

市販直後調査

2023年12月～2024年6月

2023年12月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

876129

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

シデロフォアセファロスポリン系抗生物質製剤

注射用セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物

フェトロージャ<sup>®</sup>点滴静注用1gFetroja<sup>®</sup> for Intravenous Drip Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物 (1瓶中 セフィデロコルとして1g)
一般名	和名：セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物 (JAN) 洋名：Cefiderocol Tosilate Sulfate Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年11月30日 薬価基準収載年月日：2023年12月20日 販売開始年月日：2023年12月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.shionogi.co.jp">https://med.shionogi.co.jp</a>

本IFは2023年11月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	8. トランスポーターに関する情報	72
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	74
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	74
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	75
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>76</b>
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	76
6. RMP の概要	4	2. 禁忌内容とその理由	76
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	76
1. 販売名	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	76
2. 一般名	5	5. 重要な基本的注意とその理由	76
3. 構造式又は示性式	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	77
4. 分子式及び分子量	5	7. 相互作用	80
5. 化学名（命名法）又は本質	5	8. 副作用	80
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	81
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>	10. 過量投与	82
1. 物理化学的性質	6	11. 適用上の注意	82
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	83
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>84</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>	1. 薬理試験	84
1. 剤形	8	2. 毒性試験	85
2. 製剤の組成	8	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>92</b>
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	92
4. 力価	9	2. 有効期間	92
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	3. 包装状態での貯法	92
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	92
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	92
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	92
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	92
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	92
11. 別途提供される資材類	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	92
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	92
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>	11. 再審査期間	93
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	93
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	93
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	93
4. 用法及び用量に関連する注意	15	<b>XI. 文献</b>	<b>94</b>
5. 臨床成績	16	1. 引用文献	94
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>49</b>	2. その他の参考文献	95
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	49	<b>XII. 参考資料</b>	<b>96</b>
2. 薬理作用	49	1. 主な外国での発売状況	96
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>63</b>	2. 海外における臨床支援情報	99
1. 血中濃度の推移	63	<b>XIII. 備考</b>	<b>102</b>
2. 薬物速度論的パラメータ	64	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	102
3. 母集団（ポピュレーション）解析	65	2. その他の関連資料	102
4. 吸収	66		
5. 分布	66		
6. 代謝	71		
7. 排泄	72		

## 略語表

略語	略語内容
% $fT > MIC$	遊離セフィデロコル濃度が MIC を超える時間 (time above the MIC of free cefiderocol concentrations) の投与間隔に対する割合
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
BAT	既存薬を用いた最善の治療 (best available therapy)
BCRP	乳がん耐性タンパク質 (breast cancer resistance protein)
b.i.d.	1 日 2 回 (twice per day (bis in die) )
BLQ	定量下限未満 (below the lower limit of quantification)
BSI/sepsis	血流感染症又は敗血症 (blood stream infection/sepsis)
CarbNS	カルバペネム非感性 (carbapenem non-susceptible)
C <sub>cr</sub>	クレアチニンクリアランス (creatinine clearance)
CFU	コロニー形成単位 (colony forming unit)
CL	全身クリアランス (total clearance)
CL <sub>TM</sub>	膜透過クリアランス (transmembrane clearance)
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration)
CRRT	持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy)
cUTI	複雑性尿路感染症 (complicated urinary tract infection)
CVVH	持続的静脈血液ろ過 (continuous venovenous haemofiltration)
CVVHD	持続的静脈血液透析 (continuous venovenous haemodialysis)
CVVHDF	持続的静脈血液ろ過透析 (continuous venovenous haemodiafiltration)
CYP	シトクロム P450 (cytochrome P450)
EA	早期評価 (時点) (early assessment (visit) )
ELF	気道上皮被覆液 (epithelial lining fluid)
EOT	投与終了 (時) (end of treatment (visit) )
$fT > MIC$	遊離セフィデロコル濃度が MIC を超える時間 (time above the MIC of free cefiderocol concentrations)
FUP	後観察 (時点) (follow-up (visit) )
HAP	院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia)
HCAP	医療ケア関連肺炎 (healthcare-associated pneumonia)
HD	血液透析 (haemodialysis)
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration)
KPC	クラス A カルバペネマーゼの一つ ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase)
MATE	有機カチオン/H <sup>+</sup> 交換輸送体 (multidrug and toxin extrusion)
MIC	最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration)
NDM	クラス B カルバペネマーゼの一つ (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase)
OAT	有機アニオントランスポーター (organic anion transporter)
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド (organic anion transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
PBP	ペニシリン結合タンパク質 (penicillin-binding protein)
PCBA	ピロリジンクロロベンズアミド (pyrrolidine chlorobenzamide)
PD	薬力学 (pharmacodynamic(s) )
P-gp	P-糖タンパク質 (P-glycoprotein)
PK	薬物動態 (pharmacokinetic(s) )

略語	略語内容
q.d.	1日1回 (once daily (quaque die) )
QTc	補正QT (corrected QT)
SIRS	全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome)
t <sub>1/2</sub>	消失半減期 (elimination half-life)
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間 (time to the maximum plasma concentration)
TOC	治癒判定 (時) (test of cure (visit) )
VAP	人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia)
CAZ	セフトアジジム (ceftazidime)
CAZ/AVI <sup>注)</sup>	セフトアジジム/アビバクタム (ceftazidime/avibactam)
CFPM	セフェピム (cefepime)
CPFX	シプロフロキサシン (ciprofloxacin)
CST	コリスチン (colistin)
IPM	イミペネム (imipenem)
IPM/CS	イミペネム/シラスタチン (imipenem/cilastatin)
MEPM	メロペネム (meropenem)
MEPM/CS <sup>注)</sup>	メロペネム/シラスタチン (meropenem/cilastatin)
MEPM/VBT <sup>注)</sup>	メロペネム/バボルバクタム (meropenem/vaborbactam)
TGC	チゲサイクリン (tigecycline)

注) 国内未承認

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

$\beta$ -ラクタム系抗生物質に対するグラム陰性菌の主要な耐性機序は、 $\beta$ -ラクタマーゼによる抗生物質の不活化、ポーリンの変異による外膜透過性の低下、及び排出ポンプの発現亢進による菌体内からの抗生物質排出の増加である。フェトロージャ点滴静注用 1g（一般名：注射用セフィデロコロトシル酸塩硫酸塩水和物）は、塩野義製薬株式会社が創製した新規の注射用シデロフォアセファロsporin系抗生物質であり、これらの耐性機序への対応を目指し、開発された。

本剤は、抗菌薬耐性グラム陰性菌に対する活性を高めるため、いくつかの特有の分子構造特性を有している（「図 I-1」参照）。第三～第四世代のセファロsporin系抗生物質であるセフトジジムやセフェピムは、クラス C のセファロsporinaーゼである AmpC や基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) を含む様々な  $\beta$ -ラクタマーゼに対する高い安定性により、グラム陰性菌に対して良好な活性を示す。本剤は、これらの抗生物質と同様の安定性を得るため、セフェピムと同様に 3 位にピロリジニウム基を、セフトジジムと同様に 7 位側鎖にカルボキシプロピルオキシミノ基を有している。更に本剤は、カルバペネマーゼに対するさらなる安定性獲得のため、3 位側鎖にカテコール基を有している。

また、グラム陰性菌の薬剤耐性機序として、 $\beta$ -ラクタマーゼによる抗生物質の不活化の他に、ポーリンの変異や排出ポンプ過剰産生がある。これらの機序は、 $\beta$ -ラクタマーゼの過剰産生等と相乗的に働いて  $\beta$ -ラクタム系抗生物質に対する耐性を引き起こすため、高度耐性株においてはこれらの耐性機序を同時に獲得していることが多い。本剤は、グラム陰性菌の能動的鉄輸送システムを介して細胞外膜を通過することでこの耐性機序を克服することを目指し、3 位側鎖のカテコール基がシデロフォアとして機能し、3 価鉄と錯体を形成するよう設計された。

本剤は、米国で 2019 年 11 月に「18 歳以上の患者における、グラム陰性菌による腎盂腎炎を含む複雑尿路感染症治療」を適応症として申請、承認（販売名：FETROJA）され、2020 年 9 月に「18 歳以上の患者における、グラム陰性菌による院内肺炎治療」の適応症が追加された。欧州連合 (EU) 及び英国では 2020 年 4 月に感染部位を限定しない「成人患者における、治療選択肢が限定されるグラム陰性菌による感染症治療」を適応症として申請、承認（販売名：Fetroja）された。

本邦では、2023 年 11 月に「〈適応菌種〉セフィデロコロに感性の大腸菌、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」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

