-cUTI 試験)、国際共同第 III 相試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験)

³⁶⁾ PPK 解析の対象とされた被験者の各背景項目 (中央値 [範囲]) は、以下のとおり。

体重 : 72.6 [25.0, 156.0] kg、年齢 : 62.0 [18, 93] 歳、eGFR : 76.0 [4, 507] mL/min/1.73 m²、体表面積未補正 eGFR : 81.0 [4, 533] mL/min、Cr_{cl} : 83.0 [5, 540] mL/min、血中アルブミン濃度 : 3.9 [1.2, 5.3] g/dL、AST : 19.5 [3, 367] U/L、ALT : 18.0 [4, 153] U/L、

例誤差モデルを用いた3-コンパートメントモデルで記述され、全身クリアランスに対してCcr及び感染部位³⁷⁾が、中心コンパートメントの分布容積に対して体重、血中アルブミン濃度及び感染部位³⁷⁾が、末梢コンパートメントの分布容積に対して体重が、それぞれ共変量として選択された³⁸⁾。なお、選択された各共変量のうち、感染部位³⁷⁾、体重及び血中アルブミン濃度が本薬のPKに与える影響はわずかであり、Ccrが本薬のPKに影響を与える重要な共変量であると申請者は考察している。

6.2.6.2 患者における PK パラメータのベイズ推定及び目標達成割合 (CTD 5.3.3.5-01, 02)

PPK モデル (6.2.6.1 参照) を用いて、国際共同第Ⅱ相試験 (APEKS-cUTI 試験) 並びに国際共同第Ⅲ相試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) の HAP/VAP/HCAP、BSI/Sepsis 及び cUTI/AUP 患者における本薬の PK パラメータ (推定値) の分布は図 2 のとおりであり、日本人患者の推定値は外国人患者の推定値の範囲内に分布した。

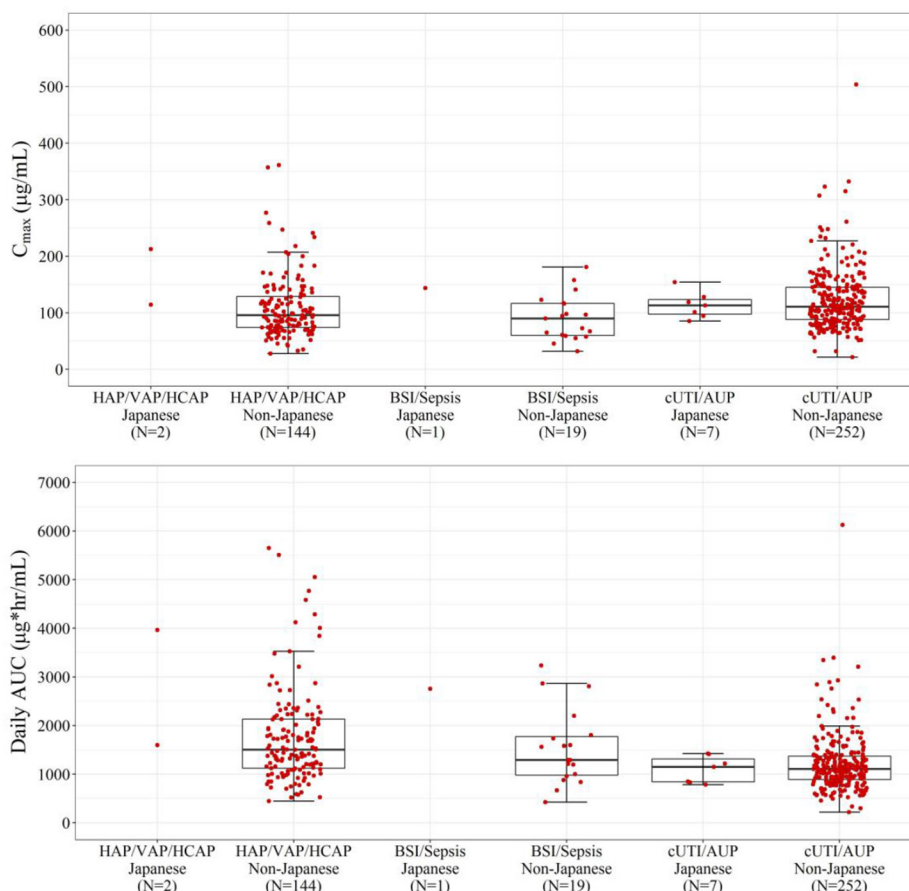


図 2 HAP/VAP/HCAP、BSI/Sepsis 及び cUTI/AUP 患者における血漿中セフィデロコルの C_{max} (上段) 及び AUC_{inf} (下段) (ベイズ推定値) の分布

箱の中央線＝中央値、箱＝25%～75%値 (IQR 値)、ひげ＝IQR 値の 1.5 倍に含まれる最小値から最大値の範囲

また、本薬投与時の定常状態における HAP/VAP/HCAP、BSI/Sepsis 及び cUTI 患者の血漿中セフィデ

総ビリルビン : 0.59 [0.10, 15.20] mg/dL、性別 (男性/女性) : 59.9%/40.1%、人種 (アジア人/白人/アフリカ系アメリカ人/アメリカ先住民/その他) : 22.1%/72.3%/3.3%/0.2%/2.1%

³⁷⁾ 非感染/HAP/VAP/HCAP/BSI/Sepsis/cUTI (CREDIBLE-CR 試験) /cUTI/AUP (APEKS-cUTI 試験)

³⁸⁾ 全身クリアランスに対して年齢、体重、性別、血中アルブミン濃度、AST、ALT、総ビリルビン、Ccr、人種 (白人又は白人以外)、感染部位³⁷⁾及び人工呼吸器の使用の有無が、中心コンパートメントの分布容積に対して年齢、体重、性別、血中アルブミン濃度、人種 (白人又は白人以外)、感染部位³⁷⁾及び人工呼吸器の使用の有無が、コンパートメント間のクリアランス及び末梢コンパートメントの分布容積に対して体重が、それぞれ共変量候補として検討された。

ロコル濃度並びに HAP/VAP/HCAP 患者の ELF 中セフィデロコル濃度の推移を、PPK モデル（6.2.6.1 参照）を用いて腎機能（Ccr）別にモンテカルロシミュレーション（各腎機能 1,000 回）により予測³⁹⁾したとき、PK/PD 目標値（%T>MIC が 75%以上）（3.1.5 参照）を達成する患者の割合は表 35 のとおりであった。

表 35 血漿中又は ELF 中のセフィデロコル濃度推移が PK/PD 目標値（%T>MIC が 75%以上）を達成する患者の割合（%）

検討対象	感染部位	Ccr (mL/min)	用法・用量 ^{a)}	MIC (μg/mL)						
				0.25	0.5	1	2	4	8	16
血漿中濃度	cUTI	120 以上	2 g/6 時間毎	100	100	100	100	99.9	96.9	73.3
		90 以上 120 未満	2 g/8 時間毎	100	100	100	100	99.6	93.6	56.3
		60 以上 90 未満	2 g/8 時間毎	100	100	100	100	99.8	98.4	81.2
		30 以上 60 未満	1.5 g/8 時間毎	100	100	100	100	100	99.6	90.4
		15 以上 30 未満	1 g/8 時間毎	100	100	100	100	100	100	95.9
		5 以上 15 未満	750 mg/12 時間毎	100	100	100	100	100	100	91.6
	BSI/sepsis	120 以上	2 g/6 時間毎	100	100	100	100	99.4	91.3	49.6
		90 以上 120 未満	2 g/8 時間毎	100	100	100	99.9	97.3	80.6	32.6
		60 以上 90 未満	2 g/8 時間毎	100	100	100	99.9	99.6	94.4	57.7
		30 以上 60 未満	1.5 g/8 時間毎	100	100	100	100	99.9	98.0	74.8
		15 以上 30 未満	1 g/8 時間毎	100	100	100	100	100	99.8	84.8
		5 以上 15 未満	750 mg/12 時間毎	100	100	100	100	100	99.2	79.2
	HAP/VAP/HCAP	120 以上	2 g/6 時間毎	100	100	100	100	99.7	94.5	60.4
		90 以上 120 未満	2 g/8 時間毎	100	100	100	99.9	98.9	87.1	43.4
		60 以上 90 未満	2 g/8 時間毎	100	100	100	100	99.8	97.0	69.7
		30 以上 60 未満	1.5 g/8 時間毎	100	100	100	100	99.9	98.7	83.3
		15 以上 30 未満	1 g/8 時間毎	100	100	100	100	100	99.9	90.7
		5 以上 15 未満	750 mg/12 時間毎	100	100	100	100	100	99.6	86.3
ELF 中濃度	HAP/VAP/HCAP	120 以上	2 g/6 時間毎	100	100	100	99.8	91.8	54.0	10.2
		90 以上 120 未満	2 g/8 時間毎	100	100	100	99.6	87.7	42.9	6.2
		60 以上 90 未満	2 g/8 時間毎	100	100	100	99.8	93.8	59.8	14.9
		30 以上 60 未満	1.5 g/8 時間毎	100	100	100	100	95.9	66.0	17.5
		15 以上 30 未満	1 g/8 時間毎	100	100	100	99.9	97.7	74.6	24.8
		5 以上 15 未満	750 mg/12 時間毎	100	100	100	99.9	94.3	63.1	20.8

達成する患者の割合（%）

a) 3 時間点滴静注

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

日本人及び外国人健康成人に本薬 1 g を 1 時間かけて点滴静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC は類似していたこと（表 30 及び表 33）、日本人及び外国人患者に本薬を 1 時間又は 3 時間かけて点滴静脈内投与したときの PK パラメータのベジアン推定値の分布範囲は重なっていたこと（6.2.6.2 参照）から、日本人患者と外国人患者において本薬の PK に明らかな差異はないと考えられた。

機構は、日本人患者と外国人患者で本薬の PK に明らかな差異はないとの申請者の説明を了承した。

6.R.2 本薬の申請用法・用量の設定根拠について

申請者は、本薬の申請用法・用量（2 g を 3 時間かけて 8 時間ごとに投与）の設定根拠について、以下のように説明している。

³⁹⁾ 各集団における各腎機能区分におけるセフィデロコルの PK のシミュレーション条件は、以下のとおり。

体重及び血中アルブミン濃度は、それぞれ幾何平均値（幾何 CV%）を 72.6 kg（30%）及び 2.8 g/L（30%）とした対数正規分布、Ccr は 120 mL/min 未満の区分では一様分布、Ccr 120 mL/min 以上の区分では、①120～149 mL/min の一様分布、及び②150 mL/min が各 50%の確率で発生するという分布条件で、1000 例分の情報を抽出して作成したシミュレーションデータを用いて予測。

以下の検討の結果、国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験）における本薬の用法・用量を 2 g を 3 時間かけて 8 時間間隔で投与すると設定した。

- 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（R2111 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（APEKS-cUTI 試験）において、本薬 2 g を 8 時間間隔で投与した場合の忍容性が確認された（6.2.1.1 及び 7.1.1 参照）。
- 投与時間を 1 時間又は 3 時間として本薬 2 g を 8 時間間隔で点滴静注したときに得られるヒトでの血漿中セフィデロコル濃度推移を、カルバペネム耐性菌を用いたラット肺感染モデルにおいて再現した結果、投与時間が 1 時間の場合と比較して 3 時間の場合において、より高い肺内菌量の減少効果が認められた（3.1.4.2 参照）。
- 本薬に対する感受性試験の結果、本薬の適応菌種（カルバペネム非感受性菌）において概ね MIC₉₀ は 4 µg/mL を超えないと想定されたこと（3.1.2.2 及び 3.1.2.3 参照）、第Ⅰ相試験（R2111 試験）で得られた PK データを用いて構築した PPK モデル⁴⁰⁾によりモンテカルロシミュレーションを実施した結果、本薬 2 g を 8 時間間隔で 1 又は 3 時間かけて点滴静注したとき、MIC が 4 µg/mL 以下の菌株に対して PK/PD 目標値（%T>MIC 値が 75%以上）（3.1.5 参照）を達成する患者の割合は 90% 以上と予測されたこと（表 36）から、本薬 2 g を 8 時間間隔で投与すれば必要な曝露量が十分に得られると考えられた。

表 36 PK/PD 目標値（%T>MIC が 75%以上）を達成する腎機能正常患者の割合（%）

用法・用量	MIC (µg/mL)						
	0.25	0.5	1	2	4	8	16
2 g/8 時間毎、1 時間点滴静注	100	100	100	100	90.7	14.8	0
2 g/8 時間毎、3 時間点滴静注	100	100	100	100	99.9	65.3	0.6

その上で、国際共同第Ⅲ相試験の PK データを含めた PPK モデルを用いて、本薬の MIC が 4 µg/mL 以下の菌株に対して PK/PD 目標値（%T>MIC が 75%以上）を達成する患者の割合（表 35）を推定したところ、腎機能正常患者（Ccr 90～119 mL/min）では血漿中セフィデロコル濃度について被験者の 97.3% 以上、ELF 中濃度について被験者の 87.7% 以上で目標値を達成すると考えられた（6.2.6.2 参照）。

機構は、本薬の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理の観点から申請者の説明は受入れ可能と考えるが、本薬の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえて判断する（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

6.R.3 腎機能に応じた本薬の用量調節について

申請者は、腎機能に応じた本薬の用量調節について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験）では、以下の検討を踏まえ、腎機能に応じて本薬の用法・用量を調節する規定とした（表 48 参照）。

- 腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（R2113 試験）では腎機能低下に伴って血漿中セフィデロコルの AUC の上昇傾向が認められたこと（6.2.3 参照）から、腎機能障害患者では、腎機能正常患者〔MDRD-eGFR が 90 mL/min/1.73m² 以上、CCr が 120 mL/min 未満〕に本薬 2 g を 3 時間かけて、8 時間間隔で投与したときと同程度の AUC が得られるよう、R2113 試験における腎機能正常者と腎機能障害者との AUC 比に基づき投与量及び投与間隔を設定した。

⁴⁰⁾ 第Ⅰ相試験（R2111 試験）から得られたデータを用いて構築した PPK モデル。セフィデロコルの血漿中濃度推移は、個体間変動に指数誤差モデル、個体内変動に比例誤差モデルを用いた、3-コンパートメントモデルで記述された。

- 血漿中セフィデロコルは3～4時間の血液透析により62.3%が除去されたこと（6.2.3 参照）から、間欠的血液透析を実施している場合は、透析終了後速やかに本薬を補足投与することとした。
- 国際共同第Ⅲ相試験の開始前時点で、CRRT 施行患者に対する投与経験はなかったため、化学構造が類似した CFPM の CRRT によるクリアランス (CL_{CRRT})⁴¹⁾を参考に、セフィデロコルと CFPM の非結合型分率 (0.422 及び 0.8～0.9) の差を考慮して、セフィデロコルの CL_{CRRT} は CVVH 施行患者では 0.4～0.8 L/h、CVVHD 又は CVVHDF 施行患者では 0.8～1.6 L/h と仮定した。その上で、腎機能正常患者に本薬 2 g を 3 時間かけて 8 時間間隔で投与したときと同程度の AUC が得られるよう、第Ⅰ相試験で得られた PK データを含む PPK モデル⁴²⁾を用いたシミュレーション結果⁴³⁾に基づき投与量及び投与間隔を設定した。
- 腎機能亢進患者 [Ccr が 120 mL/min 以上] ではセフィデロコルの腎排泄増加に伴う AUC 低下が想定されるため、MIC 4 µg/mL 以下の菌株に対して PK/PD 目標値 ($\%T > MIC$ 値が 75%以上、3.1.5 参照) を達成する被験者の割合が 90%以上となるよう、第Ⅰ相試験で得られた PK データを含む PPK モデル⁴²⁾を用いたシミュレーション結果⁴⁴⁾に基づき投与量及び投与間隔を設定した。

国際共同第Ⅲ相試験実施後に、当該試験の PK データを含む PPK モデル (6.2.6.1 参照) を用いて、腎機能別に表 37 の用法・用量にて本薬を投与したときの血漿中セフィデロコル PK パラメータ³⁹⁾は表 38 のとおりであり、腎機能障害及び亢進患者の PK パラメータは腎機能正常患者と概ね類似すると推定された。また、本薬の PK/PD 目標値 ($\%T > MIC$ が 75%以上) を達成する患者の割合について、腎機能別に解析した結果では、MIC が 4 µg/mL 以下の菌種に対して血漿中セフィデロコル濃度で 97.3%以上、ELF 中セフィデロコル濃度で 87.7%以上であると考えられた (表 35 参照)。なお、本薬の最終的な PPK モデル構築時に腎機能パラメータ (Ccr、MDRD-eGFR 及び絶対推算糸球体濾過速度) を改めて検討した結果、Ccr が本薬の PK を最もよく説明可能であったこと及び臨床現場での利便性を考慮し、申請用法・用量では MDRD-eGFR ではなく Ccr を用いて用量調節を行うことが適切と考えている。

表 37 最終的に選択された本剤の腎機能別の用法・用量

腎機能 (Ccr (mL/min) ^{a)})	本剤の用法・用量
腎機能亢進 (120 以上)	2 g、6 時間間隔
腎機能正常 (90 以上 120 未満)	2 g、8 時間間隔
軽度腎機能障害 (60 以上 90 未満)	
中等度腎機能障害 (30 以上 60 未満)	1.5 g、8 時間間隔
重度腎機能障害 (15 以上 30 未満)	1 g、8 時間間隔
末期腎不全 (15 未満)	0.75 g、12 時間間隔
間欠的血液透析患者 ^{b)}	