また、本剤は希少疾病用医薬品として 2022 年 3 月 29 日に指定され、再審査期間は 10 年である。

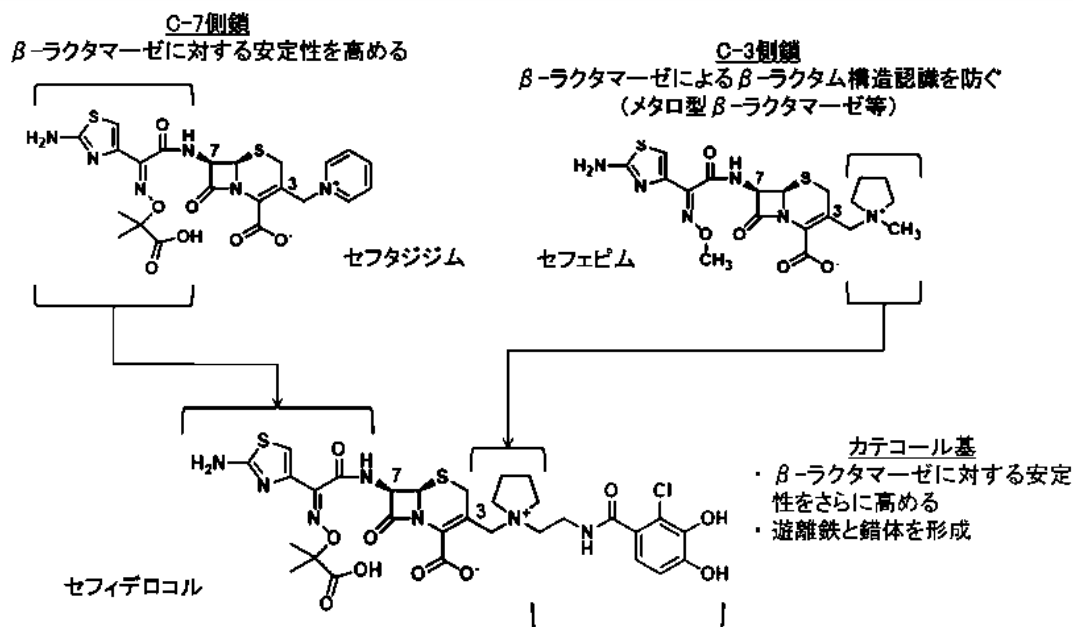


図 I-1 セフィデロコルの構造活性関係

## 2. 製品の治療学的特性

- 本剤は 3 価鉄と結合できるシデロフォア構造を有するセファロsporinで、細菌の鉄取り込み系を介して外膜からペリプラズム内に能動的に侵入することができる。更に、細菌が産生するセリン型及びメタロ型のβ-ラクタマーゼに対する安定性を示す。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 〈カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症〉  
 カルバペネム耐性グラム陰性菌による院内肺炎（HAP）／人工呼吸器関連肺炎（VAP）／医療ケア関連肺炎（HCAP）、cUTI、又は血流感染症又は敗血症（BSI/sepsis）の患者を対象とした第Ⅲ相 CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）において、主要評価項目である HAP/VAP/HCAP 被験者における TOC 時の臨床効果の有効率（95%信頼区間）は、本剤群で 50.0%（33.8, 66.2）、既存薬を用いた最善の治療（BAT）群で 52.6%（28.9, 75.6）であった。  
 また、BSI/sepsis 被験者における TOC 時の臨床効果の有効率は、本剤群で 43.5%（23.2, 65.5）、BAT 群で 42.9%（17.7, 71.1）であった。  
 同試験の主要評価項目である cUTI 被験者における TOC 時の細菌学的効果の菌消失率（95%信頼区間）はフェトロージャ群で 52.9%（27.8, 77.0）、BAT 群で 20.0%（0.5, 71.6）であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 〈複雑性尿路感染症（cUTI）〉  
 多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある cUTI 又は急性単純性腎盂腎炎の患者を対象とした第Ⅱ相 APEKS-cUTI 試験（R2121 試験）において、主要評価項目である治癒判定（TOC）時の複合エンドポイントの有効率は、本剤群で 72.6%、イミペネム／シラスタチン（IPM/CS）群で 54.6%であった。調整済み群間差は 18.58%（95%信頼区間：8.23, 28.92）であり、群間差の 95%信頼区間の下限（8.23）が事前に設定した非劣性マージンである -20%及び -15%を上回ったことから、本剤の IPM/CS に対する非劣性が検証された。（「V. 5. (4)



検証的試験」の項参照)

(4) 〈院内肺炎〉

グラム陰性菌による院内感染肺炎 (HAP/VAP/HCAP) の患者を対象とした第Ⅲ相 APEK S-NP 試験 (R2132 試験) において、主要評価項目である Day 14 の全死因死亡率は、本剤群で 12.4%、メロペネム群で 11.6%であった。調整済み群間差は 0.8% (95%信頼区間: -6.6, 8.2) であり、群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンである 12.5% を超えなかったことから、本剤のメロペネムに対する非劣性が検証された。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(5) 重大な副作用: ショック、アナフィラキシー、偽膜性大腸炎、肝機能障害、痙攣、てんかん発作、好中球減少症があらわれることがある。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2023 年 12 月時点)

本剤は希少疾病用医薬品として 2022 年 3 月 29 日に厚生労働大臣により、指定(指定番号: (R4 薬) 第 538 号) を受けている。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
- 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。(「V. 5. (6) 治療的使用 2)」の項参照)

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

表 I-1 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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】										
<ul style="list-style-type: none"> <li>・過敏症反応（ショック、アナフィラキシー等）</li> <li>・偽膜性大腸炎</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・痙攣発作</li> <li>・好中球減少症</li> </ul>	なし	なし										
有効性に関する検討事項												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・アシネトバクター属による感染症患者における有効性</li> <li>・中枢神経系の感染症（髄膜炎等）に対する有効性</li> <li>・薬剤耐性</li> </ul>												
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul> </td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画の概要</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・一般使用成績調査（全例調査）</li> <li>・特定使用成績調査（感受性調査）</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	有効性に関する調査・試験の計画の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般使用成績調査（全例調査）</li> <li>・特定使用成績調査（感受性調査）</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>市販直後調査による情報提供</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	市販直後調査による情報提供
医薬品安全性監視計画の概要												
通常の医薬品安全性監視活動												
追加の医薬品安全性監視活動												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査（全例調査）</li> </ul>												
有効性に関する調査・試験の計画の概要												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般使用成績調査（全例調査）</li> <li>・特定使用成績調査（感受性調査）</li> </ul>												
リスク最小化計画の概要												
通常のリスク最小化活動												
追加のリスク最小化活動												
市販直後調査による情報提供												

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

フェトロージャ®点滴静注用 1g

(2) 洋名

Fetroja® for Intravenous Drip Infusion

(3) 名称の由来

フェトロージャ (Fetroja) = Fe (鉄) + Trojan horse (トロイの木馬)

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物 (JAN)

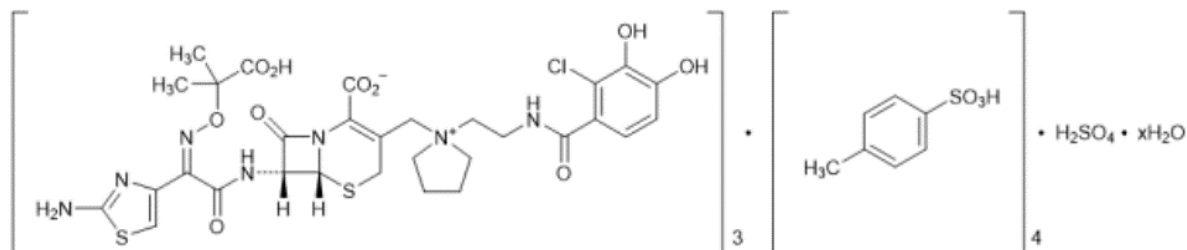
(2) 洋名 (命名法)

Cefiderocol Tosilate Sulfate Hydrate (JAN)、Cefiderocol (INN)

(3) ステム

抗生物質、セファロスポリン酸誘導体：cef-

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：(C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>)<sub>3</sub> · (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S)<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · xH<sub>2</sub>O

分子量：3043.50 (anhydrous)

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：S- 649266

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 25°C)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
<i>N</i> -メチルピロリドン	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (99.5)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
アセトニトリル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

\*：日局 18 通則 30 による

##### (3) 吸湿性

0%RH～95%RH の間で約 17%の水を可逆的に吸着する。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

150.9°C（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

p*K*<sub>a</sub>=2.71、3.94、7.12 及び 11.63

##### (6) 分配係数

log P= -1.47（計算値）

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  : +5.4°

(脱水物に換算して 0.5 g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、50 mL、100 mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験	温度	湿度	光	包装	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	—	遮光	二重ポリエチレン袋・金属缶	36 ヶ月	規格内
加速試験	5℃	—	遮光		6 ヶ月	類縁物質の増加傾向を認め、3 ヶ月で規格外となった。
光安定性試験	25℃	60%RH	D65 ランプ (4000 lx)	シャーレ・ポリ塩化ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr*	類縁物質の増加を認め、規格外となった。

\*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m<sup>2</sup>以上

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量 等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### (1) 確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法

### (2) 定量法

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥品）

#### (2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	フェトロージャ点滴静注用1g
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末（注射剤）

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

表IV-2 製剤の物性

販売名	フェトロージャ点滴静注用1g
pH	5.2～5.8 (本品1瓶の内容物を水10 mLに溶かしたとき)
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	1.4～2.0

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フェトロージャ点滴静注用1g	
有効成分	セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物 (1瓶中セフィデロコルトとして1g)	
添加剤	精製白糖	900.0 mg
	塩化ナトリウム	216.0 mg
	水酸化ナトリウム	

#### (2) 電解質等の濃度

ナトリウム量：1 瓶中に Na 175.7 mg (7.6 mEq) を含有する。

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

本剤は1瓶中セフィデロコルとして1g含有する。

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-4 製剤の安定性

試験区分	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	—	遮光	ガラスバイアル +ゴム栓+紙箱	60ヵ月	規格内
苛酷試験 (曝光)	25℃	60%RH	D65 ランプ (4000 lx)	ガラスバイアル +ゴム栓+紙箱	120 万 lx・hr*	規格内

\*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m<sup>2</sup>以上

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、含量等

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

##### (1) 調製法

- 1) 本剤1瓶につき、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液10 mLを加え、穏やかに振盪し溶解液とする（最終容量約11.2 mL）。この溶解液を直接投与しないこと。
- 2) 溶解後速やかに、下表を参考に必要量の溶解液を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mLの点滴バッグに注入し、希釈する。余剰の溶解液は廃棄すること。

1回投与量	必要瓶数	瓶から分取する溶解液量	100 mL点滴バッグに 注入する溶解液総量
2 g	2本	各瓶の全量 (11.2 mL)	22.4 mL
1.5 g	2本	1本目の全量 (11.2 mL) 及び2本目の5.6 mL	16.8 mL
1 g	1本	全量 (11.2 mL)	11.2 mL
0.75 g	1本	8.4 mL	8.4 mL

- 3) 調製後は室温下で5時間以内に投与を終了し、残液は廃棄すること。
- 4) やむを得ず調製液の保存を必要とする場合は、遮光のうえ2~8℃で保存し、24時間以内に使用開始のうえ、室温下で5時間以内に投与を終了すること。  
(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

##### (2) 溶解後の安定性

生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液を用いた再調製後の投与液の安定性試験（25℃/60%RH、遮光で6時間保存及び5℃、遮光で24時間保存後、25℃/60%RH、蛍光灯下で6時間保存）を実施した結果、類縁物質量は、規格内又は安全性が担保できている範囲であった。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10 瓶 [1 g×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

透明のガラス製バイアル、塩素化ブチルゴム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

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

(解説)

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1 調製方法

- (1) 本剤1瓶につき、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液10mLを加え、穏やかに振盪し溶解液とする（最終容量約11.2mL）。この溶解液を直接投与しないこと。
- (2) 溶解後速やかに、下表を参考に必要量の溶解液を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLの点滴バッグに注入し、希釈する。余剰の溶解液は廃棄すること。

1回投与量	必要瓶数	瓶から分取する溶解液量	100mL点滴バッグに注入する溶解液総量
2g	2本	各瓶の全量(11.2mL)	22.4mL
1.5g	2本	1本目の全量(11.2mL) 及び2本目の5.6mL	16.8mL
1g	1本	全量(11.2mL)	11.2mL
0.75g	1本	8.4mL	8.4mL

- (3) 調製後は室温下で5時間以内に投与を終了し、残液は廃棄すること。
- (4) やむを得ず調製液の保存を必要とする場合は、遮光のうえ2~8℃で保存し、24時間以内に使用開始のうえ、室温下で5時間以内に投与を終了すること。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

非臨床試験及び臨床試験成績を用いた薬物動態／薬力学 (PK/PD) 理論に基づく考察により、本剤の推奨用法・用量は、1回2gを8時間ごとに3時間かけて点滴静注と設定した（腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者）。本剤は腎排泄型の薬物であり、腎機能障害患者において腎機能に応じた薬物曝露の増加が認められ〔腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験)〕、腎機能亢進患者においては薬物曝露の減少が考えられることから、腎機能に基づいた用量調節が推奨される。また、本剤は、血液透析により除去されることから〔腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験)〕、血液透析を受けている患者においても用法・用量を調節することが推奨される。その他の内因性要因（年齢、性別、体重、人種、及び肝機能）については、セフィデロコルの薬物動態に臨床的に意味のある影響は与えないと考えられることから、これらの因子に基づく本剤の用量調節は不要と考えられた。腎機能に基づき推奨される用法・用量を「表V-1」及び「表V-2」に基づいて設定し、「用法・用量に関連する注意」にて注意喚起することとした。腎機能に基づく推奨用法・用量の設定根拠を以下に示す。