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

b) 透析実施後できるだけ速やかに投与

⁴¹⁾ CVVH 施行患者：0.78 L/h (n=4、ろ過液の平均流入速度は 0.975 L/h)、CVVHDF 施行患者：1.56 L/h (n=7、ろ過液及び透析液の平均流入速度は 1.95 L/h) (Antimicrob. Agents Chemother 2001; 45: 3148-55)

⁴²⁾ 第Ⅰ相試験 (R2111 及び R2113 試験) から得られたデータを用いて構築した PPK 解析モデル。セフィデロコルの血漿中濃度推移は、個体間変動に指数誤差モデル、個体内変動に比例誤差モデルを用いた、3-コンパートメントモデルで記述された。

⁴³⁾ CVVH では CL_{CRRT} を 0.4 L/h 又は 0.8 L/h として 1 g を 12 時間間隔で 3 時間かけて投与したときの AUC_{0-24h} (中央値 [90%予測区間]) はそれぞれ 1,049 [760.4, 1,444] µg·h/mL 及び 865.3 [656.2, 1,132] µg·h/mL、CVVHD 又は CVVHDF では CL_{CRRT} を 0.8 L/h 又は 1.6 L/h として 1.5 g を 12 時間間隔で 3 時間かけて投与したときの AUC_{0-24h} (中央値 [90%予測区間]) はそれぞれ 1,298 [999.5, 1,737] µg·h/mL 及び 963.3 [775.4, 1,208] µg·h/mL と推定され、腎機能正常被験者に本薬 2 g を 8 時間間隔で 3 時間かけて投与したときの AUC_{0-24h} の推定値 (1,074 µg·h/mL) と同程度であった。

⁴⁴⁾ 腎機能の程度 [Ccr (mL/min) 90 以上 120 未満、120 以上 150 未満、150 以上 200 未満] 並びに CL 、 V_1 及び V_2 の個体間変動 (20% 及び 40%) の条件で、本薬 2 g を 6 時間間隔又は 8 時間間隔で 3 時間かけて点滴静注したときの PK/PD 目標値の達成割合をシミュレーションしたところ、本薬 2 g を 6 時間間隔で 3 時間かけて点滴静注することで MIC 4 µg/mL 以下の菌株に対して PK/PD 目標値 ($\%T > MIC$ が 75%以上) を達成する被験者の割合が 90%以上となった。

表 38 腎機能 (Cr) 別用量調節実施時の感染部位別 (定常状態) 血漿中セフィデロコル PK パラメータ (推定値)

感染部位	パラメータ	腎機能亢進	腎機能正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害	末期腎不全
cUTI	C _{max}	93.5 [51.4, 171]	97.5 [55.3, 169]	116 [64.5, 201]	111 [62.5, 194]	111 [59.5, 203]	99.7 [51.4, 181]
	AUC _{0-24 h}	1,591 [852.9, 3,144]	1,458 [809.0, 2,595]	1,826 [976.9, 3,390]	1,938 [1,079, 3,611]	2,134 [1,113, 4,117]	1,914 [928.6, 3,639]
BSI/sepsis	C _{max}	79.0 [43.7, 145]	84.4 [47.5, 147]	99.8 [54.0, 173]	94.7 [53.3, 166]	93.3 [50.2, 168]	84.0 [43.7, 150]
	AUC _{0-24 h}	1,285 [688.6, 2,538]	1,177 [653.2, 2,095]	1,474 [788.8, 2,737]	1,565 [871.2, 2,915]	1,723 [898.4, 3,324]	1,546 [749.8, 2,938]
HAP/VAP/HCAP	C _{max}	85.1 [47.0, 156]	90.0 [50.7, 157]	107 [58.4, 185]	101 [57.1, 178]	101 [54.3, 183]	90.7 [46.9, 162]
	AUC _{0-24 h}	1,414 [758.1, 2,795]	1,296 [719.1, 2,307]	1,623 [868.4, 3,013]	1,723 [959.1, 3,210]	1,897 [989.1, 3,659]	1,702 [825.4, 3,235]

中央値 [90%予測区間] (各条件に対して 1,000 例の患者の PK パラメータをシミュレーションした結果に基づく)

また、国際共同第Ⅲ相試験実施後に、CRRT 施行時の CL_{CRRT} を推定する *in vitro* 試験⁴⁵⁾の結果が得られ、CVVH 又は CVVHD 施行時の CL_{CRRT} がろ過液又は透析液の流入速度に依存し、ろ過液及び透析液の流入速度が 2 L/h を超えた場合に CL_{CRRT} は仮定範囲 (CVVH で 0.4~0.8 L/h、CVVHD 及び CVVHDF で 0.8~1.6 L/h) を超え、セフィデロコルの曝露が不十分となる可能性が示唆された。

最終 PPK モデル (6.2.6.1 参照) を用いて、国際共同第Ⅲ相試験の CRRT 施行中患者⁴⁶⁾のろ過液及び透析液の流入速度に応じた用法・用量 (表 39) 投与時の血漿中セフィデロコル濃度を推定したとき、腎機能正常患者の濃度推移と同程度となった (図 3)。また、表 39 の用法・用量に従って、CRRT 施行中患者に本薬投与時の血漿中セフィデロコル濃度推移を、最終 PPK モデルを用いてモンテカルロシミュレーション (各流入速度 1,000 回) により予測⁴⁷⁾したとき、PK/PD 目標値 (%fT>MIC が 75%以上) を達成する患者の割合は表 40 のとおりであり、MIC が 4 µg/mL 以下の菌種に対して患者の 94.1%以上で目標値を達成すると考えられた。

表 39 CRRT 施行中の患者におけるろ過液及び透析液の流入速度別の用法・用量

ろ過液と透析液の流入速度 ^{a)}	用法・用量
~2 L/h	1.5 g を 3 時間かけて 12 時間間隔で投与
2.1~3 L/h	2 g を 3 時間かけて 12 時間間隔で投与
3.1~4 L/h	1.5 g を 3 時間かけて 8 時間間隔で投与
4.1 L/h~	2 g を 3 時間かけて 8 時間間隔で投与

a) CVVH：ろ過液の流入速度、CVVHD：透析液の流入速度、
CVVHDF：ろ過液及び透析液の流入速度の和

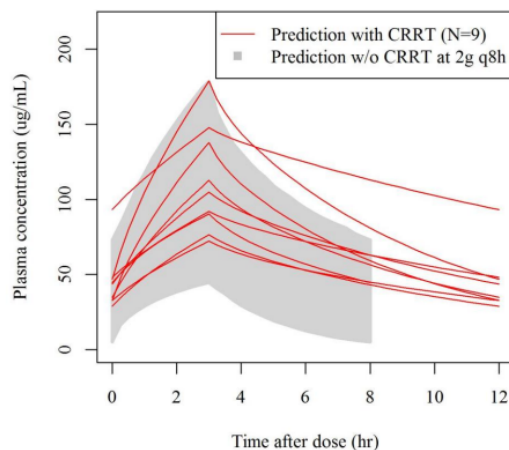


図 3 CRRT 施行中の患者に申請用法・用量 (表 39) 投与時の定常状態に置ける血漿中セフィデロコル濃度推移 (推定値)

灰色の領域：腎機能正常患者に本薬 2 g を 3 時間かけて 8 時間ごとに投与したときの血漿中セフィデロコル濃度の 95%予測範囲

⁴⁵⁾ 国際共同第Ⅲ相試験で CRRT 施行患者の PK データを十分に取得できなかった場合に備えて実施され、透析条件 (透析方法 (CVVH/CVVHD)、透析膜の種類、ろ過液又は透析液の流入速度及び補充液の補充方法等) を変えて CL_{CRRT} を推定した。

⁴⁶⁾ ろ過液及び透析液の流入速度の内訳は、2 L/h 未満：6 例、2.1~3 L/h：2 例、3.1~4 L/h：1 例

⁴⁷⁾ 各流入速度区分におけるセフィデロコルの PK のシミュレーション条件は、以下のとおり。

体重及び血中アルブミン濃度は、それぞれ幾何平均値 (幾何 CV%) を 72.6 kg (30%) 及び 2.8 g/L (30%) とした対数正規分布、全身クリアランス (CL) は、残存クリアランス (CL_{res}) を 1.1~1.5 L/h の一様分布、CL_{CRRT}=0.600+ (流入速度×0.606) L/h として CL=CL_{res}+CL_{CRRT}、CV% を 37.5% とした対数正規分布、という分布条件で、1,000 例分の情報を抽出して作成したシミュレーションデータを用いて予測。

表 40 血漿中セフィデロコル濃度推移が PK/PD 目標値 (%fT>MIC が 75%以上) を達成する CRRT 施行患者割合 (%)

流入速度 (L/h)	用法・用量	MIC (µg/mL)						
		0.25	0.5	1	2	4	8	16
0.5	1.5 g/12 時間毎	100	100	100	99.9	99.6	93.1	54.2
1	1.5 g/12 時間毎	100	100	100	100	98.6	85.5	40.1
1.5	1.5 g/12 時間毎	100	100	100	99.4	96.0	77.0	27.0
2	1.5 g/12 時間毎	100	99.9	99.8	99.3	94.1	68.1	19.1
2.5	2 g/12 時間毎	100	100	100	99.3	95.6	77.1	31.4
3	2 g/12 時間毎	100	99.9	99.8	98.5	91.2	66.5	19.8
3.5	1.5 g/8 時間毎	100	100	100	99.8	98.7	85.8	35.2
4	1.5 g/8 時間毎	100	100	100	99.8	97.6	79.4	28.6
4.5	2 g/8 時間毎	100	100	100	100	99.3	88.4	45.2
5	2 g/8 時間毎	100	100	99.9	99.8	97.5	83.8	38.0

なお、国際共同第Ⅲ相試験において、ろ過液又は透析液の流入速度に応じた用法・用量（表 39）で本薬が投与された CRRT 施行中の患者は 3/9 例であった。このうち、血漿中セフィデロコル濃度データが得られた 2 例では、腎機能正常患者における血漿中セフィデロコル濃度推移の範囲内であった。また、これら 3 例の患者では、本薬と因果関連のある有害事象は認められなかった。

以上より、腎機能別の本薬の用量調節設定は適切であると考えている。

機構は、腎機能に応じた本薬の用法・用量の調節法は薬物動態の観点から大きな懸念はないが、CRRT 施行中患者に対する調節法は国際共同第Ⅲ相試験実施後に変更されていることから、臨床試験における有効性及び安全性を確認した上で、その適切性について判断する必要があると考える。また、腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して血漿中セフィデロコルの AUC が高値を示す傾向が認められること（表 33）から、当該患者における腎機能に応じた本薬の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえ、引き続き議論する（7.R.6 参照）。

6.R.4 本薬の組織移行性について

申請者は、本剤の臨床試験に組入れられなかった適応症での用法・用量の適切性について、本薬の組織移行性の観点から、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験）では、一般に抗菌薬の投与期間が長いとされる中枢神経系感染症（髄膜炎等）、心内膜炎及び骨感染症を試験実施の観点から除外し、その他の感染症の併発は可とした上で HAP/VAP/HCAP、cUTI、又は BSI/sepsis の患者を対象に本剤の有効性及び安全性の検討を行った。

非臨床試験において本薬は水晶体を除く全身の臓器・組織へ広く分布したものの、中枢神経系組織へのセフィデロコルの移行性は低かったが（4.2.1 参照）、以下の検討結果から、中枢神経系感染症に対しても、申請用法用量で本剤の一定の有効性は期待でき、安全性は忍容可能と考えている。

- 正常ラットに比べ、ラット髄膜炎モデルにおける本薬の中枢移行性の亢進を踏まえると、ヒトに本薬臨床用量を投与した場合の本薬の脳脊髄液中セフィデロコル濃度は、正常ラットにおける脳脊髄液へのセフィデロコルの透過率（0.05～0.06：4.2.1 参照）及び臨床用量投与時の C_{max} （101 µg/mL）¹⁶⁾ から算出した 5 µg/mL 程度の曝露が得られると期待された。なお、中枢性の *A. baumannii* 感染症患者（61 歳、女性、Ccr：88 mL/min）への本剤反復投与時（2 g、8 時間間隔）の脳脊髄液中セフィデロコル濃度は 13.3～15.9 µg/mL であったとの報告がある（J Antimicrob Chemother 2022; 77: 2737-41）。
- 髄膜炎患者の脳脊髄液で確認される代表的な菌種とされる *E.coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*（細菌性髄膜炎診療ガイドライン、細菌性髄膜炎診療ガイドライン作成委員会、2014）の臨床試験分離株

の MIC は *E.coli* : $\leq 0.03 \sim 32 \mu\text{g/mL}$ (MIC 範囲)、*K. pneumoniae* : $4 \mu\text{g/mL}$ (MIC₉₀)、*P. aeruginosa* : $2 \mu\text{g/mL}$ (MIC₉₀) であった (表 11)。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験成績並びに海外での本薬投与に関する報告から、水晶体以外の多くの臓器・組織へのセフィデロコルの移行性は示唆されており、MIC を超える曝露が得られる可能性はあるものの、ヒトにおける肺以外の各種臓器・組織への移行性は体系的に検討されていないことから、感染部位別 (臓器・組織別) の本剤の有効性については 7.R.2.1 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 41 に示す試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は本薬フリー体としての量で示す。

表 41 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
国際共同	APEKS-cUTI 試験	II	IPM 感受性のグラム陰性菌による cUTI 又は急性単純性腎盂腎炎の患者	①303 ②149	①本剤 2 g 又は②IPM/CS 1 g を 8 時間毎に 1 日 3 回、1 時間かけて点滴静脈内投与	有効性・安全性・PK 【治癒判定時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント】
国際共同	CREDIBLE-CR 試験	III	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 の患者	①101 ②51	①本剤 2 g を 8 時間毎に 1 日 3 回、3 時間かけて点滴静脈内投与 ②BAT (各地域の標準治療)	有効性・安全性・PK 【治癒判定時の臨床効果 (HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis) 又は細菌学的効果 (cUTI)】
国際共同	APEKS-NP 試験	III	グラム陰性菌が疑われる HAP/VAP/HCAP の患者	①148 ②152	①本剤 2 g 又は②MEPM 2 g を 8 時間毎に 1 日 3 回、3 時間かけて点滴静脈内投与	有効性・安全性・PK 【14 日目の全死因死亡率】

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-02 : APEKS-cUTI 試験<2015 年 2 月～2016 年 8 月>)

18 歳以上のグラム陰性菌による cUTI⁴⁸⁾又は急性単純性腎盂腎炎の患者 (目標症例数 450 例⁴⁹⁾ [本剤群 300 例、IPM/CS 群 150 例] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ルーマニア、ロシア、ポーランド等の 14 カ国で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 42 のとおりであった。

⁴⁸⁾ 以下のうち、1 つ以上を満たすものとして定義された (ただし、腎盂腎炎の有無は問わない)。

①尿路留置カテーテル又は尿路器具の使用 (スクリーニング前 14 日以内)、②前立腺肥大による尿閉、③排尿後の残留尿が 100 mL 以上の尿閉 (神経因性膀胱)、④閉塞性尿路疾患 (腎結石、線維症等)、⑤内因性腎疾患による高尿素血症 (BUN 値及びクレアチニン値が正常値を超える)

⁴⁹⁾ 試験開始時点では、主要評価項目である臨床効果と細菌学的効果の本剤及び IPM/CS の複合エンドポイントによる有効率を本剤群及び IPM/CS 群で共に 70%と仮定し、非劣性マージン-20%、有意水準片側 2.5%の下、割付比 2:1 にて 90%の検出力で非劣性を検証するために必要な例数として 249 例と算出し、Micro-ITT 集団からの除外割合 20%を考慮して、目標症例数は 300 例と設定された。しかしながら、米国規制当局から [] ため、試験開始後に目標症例数が 450 例に変更された。なお、急性単純性腎盂腎炎患者は、全登録患者の 30%を上限として組み入れた。

表 42 主な選択・除外基準

選択基準	1. 臨床徴候として、以下のうち少なくとも2つを有する患者 ①38℃以上の発熱に伴う悪寒又は熱感、②側腹部痛（腎盂腎炎の場合）又は恥骨上部痛/骨盤痛（cUTI の場合）、③嘔気又は嘔吐、④排尿困難/頻尿又は尿意切迫、⑤診察時の肋骨脊柱角圧痛 2. 尿検査で膿尿が確認される（尿試験紙法で白血球エステラーゼ反応陽性、又は非遠心尿で ≥ 10 個/ μL 若しくは尿沈渣で ≥ 10 個/High power field の白血球を認める） 3. 割付け前 48 時間以内の尿培養で IPM 感受性があると推定されるグラム陰性菌が陽性（ 10^5 CFU/mL 以上）の患者 4. （登録前に他の抗菌薬による治療を受けていた場合）臨床的及び細菌学的ともに前治療が無効であり、尿中の原因菌がその抗菌薬に感受性がない患者
除外基準	1. Ccr が 21 mL/min 未満、血液透析又は腹膜透析を受けている患者 2. 尿培養結果が判明する前に患者登録は可能だが、IPM 耐性グラム陰性菌が同定された場合 3. 尿検体がグラム染色によりグラム陽性菌（コンタミネーションによるものを除く）のみであることが推定された場合、及び/又は IPM 耐性グラム陰性菌が同定された場合 4. 登録時の尿培養でコロニー数にかかわらず、3 種以上の原因菌を分離又は真菌を分離した患者

用法・用量は、腎機能及び体重に基づき調整された投与量及び投与間隔（表 43）にて、本剤又は IPM/CS を 7～14 日間（医師の判断により 5 日間まで短縮可）、1 時間かけて点滴静脈内投与することとされた。

表 43 腎機能及び体重別の本剤及び IPM/CS の用法・用量

	体重 ^{b)} (kg)	Ccr ^{a)} (mL/min)		
		≥ 71	41-70	21-40
本剤	≥ 70	2 g、8 時間間隔	1 g、6 時間間隔	1 g、8 時間間隔
	60	2 g、8 時間間隔	1.5 g、8 時間間隔	1 g、8 時間間隔
	50	1.5 g、6 時間間隔	1.5 g、8 時間間隔	0.75 g、6 時間間隔
	40	2 g、8 時間間隔	1 g、6 時間間隔	1 g、8 時間間隔
	30	1.5 g、6 時間間隔	1.5 g、8 時間間隔	1 g、8 時間間隔
IPM/CS	≥ 70	1 g、8 時間間隔	0.5 g、6 時間間隔	0.5 g、8 時間間隔
	60	0.75 g、8 時間間隔	0.5 g、8 時間間隔	0.5 g、8 時間間隔
	50	0.5 g、6 時間間隔	0.5 g、8 時間間隔	0.25 g、6 時間間隔
	40	0.5 g、8 時間間隔	0.25 g、6 時間間隔	0.25 g、8 時間間隔
	30	0.25 g、6 時間間隔	0.25 g、8 時間間隔	0.25 g、8 時間間隔

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出。四捨五入しない整数値とした。

b) 患者の体重に最も近い体重区分を選択した。

無作為化⁵⁰⁾された 452 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 448 例（本剤群 300 例、IPM/CS 群 148 例）が安全性解析対象集団であった。そのうち、ベースライン時に尿又は血液の培養で尿路感染症の原因となったグラム陰性菌が検出された 371 例（本剤群 252 例、IPM/CS 群 119 例）⁵¹⁾が Micro-ITT 集団とされ、Micro-ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は本剤群 6.6%（20/303 例）、IPM/CS 群 7.4%（11/149 例）に認められ、主な中止理由は追跡不能（本剤群 10 例、IPM/CS 群 4 例）、同意撤回（本剤群 3 例、IPM/CS 群 3 例）、有害事象（本剤群 2 例、IPM/CS 群 3 例）等であった。

有効性の主要評価項目である Micro-ITT 集団における治癒判定時（投与終了後 5～9 日目）の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率⁵²⁾は本剤群で 72.6%（183/252 例）、IPM/CS 群で 54.6%（65/119 例）、有効率の調整済み群間差 [95%信頼区間]⁵³⁾（本剤群 – IPM/CS 群）は 18.58% [8.23、28.92] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-20%) を上回ったことから、IPM/CS に対する本剤の非劣性が検証された。なお、日本人部分集団における有効率は、本剤群で 88.9%（8/9 例）、IPM/CS 群で 25.0%（1/4 例）であった。

有害事象及び副作用は、本剤群で 40.7%（122/300 例）及び 9.0%（27/300 例）、IPM/CS 群で 51.4%（76/148

⁵⁰⁾ 診断結果（cUTI、急性単純性腎盂腎炎）及び地域（北米、ヨーロッパ、ロシア、日本）が層別因子とされた。

⁵¹⁾ プロトコルからの逸脱が多く、GCP 遵守状況に課題があると判断された 2 施設 11 例（本剤群 10 例、IPM/CS 群 1 例）が Micro-ITT 集団から除外された。なお、安全性及び薬物動態に関するデータについては、原資料の保管状況を確認の上、評価対象に含めることは可能と申請者は判断している。

⁵²⁾ 臨床効果はベースライン時に認めた臨床兆候が消失若しくは改善、又は尿路感染発症前の状態に戻った場合に「有効」、細菌学的効果はベースライン時の原因菌が尿培養で 10^4 CFU/mL 未満に減少した場合に「有効」と判定され、双方が「有効」と判断され場合にのみ複合エンドポイントは「有効」と判定された。

⁵³⁾ 診断結果（cUTI、急性単純性腎盂腎炎）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

例) 及び 11.5% (17/148 例) に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	本剤群 (300 例)	IPM/CS 群 (148 例)	本剤群 (300 例)	IPM/CS 群 (148 例)
全有害事象/副作用	122 (40.7)	76 (51.4)	27 (9.0)	17 (11.5)
下痢	13 (4.3)	9 (6.1)	4 (1.3)	3 (2.0)
高血圧	13 (4.3)	8 (5.4)	0	0
便秘	10 (3.3)	6 (4.1)	1 (0.3)	0
注入部位疼痛	9 (3.0)	5 (3.4)	2 (0.7)	0
頭痛	7 (2.3)	8 (5.4)	0	3 (2.0)
悪心	7 (2.3)	6 (4.1)	3 (1.0)	1 (0.7)
咳嗽	7 (2.3)	1 (0.7)	0	0
嘔吐	6 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.7)
低カリウム血症	5 (1.7)	4 (2.7)	0	0
腎嚢胞	4 (1.3)	5 (3.4)	0	0
不眠症	4 (1.3)	3 (2.0)	0	0
注入部位紅斑	3 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.3)	0
上腹部痛	2 (0.7)	5 (3.4)	1 (0.3)	0
心不全	2 (0.7)	3 (2.0)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	4 (2.7)	1 (0.3)	4 (2.7)
膣感染	1 (0.3)	3 (2.0)	0	1 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、本剤群 0.3% (1/300 例、心肺停止) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象の発現状況は表 45 のとおりであり、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

表 45 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

本剤群	13 例 [貧血、出血性貧血、心不全、急性心不全、心筋虚血、下痢、十二指腸潰瘍、上部消化管出血、発熱、胆嚢痛、回中症、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎*、肺炎、腎膿瘍、尿路感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、閉塞性腎症、尿管結石症、尿路閉塞及び尿道切開 各 1 例 (重複含む)]
IPM/CS 群	12 例 [クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 2 例 ^{a)} 、心不全、先天性尿管異常、下痢、下部消化管出血、膿瘍、医療機器関連感染、前立腺膿瘍、腎盂腎炎、アルコール中毒、消化管損傷、ヘマトクリット減少、虚血性脳卒中、急性腎障害、水腎症及び深部静脈血栓症 各 1 例 (重複含む)]

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1 例では治験薬との因果関係が否定されていない

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.7% (5/300 例 [心肺停止、下痢、薬物過敏症、肺炎及び肝酵素上昇])、IPM/CS 群 2.0% (3/148 例 [心不全、膿瘍、ヘマトクリット減少各 1 例]) に認められ、本剤群 3 例 [下痢、薬物過敏症及び肝酵素上昇] では治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 72.7% (8/11 例)、IPM/CS 群 100% (4/4 例) に認められ、その内訳は表 46 のとおりであった。副作用は本剤群のみで、18.2% (2/11 例) で認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は、本剤群 1 例 [尿管結石症] 及び IPM/CS 群 1 例 [前立腺膿瘍] に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 46 日本人部分集団で認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

本剤群	嘔吐 2 例 ^{a)} 、蜂巣炎、膀胱炎、低カリウム血症、低血糖、咳嗽、悪心、便秘、下痢*、口内乾燥*、口内炎*、そう痒症*、皮膚刺激、筋骨格痛、尿管結石症、注射部位疼痛、血中カリウム減少、創傷 各 1 例 (重複含む)
IPM/CS 群	頭痛 2 例、結膜炎、前立腺膿瘍、口腔ヘルペス、低血糖、脱水、食欲減退、不眠症、胸膜炎、呼吸窮迫、下痢、口内炎、上腹部痛、肛門周囲痛、そう痒症、血尿、注射部位疼痛、発熱、カテーテル留置部位疼痛 各 1 例 (重複含む)

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1 例では治験薬との因果関係が否定されていない

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-01：CREDIBLE-CR 試験＜2016 年 9 月～2019 年 4 月＞）

18 歳以上のカルバペネム耐性グラム陰性菌⁵⁴⁾による感染症患者（HAP/VAP/HCAP⁵⁵⁾、cUTI⁴⁸⁾又は BSI/sepsis⁵⁶⁾（目標症例数 150⁵⁷⁾例〔本剤群：100 例、BAT 群：50 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が日本、イスラエル、韓国、トルコ等 16 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 47 のとおりであった。

表 47 主な選択・除外基準

選択基準	- カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症であることが確認された患者 - 臨床徴候として、以下を有する患者 〔HAP/VAP/HCAP〕 - 以下の徴候を少なくとも 1 つ有する ①咳嗽、呼吸困難、頻呼吸、喀痰のような呼吸器関連症状の新規発症/悪化又は人工呼吸器装着が必要、②低酸素血症、③酸素化低下又は呼吸終末陽圧の変化により、換気補助システムの変更又は呼吸終末陽圧の変更を要する、④コンタミネーションがなく、炎症の特徴を示す吸引された気道分泌液の新規発現又は悪化 - 以下の徴候を少なくとも 1 つ有する ①発熱（深部体温が 38℃以上）、②低体温（深部体温が 35℃以下）、③白血球増加症、④白血球減少症、⑤末梢血塗抹検査で桿状核球が 15%超 - 無作為割付け前 48 時間以内に、胸部の X 線画像又は肺のコンピュータ断層撮影スキャンにより、細菌性肺炎の疑いを示す新たな又は進行性の浸潤の存在が認められる - 臨床徴候として以下の症状のうち、少なくとも 2 つを有する患者 ①38℃以上の発熱に伴う悪寒、寒気又は熱感、②側腹部痛（腎盂腎炎の場合）又は恥骨上部痛/骨盤痛（cUTI の場合）、③嘔気又は嘔吐、④排尿困難、頻尿又は尿意切迫、⑤診察時の肋骨脊柱角圧痛 〔BSI/sepsis〕 菌血症に関連する徴候又は症状を有する患者 - 以前に経験的抗菌薬治療を受けたものの臨床的及び細菌学的に治療に失敗した患者、同定されたカルバペネム耐性グラム陰性菌が経験的抗菌薬治療の各抗菌薬に対して <i>in vitro</i> で非感受性を示している患者、又は経験的抗菌薬治療を少なくとも 2 日間行った後に実施された培養からカルバペネム耐性グラム陰性菌が発育した患者
除外基準	- グラム陰性菌感染症の治療のため BAT として 3 剤を超える抗菌薬の全身投与が必要な患者（ただし、グラム陽性菌又は嫌気性菌との混合感染の場合、狭域スペクトルの抗菌薬との併用は可能） - 侵襲性アスペルギルス症、ムコール症又はその他の極めて致死性の高い真菌との重複感染の患者 - 中枢神経系感染症の患者 3 週間を超える抗菌薬投与が必要な感染症（例：骨・関節感染症、心内膜炎）の患者 - 膿毒性線維症又は中等度から重度の気管支拡張症の患者 - 割付け時に難治性敗血症性ショックの患者 - APACHE II スコアが 30 超の患者 - 腹膜透析を受けている患者

用法・用量は、本剤群では腎機能に基づき調整された投与量及び投与間隔（表 48）にて 3 時間かけて点滴静脈内投与、BAT 群は各地域の標準治療を添付文書、治験医師の経験、論文等に従って投与するとされ、投与期間は 7～14 日間⁵⁸⁾とされた。

⁵⁴⁾ 以下の CLSI の基準に従い、MEPM 又は IPM に非感受性と判定された場合に、カルバペネム耐性菌（CarbNS 菌）と判定した。

Enterobacteriales：MEPM ≥2 µg/mL、IPM ≥2 µg/mL

Acinetobacter 属、P. aeruginosa、S. maltophilia：MEMP ≥4 µg/mL、IPM ≥4 µg/mL

B. cepacia：MEPM ≥8 µg/mL

⁵⁵⁾ 以下のとおり定義された。

HAP：入院後 48 時間以降又は退院後 7 日以内の急性の細菌性肺炎（急性呼吸不全のため、人工呼吸器を必要とする患者も含む）

VAP：気管内（又は経鼻気管内）人工呼吸器を装着後 48 時間以降の急性の細菌性肺炎

HCAP：以下の基準を 1 つ以上満たすもの

・感染前 90 日以内に急性期治療病院に 2 日以上入院した患者における急性の細菌性肺炎

・養護ホーム/長期療養施設の入居者における急性の細菌性肺炎

・現在の感染前 30 日以内に抗菌薬の静脈内投与/化学療法/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における急性の細菌性肺炎

⁵⁶⁾ HAP/VAP/HCAP 又は cUTI 以外の感染による菌血症又は敗血症

⁵⁷⁾ 欧州規制当局との協議の結果、本剤群として約 100 例の投与実績が得られるよう、目標症例数は 150 例とされた。有効性に係る検証仮説は設定されなかった。

⁵⁸⁾ 医師の評価に基づき 21 日間まで延長可、また cUTI 患者で感染症が治癒した場合は最低 5 日間まで短縮可とされた。

表 48 第Ⅲ相試験における腎機能別の本剤の用法・用量

腎機能		本剤の用法・用量
MDRD-eGFR (mL/min/1.73m ²)	90 以上	Ccr ^{a)} : 120 mL/min 以上 2 g、6 時間間隔
		Ccr ^{a)} : 120 mL/min 未満 2 g、8 時間間隔
	60 以上 90 未満	2 g、8 時間間隔
	30 以上 60 未満	1.5 g、8 時間間隔
	15 以上 30 未満	1 g、8 時間間隔
	15 未満	0.75 g、12 時間間隔
間欠的血液透析患者 ^{b)}		0.75 g、12 時間間隔
持続的静脈血液濾過 ^{c)}		1 g、12 時間間隔
持続的静脈血液透析、又は持続的静脈血液濾過透析 ^{c)}		1.5 g、12 時間間隔

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

b) 透析後に 0.75 g の補足投与を行ったが、補足投与が通常の次回投与と重なる場合には、投与を取り止めることができるとされた

c) 用量は非透析日の MDRD-eGFR に基づいて決定した

無作為化⁵⁹⁾された 152 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 150 例（本剤群 101 例〔HAP/VAP/HCAP 45 例/cUTI 26 例/BSI/sepsis 30 例、以下同順〕、BAT 群 49 例〔22 例/10 例/17 例〕）が ITT 集団であり、安全性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、中央判定機関においてベースライン時にカルバペネム耐性グラム陰性菌（*S. maltophilia* を含む）への感染が確認された 118 例（本剤群 80 例〔40 例/17 例/23 例〕、BAT 群 38 例〔19 例/5 例/14 例〕）が CR Micro-ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は本剤群 31.7%（32/101 例）、BAT 群 25.5%（13/51 例）に認められ、主な中止理由は死亡（本剤群 30 例、BAT 群 9 例）、同意撤回（本剤群 1 例、BAT 群 2 例）等であった。BAT 群では 61.2%（30/49 例）で CST が投与されており、主な投与レジメンは CST 単剤（8 例）、CST+TGC（3 例）等であった。

有効性の主要評価項目である CR Micro-ITT 集団における治癒判定時（投与終了後 5～9 日目）の臨床効果（HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis）及びグラム陰性菌に対する細菌学的効果（cUTI）の有効率⁶⁰⁾は表 49 のとおりであった。なお、日本人被験者は、BSI/sepsis の 2 例（本剤群及び BAT 群に各 1 例）であり、治癒判定時の臨床効果は本剤群 1 例で有効、BAT 群 1 例で無効であった。

表 49 感染部位別の有効率（CR Micro-ITT 集団）

感染部位	評価項目	本剤群	BAT 群
HAP/VAP/HCAP	臨床効果	50.0 (20/40) [33.8, 66.2]	52.6 (10/19) [28.9, 75.6]
BSI/sepsis		43.5 (10/23) [23.2, 65.5]	42.9 (6/14) [17.7, 71.1]
cUTI	細菌学的効果	52.9 (9/17) [27.8, 77.0]	20.0 (1/5) [0.5, 71.6]

有効率（%）（有効例数/評価例数）[95%信頼区間*]、*Clopper-Pearson method を用いて算出

有害事象及び副作用は、本剤群で 91.1%（92/101 例）及び 14.9%（15/101 例）、BAT 群で 95.9%（47/49 例）及び 22.4%（11/49 例）に認められ、主な事象は表 50 のとおりであった。

⁵⁹⁾ 感染部位（HAP/VAP/HCAP、cUTI、BSI/sepsis）、APACHE II スコア（≤15、≥16）及び地域（北米、南米、ヨーロッパ/中東、アジア太平洋）が層別因子とされた。

⁶⁰⁾ HAP/VAP/HCAP：ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状が消失又は大幅に改善され、かつ胸部 X 線検査異常が改善又は進行がみられず、現感染症の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合に「有効」と判定された。

cUTI：ベースライン時に 10⁵ CFU/mL 以上であった原因菌が尿培養で 10³ CFU/mL 未満に減少した場合に消失と定義され、「有効」と判定された。

BSI/sepsis：ベースライン時に認められた徴候/症状が消失又は大幅に改善され、BSI/sepsis の治療のための抗菌薬療法が不要（菌血症の被験者は、グラム陰性菌による菌血症が消失）となった場合に「有効」と判定された。