**表V-1 腎機能正常患者及び腎機能障害患者（血液透析を受けている患者を含む）に推奨される本剤の用法・用量**

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

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

a：血液透析患者では、透析実施後できるだけ速やかに投与すること。

**表V-2 腎機能亢進患者に推奨される本剤の用法・用量**

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

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

<腎機能正常患者における推奨用法・用量の設定根拠>

$\beta$ -ラクタム系抗生物質は時間依存的な殺菌活性を示し、その薬効は遊離セフィデロコル濃度がMICを超える時間 ( $fT_{>MIC}$ ) に依存すると考えられている。そこで、 $fT_{>MIC}$  の投与間隔に対する割合 ( $\%fT_{>MIC}$ ) を指標として用法・用量 (用量及び投与頻度) を設定した。一般に、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の臨床効果が得られる用法・用量では、 $\%fT_{>MIC}$  は40%~50%以上と考えられている。非臨床動物感染モデルでの薬効は

$\%fT_{>MIC}$  と相関し、カルバペネム耐性菌を含むグラム陰性菌により感染症を引き起こした好中球減少症マウス大腿部及び肺感染モデルにおいて、静菌効果及び殺菌効果〔1 log<sub>10</sub> コロニー形成単位 (CFU) 以上の減少〕を得るために必要な $\%fT_{>MIC}$  の平均値は、それぞれ58%~64%及び67%~76%であることが示された。更に、ヒトに本剤2gを1時間及び3時間の点滴静注として8時間ごとに投与したときに得られる血漿中濃度推移を、ラット肺感染モデルにおいて再現した際、セフィデロコルはカルバペネム耐性菌〔多剤耐性菌1株を含む *P. aeruginosa*〕

2 株、多剤耐性菌 2 株を含む *A. baumannii* 4 株、New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM) - 1 産生 *K. pneumoniae* 2 株及び *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) 産生 *K. pneumoniae* 3 株] に対し、強い効果を示した。

本剤の 1 時間及び 3 時間の点滴静注は、試験した *P. aeruginosa* 2 株両方に対して高い有効性を示した。*A. baumannii* に対しては、本剤 2 g の 1 時間点滴静注は 4 株中 3 株に対して、また 3 時間点滴静注は 4 株すべてに対して高い有効性を示した。*K. pneumoniae* に対しては、本剤 2 g の 1 時間点滴静注は 5 株中 4 株に対し有効性を示した。1 時間点滴静注で有効性が認められなかった KPC 産生 *K. pneumoniae* の 1 株では、1 時間点滴静注では静菌作用が認められたのみであったが、3 時間点滴静注により肺内生菌数が 4 log<sub>10</sub> CFU 減少した。

試験した *P. aeruginosa*、*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* 計 11 株すべてにおいて 3 時間点滴静注により 2 log<sub>10</sub> CFU 以上の生菌数減少が認められ、特にセフィデロコルの MIC が高い株に対しては、投与時間を 1 時間から 3 時間に延長することにより、より強い殺菌効果が得られることが示唆された。投与時間の延長によるセフィデロコルの活性増強は、他の  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と同じように %fT<sub>>MIC</sub> の増加によると考えられる。

以上のデータから、ヒトにおいて、セフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに 3 時間点滴静注することによって、多剤耐性菌を含むカルバペネム耐性 *P. aeruginosa*、*A. baumannii* 及び NDM-1 産生並びに KPC 産生 *K. pneumoniae* に対して、十分な効果が得られることが示唆された。臨床試験で得られた血漿中濃度データに基づいて構築した母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果、推奨用法用量 (2 g、8 時間ごと、3 時間点滴静注) での 75% fT<sub>>MIC</sub> に対する目標達成確率は、いずれの感染部位 (HAP/VAP/HCAP、BSI/sepsis、及び cUTI) 及び腎機能においても 4  $\mu$ g/mL までの MIC の原因菌に対して 90% を超えた。また、HAP/VAP/HCAP 患者における気道上皮被覆液 (ELF) 中の %fT<sub>>MIC</sub> (%fT<sub>>MIC,ELF</sub>) に基づく検討でも、75% fT<sub>>MIC,ELF</sub> に対する目標達成確率は、いずれの腎機能群においても 4  $\mu$ g/mL までの MIC の原因菌に対して 87.7% 以上であった。また、第Ⅲ相 CREDIBLE-CR (R2131 試験) 試験及び APEKS-NP 試験 (R2132 試験) で本剤を投与された患者における血漿中濃度及び原因菌のセフィデロコルに対する MIC を基に、各患者の %fT<sub>>MIC</sub> 及び %fT<sub>>MIC,ELF</sub> を算出した結果、ほとんどの患者において %fT<sub>>MIC</sub> 及び %fT<sub>>MIC,ELF</sub> は 100% であった。

#### <腎機能障害患者における推奨用法・用量の設定根拠>

腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験) において、腎機能正常被験者 8 例、軽度腎機能障害患者 8 例、中等度腎機能障害患者 7 例、並びに高度腎機能障害患者 6 例を対象に、本剤 1 g を 1 時間かけて単回点滴静注した。また、間欠的血液透析を受けている末期腎不全患者 8 例を対象に、血液透析終了から約 1 時間後に本剤の投与を行い、初回投与から少なくとも 72 時間以上後に、血液透析開始 2 時間前に再度投与を行った。薬物動態を評価した結果、軽度、中等度、及び高度腎機能障害群の腎機能正常群に対する血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 比は、それぞれ 1.0、1.5、及び 2.5 であった。末期腎不全患者 (透析後投与) の腎機能正常群に対する AUC 比は 4.1 であった。これらの結果に基づいて、腎機能正常患者に本剤 2 g を 8 時間ごとに投与したときと同程度の 1 日あたりの AUC が得られる用法・用量として、中等度又は高度腎機能障害患者及び血液透析を必要とする末期腎不全患者における推奨用法・用量を設定した (「表 V-1」参照)。セフィデロコルの薬物動態への腎機能の影響を母集団薬物動態解析によ

り評価した結果、第Ⅰ相から第Ⅲ相までのいずれの臨床試験においても、患者の血漿中濃度に基づくセフィデロコルの全身クリアランス (CL) 推定値は Ccr に依存した。腎機能に応じた推奨用法・用量で投与したときの感染症患者における 1 日あたりの AUC 推定値は腎機能群間で同程度であった。母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果、腎機能に基づく用法・用量での 75% $fT_{>MIC}$  及び 100% $fT_{>MIC}$  に対する目標達成確率は、いずれの腎機能群及び感染部位 (HAP/VAP/HCAP、BSI/sepsis、及び cUTI) においても 4 µg/mL までの MIC の原因菌に対して 97.3% 及び 85.8% 以上であった。

また、75% $fT_{>MIC,ELF}$  及び 100% $fT_{>MIC,ELF}$  に対する目標達成確率はいずれの腎機能群においても 4 µg/mL までの MIC の原因菌に対して 87.7% 及び 87.0% 以上であった。

以上のことから、Ccr に基づく腎機能の程度に応じて用量調節することにより、腎機能障害患者において適切な曝露量が得られることが示唆された。腎機能障害者 PK 試験 (R2113 試験) において、血漿中のセフィデロコルは、3~4 時間の血液透析により 62.3% 除去された。血液透析により血漿中のセフィデロコルが低下することから、血液透析の終了後できるだけ速やかに投与することが望ましいと考えられる。

#### <腎機能亢進患者における推奨用法・用量の設定根拠>

セフィデロコルは腎排泄型の薬物であることから、腎機能亢進患者 (Ccr  $\geq$  120 mL/min) においてセフィデロコルの腎排泄は増加し、薬物曝露が低下することが考えられる。そのため、CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験) 及び APEKS-NP 試験 (R2132 試験) では、腎機能亢進患者に本剤 2 g を 3 時間の点滴静注として 6 時間ごとに投与し、腎機能正常者と同程度の AUC が得られることを確認した。母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果、腎機能亢進患者に 2 g を 6 時間ごとに 3 時間点滴で投与することで、75% $fT_{>MIC}$  の目標達成確率は 8 µg/mL までの MIC の原因菌に対して、75% $fT_{>MIC,ELF}$  の目標達成確率は 4 µg/mL までの MIC の原因菌に対して 90% を超えた。以上のことから、Ccr に基づく腎機能の程度に応じて用法・用量を調節することにより、腎機能亢進患者において適切な曝露量が得られることが示唆された。

#### 設定した用法・用量での有効性・安全性

CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験) 及び APEKS-NP 試験 (R2132 試験) において、1 回 2 g を 8 時間ごとに 3 時間の点滴静注及び腎機能に基づく用法・用量調節で投与を行い、有効性及び安全性を評価した結果、いずれの試験においてもセフィデロコル投与は高い有効性を示し、本剤の安全性プロファイルは、他のセファロsporin系抗生物質と同様であり、セフィデロコル投与時の忍容性及び安全性は良好であった。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法・用量に関連する注意

7.1 腎機能障害のある患者では、以下の基準を目安として用法・用量を調節すること。[9.2、16.6.1 参照]

腎機能障害（Ccr 60 mL/min 未満）のある又は血液透析を受けている患者※

Ccr (mL/min) / 血液透析患者	1 回投与量	投与間隔	投与時間
$30 \leq \text{Ccr} < 60$	1.5 g	8 時間毎	3 時間
$15 \leq \text{Ccr} < 30$	1 g	8 時間毎	3 時間
$\text{Ccr} < 15$	0.75 g	12 時間毎	3 時間
血液透析患者	0.75 g	12 時間毎	3 時間

Ccr：クレアチニンクリアランス

※：血液透析患者では、透析実施後できるだけ速やかに投与すること。

7.2 腎クリアランスが亢進した患者では、下表を目安として用法・用量を調節すること。

Ccr (mL/min)	1 回投与量	投与間隔	投与時間
$120 \leq \text{Ccr}$	2 g	6 時間毎	3 時間

7.3 本剤はグラム陽性菌、嫌気性菌に対して抗菌活性を示さないため、これらの菌種との重複感染が明らかである場合、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

(解説)

- 7.1 血液透析患者を含む腎機能障害患者でのセフィデロコル血漿中濃度は腎機能正常者よりも上昇するおそれがあることから、本剤を投与する際には用法・用量を調節する必要があることから設定した。また、セフィデロコルは血液透析により除去されることから、透析実施後はできるだけ速やかに投与を行うことが適切であるため設定した。（「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）
- 7.2 腎クリアランスが亢進した患者でのセフィデロコル血漿中濃度は腎機能正常者よりも低下するおそれがあることから、本剤を投与する際には用法・用量を調節する必要があることから設定した。（「VII. 10. (2) 腎クリアランス亢進患者」の項参照）
- 7.3 本剤が抗菌活性を示さない菌種との重複感染が明らかである場合は、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用するよう注意喚起が必要なことから設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