表 50 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群（101 例）	BAT 群（49 例）	本剤群（101 例）	BAT 群（49 例）
全有害事象/副作用	92 (91.1)	47 (95.9)	15 (14.9)	11 (22.4)
下痢	19 (18.8)	6 (12.2)	2 (2.0)	0
発熱	14 (13.9)	6 (12.2)	1 (1.0)	0
敗血症性ショック	13 (12.9)	7 (14.3)	0	1 (2.0)
嘔吐	13 (12.9)	7 (14.3)	0	1 (2.0)
褥瘡性潰瘍	10 (9.9)	4 (8.2)	0	0
低カリウム血症	9 (8.9)	7 (14.3)	1 (1.0)	0
肝機能検査異常	8 (7.9)	4 (8.2)	2 (2.0)	0
便秘	8 (7.9)	3 (6.1)	0	0
低血圧	8 (7.9)	3 (6.1)	0	0
貧血	8 (7.9)	2 (4.1)	0	0
AST 増加	8 (7.9)	1 (2.0)	3 (3.0)	0
胸水	8 (7.9)	1 (2.0)	1 (1.0)	0
急性腎不全	7 (6.9)	5 (10.2)	0	4 (8.2)
呼吸困難	7 (6.9)	2 (4.1)	0	0
悪心	7 (6.9)	2 (4.1)	0	0
肺炎	7 (6.9)	1 (2.0)	0	0
ALT 増加	7 (6.9)	0	3 (3.0)	0
腹痛	6 (5.9)	4 (8.2)	0	0
低マグネシウム血症	6 (5.9)	4 (8.2)	0	0
血小板減少症	6 (5.9)	4 (8.2)	0	0
胸痛	6 (5.9)	0	0	0
高カリウム血症	5 (5.0)	6 (12.2)	0	0
激越	5 (5.0)	2 (4.1)	0	0
末梢性浮腫	5 (5.0)	2 (4.1)	0	0
敗血症	4 (4.0)	3 (6.1)	0	1 (2.0)
発疹	3 (3.0)	4 (8.2)	1 (1.0)	0
徐脈	3 (3.0)	3 (6.1)	0	0
代謝性アシドーシス	3 (3.0)	3 (6.1)	0	1 (2.0)
不眠症	2 (2.0)	3 (6.1)	0	0
うつ病	0	3 (6.1)	0	0

発現例数（発現割合（%））

死亡は、本剤群 33.7%（34/101 例）、BAT 群 18.4%（9/49 例）に認められ、BAT 群の 1 例（代謝性アシドーシス、呼吸停止及び急性腎不全）では治験薬（CST＋ホスホマイシン）との因果関係が否定されなかった。死亡に至った事象を含め、重篤な有害事象の発現状況は表 51 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象（死亡例を除く）の転帰について、未回復であった敗血症性ショック（BAT 群 1 例）及びてんかん重積状態（BAT 群 1 例）以外はいずれも回復であった。

表 51 重篤な有害事象（死亡例含む）の発現状況（安全性解析対象集団）

本剤群	50 例〔敗血症性ショック 12 例、肺炎 5 例、肝機能検査異常、心停止 各 4 例、発熱、菌血症、敗血症、急性腎不全 各 3 例、多臓器不全、腸球菌感染、代謝性アシドーシス、乏尿、誤嚥性肺炎、呼吸不全、低血圧 各 2 例、発熱性好中球減少症、徐脈、うつ血性心不全、心筋梗塞、腹痛、上腹部痛、胃腸出血、腸管虚血、下部消化管出血、膵炎、小腸閉塞、悪寒、突然死、慢性肝不全、肝不全、肝炎、細菌感染、蓄膿、腸球菌性菌血症、骨髄炎、細菌性肺炎、腎膿瘍、全身性カンジダ、尿路感染、尿路性敗血症、トランスアミナーゼ上昇*、低ナトリウム血症、肺の悪性新生物、浮動性めまい、感覚鈍麻、神経学的代償不全、錯感覚、無尿、腎結石症、急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、閉塞性気道障害、ショック 各 1 例（重複含む）〕
BAT 群	23 例〔敗血症性ショック 6 例 ^{a)} 、肝機能検査異常 3 例、心停止、多臓器不全、急性腎不全* 各 2 例、貧血、徐脈、無脈性電気活動、全身健康状態低下、アナフィラキシー反応*、医療機器関連感染、蓄膿、心内膜炎、髄膜炎、壊死性筋膜炎、急性骨髄炎、肺炎、代謝性アシドーシス*、四肢麻痺、てんかん重積状態*、急性呼吸不全、呼吸停止*、低血圧、ショック 各 1 例（重複含む）〕

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1 例では治験薬との因果関係が否定されていない

投与中止に至った有害事象は、本剤群 9.9%（10/101 例〔敗血症性ショック 4 例、心停止、発熱、ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇、低ナトリウム血症、呼吸不全、薬疹各 1 例（重複含む）〕）、BAT 群 6.1%（3/49 例〔アナフィラキシー反応、心内膜炎、てんかん重積状態各 1 例（重複含む）〕）に認められ、このうち本剤群 3 例〔発熱、トランスアミナーゼ上昇、薬疹各 1 例〕、BAT 群 2 例〔アナフィ

ラキシー反応、てんかん重積状態各 1 例] は治験薬との因果関係が否定されず、BAT 群のてんかん重積状態での未回復を除き、転帰は回復であった。

日本人部分集団における有害事象及び副作用は、いずれも本剤群 100% (1/1 例) 及び BAT 群 100% (1/1 例) に認められ、その内訳は表 52 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 52 日本人部分集団で認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

本剤群 (1 例)	低カリウム血症、低ナトリウム血症、胸水*、嘔吐、悪心、腹水*、胆管炎、浮腫*、発熱、血圧低下
BAT 群 (1 例)	低カリウム血症、高血糖、落ち着きのなさ、下痢、胆管炎、腎障害*、血中クレアチン増加、血小板数減少

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-03 : APEKS-NP 試験<2017 年 10 月~2019 年 4 月>)

18 歳以上のグラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP⁶¹⁾の患者 (目標症例数 300 例⁶²⁾ [本剤群 : 150 例、MEPM 群 : 150 例] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、フィリピン、ロシア、ウクライナ等 18 の国又は地域で実施された。主な選択・除外基準は表 53 のとおりであった。

表 53 主な選択・除外基準

選択基準	- 以下の徴候を少なくとも 1 つ有する患者 ①咳嗽、呼吸困難、頻呼吸、喀痰産生などの徴候の新規発現/悪化又は人工呼吸器装着が必要、②低酸素血症、③酸素化低下により、換気補助システムの変更又は呼吸終末陽圧の変更を要する、④新たな気道分泌物の発現、又はその量/性状の変化 - 以下の徴候の少なくとも 1 つ有する患者 ①発熱 (深部体温が 38℃以上)、②低体温 (深部体温が 35℃以下)、③白血球増加症、④白血球減少症、⑤末梢血塗抹検査で桿状核球が 15%超 - 胸部 X 線検査又は肺のコンピュータ断層撮影スキャンで、細菌性肺炎を示唆する新規の浸潤影又は浸潤影の悪化が認められた患者 - 以下の 1 つ以上に該当し、下気道を含むグラム陰性菌感染が疑われた患者 - 無作為割付け前 72 時間以内に実施した下気道分泌物のグラム染色で、グラム陰性菌の単独感染又はグラム陽性菌との混合感染が認められた患者 - 無作為割付け前 72 時間以内に実施した気道分泌物の微生物培養でグラム陰性好気菌が特定された患者 - 分子検査を含むその他の診断検査で下気道のグラム陰性菌感染が立証された患者 - 過去の抗菌薬使用又はグラム陰性菌感染症の地域的発生を示す疫学的証拠に基づいて、肺炎がグラム陰性菌によるものであることが強く疑われた患者
除外基準	- 市中感染細菌性肺炎、非定型肺炎、ウイルス性肺炎又は化学性肺炎が既知又は疑われた患者 - 無作為割付け時点で、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症が既知である患者 (無作為割付け後にカルバペネム耐性菌が特定された患者については、試験治療を中止する前に臨床評価を実施した) - 侵襲性アスペルギルス症、ムーコル症又はその他の致死性の高い真菌による感染症を併発していた患者 - 中枢神経系感染症の患者 - 嚢胞性線維症の患者 - APACHE II スコアが 35 超の患者 - 腹膜透析を受けている患者

用法・用量は、本剤又は MEPM を腎機能に基づき調整された投与量及び投与間隔 (それぞれ表 48 及び表 54) にて 3 時間かけて点滴静脈内投与するとされ、投与期間は 7~14 日間 (医師の判断により 21 日間まで延長可) とされた。また、MRSA の治療等の目的でリネゾリド 600 mg を 12 時間間隔で 5 日間

⁶¹⁾ 以下のとおり定義された。

HAP : 入院後 48 時間以降又は退院後 7 日以内の急性の細菌性肺炎 (急性呼吸不全のため、人工呼吸器を必要とする患者も含む)

VAP : 気管内 (又は経鼻気管内) 人工呼吸器を装着後 48 時間以降の急性の細菌性肺炎

HCAP : 以下の基準を 1 つ以上満たすもの

・感染前 90 日以内に急性期治療病院に 2 日以上入院した患者における急性の細菌性肺炎

・養護ホーム又は長期療養施設の入居者における急性の細菌性肺炎

・抗菌薬の静脈内投与/化学療法若しくは創傷ケア (現在の感染前 30 日以内) を受けた患者又は病院/血液透析クリニックを受診した患者における急性の細菌性肺炎

⁶²⁾ 主要評価項目である投与 14 日目の全死因死亡率を本剤群及び MEPM 群で 10%と仮定し、非劣性マージン 12.5%、有意水準片側 2.5% の下、90%の検出力で非劣性を検証するために必要な例数として 244 例と算出し、mITT 集団からの除外割合 20%を考慮して、目標症例数は 300 例と設定された。

以上併用投与することとされた。

表 54 腎機能別の MEPM の用法・用量

Ccr ^{a)} (mL/min)	MEPM の用法・用量
> 50	2 g、8 時間間隔
26～50	2 g、12 時間間隔
10～25	1 g、12 時間間隔
< 10	1 g、24 時間間隔

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

無作為化⁶³⁾された 300 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 298 例（本剤群 148 例、MEPM 群 150 例）が ITT 集団であり、安全性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、培養、グラム染色、その他の診断検査に基づいて、下気道のグラム陰性菌感染が確認された、又は微生物学的診断が得られなかった 292 例（本剤群 145 例、MEPM 群 147 例）が mITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である mITT 集団における投与 14 日目の全死因死亡率は本剤群で 12.4% (18/145 例)、MEPM 群で 11.6% (17/146 例)、死亡率の調整済み群間差 [95%信頼区間]⁶⁴⁾ (本剤群 – MEPM 群) は 0.8% [-6.6, 8.2] であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン (12.5%) を下回ったことから、MEPM に対する本剤の非劣性が検証された。なお、日本人部分集団における投与 14 日目の全死因死亡率は本剤群で 50.0% (1/2 例)、MEPM 群で 14.3% (1/7 例) であった。

有害事象及び副作用は、本剤群で 87.8% (130/148 例) 及び 9.5% (14/148 例)、MEPM 群で 86.0% (129/150 例) 及び 11.3% (17/150 例) に認められ、主な事象は表 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (148 例)	MEPM 群 (150 例)	本剤群 (148 例)	MEPM 群 (150 例)
全有害事象/副作用	130 (87.8)	129 (86.0)	14 (9.5)	17 (11.3)
尿路感染	23 (15.5)	16 (10.7)	0	0
低カリウム血症	16 (10.8)	23 (15.3)	0	0
下痢	13 (8.8)	13 (8.7)	3 (2.0)	5 (3.3)
貧血	12 (8.1)	12 (8.0)	0	0
肺炎	11 (7.4)	8 (5.3)	0	0
AST 増加	10 (6.8)	6 (4.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
胸水	10 (6.8)	6 (4.0)	1 (0.7)	0
ALT 増加	9 (6.1)	6 (4.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
低マグネシウム血症	8 (5.4)	1 (0.7)	0	0
低アルブミン血症	5 (3.4)	8 (5.3)	0	0
肝酵素上昇	4 (2.7)	10 (6.7)	0	2 (1.3)
低ナトリウム血症	4 (2.7)	10 (6.7)	0	0
褥瘡性潰瘍	4 (2.7)	10 (6.7)	0	0
低血圧	2 (1.4)	10 (6.7)	0	0
血小板減少症	2 (1.4)	8 (5.3)	0	1 (0.7)

発現例数（発現割合 (%)）

死亡は、本剤群 26.4% (39/148 例)、MEPM 群 23.3% (35/150 例) に認められ、本剤群 1 例（敗血症）及び MEPM 群 2 例（シュードモナス感染、播種性血管内凝固及び多臓器不全症候群）では治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った事象を含め、重篤な有害事象の発現状況は表 56 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象（死亡例を除く）の転帰について、未回復であった急性呼吸不全・胸水（本剤群 1 例）、肝酵素上昇（MEPM 群 1 例）及び AST 増加（MEPM 群 1 例）以外はいずれも回復であった。

⁶³⁾ 診断結果（HAP、VAP、HCAP）及びベースライン時の APACHE II スコア（≤15、≥16）が層別因子とされた。

⁶⁴⁾ 診断結果（HAP、VAP、HCAP）及びベースライン時の APACHE II スコア（≤15、≥16）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

表 56 重篤な有害事象（死亡例含む）の発現状況（安全性解析対象集団）

本剤群	54 例 [心停止 7 例、肺炎、急性呼吸不全 ^{a)} 各 6 例、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック 各 4 例、心肺停止、敗血症 ^{a)} 、誤嚥性肺炎、肺動脈血栓症 各 3 例、急性心筋梗塞、心不全、左室機能不全、肝機能検査値上昇、脳血管発作、頭蓋内圧上昇、肺水腫、呼吸不全 各 2 例、凝血異常、血小板減少症、心血管不全、心筋梗塞、腹壁血腫、胃出血、腸梗塞、腸管虚血、死亡、全身健康状態低下、突然死、肝細胞損傷、菌血症、細菌性敗血症、带状疱疹、肺感染、細菌性肺炎、脊髄感染、尿路感染、くも膜下出血、ALT 増加*、AST 増加*、血圧上昇、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇*、乳酸アシドーシス、遠隔転移を伴う肺癌、自律神経失調、脳浮腫、脳虚血、低酸素性虚血性脳症、代謝性脳症、てんかん重積状態、進行性脳卒中、急性腎障害、急性呼吸窮迫症候群、胸水*、自然気胸、肺塞栓症、肺高血圧症、上気道性喘鳴、糖尿病性足病変、下肢切断、末梢血管障害 各 1 例（重複含む）]
MEPM 群	45 例 [心停止、肝酵素上昇 ^{a)} 、脳浮腫 各 5 例、多臓器機能不全症候群 ^{a)} 4 例、心不全、肺炎、急性腎障害、肺動脈血栓症、呼吸不全 各 3 例、凝血異常、出血性貧血、血小板減少症、急性心不全、心肺停止、敗血症、尿路感染、誤嚥性肺炎 各 2 例、播種性血管内凝固*、うっ血性心不全、心原性ショック、心肺不全、心血管障害、心血管不全、急性腹症、胃腸出血、死亡、全身性炎症反応症候群*、急性胆嚢炎、肝機能異常、アシネトバクター性菌血症、脳膿瘍、髄膜炎、細菌性髄膜炎、壊死性肺炎、シュードモナス感染*、敗血症性脳症、敗血症性ショック、全身性カンジダ*、脾破裂、AST 増加*、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、高カリウム血症、血液量減少症、脳損傷、脳血管発作、脳症、頭蓋内圧上昇、ラクナ脳卒中、代謝性脳症、急性呼吸不全、気管支胸膜癒着、慢性閉塞性肺疾患、胸水、気胸、肺うっ血、肺塞栓症、呼吸窮迫、大動脈塞栓症、低血圧、血液量減少性ショック、出血性ショック 各 1 例（重複含む）]

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1 例では治験薬との因果関係が否定されていない

投与中止に至った有害事象は、本剤群 8.1% (12/148 例)、MEPM 群 9.3% (14/150 例) に認められ、その発現状況は表 57 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定されていない事象の転帰について、死亡例で認められた播種性血管内凝固及び多臓器不全症候群（MEPM 群 1 例）、未回復であった肝酵素上昇（MEPM 群 1 例）以外はいずれも回復であった。

表 57 投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

本剤群	12 例 [ALT 増加*2 例、急性心筋梗塞、胃出血、腸梗塞、肝不全*、肝細胞損傷、敗血症性ショック、AST 増加*、血中アルカリホスファターゼ増加、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、乳酸アシドーシス、自律神経失調、脳浮腫、脳血管発作、進行性脳卒中、急性呼吸窮迫症候群 各 1 例（重複含む）]
MEPM 群	14 例 [肝酵素上昇 ^{a)} 5 例、播種性血管内凝固*、白血球減少症、上部消化管出血、多臓器機能不全症候群*、全身性炎症反応症候群、肝機能異常、アシネトバクター感染、細菌性髄膜炎、敗血症、尿路感染、脳浮腫、急性呼吸不全、肺うっ血、呼吸不全 各 1 例（重複含む）]