表V-3 臨床データパッケージ

試験区分	試験名	試験番号	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第I相試験	単回及び反復漸増用量試験	R2111	日本人、外国人健康成人 70 例	日本	—	◎	◎	無作為化、二重盲検、プラセボ対照
	肺内PK試験	R2112	日本人健康成人男性 20 例	日本	—	◎	◎	非盲検
	マスバランス試験	R2114	外国人健康成人男性 6 例	米国	—	◎	◎	非盲検、非無作為化
	肺炎患者対象 ELF 試験	R2117	外国人標準的抗菌薬治療を受けており、人工呼吸器を必要とする細菌性肺炎入院成人患者又は細菌性肺炎が疑われる入院成人患者 7 例	米国	—	◎	◎	単群、非盲検
	腎機能障害者 PK 試験	R2113	外国人腎機能正常被験者、及び軽度、中等度、高度腎機能障害患者、又は HD を必要とする ESRD 患者（それぞれコホート 1、2、3、4、及び 5） 38 例	米国	—	◎	◎	非盲検、非無作為化、並行群間
	トランスポーター基質との薬物相互作用試験	R2115	外国人健康成人 38 例	米国	—	◎	◎	非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー
	ミダゾラムとの薬物相互作用試験	R2118	外国人健康成人 14 例	米国	—	◎	◎	非盲検、クロスオーバー
	Thorough QT/QTc 試験	R2116	外国人健康成人 64 例	米国	—	◎	◎	パート 1：無作為化、二重盲検、プラセボ対照 パート 2：無作為化、二重盲検（セフィデロコルのみ）、プラセボ及び実薬対照、4 期クロスオーバー
第II相試験	第II相 cUTI 患者を対象とした二重盲検試験（APEKS-cUTI 試験）	R2121	日本人、外国人 IPM 感受性と思われるグラム陰性菌による cUTI（腎盂腎炎の有無は問わない）又は急性単純性腎盂腎炎の成人患者 448 例	14 カ国 <sup>a</sup>	◎	◎	◎	非盲検、並行群間、無作為化、実薬対照
第III相試験	第III相カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした非盲検試験（CREDIBLE-CR 試験）	R2131	日本人、外国人カルバペネム耐性グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP、cUTI、又は BSI/sepsis の成人入院患者 150 例	16 カ国 <sup>b</sup>	◎	◎	◎	非盲検、並行群間、無作為化、実薬対照、非劣性
	第III相 HAP/VAP/HCAP 患者を対象とした二重盲検試験（APEKS-NP 試験）	R2132	日本人、外国人グラム陰性菌が疑われる HAP/VAP/HCAP の成人患者 298 例	18 カ国 <sup>c</sup>	◎	◎	◎	二重盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照、非劣性

◎：評価資料、○：参考資料、－：非検討若しくは評価の対象とせず

BSI：血流感染症、cUTI：複雑性尿路感染症、ESRD：末期腎不全、HAP：院内肺炎、HCAP：医療ケア関連肺炎、

HD：血液透析、IPM：イミペネム、PK：薬物動態、QTc：補正QT、VAP：人工呼吸器関連肺炎

a：ポーランド、ロシア、ルーマニア、日本、チェコ、イタリア、ハンガリー、ドイツ、クロアチア、ブルガリア、ラトビア、ジョージア、米国、スペイン

b：米国、ブラジル、グアテマラ、イギリス、イタリア、クロアチア、ギリシャ、ドイツ、フランス、スペイン、イスラエル、トルコ、台湾、韓国、タイ、日本

c：ベルギー、カナダ、チェコ、エストニア、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、日本、ラトビア、フィリピン、ロシア、セルビア、スペイン、台湾、ウクライナ、米国

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回及び反復漸増用量試験<sup>[1]</sup> (R2111 試験)

#### ① 単回投与

日本人健康成人 40 例 (各投与群 8 例：実薬 6 例、プラセボ 2 例) にセフィデロコル 100 mg、250 mg、500 mg、1 g 及び 2 g を 1 時間単回点滴静注<sup>\*</sup>した結果、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

副作用は、セフィデロコル群では 30 例中 6 例 (20.0%) に 9 件認められ、下痢及び発疹が各 2 件、腹痛、白血球数増加、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性及び尿中血陽性が各 1 件であった。プラセボ群では 10 例中 3 例 (30.0%) に 4 件認められ、下痢、悪心、浮動性めまい及び尿中白血球陽性が各 1 件であった。

#### ② 反復投与

日本人及び白人健康成人 30 例 (各投与群 10 例：実薬 8 例、プラセボ 2 例) にセフィデロコル 1 g 又は 2 g を 1 時間の点滴時間で、Day 1 に 1 日 1 回、その後 Day 2～9 に 8 時間ごとに 8 日間、Day 10 に 1 日 1 回点滴静注<sup>\*</sup>した結果、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

なお、開始時に治験薬が 0.36% のヨウ素を含んでいることが判明した。発疹はヨウ素とセファロsporin系抗生物質の両者の副作用であることが知られていることから、ヨウ素の発疹発現に対する影響を除外するため、ヨウ素を含まない治験薬を用いたグループ (8 時間ごとの 1 g 投与) を追加で実施した。

副作用は、1 g (ヨウ素混入) 群では 8 例中 7 例 (87.5%) 16 件認められ、発疹 5 件、血中甲状腺刺激ホルモン増加 3 件、発熱 2 件、血中甲状腺刺激ホルモン減少、頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、血中尿素増加及び尿中血陽性が各 1 件であった。

1 g (ヨウ素非混入) 群及び 2 g 群全体で 16 例中 12 例 (75.0%) に 22 件認められ、ALT 増加 4 件、AST 増加、下痢及び発疹が各 3 件、発熱及び白血球数増加が各 2 件、腹痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中白血球陽性、頭痛及び口腔咽頭痛が各 1 件であった。プラセボ群では 6 例中 3 例 (50.0%) に 5 件認められ、AST 増加 3 件、AST 増加及び血中尿素増加が各 1 件であった。

※：承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

## 2) Thorough QT/QTc 試験 [2] (R2116 試験)

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

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① CREDIBLE-CR 試験 [3] [4] (R2131 試験)

目的	カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症患者に対する成人患者を対象として、本剤の有効性、安全性を評価し、既存薬を用いた最善の治療法 (BAT) と比較した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、並行群間、非盲検試験
対象	カルバペネム耐性グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP、cUTI、又は sepsis (BSI/sepsis) の成人入院患者 150 例 (日本人 2 例を含む) (安全性解析対象集団)
主な 選択基準	<p>すべての疾患に共通の選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 同意取得時に 18 歳以上の男性又は女性の入院患者</li> <li>2) カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症 (HAP/VAP/HCAP、cUTI、又は BSI/sepsis) であることが確認された患者</li> <li>3) 以前に経験的抗生物質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生物質治療の各抗生物質に対して <i>in vitro</i> で非感受性を示している患者、又は経験的抗生物質治療を少なくとも 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</li> <li>4) 各感染部位特有の基準を満たした患者 (疾患特有の選択基準の項参照)</li> </ol> <p>HAP/VAP/HCAP 特有の選択基準</p> <p>スクリーニング時に下記のすべての選択基準を満たす患者を対象とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) すべての患者は、以下の臨床的な徴候を少なくとも 1 つ示すこと。 <ol style="list-style-type: none"> <li>A) 咳嗽、呼吸困難、頻呼吸 (例: 呼吸数 25 回/分超)、喀痰のような呼吸器関連症状の新規発症又は悪化、若しくは人工呼吸器を必要とする患者</li> <li>B) 低酸素血症 [例: 動脈血液ガスにより測定した、室内気呼吸時の酸素分圧が 60 mmHg 未満、又は動脈血酸素分圧/吸入酸素分画 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) の悪化]</li> <li>C) 酸素化 (動脈血液ガス又は PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) の悪化又は呼吸終末陽圧の変化により、酸素化を高めるために人工呼吸器の補助システムを急に変更する必要がある患者</li> <li>D) 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 (量的又は特徴的な) 悪化</li> </ol> </li> <li>2) すべての患者は、以下の臨床的な徴候を少なくとも 1 つ示すこと。 <ol style="list-style-type: none"> <li>A) 明らかな発熱 [例: 深部体温 (鼓膜、直腸、食道) 38°C (100.4°F) 以上、口腔温 37.5°C 以上又は腋窩温 37°C 以上]</li> <li>B) 低体温 [例: 深部体温 (鼓膜、直腸、食道) 35°C (95°F) 以下、口腔温 35.5°C 以下又は腋窩温 36°C 以下]</li> <li>C) 白血球増加症 (末梢白血球数 10000 cells/mm<sup>3</sup> 以上)</li> <li>D) 白血球減少症 (末梢白血球数 4500 cells/mm<sup>3</sup> 以下)</li> <li>E) 末梢血塗抹標本で未熟好中球 (桿状核球) が 15% 超</li> </ol> </li> <li>3) 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 (CT) 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患者</li> </ol> <p>cUTI 特有の選択基準</p> <p>cUTI (腎盂腎炎の有無を問わない) の臨床診断を受け、スクリーニング時に下記のすべての選択基準を満たす患者を対象とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) すべての患者は、以下のうち、少なくとも 1 つを有すること。 <ol style="list-style-type: none"> <li>A) 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)</li> <li>B) 前立腺肥大症による尿閉</li> <li>C) 排尿後の残留尿が 100 mL 以上の尿閉 (神経因性膀胱)</li> <li>D) 閉塞性尿路疾患 (腎結石、線維症等)</li> <li>E) 内因性腎疾患による高窒素血症 (BUN 値及びクレアチニン値が正常値を超える)</li> </ol> </li> <li>2) すべての患者は、以下の症状のうち、少なくとも 2 つを有すること。 <ol style="list-style-type: none"> <li>A) 発熱 [体温 38°C (100.4°F) 以上] に伴う悪寒、寒気、又は熱感</li> <li>B) 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)</li> </ol> </li> </ol>

<p style="text-align: center;">主な 選択基準</p>	<p>C) 嘔気又は嘔吐 D) 排尿困難、頻尿又は尿意切迫 E) 診察時の肋骨脊柱角圧痛</p> <p>3) 以下の尿検査結果により膿尿が確認されること。 A) 尿試験紙法で白血球エステラーゼ反応陽性 又は B) 非遠心尿 (unspun urine) で<math>\geq 10</math> 個/<math>\mu\text{L}</math> 又は尿沈渣で<math>\geq 10</math> 個/HPF の白血球を認める</p> <p>4) 割付け前 48 時間以内の尿培養で、カルバペネム耐性グラム陰性菌が陽性 (<math>\geq 10^5</math> CFU/mL) の患者 (注: カルバペネム耐性菌のエビデンスが得られる場合、尿培養結果が判明する前に患者を無作為に割付けてもよい)</p> <p>5) cUTI に対して予防目的で抗菌薬が投与されていた場合、新たな cUTI 症状を有し、ベースライン時尿培養結果を含む他のすべての基準に合致している患者</p> <p><b>BSI 患者特有の選択基準</b> スクリーニング時に下記のすべての選択基準を満たす患者を対象とした。 1) 血液培養で患者の臨床症状と一致したカルバペネム耐性グラム陰性菌が 1 つ以上特定されている患者 2) 菌血症に関連する徴候又は症状を有する患者</p> <p><b>Sepsis 患者特有の選択基準</b> スクリーニング時に下記のすべての選択基準を満たす患者を対象とした。 1) 次の 2 項目以上が該当することにより全身性炎症反応症候群 (SIRS) と診断される患者 A) 口腔又は鼓膜温 <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math> (<math>100.4^{\circ}\text{F}</math>)、若しくは <math>&lt; 36^{\circ}\text{C}</math> (<math>96.8^{\circ}\text{F}</math>) B) 心拍数 <math>&gt; 90</math> 回/分の頻拍 C) 頻呼吸 (呼吸数 <math>&gt; 20</math> 回/分) 又は過換気 (<math>\text{PaCO}_2 &lt; 32</math> mmHg) D) 白血球数 <math>&gt; 12000</math> cells/mm<sup>3</sup>、<math>&lt; 4000</math> cells/mm<sup>3</sup>、又は未熟型白血球 (桿状核球) <math>&gt; 10\%</math> 2) 感染部位の適切な臨床検体からカルバペネム耐性グラム陰性菌が分離同定されている。</p>
<p style="text-align: center;">主な 除外基準</p>	<p>すべての疾患に共通の除外基準</p> <p>1) <math>\beta</math>-ラクタム系抗生物質に対して中等度又は重度の過敏症又はアレルギー反応の既往がある患者 (注: <math>\beta</math>-ラクタム系抗生物質による軽度の発疹の既往があっても再曝露により問題がなかった場合は登録可能)</p> <p>2) 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 [グラム陽性菌又は嫌気性菌との混合感染の場合は狭域スペクトルの抗菌薬 (例: バンコマイシン、リネゾリド、メトロニダゾール、クリンダマイシン) との併用は可能]</p> <p>3) 侵襲性アスペルギルス症、ムコール菌症又はその他の極めて致死性の高い菌との重複感染の患者</p> <p>4) 中枢神経系感染症 (例: 髄膜炎、脳膿瘍、シャント感染) の患者</p> <p>5) 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</p> <p>6) 嚢胞性線維症、又は中等度から重度の気管支拡張症の患者</p> <p>7) 割付け時に難治性敗血症性ショック (十分な蘇生輸液又は昇圧療法にもかかわらず持続する低血圧と定義) の患者</p> <p>8) 重度の好中球減少症 [多形核好中球 (PMN) 数 <math>&lt; 100</math> cells/<math>\mu\text{L}</math>] の患者</p> <p>9) スクリーニング時の妊娠検査で陽性と判明した女性患者又は授乳中の女性患者</p> <p>10) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) スコアが 30 を超える患者</p> <p>11) 無作為割付け前 72 時間以内に、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する治療として有効な抗菌薬が、cUTI 患者では 24 時間超、HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis 患者では 36 時間超投与されている患者</p> <p>12) 腹膜透析を受けている患者</p> <p>13) 各感染部位特有の除外基準に該当する患者 (疾患特有の除外基準の項参照)</p> <p><b>HAP/VAP/HCAP 特有の除外基準</b> スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触該当する患者は除外した。 1) 市中細菌性肺炎、非定型肺炎、ウイルス性肺炎又は化学性肺炎 (胃内容物の誤嚥、吸入傷</p>

<p>主な除外基準</p>	<p>害を含む) であることが知られている又は疑われる患者</p> <p>2) グラム陰性菌に対する抗菌活性を有する吸入抗菌薬が投与されている患者</p> <p><b>cUTI 特有の除外基準</b> スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した。</p> <p>1) 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</p> <p>2) 無症候性細菌尿の患者、すなわち尿中細菌の分離 (<math>\geq 10^5</math> CFU/mL) 及び膿尿の症状が認められるが局所又は全身性の臨床症状がない患者</p> <p>3) 回腸導管造設患者 (BSI/sepsis 患者の場合、回腸導管造設は可能)</p> <p>4) 急性単純性腎盂腎炎の患者、すなわち解剖学的尿路異常のない患者</p> <p>5) 膀胱尿管逆流症の患者</p> <p><b>BSI 患者特有の除外基準</b> スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した。</p> <p>1) 血液培養陽性菌が静注カテーテルのみから検出された患者。末梢静脈採血と静注カテーテルの両方の血液培養から同一の原因菌が検出された場合は適格とした。</p> <p>2) 感染源が血管内にあり (例: 心内膜炎、人工血管感染)、永続的に血管内に機器を設置し、治療期間中、抜去できない場合</p> <p><b>Sepsis 患者特有の除外基準</b> スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した。</p> <p>1) 細菌性感染と同定される根拠がなく、カルバペネム耐性グラム陰性菌と同定されない患者</p> <p>2) SIRS の診断基準であるパラメータが別に起因する (例: 心原性ショック、心不整脈、急激な甲状腺機能亢進) と考えられる患者</p> <p>3) グラム陰性菌が分離された感染箇所が、上気道、頭頸部、骨盤、又は生殖器などのように、感染源とは考えにくい患者</p>																				
<p>試験方法</p>	<p>腎機能が正常又は腎機能障害が軽度な患者にはセフィデロコル 2g を 8 時間間隔で 1 日 3 回、3 時間かけて点滴静注した。腎機能障害の程度により用量調整が必要な各患者の初期投与量は、MDRD 式により算出した推算糸球体ろ過量 (eGFR) と Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス (Ccr) の両方に基づき調節した。BAT は、各国の添付文書、治療責任 (分担) 医師の経験、論文等に従って投与した。</p> <p style="text-align: center;"><b>腎機能障害及び腎機能亢進患者に対するセフィデロコルの用量調節</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">クレアチニンクリアランス</th> <th style="text-align: center;">用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎機能亢進 (MDRD-eGFR <math>\geq 90</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> かつ Ccr <math>\geq 120</math> mL/min) <sup>a</sup></td> <td>2 g、6 時間間隔、3 時間点滴静注</td> </tr> <tr> <td>正常な腎機能 (MDRD-eGFR <math>\geq 90</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> かつ Ccr <math>&lt; 120</math> mL/min) <sup>a</sup></td> <td>2 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注</td> </tr> <tr> <td>軽度腎機能障害 (MDRD-eGFR 60 ~ <math>&lt; 90</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</td> <td>2 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注</td> </tr> <tr> <td>中等度腎機能障害 (MDRD-eGFR 30 ~ <math>&lt; 60</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</td> <td>1.5 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注</td> </tr> <tr> <td>高度腎機能障害 (MDRD-eGFR 15 ~ <math>&lt; 30</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</td> <td>1 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注</td> </tr> <tr> <td>末期腎不全 (MDRD-eGFR <math>&lt; 15</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</td> <td>0.75 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注</td> </tr> <tr> <td>間欠的血液透析を受けている被験者</td> <td>0.75 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>持続的静脈血液ろ過</td> <td>1 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td>持続的静脈血液透析又は持続的静脈血液ろ過透析</td> <td>1.5 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>Ccr : クレアチニンクリアランス、MDRD-eGFR : MDRD 式により算出した推算糸球体ろ過量</p> <p>a : スクリーニング時点で、Cockcroft-Gault 式によって Ccr を算出した。早期評価 (EA) 時点で、2 ~ 8 時間の蓄尿から Ccr を算出した。</p> <p>b : セフィデロコルは血液透析によって除去されるため、透析日の間欠的血液透析完了後、0.75 g 3 時間点滴の補足投与を行った。補足投与が、通常の次回投与と重なる場合には、治療責任 (分担) 医師は、過剰曝露及び臨床業務の複雑さを避けるために、次の通常の 12 時間ごと投与か、補足投与のいずれかを取り止めることができることとした。</p> <p>c : 非透析日の用量は、MDRD-eGFR に基づき決定することとした。</p>	クレアチニンクリアランス	用量	腎機能亢進 (MDRD-eGFR $\geq 90$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> かつ Ccr $\geq 120$ mL/min) <sup>a</sup>	2 g、6 時間間隔、3 時間点滴静注	正常な腎機能 (MDRD-eGFR $\geq 90$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> かつ Ccr $< 120$ mL/min) <sup>a</sup>	2 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注	軽度腎機能障害 (MDRD-eGFR 60 ~ $< 90$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	2 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注	中等度腎機能障害 (MDRD-eGFR 30 ~ $< 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1.5 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注	高度腎機能障害 (MDRD-eGFR 15 ~ $< 30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注	末期腎不全 (MDRD-eGFR $< 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.75 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注	間欠的血液透析を受けている被験者	0.75 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>b</sup>	持続的静脈血液ろ過	1 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>c</sup>	持続的静脈血液透析又は持続的静脈血液ろ過透析	1.5 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>c</sup>
クレアチニンクリアランス	用量																				
腎機能亢進 (MDRD-eGFR $\geq 90$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> かつ Ccr $\geq 120$ mL/min) <sup>a</sup>	2 g、6 時間間隔、3 時間点滴静注																				
正常な腎機能 (MDRD-eGFR $\geq 90$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> かつ Ccr $< 120$ mL/min) <sup>a</sup>	2 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注																				
軽度腎機能障害 (MDRD-eGFR 60 ~ $< 90$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	2 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注																				
中等度腎機能障害 (MDRD-eGFR 30 ~ $< 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1.5 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注																				
高度腎機能障害 (MDRD-eGFR 15 ~ $< 30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1 g、8 時間間隔、3 時間点滴静注																				
末期腎不全 (MDRD-eGFR $< 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.75 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注																				
間欠的血液透析を受けている被験者	0.75 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>b</sup>																				
持続的静脈血液ろ過	1 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>c</sup>																				
持続的静脈血液透析又は持続的静脈血液ろ過透析	1.5 g、12 時間間隔、3 時間点滴静注 <sup>c</sup>																				