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1 例では治験薬との因果関係が否定されていない

日本人部分集団における有害事象及び副作用は、本剤群で 100.0% (2/2 例) 及び 0% (0/2 例)、MEPM 群で 100.0% (7/7 例) 及び 28.6% (2/7 例) に認められ、その発現状況は表 58 のとおりであった。死亡は本剤群 50.0% (1/2 例 [腸管虚血])、MEPM 群 14.3% (1/7 例 [播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群]) に認められ、MEPM 群で認められた事象については治験薬との因果関係が否定されておらず、治験薬投与が中止された。その他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 58 日本人部分集団で認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

本剤群	肺炎、腸管虚血 各 1 例
MEPM 群	下痢 3 例、尿路感染、貧血、低カリウム血症、便秘 各 2 例、細菌性尿路感染、皮膚カンジダ、播種性血管内凝固*、低ナトリウム血症、高リン酸塩血症、譫妄、不眠症、睡眠障害、心不全、高血圧、胸水、嘔吐、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、おむつ皮膚炎、薬疹、湿疹、陰嚢腫脹、陰嚢潰瘍、発熱、多臓器機能不全症候群*、血中カリウム減少、血中カリウム増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇*、裂傷 各 1 例（重複含む）]

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本申請の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤は、グラム陰性菌において現在確認されている β -ラクタム系抗菌薬に対する主要な耐性機序 (β -ラクタマーゼの産生、ポーリンの減少又は欠損、排出ポンプの過剰発現) を克服できることを期待し、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する治療薬として開発を開始した。前治療が無効 (IPM 感受性) のグラム陰性菌による感染症患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (APEKS-cUTI 試験) 及びカルバペネ

ム耐性グラム陰性菌による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験）を計画し、国内と比較してカルバペネム耐性グラム陰性菌の分離頻度が高い欧米の規制当局と [] について議論した結果、欧州では []

[] 米国では []

[] との見解が示されたことから、 []

[] こととした。

その上で、本剤の本邦での開発可能性について検討を行った結果、国内ではカルバペネム耐性グラム陰性菌は緑膿菌を除いてほとんど報告がなく⁶⁵⁾、緑膿菌についても欧米と比較して分離頻度は低かった（1%未満）ものの、将来的に国内でもカルバペネム耐性グラム陰性菌の感染が拡大する可能性を考慮し、欧州と同様 CREDIBLE-CR 試験を中心としてカルバペネム耐性グラム陰性菌に係る効能取得を目指すことが適切と考えられた。以下の検討結果を踏まえ、患者対象の臨床試験（CREDIBLE-CR 試験、APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験）はいずれも、日本人患者を含めた国際共同試験として計画された。

- 日本人及び白人健康成人対象第Ⅰ相試験（R2111 試験）及び外国人対象の腎機能の影響評価試験（R2113 試験）の結果から、本剤の薬物動態に日本人と外国人で明らかな民族差は認められなかったこと。
- 実施済みの臨床試験成績から、本剤の安全性プロファイルは既存のセファロスポリン系抗菌薬と同様と考えられたこと。
- 国内外で分離されたカルバペネム耐性緑膿菌及び *A. baumannii* の臨床分離株について本薬への感受性を確認したところ、MIC は国内分離株で 0.04～1 µg/mL（12 株）及び 0.25/0.5 µg/mL（2 株）、海外分離株で 0.06～8 µg/mL（30 株）及び 0.12～>128 µg/mL（30 株）であり、国内分離株の MIC は海外分離株の MIC の概ね範囲内であったこと。
- 国内外で臨床開発の対象となる感染症（HAP/VAP/HCAP、cUTI 及び BSI/sepsis）の診断体系に大きな差はなく、試験計画時のカルバペネム耐性グラム陰性菌に対する標準治療は国際的に定まっていなかったものの、CST を中心的な治療薬とし、グラム陰性菌に対する抗菌スペクトルを有する薬剤を適宜追加する治療体系に大きな差異はないこと。

また、申請者は、CREDIBLE-CR 試験の試験計画について、以下のように説明している。

- 対象患者について：

薬剤耐性菌による重症感染症は様々な疾患で認められるが、カルバペネム耐性を含む多剤耐性のグラム陰性菌感染症における大多数の感染部位は肺、腹部又は尿路であること、欧米規制当局による臨床評価ガイダンスが存在したことを踏まえ、HAP/VAP/HCAP 及び cUTI の患者が対象とされた。その他、医療現場で問題となる多剤耐性菌による重篤感染症は、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、複雑性腹腔内感染症等多岐にわたるため、個々の感染部位毎に有効性を確認可能な数の被験者を集積することは困難と考え、これらの感染症患者で共通して発症することが多い BSI/sepsis を有する患者として 1 集団（ただし、抗菌薬投与が長期間必要な中枢神経感染症、心内膜炎及び骨感染症は除外）にまとめ、試験の対象患者とされた。なお、欧州規制当局によるガイダンスにおいて尿路感染症は細菌学的効果、呼吸器感染症は臨床効果が評価項目として推奨され

⁶⁵⁾ 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業公開情報 2013 年 1 月～12 月年報 院内感染対策サーベイランス検査部門
(https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2013/3/1/ken_Open_Report_201300.pdf (2023 年 9 月 4 日確認))

ていたことから、cUTI 患者は細菌学的効果、HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis 患者では臨床効果をそれぞれ主要評価項目とすることが適切と判断された。

- 対照群について：

カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対し国際的に定まった標準治療はなかったことから、対照群では各地域の標準的治療から医師の判断により決定し、治療するとされた (BAT)。

- 目標症例数について：

米国規制当局からとの見解が示されたこと、欧州規制当局からはとの見解が示されたことを踏まえ、合計 150 例（本剤群 100 例、BAT 群 50 例）を対象に試験を行うことと判断された。

機構は、以下のように考える。

本薬の非臨床試験成績からは、国内外で臨床分離されるカルバペネム耐性菌に対する本薬の抗菌活性が認められており、欧州と同様にカルバペネム耐性グラム陰性菌に係る効能取得を目的に本邦での開発を進めたことに一定の合理性が認められる。また、申請者による事前検討内容及びカルバペネム耐性グラム陰性菌の国内分離頻度が限られる点を考慮すると、欧米主導で計画された臨床開発プログラムに本邦からも参画し、可能な限り多くの国内症例も含めて本剤の有効性及び安全性を検討する開発計画が選択されたことにも一定程度、理解できる。

不均質な患者集団がまとめて組み入れられている点や検証仮説が設定されていない点等の課題はあるものの、本剤の臨床的位置付けも踏まえ、本剤の臨床の有効性及び安全性はカルバペネム耐性菌による感染症患者対象の CREDIBLE-CR 試験を中心に評価し、カルバペネム感受性のグラム陰性菌感染症患者対象の APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験は、本剤の安全性、臓器別及び菌種別の有効性の評価並びに PK/PD 解析に用いることは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 カルバペネム耐性菌による各種感染症患者に対する有効性について

申請者は、カルバペネム耐性グラム陰性菌による各種感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験）では、主要評価項目である CR Micro-ITT 集団における治癒判定時の感染部位別の有効率⁶⁶⁾について、本剤群は BAT 群と同程度の有効性が示唆された（表 49）。また、CR Micro-ITT 集団における感染部位別の治癒判定時の細菌学的効果⁶⁷⁾、臨床効果⁶⁸⁾及び複合エン

⁶⁶⁾ HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis では臨床効果、cUTI では細菌学的効果が主要評価項目とされた。

⁶⁷⁾ HAP/VAP/HCAP、BSI/sepsis：適切な臨床検体から、ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が消失した場合、及び適切な臨床検体培養が得られなかったものの臨床効果が認められた場合に「有効」と判定された。

cUTI：ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった原因菌が尿培養で 10^3 CFU/mL 未満に減少した場合に消失と定義され、「有効」と判定された。

⁶⁸⁾ HAP/VAP/HCAP：ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状が消失又は大幅に改善され、かつ胸部 X 線検査異常が改善又は進行がみられず、現感染症の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合に「有効」と判定された。

cUTI：ベースライン時に認められた cUTI の徴候/症状が消失又は大幅に改善され、又は尿路感染症発症前の状態に戻り、現感染症の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合に「有効」と判定された。

BSI/sepsis：ベースライン時に認められた徴候/症状が消失又は大幅に改善され、BSI/sepsis の治療のための抗菌薬療法が不要（菌血症の被験者は、グラム陰性菌による菌血症が消失）となった場合に「有効」と判定された。

ドポイント⁶⁹⁾の有効率並びに試験終了時点までの全死因死亡率は表 59 のとおりであり、各感染部位における本剤群の有効率は BAT 群と同程度と考えられた。一方、HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis では全死因死亡率が本剤群で高い傾向が認められたが、アシネトバクター属感染症患者での死亡率上昇の影響（7.R.2.3 参照）と考えられ、本剤の有効性を否定する結果ではないと考えている。

表 59 感染部位別の有効性評価結果（CR micro-ITT 集団）

	HAP/VAP/HCAP		cUTI		BSI/sepsis	
	本剤群	BAT 群	本剤群	BAT 群	本剤群	BAT 群
細菌学的効果による有効率	22.5 (9/40) [10.8, 38.5]	21.1 (4/19) [6.1, 45.6]	52.9 (9/17) [27.8, 77.0]	20.0 (1/5) [0.5, 71.6]	30.4 (7/23) [13.2, 52.9]	28.6 (4/14) [8.4, 58.1]
臨床効果による有効率	50.0 (20/40) [33.8, 66.2]	52.6 (10/19) [28.9, 75.6]	70.6 (12/17) [44.0, 89.7]	60.0 (3/5) [14.7, 94.7]	43.5 (10/23) [23.2, 65.5]	42.9 (6/14) [17.7, 71.1]
複合エンドポイントによる有効率	22.5 (9/40) [10.8, 38.5]	21.1 (4/19) [6.1, 45.6]	47.1 (8/17) [23.0, 72.2]	20.0 (1/5) [0.5, 71.6]	30.4 (7/23) [13.2, 52.9]	21.4 (3/14) [4.7, 50.8]
全死因死亡率 ^{a)}	40.0 (18/45) [25.7, 55.7]	18.2 (4/22) [5.2, 40.3]	11.5 (3/26) [2.4, 30.2]	20.0 (2/10) [2.5, 55.6]	30.0 (9/30) [14.7, 49.4]	17.6 (3/17) [3.8, 43.4]

有効率（%）（有効例数/評価例数） [95%信頼区間]^{b)}

a) 死亡率（%）（死亡例数/評価例数） [95%信頼区間]^{b)}

b) Clopper-Pearson method を用いて算出

また、本剤の対象はカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症であり、各種感染症のうちグラム陰性菌が分離される疾患への投与が考えられるが、臨床試験において検討されなかった感染臓器についても、以下の理由から有効性は期待できると考えている。

- CREDIBLE-CR 試験では、HAP/VAP/HCAP と cUTI 以外の重篤感染症患者については、BSI/sepsis と分類して評価を行う計画としており、限られた症例数での検討結果ではあるものの、表 60 のとおり臨床効果により有効と判定された患者は認められた。

表 60 BSI/sepsis 症例の原発感染部位別の臨床効果（CR micro-ITT 集団）

	本剤群	BAT 群
呼吸器感染症	2/4	0/0
腹膜炎	1/2	0/2
深在性皮膚感染症	1/2	1/1
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	2/4	1/1
びらん・潰瘍の二次感染	0/0	0/1
肝膿瘍、胆管炎	1/2	1/2
その他・不明	3/9	4/8

有効例数/評価例数

- 中枢神経感染症、心内膜炎及び骨感染症患者は CREDIBLE-CR 試験で除外したため（7.R.1 参照）、本剤の有効性は明確ではないものの、非臨床薬物動態試験において本薬の心筋、骨表面及び骨髄への移行性は認められており（4.2.1 参照）、中枢神経系への移行性についても髄膜炎患者で原因菌種の MIC を超える本薬分布が生じる可能性があると考えている（6.R.5 参照）。
- 中枢神経系感染症に対して本薬が投与された 6 例⁷⁰⁾の報告では、いずれの症例でも安全性上の懸念は認められず、5/6 例で臨床効果あり、5/5 例で細菌学的効果は菌消失と判定されている⁷¹⁾。また、心内膜炎及び骨感染症患者に係る報告は確認できなかったが、欧米等で骨及び関節の感染症患者 17 例及び心内膜炎患者 2 例での本剤の投与経験があり、それぞれ 14/18 コース及び 2/2 コースで臨床効果が有りとの報告がなされた（参考 CTD 5.3.6 等）。

⁶⁹⁾ 臨床効果と細菌学的効果の両者が「有効」と判定された場合に「有効」とした。

⁷⁰⁾ 3 例では申請用法・用量で本薬が投与され、その他の 3 例では申請用法・用量よりも高用量（2 g を 6 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注）で投与された。

⁷¹⁾ Open Forum Infect Dis 2022; 9: ofac391.、JAC Antimicrob Resist 2021; 3: dlab188.等

機構は、以下のように考える。

CREDIBLE-CR 試験において、CST を中心とした各地域の既存薬（BAT 群）と類似する本剤の有効性が示唆されたことから、評価対象とされた HAP/VAP/HCAP、cUTI 及び BSI/Sepsis について、本剤のカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する有効性は期待できるとする申請者の説明は許容できる。なお、全死因死亡率の不均衡については、引き続き 7.R.2.3 で議論する。

また、カルバペネム耐性菌による他の各種感染症に対する本剤の有効性について、臨床試験で網羅的な検討が困難であったことは理解するものの、中枢神経系感染症については、正常動物での中枢移行性が低く、ヒトでの髄液移行性に関する報告も限られる（6.R.5 参照）ことを踏まえると、臨床試験において必要な投与期間を設定し、有効性に関する検討を行うことがより適切であった。提示された成績から、特定の感染部位・組織について本剤の有効性を明らかに否定する結果は得られていないと判断するものの、本剤の適応症については、7.R.5.1 で議論する。

なお、CREDIBLE-CR 試験において日本人被験者の組入れは 2 例（本剤群 1 例、BAT 群 1 例）と極めて限定的であったことから、製造販売後には引き続き日本人患者の有効性に関する情報を収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.2.2 菌種別の有効性について

申請者は、菌種別の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁸⁾における治癒判定時の有効率について、ベースライン時の原因菌の菌属／菌種別の結果は表 61 のとおりであった（各菌属に含まれる菌種の内訳は表 11 参照）。

表 61 国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における本剤の菌属／菌種別の有効率^{a)}

菌属／菌種	合計		APEKS-cUTI 試験 ^{b)}		CREDIBLE-CR 試験 ^{c)}		APEKS-NP 試験 ^{b)}	
	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果
大腸菌	126/177	151/177	114/152	136/152	2/6	3/6	10/19	12/19
シトロバクター属	5/6	5/6	4/4	4/4	—	—	1/2	1/2
肺炎桿菌	75/130	96/130	36/48	43/48	17/34	22/34	22/48	31/48
クレブシエラ属	4/7	5/7	2/3	3/3	1/2	1/2	1/2	1/2
エンテロバクター属	16/32	21/32	10/15	13/15	1/2	1/2	5/15	7/15
セラチア・マルセスセンス	7/12	9/12	3/3	3/3	0/1	1/1	4/8	5/8
プロテウス属	14/19	18/19	13/17	17/17	—	—	1/2	1/2
モルガネラ・モルガニー	3/4	3/4	3/3	3/3	—	—	0/1	0/1
プロビデンス・レットゲリ	—	—	—	—	—	—	—	—
緑膿菌	19/59	39/59	8/18	14/18	2/17	9/17	9/24	16/24
バークホルデリア属	1/1	1/1	—	—	—	—	1/1	1/1
ステノトロホモナス・マルトフィリア	1/6	1/6	—	—	0/5	0/5	1/1	1/1
アシネトバクター属	23/68	32/68	—	—	12/42	18/42	11/26	14/26
アクロモバクター属	—	—	—	—	—	—	—	—

有効例数/評価例数、—：該当なし

a) 解析対象集団は、各試験の有効性解析対象集団のうち、原因菌の評価が可能であった集団

b) カルバペネム感受性菌

c) カルバペネム耐性菌

その上で、各申請適応菌種について、以下の検討から有効性が期待できると考える。

- 大腸菌、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセスセンス、緑膿菌、アシネトバクター属

当該菌属／菌種の臨床分離株に対して本薬は抗菌活性を示し（3.1.2.1 参照）、これらのグラム陰性菌における耐性機序である PER の陽性菌株に対し本薬は抗菌活性を示した（3.1.3.1 参照）。

国内外サーベイランスで認められたカルバペネム耐性菌株に対する本薬の抗菌活性も確認され

ている（3.1.2.2 及び 3.1.2.3 参照）。加えて、臨床試験において、当該菌属／菌種による感染症に対する本剤の細菌学的効果及び臨床効果は概ね良好であった（表 61）。

- シトロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー

当該菌属／菌種の感染患者は、CREDIBLE-CR 試験に組入れられなかったが、APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験には組入れられており、カルバペネム感受性菌に対する本剤の細菌学的効果及び臨床効果は良好であった（表 61）。当該菌属／菌種の臨床分離株に対して本薬は抗菌活性を示し（3.1.2.1 参照）、国内外サーベイランスで認められたカルバペネム耐性菌株に対する本薬の抗菌活性も確認されている（3.1.2.2 及び 3.1.2.3 参照）。