<p>評価項目</p>	<p>有効性            主要評価項目：HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の患者における TOC 時点での被験者ごとの臨床効果、cUTI 患者における TOC 時点での被験者ごとの細菌学的効果（グラム陰性原因菌に対する効果）            副次評価項目：被験者ごとの感染部位別の臨床効果、カルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果、被験者ごとの感染部位別の細菌学的効果、カルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果 等</p> <p>安全性            副作用等</p>																																																																																																																																																																																				
<p>結果</p>	<p>〈被験者背景〉</p> <p style="text-align: center;"><b>表 V-4 被験者背景 (CR Micro-ITT 集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 15%;">セフィデロコル群 (80 例)</th> <th style="width: 15%;">BAT 群 (38 例)</th> <th style="width: 10%;">合計 (118 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢 (歳)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  例数</td> <td style="text-align: center;">80</td> <td style="text-align: center;">38</td> <td style="text-align: center;">118</td> </tr> <tr> <td>  平均値</td> <td style="text-align: center;">63.1</td> <td style="text-align: center;">62.1</td> <td style="text-align: center;">62.8</td> </tr> <tr> <td>  標準偏差</td> <td style="text-align: center;">18.7</td> <td style="text-align: center;">17.3</td> <td style="text-align: center;">18.2</td> </tr> <tr> <td>  中央値</td> <td style="text-align: center;">69.0</td> <td style="text-align: center;">62.0</td> <td style="text-align: center;">68.0</td> </tr> <tr> <td>  最小値</td> <td style="text-align: center;">21</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">19</td> </tr> <tr> <td>  最大値</td> <td style="text-align: center;">92</td> <td style="text-align: center;">91</td> <td style="text-align: center;">92</td> </tr> <tr> <td>年齢、群別 (例数、%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt; 65 歳</td> <td style="text-align: center;">30 (37.5)</td> <td style="text-align: center;">21 (55.3)</td> <td style="text-align: center;">51 (43.2)</td> </tr> <tr> <td>  ≥ 65 歳</td> <td style="text-align: center;">50 (62.5)</td> <td style="text-align: center;">17 (44.7)</td> <td style="text-align: center;">67 (56.8)</td> </tr> <tr> <td>性別 (例数、%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  男性</td> <td style="text-align: center;">55 (68.8)</td> <td style="text-align: center;">29 (76.3)</td> <td style="text-align: center;">84 (71.2)</td> </tr> <tr> <td>  女性</td> <td style="text-align: center;">25 (31.3)</td> <td style="text-align: center;">9 (23.7)</td> <td style="text-align: center;">34 (28.8)</td> </tr> <tr> <td>人種 (例数、%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  白人</td> <td style="text-align: center;">48 (60.0)</td> <td style="text-align: center;">27 (71.1)</td> <td style="text-align: center;">75 (63.6)</td> </tr> <tr> <td>  アジア人</td> <td style="text-align: center;">24 (30.0)</td> <td style="text-align: center;">9 (23.7)</td> <td style="text-align: center;">33 (28.0)</td> </tr> <tr> <td>  その他</td> <td style="text-align: center;">8 (10.0)</td> <td style="text-align: center;">2 (5.3)</td> <td style="text-align: center;">10 (8.5)</td> </tr> <tr> <td>民族 (例数、%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ヒスパニック又はラテン系</td> <td style="text-align: center;">10 (12.5)</td> <td style="text-align: center;">2 (5.3)</td> <td style="text-align: center;">12 (10.2)</td> </tr> <tr> <td>  非ヒスパニック又は非ラテン系</td> <td style="text-align: center;">64 (80.0)</td> <td style="text-align: center;">35 (92.1)</td> <td style="text-align: center;">99 (83.9)</td> </tr> <tr> <td>  報告なし</td> <td style="text-align: center;">6 (7.5)</td> <td style="text-align: center;">1 (2.6)</td> <td style="text-align: center;">7 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>体重 (kg)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  例数</td> <td style="text-align: center;">80</td> <td style="text-align: center;">38</td> <td style="text-align: center;">118</td> </tr> <tr> <td>  平均値</td> <td style="text-align: center;">70.42</td> <td style="text-align: center;">71.79</td> <td style="text-align: center;">70.86</td> </tr> <tr> <td>  標準偏差</td> <td style="text-align: center;">21.75</td> <td style="text-align: center;">20.92</td> <td style="text-align: center;">21.41</td> </tr> <tr> <td>  中央値</td> <td style="text-align: center;">68.80</td> <td style="text-align: center;">65.00</td> <td style="text-align: center;">67.10</td> </tr> <tr> <td>  最小値</td> <td style="text-align: center;">30.0</td> <td style="text-align: center;">45.0</td> <td style="text-align: center;">30.0</td> </tr> <tr> <td>  最大値</td> <td style="text-align: center;">156.0</td> <td style="text-align: center;">127.0</td> <td style="text-align: center;">156.0</td> </tr> <tr> <td>体重、群別 (例数、%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt; 70 kg</td> <td style="text-align: center;">42 (52.5)</td> <td style="text-align: center;">23 (60.5)</td> <td style="text-align: center;">65 (55.1)</td> </tr> <tr> <td>  ≥ 70 kg</td> <td style="text-align: center;">38 (47.5)</td> <td style="text-align: center;">15 (39.5)</td> <td style="text-align: center;">53 (44.9)</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  例数</td> <td style="text-align: center;">79</td> <td style="text-align: center;">38</td> <td style="text-align: center;">117</td> </tr> <tr> <td>  平均値</td> <td style="text-align: center;">25.39</td> <td style="text-align: center;">25.10</td> <td style="text-align: center;">25.30</td> </tr> <tr> <td>  標準偏差</td> <td style="text-align: center;">7.14</td> <td style="text-align: center;">7.54</td> <td style="text-align: center;">7.24</td> </tr> <tr> <td>  中央値</td> <td style="text-align: center;">24.44</td> <td style="text-align: center;">22.86</td> <td style="text-align: center;">24.22</td> </tr> <tr> <td>  最小値</td> <td style="text-align: center;">12.0</td> <td style="text-align: center;">15.6</td> <td style="text-align: center;">12.0</td> </tr> <tr> <td>  最大値</td> <td style="text-align: center;">52.4</td> <td style="text-align: center;">48.9</td> <td style="text-align: center;">52.4</td> </tr> <tr> <td>クレアチニンクリアランスによる腎障害の程度 (例数、%)<sup>a</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ≥ 120 mL/min (ARC)</td> <td style="text-align: center;">17 (21.3)</td> <td style="text-align: center;">11 (28.9)</td> <td style="text-align: center;">28 (23.7)</td> </tr> <tr> <td>  &gt; 80 mL/min ~ &lt; 120 mL/min (正常)</td> <td style="text-align: center;">15 (18.8)</td> <td style="text-align: center;">9 (23.7)</td> <td style="text-align: center;">24 (20.3)</td> </tr> <tr> <td>  &gt; 50 mL/min ~ 80 mL/min (軽度)</td> <td style="text-align: center;">15 (18.8)</td> <td style="text-align: center;">9 (23.7)</td> <td style="text-align: center;">24 (20.3)</td> </tr> <tr> <td>  30 mL/min ~ 50 mL/min (中等度)</td> <td style="text-align: center;">18 (22.5)</td> <td style="text-align: center;">6 (15.8)</td> <td style="text-align: center;">24 (20.3)</td> </tr> <tr> <td>  &lt; 30 mL/min (高度)</td> <td style="text-align: center;">15 (18.8)</td> <td style="text-align: center;">3 (7.9)</td> <td style="text-align: center;">18 (15.3)</td> </tr> </tbody> </table>		セフィデロコル群 (80 例)	BAT 群 (38 例)	合計 (118 例)	年齢 (歳)				例数	80	38	118	平均値	63.1	62.1	62.8	標準偏差	18.7	17.3	18.2	中央値	69.0	62.0	68.0	最小値	21	19	19	最大値	92	91	92	年齢、群別 (例数、%)				< 65 歳	30 (37.5)	21 (55.3)	51 (43.2)	≥ 65 歳	50 (62.5)	17 (44.7)	67 (56.8)	性別 (例数、%)				男性	55 (68.8)	29 (76.3)	84 (71.2)	女性	25 (31.3)	9 (23.7)	34 (28.8)	人種 (例数、%)				白人	48 (60.0)	27 (71.1)	75 (63.6)	アジア人	24 (30.0)	9 (23.7)	33 (28.0)	その他	8 (10.0)	2 (5.3)	10 (8.5)	民族 (例数、%)				ヒスパニック又はラテン系	10 (12.5)	2 (5.3)	12 (10.2)	非ヒスパニック又は非ラテン系	64 (80.0)	35 (92.1)	99 (83.9)	報告なし	6 (7.5)	1 (2.6)	7 (5.9)	体重 (kg)				例数	80	38	118	平均値	70.42	71.79	70.86	標準偏差	21.75	20.92	21.41	中央値	68.80	65.00	67.10	最小値	30.0	45.0	30.0	最大値	156.0	127.0	156.0	体重、群別 (例数、%)				< 70 kg	42 (52.5)	23 (60.5)	65 (55.1)	≥ 70 kg	38 (47.5)	15 (39.5)	53 (44.9)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )				例数	79	38	117	平均値	25.39	25.10	25.30	標準偏差	7.14	7.54	7.24	中央値	24.44	22.86	24.22	最小値	12.0	15.6	12.0	最大値	52.4	48.9	52.4	クレアチニンクリアランスによる腎障害の程度 (例数、%) <sup>a</sup>				≥ 120 mL/min (ARC)	17 (21.3)	11 (28.9)	28 (23.7)	> 80 mL/min ~ < 120 mL/min (正常)	15 (18.8)	9 (23.7)	24 (20.3)	> 50 mL/min ~ 80 mL/min (軽度)	15 (18.8)	9 (23.7)	24 (20.3)	30 mL/min ~ 50 mL/min (中等度)	18 (22.5)	6 (15.8)	24 (20.3)	< 30 mL/min (高度)	15 (18.8)	3 (7.9)	18 (15.3)
	セフィデロコル群 (80 例)	BAT 群 (38 例)	合計 (118 例)																																																																																																																																																																																		
年齢 (歳)																																																																																																																																																																																					
例数	80	38	118																																																																																																																																																																																		
平均値	63.1	62.1	62.8																																																																																																																																																																																		
標準偏差	18.7	17.3	18.2																																																																																																																																																																																		
中央値	69.0	62.0	68.0																																																																																																																																																																																		
最小値	21	19	19																																																																																																																																																																																		
最大値	92	91	92																																																																																																																																																																																		
年齢、群別 (例数、%)																																																																																																																																																																																					
< 65 歳	30 (37.5)	21 (55.3)	51 (43.2)																																																																																																																																																																																		
≥ 65 歳	50 (62.5)	17 (44.7)	67 (56.8)																																																																																																																																																																																		
性別 (例数、%)																																																																																																																																																																																					
男性	55 (68.8)	29 (76.3)	84 (71.2)																																																																																																																																																																																		
女性	25 (31.3)	9 (23.7)	34 (28.8)																																																																																																																																																																																		
人種 (例数、%)																																																																																																																																																																																					
白人	48 (60.0)	27 (71.1)	75 (63.6)																																																																																																																																																																																		
アジア人	24 (30.0)	9 (23.7)	33 (28.0)																																																																																																																																																																																		
その他	8 (10.0)	2 (5.3)	10 (8.5)																																																																																																																																																																																		
民族 (例数、%)																																																																																																																																																																																					
ヒスパニック又はラテン系	10 (12.5)	2 (5.3)	12 (10.2)																																																																																																																																																																																		
非ヒスパニック又は非ラテン系	64 (80.0)	35 (92.1)	99 (83.9)																																																																																																																																																																																		
報告なし	6 (7.5)	1 (2.6)	7 (5.9)																																																																																																																																																																																		
体重 (kg)																																																																																																																																																																																					
例数	80	38	118																																																																																																																																																																																		
平均値	70.42	71.79	70.86																																																																																																																																																																																		
標準偏差	21.75	20.92	21.41																																																																																																																																																																																		
中央値	68.80	65.00	67.10																																																																																																																																																																																		
最小値	30.0	45.0	30.0																																																																																																																																																																																		
最大値	156.0	127.0	156.0																																																																																																																																																																																		
体重、群別 (例数、%)																																																																																																																																																																																					
< 70 kg	42 (52.5)	23 (60.5)	65 (55.1)																																																																																																																																																																																		
≥ 70 kg	38 (47.5)	15 (39.5)	53 (44.9)																																																																																																																																																																																		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )																																																																																																																																																																																					
例数	79	38	117																																																																																																																																																																																		
平均値	25.39	25.10	25.30																																																																																																																																																																																		
標準偏差	7.14	7.54	7.24																																																																																																																																																																																		
中央値	24.44	22.86	24.22																																																																																																																																																																																		
最小値	12.0	15.6	12.0																																																																																																																																																																																		
最大値	52.4	48.9	52.4																																																																																																																																																																																		
クレアチニンクリアランスによる腎障害の程度 (例数、%) <sup>a</sup>																																																																																																																																																																																					
≥ 120 mL/min (ARC)	17 (21.3)	11 (28.9)	28 (23.7)																																																																																																																																																																																		
> 80 mL/min ~ < 120 mL/min (正常)	15 (18.8)	9 (23.7)	24 (20.3)																																																																																																																																																																																		
> 50 mL/min ~ 80 mL/min (軽度)	15 (18.8)	9 (23.7)	24 (20.3)																																																																																																																																																																																		
30 mL/min ~ 50 mL/min (中等度)	18 (22.5)	6 (15.8)	24 (20.3)																																																																																																																																																																																		
< 30 mL/min (高度)	15 (18.8)	3 (7.9)	18 (15.3)																																																																																																																																																																																		