- ステノトロホモナス・マルトフィリア

CREDIBLE-CR 試験では臨床効果は 5 例中 3 例で無効、2 例で判定不能であったものの、5 例とも人工呼吸器及び気管内チューブを装着した患者であり、患者から分離された菌株の MIC は最高で 0.25 µg/mL であったことから、本薬への感受性を有すると考えられた。なお、国内サーベイランスでは良好な本薬の抗菌活性が確認され（表 9）、APEKS-NP 試験の 1 例では臨床効果、細菌学的効果ともに有効と判定されていることも踏まえると、本剤の有効性は期待できると考えられる。

- バークホルデリア属

APEKS-NP 試験において 1 例で投与経験があり、臨床効果、細菌学的効果ともに有効と判定されていること、国内外サーベイランスでは本薬の良好な抗菌活性が確認されていること（3.1.2.2 及び 3.1.2.3 参照）、バークホルデリア属を保菌する嚢胞性線維症患者において本剤投与が次の肺増悪までの期間を延長したとする症例報告（Access Microbiol. 2022;4(10):acmi000413）があることから、本剤の有効性は期待できると考えられる。

- プロビデンシア・レットゲリ、アクロモバクター属

臨床試験で感染患者が組入れられなかった。アクロモバクター属については、欧米等で感染患者 11 例への投与経験があるが、プロビデンシア・レットゲリについては保菌者での有効性を検討した報告等は見つからなかった。しかしながら、当該菌属／菌種に係る国内外サーベイランス（国内サーベイランスに含まれた分離株はプロビデンシア属のみ）では本薬の良好な抗菌活性が確認されており（3.1.2.2 及び 3.1.2.3 参照）、欧州の添付文書では本剤投与に関する制限等は設定されていないことから、本剤の有効性を期待することは可能と考えられる。

機構は、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者は限られていることから、臨床試験成績のみから菌種別の有効性を議論することには限界があり、非臨床試験成績や海外での投与経験等も踏まえた検討を行い、カルバペネム耐性を有する各菌種に対する有効性について、以下のように考える。なお、本剤の適応菌種については 7.R.5.2 で議論する。

- 大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌及びアシネトバクター属：

提示された試験成績から、本剤の有効性は期待できると判断した。なお、CREDIBLE-CR 試験結果を踏まえ、カルバペネム耐性を有するアシネトバクター属による感染症患者に本剤を投与する意義については 7.R.2.3 で議論する。

- ステノトロホモナス・マルトフィリア、バークホルデリア属：

CREDIBLE-CR 試験からは本剤の有効性は明確にならなかったが、当該試験の臨床分離株に対す

る MIC は 0.25 又は 0.125 µg/mL 以下であり、臨床投与量における曝露量より十分低く、また APEKS-NP 試験では有効例が認められており、国内サーベイランスの結果を踏まえると、本剤が有効性を示す可能性はある。

- プロビデンシア・レットグリ及びアクロモバクター属：
非臨床試験において臨床分離株に対する本薬の抗菌効果が確認されているが、臨床試験での本剤の投与経験はなく、本剤の有効性が期待できると判断することは困難である。

7.R.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験）における全死因死亡率について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験）の HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis 患者において、本剤群の全死因死亡率が BAT 群より高い傾向を示した（表 59）原因等について、以下のように説明している。

- ロジスティック回帰モデルを用いて、細菌感染症の予後に影響を与えうる背景因子⁷²⁾で調整した全死因死亡率の差を検討したが、いずれの背景因子で調整をしても本剤群で BAT 群よりも全死因死亡率が高い傾向は変わらず、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。
- CREDIBLE-CR 試験の組入れ患者の原因菌の約 9 割を占めるアシネトバクター属、緑膿菌及び肺炎桿菌の菌別死亡率（安全性解析対象集団）は表 62 のとおりであり、アシネトバクター属における死亡率が高くなる傾向が認められた。なお、分離されたアシネトバクター属の本薬 MIC が 4 µg/mL 以上であった患者は 5.0%（4/80 例）であり、原因菌の多くは本薬への感受性を有していたと考えられた。

表 62 ベースライン時の原因菌別の Day49 の全死因死亡率（安全性解析対象集団）

		本剤群	BAT 群
アシネトバクター属		50.0 (21/42)	23.5 (4/17)
緑膿菌	全体	35.3 (6/17)	16.7 (2/12)
	アシネトバクター属の混合感染あり	66.7 (4/6)	0.0 (0/1)
	アシネトバクター属の混合感染なし	18.2 (2/11)	18.2 (2/11)
肺炎桿菌		23.5 (8/34)	25.0 (4/16)
	アシネトバクター属の混合感染あり	33.3 (2/6)	0.0 (0/1)
	アシネトバクター属の混合感染なし	21.4 (6/28)	26.7 (4/15)

死亡率（%）（死亡例数/評価例数）

- 外部の独立盲検下判定委員会の検討結果では、アシネトバクター属を原因菌とする本剤群死亡例 21 例のうち、グラム陰性菌感染症と関連しない死亡と判定された患者は 7 例（33.3%）であった。また、当該 21 例中 10 例は、治験薬投与開始後に新たな菌種（緑膿菌、プロテウス属、肺炎桿菌、*A. baumannii* 等）の重複感染又は新規感染が認められていた。
- 米国の肺炎関連適応症の適応菌種には *A. baumannii* complex が含まれており、米国感染症学会のガイドラインではカルバペネム耐性 *A. baumannii* に対して既存治療無効例においては、本剤単独ではないものの、他剤との併用療法であれば推奨されている⁷³⁾。また、欧州では死亡率とアシネトバクター属による感染症に関連性が認められた旨の注意喚起が添付文書にてなされているものの、アシネトバクター属感染症患者に対する投与は制限されていない。

⁷²⁾ 年齢、性別、人種、地域、体重、腎機能、感染部位、臨床症状の重症度、ランダム化前の感染期間、併存疾患、アシネトバクター属感染の有無等

⁷³⁾ 他の治療薬（アンピシリン/スルバクタム、ミノサイクリン、TGC、ポリミキシン B）による治療を行った後にセフィデロコルは推奨、かつ単剤治療ではなく他の抗菌薬と併用するよう推奨されている。（Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America, 2023.）

- アシネトバクター属に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率は表 63 のとおりであり、評価時期によらず、BAT と同程度のアシネトバクター属に対する有効性が示唆されたと考えており、前述した欧米の状況を踏まえると、本邦においても本剤をカルバペネム耐性アシネトバクター属に対する治療選択肢の一つとすることは可能と考えている。

表 63 アシネトバクター属に対する評価時点別の臨床効果及び細菌学的効果による有効率 (CR Micro-ITT 集団)

評価時点	臨床効果		細菌学的効果	
	本剤群	BAT 群	本剤群	BAT 群
投与終了時	59.0 (23/39)	58.8 (10/17)	38.5 (15/39)	29.4 (5/17)
治癒判定時	41.0 (16/39)	52.9 (9/17)	25.6 (10/39)	29.4 (5/17)
フォローアップ時 ^{a)}	41.0 (16/39)	35.3 (6/17)	23.1 (9/39)	17.6 (3/17)

有効率% (有効例数/評価例数)

a) 投与終了後 11～17 日目

機構は、以下のように考える。

CREDIBLE-CR 試験において本剤群で全死因死亡率が高い傾向が認められた理由について、本剤群のアシネトバクター属感染症患者での高い全死因死亡率が影響した可能性があるものの、その原因は明確ではなく、偶発的な偏りである可能性は否定できない。提示された成績から、カルバペネム耐性アシネトバクター属に対する一定の有効性は示唆されていること及び本剤の臨床的位置付けを踏まえると、アシネトバクター属に対する本剤投与を制限するまでの必要性は低いと考える。ただし、添付文書等において CREDIBLE-CR 試験成績に係る適切な情報提供を行うとともに、製造販売後において本剤投与時の死亡率及びアシネトバクター属に対する有効性について引き続き情報を収集し、新たな情報が得られた際には、適切に医療現場に提供する必要がある。

以上、本剤の有効性に係る機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ相試験 (APEKS-cUTI 試験) 並びに第Ⅲ相試験 (CREDIBLE-CR 試験及び APEKS-NP 試験) における安全性の概要は表 64 のとおりであった。また、いずれかの投与群において発現割合が 2% 以上の有害事象及び副作用は表 65 のとおりであった。

表 64 国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

試験名 投与群 (評価例数)	APEKS-cUTI 試験		CREDIBLE-CR 試験		APEKS-NP 試験	
	本剤群 (300 例)	IPM/CS 群 (148 例)	本剤群 (101 例)	BAT 群 (49 例)	本剤群 (148 例)	MEPM 群 (150 例)
有害事象	122 (40.7)	76 (51.4)	92 (91.1)	47 (95.9)	130 (87.8)	129 (86.0)
副作用	27 (9.0)	17 (11.5)	15 (14.9)	11 (22.4)	14 (9.5)	17 (11.3)
重篤な有害事象	14 (4.7)	12 (8.1)	50 (49.5)	23 (46.9)	54 (36.5)	45 (30.0)
死亡	1 (0.3)	0	34 (33.7)	9 (18.4)	39 (26.4)	35 (23.3)
中止に至った有害事象	5 (1.7)	3 (2.0)	10 (9.9)	3 (6.1)	12 (8.1)	14 (9.3)

発現例数 (発現割合 (%))

表 65 国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（併合）で認められた主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	有害事象				副作用			
	本剤群 (549 例)	IPM/CS 群 (148 例)	BAT 群 (49 例)	MEPM 群 (150 例)	本剤群 (549 例)	IPM/CS 群 (148 例)	BAT 群 (49 例)	MEPM 群 (150 例)
全有害事象/副作用	344 (62.7)	76 (51.4)	47 (95.9)	129 (86.0)	56 (10.2)	17 (11.5)	11 (22.4)	17 (11.3)
下痢	45 (8.2)	9 (6.1)	6 (12.2)	13 (8.7)	9 (1.6)	3 (2.0)	0	5 (3.3)
低カリウム血症	30 (5.5)	4 (2.7)	7 (14.3)	23 (15.3)	1 (0.2)	0	0	0
尿路感染	26 (4.7)	0	2 (4.1)	16 (10.7)	0	0	0	0
便秘	25 (4.6)	6 (4.1)	3 (6.1)	6 (4.0)	1 (0.2)	0	0	0
発熱	22 (4.0)	1 (0.7)	6 (12.2)	5 (3.3)	1 (0.2)	0	0	0
胸水	21 (3.8)	1 (0.7)	1 (2.0)	6 (4.0)	2 (0.4)	0	0	0
高血圧	21 (3.8)	8 (5.4)	2 (4.1)	7 (4.7)	1 (0.2)	0	0	0
貧血	21 (3.8)	1 (0.7)	2 (4.1)	12 (8.0)	0	0	0	0
嘔吐	20 (3.6)	2 (1.4)	7 (14.3)	4 (2.7)	1 (0.2)	1 (0.7)	1 (2.0)	0
肺炎	20 (3.6)	2 (1.4)	1 (2.0)	8 (5.3)	0	0	0	0
ALT 増加	19 (3.5)	0	0	6 (4.0)	6 (1.1)	0	0	1 (0.7)
AST 増加	19 (3.5)	0	1 (2.0)	6 (4.0)	5 (0.9)	0	0	1 (0.7)
悪心	18 (3.3)	6 (4.1)	2 (4.1)	2 (1.3)	3 (0.5)	1 (0.7)	0	0
敗血症性ショック	18 (3.3)	0	7 (14.3)	2 (1.3)	0	0	1 (2.0)	0
褥瘡性潰瘍	14 (2.6)	0	4 (8.2)	10 (6.7)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	14 (2.6)	0	4 (8.2)	1 (0.7)	0	0	0	0
頭痛	13 (2.4)	8 (5.4)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	3 (2.0)	0	0
γ-GTP 増加	12 (2.2)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	6 (1.1)	1 (0.7)	0	0
低血圧	11 (2.0)	0	3 (6.1)	10 (6.7)	0	0	0	0
不眠症	11 (2.0)	3 (2.0)	3 (6.1)	3 (2.0)	0	0	0	0
末梢性浮腫	11 (2.0)	1 (0.7)	2 (4.1)	3 (2.0)	2 (0.4)	0	0	0
心停止	11 (2.0)	0	2 (4.1)	5 (3.3)	0	0	0	0
低血糖	11 (2.0)	1 (0.7)	2 (4.1)	3 (2.0)	0	0	0	0
咳嗽	11 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
呼吸困難	11 (2.0)	0	2 (4.1)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	10 (1.8)	0	6 (12.2)	1 (0.7)	0	0	0	0
血小板減少症	8 (1.5)	0	4 (8.2)	8 (5.3)	0	0	0	1 (0.7)
低ナトリウム血症	8 (1.5)	0	0	10 (6.7)	0	0	0	0
急性腎障害	8 (1.5)	1 (0.7)	5 (10.2)	3 (2.0)	0	0	4 (8.2)	0
肝酵素上昇	5 (0.9)	0	1 (2.0)	10 (6.7)	1 (0.2)	0	1 (2.0)	2 (1.3)
心不全	4 (0.7)	3 (2.0)	0	4 (2.7)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、APEKS-cUTI 試験及び APEKS-NP 試験では本剤群と対照群で安全性プロファイルに大きな差異は認められず、カルバペネム耐性菌による感染症患者を対象とした CREDIBLE-CR 試験では、BAT 群と比較して本剤群で死亡例が高い割合で認められたが（7.R.2.3 参照）、有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。本剤群で認められた重篤な副作用は、クロストリジウム・ディフィシレ感染 1 例（APEKS-cUTI 試験）、トランスアミナーゼ上昇 1 例（CREDIBLE-CR 試験）、ALT 増加・AST 増加 1 例、急性呼吸不全・胸水・敗血症 1 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例（以上、APEKS-NP 試験）であったが、急性呼吸不全・胸水・敗血症での死亡 1 例を除き、転帰は回復であった。また、個別の有害事象（表 65）について、対照群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は示唆されなかった。

以上より、本剤投与による忍容性は概して良好であった。安全性プロファイルは既存のセファロスポリン系抗菌薬と同様であり、セファロスポリン系抗菌薬の副作用として既知のクロストリジウム・ディフィシレ感染関連の下痢、過敏症、けいれん発作及びてんかん、急性腎障害、肝機能障害並びに血球減少について、既存薬を上回る安全性の懸念は認められなかった。

機構は、国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、本剤と既存薬の安全性プロファイルに大きな差がないことを確認した。その上で機構は、以下の 7.R.3.2～7.R.3.5 に示す事象について追加で検討を行った。

7.R.3.2 クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢

申請者は、クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢の発現状況について、以下のように説明している。

クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢は、本剤を含めた抗菌薬に共通のリスクであり、偽膜性大腸炎等として報告される。国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における偽膜性大腸炎⁷⁴⁾の発現状況は表 66 のとおりであり、本剤群での発現割合は対照群と同程度であった。本剤群で有害事象が認められた 4/8 例では治験薬との因果関係が否定されず、うち 1 例は重篤な事象であった。以上を踏まえ、本剤によるクロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢は重大な転帰に至る可能性があり、下痢等の症状が認められた際には本剤の投薬中止を含めて適切な処置が必要であることから、既存抗菌薬と同様に添付文書において注意喚起する。

表 66 国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（併合）におけるクロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	本剤群 (549 例)	IPM/CS 群 (148 例)	BAT 群 (49 例)	MEPM 群 (150 例)
SMQ「偽膜性大腸炎」	8 (1.5)	4 (2.7)	1 (2.0)	4 (2.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 (0.9)	0	0	3 (2.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.4)	4 (2.7)	0	1 (0.7)
偽膜性大腸炎	1 (0.2)	0	1 (2.0)	0

有害事象発現例数（発現割合（%））

7.R.3.3 痙攣発作及びてんかん

申請者は、痙攣発作及びてんかんの発現状況について、以下のように説明している。

痙攣発作は、本剤を含めた β-ラクタム系抗菌薬に共通のリスクである（3.3 参照）。国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における痙攣関連の有害事象⁷⁵⁾の発現状況は表 67 のとおりであり、本剤群での発現割合は対照群と同程度であった。本剤投与時に認められた有害事象のうち、てんかん 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかったが、中等度の事象であり、抗てんかん薬の投与により回復した。その他の事象は、低血糖、頭蓋脳損傷又は脳血管障害等の病歴を有する患者であり、治験薬との因果関係は否定されている。以上を踏まえ、本剤による痙攣発作及びてんかんのリスクが臨床で大きな問題となる可能性は低く、既存のセファロsporin系抗菌薬と同様に添付文書において注意喚起する。

表 67 国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（併合）における痙攣関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	本剤群 (549 例)	IPM/CS 群 (148 例)	BAT 群 (49 例)	MEPM 群 (150 例)
SMQ「痙攣」	5 (0.9)	0	1 (2.0)	2 (1.3)
痙攣発作	3 (0.5)	0	0	2 (1.3)
てんかん	1 (0.2)	0	0	0
てんかん重積状態	1 (0.2)	0	1 (2.0)	0

有害事象発現例数（発現割合（%））

7.R.3.4 肝機能障害

申請者は、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における肝機能障害に関連する有害事象⁷⁶⁾の発現状況は表 68 のとおり全体が発現割合は本剤群で特に高い傾向は認められなかった。個別事象では AST 増加及び ALT 増加