			セフィデロコル群 (80例)	BAT群 (38例)	合計 (118例)
	ベースラインでの診断 (例数、%)				
HAP/VAP/HCAP			40 (50.0)	19 (50.0)	59 (50.0)
HAP			16 (20.0)	5 (13.2)	21 (17.8)
VAP			23 (28.8)	12 (31.6)	35 (29.7)
HCAP			1 (1.3)	2 (5.3)	3 (2.5)
BSI/Sepsis			23 (28.8)	14 (36.8)	37 (31.4)
BSI			16 (20.0)	8 (21.1)	24 (20.3)
cIAI			3 (3.8)	2 (5.3)	5 (4.2)
SSSI			1 (1.3)	0	1 (0.8)
静脈ライン			3 (3.8)	2 (5.3)	5 (4.2)
その他			3 (3.8)	1 (2.6)	4 (3.4)
不明			6 (7.5)	3 (7.9)	9 (7.6)
Sepsis			7 (8.8)	6 (15.8)	13 (11.0)
cIAI			2 (2.5)	1 (2.6)	3 (2.5)
SSSI			3 (3.8)	1 (2.6)	4 (3.4)
静脈ライン			0	3 (7.9)	3 (2.5)
その他			2 (2.5)	1 (2.6)	3 (2.5)
cUTI			17 (21.3)	5 (13.2)	22 (18.6)
疾患の重症度 (例数、%)					
軽度			4 (5.0)	3 (7.9)	7 (5.9)
中等度			26 (32.5)	15 (39.5)	41 (34.7)
高度			50 (62.5)	20 (52.6)	70 (59.3)
ベースライン時に適切な臨床検体から得られた グラム陰性菌菌種 (例数、%)					
1			62 (77.5)	30 (78.9)	92 (78.0)
2			13 (16.3)	8 (21.1)	21 (17.8)
3			4 (5.0)	0	4 (3.4)
4			1 (1.3)	0	1 (0.8)
ARC : augmented renal clearance、過大腎クリアランス					
cIAI : complicated intra-abdominal infections、複雑性腹腔内感染症					
SSSI : skin and skin structure infection、皮膚・軟部組織感染症					
a : クレアチンクリアランスは、中央検査機関から得られたデータに基づき、Cockcroft-Gault 式 [ { (140-年齢 (歳)) × (体重 (kg)) } / { 72 × 血清クレアチニン (mg/dL) }、女性の場合は×0.85] を用いて算出した。					

〈被験者背景〉

表V-5 ベースライン時に認められたグラム陰性菌の内訳 (CR Micro-ITT 集団)

診断 原因菌*	セフィデロコル群 (80例) 例数 (%)	BAT群 (38例) 例数 (%)
感染部位全体	N' = 80	N' = 38
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37 (46.3)	17 (44.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32 (40.0)	12 (31.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (21.3)	11 (28.9)
<i>Escherichia coli</i>	5 (6.3)	2 (5.3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (6.3)	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	2 (2.5)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (2.5)	0
<i>Chryseobacterium indologenes</i> **	1 (1.3)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1.3)	0
<i>Klebsiella variicola</i>	1 (1.3)	1 (2.6)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1.3)	0
<i>Enterobacter asburiae</i>	0	1 (2.6)
<i>Morganella morganii</i>	0	1 (2.6)
<i>Providencia stuartii</i> **	0	1 (2.6)
HAP/VAP/HCAP	N' = 40	N' = 19
<i>Acinetobacter baumannii</i>	26 (65.0)	10 (52.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (27.5)	6 (31.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (25.0)	5 (26.3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (12.5)	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	2 (5.0)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (5.0)	0
<i>Escherichia coli</i>	2 (5.0)	2 (10.5)
<i>Chryseobacterium indologenes</i> **	1 (2.5)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (2.5)	0
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2.5)	0
<i>Enterobacter asburiae</i>	0	1 (5.3)
<i>Klebsiella variicola</i>	0	1 (5.3)
BSI/Sepsis	N' = 23	N' = 14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (47.8)	4 (28.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (43.5)	7 (50.0)
<i>Escherichia coli</i>	2 (8.7)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (8.7)	3 (21.4)
<i>Klebsiella variicola</i>	1 (4.3)	0
<i>Morganella morganii</i>	0	1 (7.1)
<i>Providencia stuartii</i> **	0	1 (7.1)
cUTI	N' = 17	N' = 5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (64.7)	3 (60.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (23.5)	2 (40.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (5.9)	0
<i>Escherichia coli</i>	1 (5.9)	0

結果

パーセンテージは N' を分母として算出。N' は、診断が特定された例数

ベースライン時の原因菌は、経験的抗菌療法の治療歴及び治療失敗歴（臨床的及び微生物学的）のある患者で、治療薬の初回投与前 3 日以内に得られた適切な臨床検体から決定した。その他の被験者のベースライン時の原因菌は、治療薬の初回投与前 48 時間以内に得られた適切な臨床検体から決定した。

\*：グラム陰性の感染原因菌は、中央細菌学的検査機関から得られたデータに基づく（入手可能であった場合）。

※：承認外菌種

〈有効性〉

主要評価

(1) HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の患者における TOC 時点での被験者ごとの臨床効果

HAP/VAP/HCAP 患者では、TOC 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 50.0% (20/40 例)、BAT 群で 52.6% (10/19 例) であった。BSI/sepsis 患者では、TOC 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 43.5% (10/23 例)、BAT 群で 42.9% (6/14 例) であった。

**表 V-6 被験者ごとの感染部位別の臨床効果 (CR Micro-ITT 集団)**

臨床効果 有効率	セフィデロコル群 (80 例)		BAT 群 (38 例)	
	例数	% (95%信頼区間 <sup>a</sup> )	例数	% (95%信頼区間 <sup>a</sup> )
HAP/VAP/HCAP				
TOC 時	20/40	50.0 (33.8, 66.2)	10/19	52.6 (28.9, 75.6)
BSI/Sepsis				
TOC 時	10/23	43.5 (23.2, 65.5)	6/14	42.9 (17.7, 71.1)

a : Clopper-Pearson method

(2) cUTI 患者における TOC 時点での被験者ごとの細菌学的効果 (グラム陰性原因菌に対する効果)

cUTI 患者では、TOC 時の細菌学的効果の菌消失率はセフィデロコル群で 52.9% (9/17 例)、BAT 群で 20.0% (1/5 例) であった。

**表 V-7 被験者ごとの感染部位別の細菌学的効果 (CR Micro-ITT 集団)**

細菌学的効果 菌消失率	セフィデロコル群 (80 例)		BAT 群 (38 例)	
	例数	% (95%信頼区間 <sup>a</sup> )	例数	% (95%信頼区間 <sup>a</sup> )
cUTI				
TOC 時	9/17	52.9 (27.8, 77.0)	1/5	20.0 (0.5, 71.6)

a : Clopper-Pearson method

結果

副次評価

(1) 被験者ごとの感染部位別の臨床効果

各評価時点における被験者ごとの感染部位別の臨床効果を以下に示す（HAP/VAP/HCAP及びBSI/Sepsis被験者のTOC時の臨床効果は主要評価項目のため除く）。

**表V-8 被験者ごとの感染部位別の臨床効果（CR Micro-ITT 集団）**

臨床効果 有効率	セフィデロコル群 (80例)		BAT群 (38例)	
	例数	% (95%信頼区間 <sup>a</sup> )	例数	% (95%信頼区間 <sup>a</sup> )
<b>HAP/VAP/HCAP</b>				
EOT時	24/40	60.0 (43.3, 75.1)	12/19	63.2 (38.4, 83.7)
FUP時	20/40	50.0 (33.8, 66.2)	6/19	31.6 (12.6, 56.6)
<b>BSI/Sepsis</b>				
EOT時	16/23	69.6 (47.1, 86.8)	7/14	50.0 (23.0, 77.0)
FUP時	9/23	39.1 (19.7, 61.5)	4/14	28.6 (8.4, 58.1)
<b>cUTI</b>				
EOT時	13/17	76.5 (50.1, 93.2)	3/5	60.0 (14.7, 94.7)
TOC時	12/17	70.6 (44.0, 89.7)	3/5	60.0 (14.7, 94.7)
FUP時	9/17	52.9 (27.8, 77.0)	3/5	60.0 (14.7, 94.7)
<b>HAP/VAP/HCAP+BSI/Sepsis</b>				
EOT時	40/63	63.5 (50.4, 75.3)	19/33	57.6 (39.2, 74.5)
TOC時	30/63	47.6 (34.9, 60.6)	16/33	48.5 (30.8, 66.5)
FUP時	29/63	46.0 (33.4, 59.1)	10/33	30.3 (15.6, 48.7)
<b>感染部位全体</b>				
EOT時	53/80	66.3 (54.8, 76.4)	22/38	57.9 (40.8, 73.7)
TOC時	42/80	52.5 (41.0, 63.8)	19/38	50.0 (33.4, 66.6)
FUP時	38/80	47.5 (36.2, 59.0)	13/38	34.2 (19.6, 51.4)

a : Clopper-Pearson method

結果



(2) カルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果

各評価時点におけるカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果を以下に示す。

**表 V-9 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果  
(CR Micro-ITT 集団)**

臨床効果 有効率	セフィデロコル群 (80 例)		BAT 群 (38 例)	
	例数	%	例数	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>				
EOT 時	23/37	62.2	10/17	58.8
TOC 時	16/37	43.2	9/17	52.9
FUP 時	16/37	43.2	6/17	35.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
EOT 時	21/27	77.8	7/12	58.3
TOC 時	18/27	66.7	6/12	50.0
FUP 時	15/27	55.6	5/12	41.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
EOT 時	7/12	58.3	6/10	60.0
TOC 時	7/12	58.3	5/10	50.0
FUP 時	6/12	50.0	3/10	30.0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>				
EOT 時	1/5	20.0	0	—
TOC 時	0/5	0	0	—
FUP 時	0/5	0	0	—
<i>Escherichia coli</i>				
EOT 時	2/2	100.0	0/1	0
TOC 時	1/2	50.0	0/1	0
FUP 時	1/2	50.0	0/1	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>				
EOT 時	0/2	0	0	—
TOC 時	0/2	0	0	—
FUP 時	0/2	0	0	—
<i>Enterobacter cloacae</i>				
EOT 時	1/2	50.0	0	—
TOC 時	1/2	50.0	0	—
FUP 時	1/2	50.0	0	—