⁷⁴⁾ MedDRA SMQ「偽膜性大腸炎」（狭域）に含まれる事象

⁷⁵⁾ MedDRA SMQ「痙攣」（狭域）に含まれる事象

⁷⁶⁾ MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」（広域）に含まれる事象

が多く認められたものの、MEPM 群⁷⁷⁾と同程度であった。重篤な事象として、本剤群では肝機能検査異常及び肝機能検査値上昇 各 3 例、トランスアミナーゼ上昇 2 例、慢性肝不全、肝不全、肝炎、肝細胞損傷、肝酵素上昇、ALT 上昇及び AST 上昇 各 1 例（重複を含む）が認められ、ALT 上昇、AST 上昇及びトランスアミナーゼ上昇については治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

表 68 国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（併合）における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	本剤群 (549 例)	IPM/CS 群 (148 例)	BAT 群 (49 例)	MEPM 群 (150 例)
SMQ「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」	71 (12.9)	4 (2.7)	7 (14.3)	40 (26.7)
ALT 増加	19 (3.5)	0	0	6 (4.0)
AST 増加	19 (3.5)	0	1 (2.0)	6 (4.0)
γ-GTP 増加	12 (2.2)	1 (0.7)	0	2 (1.3)
低アルブミン血症	7 (1.3)	0	0	8 (5.3)
肝機能検査値上昇	6 (1.1)	0	2 (4.1)	0
肝機能検査異常	5 (0.9)	0	2 (4.1)	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	5 (0.9)	0	0	4 (2.7)
肝酵素上昇	5 (0.9)	0	1 (2.0)	10 (6.7)
腹水	3 (0.5)	0	0	2 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.5)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	2 (0.4)	0	1 (2.0)	1 (0.7)
胆汁うっ滞	2 (0.4)	0	0	0
肝不全	2 (0.4)	0	0	0
肝機能異常	2 (0.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
肝細胞損傷	2 (0.4)	0	0	3 (2.0)
肝腫大	2 (0.4)	1 (0.7)	0	0
国際標準比増加	2 (0.4)	0	1 (2.0)	0
肝硬変	1 (0.2)	0	0	0
肝嚢胞	1 (0.2)	0	0	1 (0.7)
脂肪肝	1 (0.2)	0	0	0
肝炎	1 (0.2)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.2)	0	0	0
慢性肝不全	1 (0.2)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	0	0	0
凝固低下状態	0	0	0	2 (1.3)
肝病変	0	1 (0.7)	0	0

有害事象発現例数（発現割合（%））

海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において、肝機能障害に関連する重篤な副作用⁷⁶⁾は 19 例〔肝細胞融解 7 例、胆汁うっ滞 5 例、肝機能異常 3 例、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加 各 2 例、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-GTP 増加、肝機能検査値上昇、肝酵素上昇、薬物性肝障害、肝炎、高ビリルビン血症 各 1 例、重複あり〕報告されており、肝細胞融解、肝機能検査値上昇、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、γ-GTP 増加各 1 例の事象を除き、申請者における評価において本剤との因果関係が否定されなかった。

以上を踏まえ、本剤投与による重篤な肝機能障害の発生リスクは否定できないため、添付文書において適切に注意喚起を行う。

7.R.3.5 血球減少

申請者は、血球減少に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

β-ラクタム系抗菌薬の使用に伴う骨髓抑制が報告されており（Semin Thromb Hemost 2012; 38: 818-29）、国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においても血球減少関連の有害事象⁷⁹⁾の発現が認められた（表 69）。本

⁷⁷⁾ 注射用メロペネムの添付文書では、重大な副作用として「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸」が記載されている。

⁷⁸⁾ 2019 年 11 月 14 日～2023 年 7 月 20 日に集積された事象（340,152 人日）

⁷⁹⁾ MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症」（広域）に含まれる事象

剤群の発現割合は対照群と同程度であり、本剤群で認められた重篤な有害事象（発熱性好中球減少症、貧血及び血小板減少症 各 1 例）はいずれも治験薬との因果関係が否定されている。

表 69 国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（併合）における血球減少関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	本剤群 (549 例)	IPM/CS 群 (148 例)	BAT 群 (49 例)	MEPM 群 (150 例)
SMQ「造血障害による血球減少症」	34 (6.2)	2 (1.4)	8 (16.3)	18 (12.0)
貧血	21 (3.8)	1 (0.7)	2 (4.1)	12 (8.0)
血小板減少症	8 (1.5)	0	4 (8.2)	8 (5.3)
ヘモグロビン減少	2 (0.4)	0	0	0
白血球減少症	2 (0.4)	0	1 (2.0)	1 (0.7)
正色素性正球性貧血	2 (0.4)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	0	1 (2.0)	0
赤血球数減少	1 (0.2)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	1 (0.7)	0	0
血小板数減少	0	0	2 (4.1)	0
白血球数異常	0	0	1 (2.0)	0

有害事象発現例数（発現割合（%））

海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において、血球減少関連の重篤な副作用⁷⁹⁾として好中球減少症が 4 例報告され、このうち 2 例は申請者における評価において本剤との因果関係は否定されなかったものの、1 例は抗がん剤 2 剤による複数回治療の影響も考えられたこと、もう 1 例は本剤投与中止翌日に検査値が回復したことから本剤投与との関連性は低い症例だったと考える。

以上を踏まえ、血球減少関連の有害事象の発現割合は対照群と比較して本剤群で高い傾向は認められず、海外製造販売後の重篤な副作用報告としても本剤との関連性が強く疑われる症例はないと申請者は判断していることから、本剤に起因した血球減少のリスクは低く、注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、7.R.3.2～7.R.3.5で検討された事象について、以下のように考える。

- ・ クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢並びに痙攣発作及びてんかん：
β-ラクタム系抗菌薬に共通のリスクであり、提示されたデータから、既存薬と同様の注意喚起を添付文書で行う方針は受入れ可能と考える。
- ・ 肝機能障害：
臨床試験及び海外製造販売後安全性情報での重篤な副作用の集積状況を踏まえると、添付文書で注意喚起を行う方針は受け入れ可能と考える。
- ・ 血球減少：
β-ラクタム系抗菌薬において骨髓抑制が生じる可能性があることから、好中球減少症に係る注意喚起は添付文書上で適切に行う必要がある。

なお、クロストリジウム・ディフィシレ感染関連の下痢、痙攣発作及びてんかん、肝機能障害並びに血球減少の発現状況について、製造販売後にも引き続き情報収集する必要がある。

その上で機構は、本剤の安全性について、以下のように総括する。

カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症患者において、本剤の忍容性に影響する安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、認められた有害事象は概ね管理可能である。ただし、臨床試験において死亡例を含む重篤な有害事象が認められており、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。

また、臨床試験において日本人健康成人及び患者で特有の有害事象は認められていないものの、極めて限られた例数での検討結果であることから、製造販売後にも本剤の安全性情報を引き続き収集する必

要があると考え。なお、腎機能障害患者における安全性については、7.R.6 で議論する。

以上の本剤の安全性に関する機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、セリン型及びメタロ型のカルバペネマーゼを含む Ambler 分類の全てのクラス（クラス A～D）の β -ラクタマーゼに対して安定であり（3.1.1.3 参照）、鉄トランスポーターを介して菌体外膜を通過することでポーリン欠損による薬剤耐性の回避も可能であること（3.1.1.2 参照）から、KPC 産生及び NDM-1 産生のカルバペネム耐性腸内細菌、カルバペネム耐性緑膿菌及びカルバペネム耐性アシネトバクターに対しても抗菌活性を有する。

本邦では、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に有効な薬剤として TGC、CST、REL/IPM/CS が承認されている。TGC 及び CST は大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属及び緑膿菌（CST のみ）が適応菌種とされており、TGC は悪心・嘔吐、CST は腎毒性の発現割合が高く、安全性上の課題がある。また、REL/IPM/CS は大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿菌及びアシネトバクター属が適応菌種とされているが、配合された β -ラクタマーゼ阻害薬の活性は Ambler クラス A～D を網羅しておらず、有効性を期待できない β -ラクタマーゼ産生株の存在が知られている。

本剤はカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR 試験）において有効性及び安全性が認められたことから、本剤は治療選択肢の限られるカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者において、新たな治療選択肢の一つになると考える。

なお、本邦の現在の医療環境を踏まえると、本剤による治療は Infection Control Team/Antimicrobial Stewardship Team が中心になると想定されるが、カルバペネム耐性菌に対して本剤が適正に使用されるよう、関連学会とも協議し、適正使用の推進に努める予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤は、カルバペネム耐性アシネトバクター属による感染症患者で対照薬と比較して高い死亡率が認められる等、臨床開発の過程で解明されなかった課題はあるものの、既承認のカルバペネム耐性菌に係る治療薬にも安全性又は有効性上の課題があり、本剤はカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する治療選択肢の一つになりうると判断した。提示された非臨床試験成績及び臨床試験成績等から、本剤の有効性が期待できない菌種、 β -ラクタマーゼ変異等は現時点では特定されていないが、2 種以上の β -ラクタマーゼの発現による本薬に対する耐性獲得の可能性が示唆されていること（3.1.3.1 参照）から、関連学会と連携した本剤の適正使用の推進とともに、製造販売後において本薬に対する耐性菌の発現状況の確認が必要と判断した。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 適応症について

機構は、7.R.1～7.R.4 の検討結果に基づき、本剤の臨床的位置づけ、安全性プロファイル及び特定の感染症に対する有効性を強く否定する結果が得られていないことを踏まえ、適応症を「各種感染症」とすることは可能と判断した。なお、HAP/VAP/HCAP、cUTI 及び BSI/Sepsis 以外の有効性及び安全性は検

討されていないこと、特に中枢神経系感染症は、非臨床試験で本薬の移行性が低いことが示唆されており、本剤の投与経験も限られていることを考慮し、感染臓器別の有効性及び安全性については製造販売後において引き続き情報収集し、医療現場に情報提供を行う必要があると考える。なお、本剤の適応症については、専門協議での議論を踏まえて最終判断したいと考える。

7.R.5.2 適応菌種について

申請者は、本剤の臨床的位置付けは7.R.4のとおり、既承認のTGC、CST、REL/IPM/CSと同様と考えているものの、重症感染症患者に対する投与開始の判断が患者予後に影響すること、また国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR試験）では、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染が強く疑われる場合、臨床検体からの細菌分離株の感受性検査結果を待たずに投与を可としていたため、「カルバペネム系抗菌薬に耐性が考えられる菌株に限る」と申請段階では設定していた。しかしながら、類薬と異なる効能・効果とすることで医療現場に混乱を生じさせる可能性があることから、類薬と同様「カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る」と設定することが適切と判断され、記載を変更すると説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者が行った追加検討の内容に特に懸念はなく、適正使用の観点からは類薬と同様、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示した菌種による感染症に対して使用されるよう適応菌種を規定することは適切と判断した。

また、臨床試験での本剤の使用経験が限られる「ステノトロホモナス・マルトフィリア及びバークホルデリア属」については、カルバペネム耐性菌の臨床分離株に対する抗菌効果が*in vitro*で確認されていること、欧州では当該菌種に投与可能な適応を取得していること、国内文献報告においてこれらの原因菌が低頻度ではあるものの臨床分離されたとの報告があることを考慮し、製造販売後において適切に情報収集を行うことを前提に、当該菌種を適応に含めることは否定されるものではない。なお、臨床試験での本剤の使用経験がない「プロビデンシア・レットグリー及びアクロモバクター属」については、本剤の臨床的位置付けを考慮しても、適応菌種に含めることは困難である。

その上で、7.R.2.2での検討に加え、本剤投与時の安全性が対照薬と比較して悪化する可能性は示唆されていないこと（7.R.3参照）を踏まえ、本剤の適応菌種は以下のとおり整備することが適切と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終判断したい。

〈適応菌種〉

セフィデロコルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセスセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、~~プロビデンシア・レットグリー~~、緑膿菌、バークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属、~~アクロモバクター属~~

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性が考えられるを示す菌株に限る。

取消線部：削除、下線部：追加

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験並びに第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験データに基づく臨床薬理での検討等を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（CREDIBLE-CR試験）の用法・用量を、本剤2gを8時間毎、3時間かけて静脈内投与すること

と設定し（6.R.2 参照）、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者における本剤の有効性及び安全性が確認された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。また、臨床薬理の観点から、腎機能に基づく本剤の用量調節が必要と判断し（6.R.3 参照）、CREDIBLE-CR 試験では、腎機能に応じた用法・用量（表 48）が設定され、腎機能障害及び亢進患者が組み入れられた。その後の追加検討により、申請用法・用量では新たな腎機能別の用法・用量調節（表 37 及び表 39）を設定した。結果的に申請用法・用量での調節法と同一の内容で本剤が投与された被験者における腎機能の程度別の有効性及び安全性は表 70 及び表 71 のとおりであり、腎機能が低い患者は全身状態が悪い傾向にあり、有効例の減少傾向と死亡例の増加傾向が認められた。また、CREDIBLE-CR 試験における CR Micro-ITT 集団のうち CRRT 施行中患者で申請用法・用量による本剤投与を受けた患者 2 例は、いずれも本剤の有効性が確認されなかった。しかしながら、申請用法・用量の調節法範囲外ではあるものの、CREDIBLE-CR 試験での調節法にて本剤投与を受けた患者 11 例中 3 例⁸⁰⁾は投与終了時又は治癒判定時に臨床効果が有効と判定されている。なお、安全性解析対象集団のうち申請用法・用量で本剤投与を受けた患者 3 例は全例が死亡に至っているが、経済的な理由による CRRT 中止による死亡、膀胱癌を有する免疫不全状態の患者、*A. baumannii* による HAP の悪化であり、外部の独立盲検下判定委員会による検討において本剤に起因する死亡ではないと判定されている。

表 70 ベースライン時の腎機能の程度別の有効率（CR Micro-ITT 集団）^{a)}

Ccr (mL/min)	HAP/VAP/HCAP				cUTI				BSI/sepsis			
	本剤群 ^{a)}		BAT 群		本剤群 ^{a)}		BAT 群		本剤群 ^{a)}		BAT 群	
	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果
腎機能亢進 (120 以上)	2/5	4/5	2/6	4/6	1/1	1/1	0/1	0/1	3/6	3/6	1/4	3/4
腎機能正常 (90 以上 120 未満)	2/4	3/4	0/2	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2	0/3	0/3	2/3	1/3
軽度腎機能障害 (60 以上 90 未満)	1/10	3/10	1/3	2/3	1/1	1/1	0/1	1/1	1/3	2/3	1/4	2/4
中等度腎機能障害 (30 以上 60 未満)	0/2	0/2	1/6	2/6	2/4	2/4	—	—	1/2	1/2	0/3	0/3
重度腎機能障害 (15 以上 30 未満)	0/3	1/3	0/1	0/1	1/2	1/2	0/1	0/1	—	—	—	—
末期腎不全 (15 未満)	0/1	1/1	0/1	1/1	—	—	—	—	1/2	1/2	—	—
間欠的血液透析患者	0/2	1/2	0/1	0/1	0/1	0/1	—	—	0/1	0/1	0/1	0/1
CRRT 施行中の患者	0/1	0/1	1/1	1/1	—	—	—	—	0/1	0/1	0/2	0/2

有効例数/評価例数

a) 申請用法・用量に従い投与された患者

⁸⁰⁾ 1/3 例では申請用法・用量（表 39）以下、1/3 例では申請用法・用量超の 1 日投与量にて投与されていたことが確認された。なお、残りの 1 例では流入速度に関する情報が収集されていなかった。

表 71 国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における腎機能別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

Ccr (mL/min)		本剤 (388 例) ^{a)}	IPM/CS (148 例)	BAT (49 例)	MEPM (150 例)
腎機能亢進 (120 以上)	有害事象	30/33 (90.9)	5/16 (31.3)	12/12 (100.0)	22/26 (84.6)
	死亡	4/33 (12.1)	0/16 (0)	2/12 (16.7)	3/26 (11.5)
	重篤な有害事象	10/33 (30.3)	1/16 (6.3)	5/12 (41.7)	6/26 (23.1)
	腎機能障害関連の事象	3/33 (9.1)	1/16 (6.3)	3/12 (25.0)	0/26 (0)
腎機能正常 (90 以上 120 未満)	有害事象	63/119 (52.9)	10/30 (33.3)	8/8 (100.0)	18/23 (78.3)
	死亡	6/119 (5.0)	0/30 (0)	0/8 (0)	5/23 (21.7)
	重篤な有害事象	13/119 (10.9)	2/30 (6.7)	2/8 (25.0)	8/23 (34.8)
	腎機能障害関連の事象	5/119 (4.2)	2/30 (6.7)	3/8 (37.5)	2/23 (8.7)
軽度腎機能障害 (60 以上 90 未満)	有害事象	84/153 (54.9)	34/58 (58.6)	9/11 (81.8)	29/35 (82.9)
	死亡	18/153 (11.8)	0/58 (0)	3/11 (27.3)	7/35 (20.0)
	重篤な有害事象	25/153 (16.3)	5/58 (8.6)	6/11 (54.5)	7/35 (20.0)
	腎機能障害関連の事象	11/153 (7.2)	4/58 (6.9)	3/11 (27.3)	2/35 (5.7)
中等度腎機能障害 (30 以上 60 未満)	有害事象	47/57 (82.5)	22/37 (59.5)	11/11 (100.0)	42/46 (91.3)
	死亡	13/57 (22.8)	0/37 (0)	2/11 (18.2)	15/46 (32.6)
	重篤な有害事象	20/57 (35.1)	4/37 (10.8)	7/11 (63.6)	16/46 (34.8)
	腎機能障害関連の事象	7/57 (12.3)	5/37 (13.5)	1/11 (9.1)	8/46 (17.4)
重度腎機能障害 (15 以上 30 未満)	有害事象	12/15 (80.0)	5/7 (71.4)	2/2 (100.0)	11/12 (91.7)
	死亡	3/15 (20.0)	0/7 (0)	2/2 (100.0)	2/12 (16.7)
	重篤な有害事象	8/15 (53.3)	0/7 (0)	2/2 (100.0)	4/12 (33.3)
	腎機能障害関連の事象	2/15 (13.3)	2/7 (28.6)	1/2 (50.0)	2/12 (16.7)
末期腎不全 (15 未満)	有害事象	10/11 (90.9)	—	5/5 (100.0)	7/8 (87.5)
	死亡	4/11 (36.4)	—	0/5 (0)	3/8 (37.5)
	重篤な有害事象	5/11 (45.5)	—	1/5 (20.0)	4/8 (50.0)
	腎機能障害関連の事象	0/11 (0)	—	1/5 (20.0)	0/8 (0)
間欠的血液透析患者	有害事象	12/12 (100.0)	—	2/2 (100.0)	9/9 (100.0)
	死亡	3/12 (25.0)	—	2/2 (100.0)	5/9 (55.6)
	重篤な有害事象	6/12 (50.0)	—	2/2 (100.0)	6/9 (66.7)
	腎機能障害関連の事象	0/12 (0)	—	1/2 (50.0)	1/9 (11.1)
CRRT 施行中の患者	有害事象	3/3 (100.0)	—	3/3 (100.0)	6/6 (100.0)
	死亡	3/3 (100.0)	—	1/3 (33.3)	2/6 (33.3)
	重篤な有害事象	3/3 (100.0)	—	3/3 (100.0)	3/6 (50.0)
	腎機能障害関連の事象	1/3 (33.3)	—	2/3 (66.7)	1/6 (16.7)

発現例数（発現割合 (%)）

a) 申請用法・用量に従い投与された患者

以上より、腎機能正常患者における用法・用量を、本剤 2 g を 8 時間毎、3 時間かけて静脈内投与すると設定することに大きな問題はないと考える。また、腎機能障害患者及び亢進患者における用量調節方法について、CRRT 施行中患者では症例数が少なく本剤の有効性及び安全性について十分な検討が行われていないものの、シミュレーション結果に基づけば CREDIBLE-CR 試験より適切な曝露が得られると考えられること（6.R.3 参照）から、申請用法・用量の調節法（表 37 及び表 39）は設定可能と考える。

機構は、以下のように考える。

申請用法・用量に従って本剤投与を受けた CRRT 施行中の患者は限られており、本剤投与時の有効性及び安全性が確認されたと判断することは困難である。CRRT 施行中の患者でろ過液又は透析液の流入速度により本剤のクリアランスが影響を受けることは自明であり、CRRT 施行中の患者に対し具体的な用法・用量の調節を設定することを企図したのであれば、適切な時期に *in vitro* 試験⁴⁵⁾等を計画的に実施し、国際共同第Ⅲ相試験では適切な用法・用量での調節を設定すべきであった。国際共同第Ⅲ相試験の調節法に従い本剤を投与した場合、本剤は 3/11 例で臨床効果が有効と判定されていること及び本剤の臨床的位置づけを踏まえると、本剤の投与対象から除外する必要までではないが、流入速度が高い患者集団で曝露量不足の懸念があるため（6.R.3 参照）、当該調節法を推奨することも困難であり、CRRT 施行中の患者に対する用法・用量調節に係る具体的な調節法を添付文書に記載することは困難である。

CRRT 施行中の患者以外の患者集団について、一部は臨床試験での投与経験が限られるものの、現段階で本剤の有効性及び安全性を否定する結果は得られておらず、以下の申請用法・用量の設定内容に大きな問題はないと判断した。

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

なお、申請者は本剤の薬剤調製後の使用期限について、国内医療機関に対する調査に基づき、投与例数が多い場合等に投与開始まで2時間超の準備時間を要する可能性があることから、最長24時間冷蔵保存かつ最長6時間室温保存と設定すると説明している。しかしながら、調製後の溶液において、

不純物29* 及び 不純物30* の2種の不純物が時間依存的に増加しており、CREDIBLE-CR試験では最大24時間冷蔵保存後、室温下で5時間までと使用期限が設定されていることから、機構は、CREDIBLE-CR試験と同様の使用期限を設定することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下のように計画している。

- ・ 日本人患者での本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした一般使用成績調査
- ・ 適応菌種に対する本薬の耐性化状況の確認を目的とした感受性調査（特定使用成績調査）

機構は、国際共同第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で本剤が投与された日本人患者は14例と極めて限られること、本邦での臨床分離が低頻度である適応菌種が効能・効果に設定されていること等を踏まえて、一般使用成績調査は全例調査として実施することが適切と考える。また、本薬の耐性化状況の確認を目的とした感受性調査については、経年推移の検討が可能な計画とするべきであると考ええる。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、カルバペネム耐性アシネトバクター属に対する本剤の有効性について製造販売後に十分な情報収集を行うことが前提となるものの、カルバペネム耐性グラム陰性菌（申請適応菌種）による各種感染症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する治療選択肢の一つになり得るものであり、既存治療薬に非感受性の菌株に対する抗菌効果が非臨床試験において示唆されていることを踏まえると臨床的意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

10. その他

10.1 菌種の略語

表 72 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>A. calcoaceticus</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>A. dijkschoorniae</i>	<i>Acinetobacter dijkschoorniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>A. haemolyticus</i>	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	<i>K. variicola</i>	<i>Klebsiella variicola</i>
<i>A. hydrophila</i>	<i>Acinetobacter hydrophila</i>	<i>L. casei</i>	<i>Lactobacillus casei</i>
<i>A. johnsonii</i>	<i>Acinetobacter johnsonii</i>	<i>M. luteus</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
<i>A. junii</i>	<i>Acinetobacter junii</i>	<i>M. curtisii</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i>
<i>A. lwoffii</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>A. nosocomialis</i>	<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i>
<i>A. pittii</i>	<i>Acinetobacter pittii</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>B. caccae</i>	<i>Bacteroides caccae</i>	<i>P. micra</i>	<i>Parvimonas micra</i>
<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>P. asaccharolyticus</i>	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>
<i>B. ovatus</i>	<i>Bacteroides ovatus</i>	<i>P. anaerobius</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>B. stercoris</i>	<i>Bacteroides stercoris</i>	<i>P. bivia</i>	<i>Prevotella bivia</i>
<i>B. thetaiotaomicron</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>B. vulgatus</i>	<i>Bacteroides vulgatus</i>	<i>P. melaninogenica</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>B. bifidum</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>B. parapertussis</i>	<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>P. alcalifaciens</i>	<i>Providencia alcalifaciens</i>
<i>B. cenocepacia</i>	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	<i>P. rettgeri</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>B. dolosa</i>	<i>Burkholderia dolosa</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>B. multivorans</i>	<i>Burkholderia multivorans</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>C. jejuni</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>P. putida</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>P. stutzeri</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
<i>C. koseri</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>S. choleraesuis</i>	<i>Salmonella choleraesuis</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>C. perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>S. paratyphi</i>	<i>Salmonella paratyphi</i>
<i>C. aerofaciens</i>	<i>Collinsella aerofaciens</i>	<i>S. typhi</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>C. acnes</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>E. meningoseptica</i>	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>E. asburiae</i>	<i>Enterobacter asburiae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>E. kobei</i>	<i>Enterobacter kobei</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>E. limosum</i>	<i>Eubacterium limosum</i>	<i>V. parvula</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>F. magna</i>	<i>Fingoldia magna</i>	<i>V. fluvialis</i>	<i>Vibrio fluvialis</i>
<i>F. mortiferum</i>	<i>Fusobacterium mortiferum</i>	<i>V. vulnificus</i>	<i>Vibrio vulnificus</i>
<i>F. necrophorum</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Y. enterocolitica</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
<i>H. parainfluenzae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		

10.2 出発物質、重要中間体、不純物等の略語

表 73 出発物質・重要中間体・不純物等の略語一覧

略語	化学名
出発物質A*	
不純物19*	
不純物15*	
不純物5*	
中間体B*	
不純物4*	
不純物2*	
不純物3*	
出発物質B*	
不純物6*	
不純物9*	
不純物1*	
不純物7*	
不純物8*	
不純物21*	
不純物16*	
不純物13*	
不純物11*	
不純物18*	
不純物20*	
出発物質D*	
不純物14*	
不純物17*	
出発物質C*	
不純物22*	
中間体A*	
不純物10*	

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 14 日

申請品目

[販 売 名] フェトロージャ点滴静注用 1 g
[一 般 名] セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 24 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 海外の状況から、今後は本邦でもアシネトバクター属による感染症は増加する可能性が高く、提示された試験成績から一定の有効性は示唆されていることを踏まえると、適応菌種から除外することが適切とは言えない。ただし、原因菌がアシネトバクター属の被験者において、BAT 群と比較して本剤群で死亡率が高い傾向が認められた点は、添付文書及び情報提供資材において情報提供する必要がある。
- 治療選択肢の限られるカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する本剤の臨床的位置付けを踏まえると適応症を「各種感染症」とすることは適切だが、中枢神経系への移行性が低いことを医療従事者が十分に理解した上で治療薬を選択できるよう、情報提供資材を用いた情報提供は重要である。
- 申請者が主張する CRRT 施行中患者に対する用法・用量は、PPK 解析を応用した合理的な手法に基づくものであるが、臨床試験成績に基づき妥当性を説明することはできなかったことから、添付文書からは削除し、参考情報として、医療現場での投与量決定に資するよう、透析の条件に応じた薬物の消失量又は消失速度を情報提供資材において情報提供することが適切である。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、アシネトバクター属による感染症患者に係る臨床試験成績及び注意喚起を添付文書に記載するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

また申請者は、専門委員の意見も踏まえて情報提供資材を整備し、適切に情報提供を行うと説明している。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持されるとともに、臨床試験における日本人例数や一部菌種に対する投与経験は極めて限られることから、引き続き安全性及び有効性に関する情報を収集することが重要であるとの意見が出された。

機構は、審査報告（1）での検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）を整備し、表 74 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表 75 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 74 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 過敏症反応（ショック、アナフィラキシー等） ・ 偽膜性大腸炎 ・ 肝機能障害 ・ 痙攣発作 ・ 好中球減少症	なし	なし
有効性に関する検討事項		
・ アシネトバクター属による感染症患者における有効性 ・ 中枢神経系の感染症（髄膜炎等）に対する有効性 ・ 薬剤耐性		

表 75 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査（全例調査）	・ 特定使用成績調査（感受性調査）	・ 市販直後調査による情報提供

申請者は、表 76 及び表 77 に示す一般使用成績調査（全例調査）及び特定使用成績調査（感受性調査）を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性並びに耐性化状況を確認すると説明した。

表 76 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了又は中止 30 日後まで
予定症例数	200 例（目標症例数に達した場合であっても、パークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア及びアシネトバクター属による感染症の症例、髄膜炎等の中枢神経系感染症及び骨関節感染症の症例が含まれない場合は、当該原因菌、感染症に係る調査を継続する）
主な調査項目	・ 患者背景 ・ 本剤の用法・用量、投与期間、投与量変更理由、本剤の中止・終了理由 ・ 前治療薬、併用薬、併用療法 ・ 細菌学的効果、臨床効果、薬剤感受性 ・ 死亡の有無、死因 ・ 有害事象

表 77 特定使用成績調査（感受性調査）計画の骨子（案）

目 的	臨床分離株に対する本剤の有効性に関する情報（耐性化状況）を、MIC の測定により確認する。
調査期間	1 回目：販売 2 年目、2 回目：販売 4 年目、3 回目：販売 6 年目、4 回目：販売 8 年目
目標収集菌株数	調査単位期間（1 年間）あたり、大腸菌 100 株、シトロバクター属 20 株、クレブシエラ属 100 株、エンテロバクター属 20 株、セラチア・マルセッセンズ 20 株、プロテウス属 20 株、モルガネラ・モルガニー 20 株、緑膿菌 50 株、パークホルデリア属 5 株、ステノトロホモナス・マルトフィリア 20 株、アシネトバクター属 20 株
主な調査項目	・ 本剤の MIC

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切に情報提供が必要があると考えます。

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
6	10	MBC/MIC 比は 1~4 であり	MBC/MIC 比は 1~ <u>2</u> であり
6	12	MBC/MIC 比は <u>2</u> ~>16 であり	MBC/MIC 比は <u>1</u> ~>16 であり
47	6	下気道のグラム陰性菌感染が確認された、又は微生物学的診断が得られなかった 292 例	下気道のグラム陰性菌感染が確認された、又は下気道感染は確認されたが微生物学的診断が得られなかった 292 例

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

〈適応菌種〉

セフィデロコルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセスセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、~~プロビデンシア・レットゲリ~~、緑膿菌、バークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属、~~アクロモバクター属~~

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性が考えられるを示す菌株に限る。

〈適応症〉

各種感染症

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

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

(申請時より変更なし)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	Acinetobacter-derived cephalosporinase	－
A/G 比	Albumin/Globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AM	Alveolar macrophages	肺胞マクロファージ
AmpC	Class C ampicillinase	－
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	－
ASA	Active systemic anaphylaxis	能動全身アナフィラキシー
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t h}	Area under the concentration-time curve from 0 to t hours	投与開始後 0 から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始後 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{total}	Area under the concentration-time curve from the start of dosing to the last sampling time	投与時開始から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC _t	Area under the concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における濃度－時間曲線下面積
AUP	Acute uncomplicated pyelonephritis	急性単純性腎盂腎炎
AVI	Avibactam	アビバクタム
BAT	Best available therapy	既存薬を用いた最善の治療
BGG	Bovine γ globulin	ウシ γ グロブリン
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BSI	Bloodstream infection	血流感染症
C ₀	Plasma concentration at the end of infusion	点滴終了時の血漿中濃度
CAMHB	Cation-adjusted Mueller Hinton broth	カチオン調整ミュラーヒントンブロス
CarbNS	Carbapenem non-susceptible	カルバペネム非感性
CAZ	Ceftazidime	セフトジジム
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CD ₅₀	dose levels to induce convulsions in 50% of mice (convulsive dose)	50%のマウスに痙攣を誘発する投与量
CFPM	Cefepime	セフェピム
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
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
CPFX	Ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRRT	Continuous renal replacement therapy	持続的腎代替療法
CS	Cilastatin	シラスタチン

略語	英語	日本語
CST	Colistin	コリスチン
CTX-M	Cefotaximase	－
CTLZ	Ceftolozane	セフトロザン
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CVVH	Continuous venovenous haemofiltration	持続的静静脈血液濾過
CVVHD	Continuous venovenous haemodialysis	持続的静静脈血液透析
CVVHDF	Continuous venovenous haemodiafiltration	持続的静静脈血液濾過透析
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EFD	Embryo-fetal developmental	胚・胎児発生
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	－
FA	Freund's adjuvant	フロイント完全アジュバント
FEED	Fertility and early embryonic developmental	受胎能及び初期胚発生
Feu _{0-t h}	Fraction of dose excreted in urine from 0 to t hours	投与開始後 0 から t 時間までの尿中排泄率
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GSA	Guinea pig serum albumin	モルモット血清アルブミン
γ -GTP	gamma-Glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HAP	Hospital-acquired pneumonia	院内肺炎
HCAP	Health-care associated pneumonia	医療ケア関連肺炎
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase	－
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IMP	Imipenemase	イミペネマーゼ
IPM	Imipenem	イミペネム
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	－
k_{cat}	Catalytic constant	触媒定数
K_i	Inhibition constant	阻害定数
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	－
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	Multidrug and toxin extrusion	－
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MDR	Multidrug-resistant	多剤耐性
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEPM	Meropenem	メロペネム
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC _X	MIC at which X% of tested strains are inhibited	X%の菌株の発育を阻止する抗菌薬の濃度
MLA	Mouse lymphoma assay	マウスリンフォーマ試験

略語	英語	日本語
NDM	New Delhi metallo- β -lactamase	－
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴スペクトル
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	Oxacillinases	－
PBP	Penicillin-binding protein	ペニシリン結合タンパク質
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPND	Pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
QTc	Corrected QT	補正した QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
REL	Relebactam	レレバクタム
SD	Sprague Dawley	－
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal half-life	終末相の消失半減期
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
TGC	Tigecycline	チゲサイクリン
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV-VIS	Ultraviolet-visible	紫外可視吸光光度計
VAP	Ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VIM	Verona integron-encoded metallo- β -lactamase	－
WHO	World Health Organisation	世界保健機関
%T > MIC	percentage of time for which free drug concentration in plasma exceeds minimum inhibitory concentration over dosing interval	血漿中遊離型薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	フェトロージャ点滴静注用 1 g
本薬	－	セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物（セフィデロコルナトリウム塩を指す場合には、別途記載する。）