結果

(3) 被験者ごとの感染部位別の細菌学的効果

各評価時点における被験者ごとの感染部位別の細菌学的効果を以下に示す (cUTI 被験者の TOC 時の細菌学的効果は主要評価項目のため除く)。

**表 V-10 被験者ごとの感染部位別の細菌学的効果 (CR Micro-ITT 集団)**

細菌学的効果 菌消失率	セフィデロコル群 (80 例)		BAT 群 (38 例)	
	例数	% (95%信頼区間 <sup>a</sup> )	例数	% (95%信頼区間 <sup>a</sup> )
<b>HAP/VAP/HCAP</b>				
EOT 時	12/40	30.0 (16.6, 46.5)	5/19	26.3 (9.1, 51.2)
TOC 時	9/40	22.5 (10.8, 38.5)	4/19	21.1 (6.1, 45.6)
FUP 時	8/40	20.0 (9.1, 35.6)	3/19	15.8 (3.4, 39.6)
<b>BSI/Sepsis</b>				
EOT 時	14/23	60.9 (38.5, 80.3)	4/14	28.6 (8.4, 58.1)
TOC 時	7/23	30.4 (13.2, 52.9)	4/14	28.6 (8.4, 58.1)
FUP 時	6/23	26.1 (10.2, 48.4)	3/14	21.4 (4.7, 50.8)
<b>cUTI</b>				
EOT 時	12/17	70.6 (44.0, 89.7)	1/5	20.0 (0.5, 71.6)
FUP 時	7/17	41.2 (18.4, 67.1)	1/5	20.0 (0.5, 71.6)
<b>HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis</b>				
EOT 時	26/63	41.3 (29.0, 54.4)	9/33	27.3 (13.3, 45.5)
TOC 時	16/63	25.4 (15.3, 37.9)	8/33	24.2 (11.1, 42.3)
FUP 時	14/63	22.2 (12.7, 34.5)	6/33	18.2 (7.0, 35.5)
<b>感染部位全体</b>				
EOT 時	38/80	47.5 (36.2, 59.0)	10/38	26.3 (13.4, 43.1)
TOC 時	25/80	31.3 (21.3, 42.6)	9/38	23.7 (11.4, 40.2)
FUP 時	21/80	26.3 (17.0, 37.3)	7/38	18.4 (7.7, 34.3)

a : Clopper-Pearson method

結果

(4) カルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果  
各評価時点におけるカルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果を以下に示す。

**表V-11 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果  
(CR Micro-ITT 集団)**

臨床効果 有効率	セフィデロコル群 (80例)		BAT群 (38例)	
	例数	%	例数	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>				
EOT時	15/37	40.5	5/17	29.4
TOC時	10/37	27.0	5/17	29.4
FUP時	9/37	24.3	3/17	17.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
EOT時	18/27	66.7	2/12	16.7
TOC時	13/27	48.1	3/12	25.0
FUP時	11/27	40.7	3/12	25.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
EOT時	4/12	33.3	4/10	40.0
TOC時	1/12	8.3	2/10	20.0
FUP時	0/12	0	2/10	20.0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>				
EOT時	1/5	20.0	0	—
TOC時	0/5	0	0	—
FUP時	0/5	0	0	—
<i>Escherichia coli</i>				
EOT時	2/2	100.0	0/1	0
TOC時	0/2	0	0/1	0
FUP時	0/2	0	0/1	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>				
EOT時	0/2	0	0	—
TOC時	0/2	0	0	—
FUP時	0/2	0	0	—
<i>Enterobacter cloacae</i>				
EOT時	1/2	50.0	0	—
TOC時	1/2	50.0	0	—
FUP時	1/2	50.0	0	—

結果

〈安全性〉

安全性解析対象集団における副作用は、セフィデロコル群では、101 例中 15 例 (14.9%) に 27 件認められ、3 例以上に発現した副作用は、ALT 増加及び AST 増加が各 3 例 (3%) であった。BAT 群では、49 例中 11 例 (22.4%) に 16 件認められ、3 例以上に発現した副作用は、急性腎不全 4 例 (8.2%) であった。重篤な副作用は、セフィデロコル群 1 例 (トランスアミナーゼ上昇)、BAT 群 5 例 (てんかん重積状態、アナフィラキシー反応、急性腎不全、敗血症性ショック各 1 例、代謝性アシドーシス、急性腎不全及び呼吸停止 1 例) であった。また、副作用による死亡例は BAT 群 1 例 (代謝性アシドーシス、呼吸停止及び急性腎不全) に認められた。セフィデロコル群では、治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係がありと判断された死亡例はなかった。

全死因死亡率 (安全性解析対象集団)

全患者 (感染部位全体) における EOS 時点の死亡に至った有害事象発現率は、セフィデロコル群で 34% (34/101 例)、BAT 群で 18% (9/49 例) であった<sup>※1</sup>。すべての死亡に至った有害事象は、治験責任医師により重篤と判断され、治験手順及び併用薬との因果関係がありと判断された事象はなかった。セフィデロコル群では、治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係がありと判断された死亡例はなかった。BAT 群では、1 例が、治験薬 (コリスチン及びホスホマイシン) との関連ありと判断された重篤な有害事象 (代謝性アシドーシス、呼吸停止、及び急性腎不全) のため死亡した。

原因菌による予後への影響を評価するため、ベースライン時に多く認められたグラム陰性菌である *Acinetobacter* spp.、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Pseudomonas aeruginosa* の 3 種の原因菌について、Day 49<sup>※2</sup> の全死因死亡率を検討した。その結果、*Acinetobacter* spp. のみの感染被験者の Day 49 の全死因死亡率はセフィデロコル群 50% (21/42 例)、BAT 群 24% (4/17 例)、*Acinetobacter* spp. の混合感染がない *Pseudomonas aeruginosa* 感染被験者の全死因死亡率はセフィデロコル群 18% (2/11 例)、BAT 群 18% (2/11 例)、*Acinetobacter* spp. の混合感染がない *Klebsiella pneumoniae* 感染被験者の全死因死亡率はセフィデロコル群 21% (6/28 例)、BAT 群 27% (4/15 例) であった。

上記の結果を受け、予後に影響を与え得る因子を検討するため *Acinetobacter* spp. 感染の有無別の被験者背景と各評価時点の死亡率を検討した。

*Acinetobacter* spp. による感染症患者のうち、無作為割付け時点又は無作為割付け前 1 ヶ月以内 (投与開始前) にショックを発現し、かつ無作為割付け時点で ICU に入院していた被験者 [セフィデロコル群: 24% (10/42 例)、BAT 群: 0% (0/17 例)] と、ショックを発現せず、ICU にも入院していなかった被験者 [セフィデロコル群: 17% (7/42 例)、BAT 群: 47% (8/17 例)] について、投与群間で顕著な不均衡が認められた。このことは、*Acinetobacter* spp. による感染症患者において、死亡の因子となるショックの発現及び ICU への入院の頻度が 2 群間で均等に分布していなかったことを示していた。

より高い死亡リスク (*Acinetobacter* spp. による感染症、無作為割付け時点又は無作為割付け 1 ヶ月以内の最近のショック発現、ICU への入院、又は治療の有無にかかわらない生存の可能性) と関連するベースラインでのこれらの不均衡から、セフィデロコル群の被験者の方がより重症度が高く、このことが本治験での死亡率の差に寄与した可能性が示唆された。

※1: 死亡例のうち、治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係がありと判断された症例は、セフィデロコル群 0 例、BAT 群 1 例 (代謝性アシドーシス、呼吸停止、及び急性腎不全) であった。

※2: EOS は被験者ごとに観察期間が異なるため、固定された時点として Day 49 時点で検討した。

② APEKS-cUTI 試験 [5] (R2121 試験)

目的	グラム陰性菌感染による cUTI (腎盂腎炎合併の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎の患者を対象として、本剤の有効性、安全性を評価し、イミペネム/シラスタチン (IPM/CS) と比較した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、並行群間、二重盲検試験
対象	多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある cUTI (腎盂腎炎合併の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎の患者 448 例 (日本人 15 例を含む) (安全性解析対象集団)
主な 選択基準	<p>下記すべての選択基準を満たす患者を対象とした。</p> <p>1) 同意取得時に 18 歳以上の男性又は女性の入院患者</p> <p>2) 次の診断を受けた患者 cUTI (腎盂腎炎合併の有無は問わない) cUTI 患者は、以下のうち、少なくとも 1 つを有すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> <li>・ 前立腺肥大症による尿閉</li> <li>・ 排尿後の残留尿が 100 mL 以上の尿閉 (神経因性膀胱)</li> <li>・ 閉塞性尿路疾患 (腎結石、線維症等)</li> <li>・ 内因性腎疾患による高窒素血症 (BUN 値及びクレアチニン値が正常値を超える)</li> </ul> <p>又は 尿路に機能異常が認められない腎盂腎炎 (すなわち、急性単純性腎盂腎炎)</p> <p>かつ すべての患者は、以下の症状のうち、少なくとも 2 つを有すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発熱 (38°C 以上) に伴う悪寒又は熱感</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 嘔気又は嘔吐</li> <li>・ 排尿困難、頻尿又は尿意切迫</li> <li>・ 診察時の肋骨脊柱角圧痛</li> </ul> <p>かつ 以下の尿検査結果により膿尿が確認されること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿試験紙法で白血球エステラーゼ反応陽性</li> <li>・ 又は、非遠心尿 (unspun urine) で <math>\geq 10</math> 個/<math>\mu\text{L}</math> 又は尿沈渣で <math>\geq 10</math> 個/High power field (HPF) の白血球を認める。</li> </ul> <p>3) 割付け前 48 時間以内の尿培養で、IPM に感受性があると推定されるグラム陰性菌が陽性 [<math>\geq 10^5</math> colony forming unit (CFU) /mL] の患者 (注: 尿培養結果が判明する前に患者を登録してもよいこととした)</p> <p>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無効であり、尿中の原因菌がその抗菌薬に感受性がなく、IPM に感受性があるグラム陰性菌と推定された患者</p> <p>5) 尿路感染症 (UTI) に対して予防目的で抗菌薬が投与されていた場合: 新たな UTI 症状を有し、ベースライン時尿培養結果を含む他のすべての基準に合致している患者</p>

<p>主な 除外基準</p>	<p>下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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<sup>注</sup>。グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方が同定された場合は、グラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する抗菌薬（バンコマイシン、ダプトマイシン、リネゾリド等）を併用すること。 注：同定された菌種により異なる、最小発育阻止濃度（MIC）又は阻止円のブレイクポイントに基づき、IPM 耐性の有無を判定することとした。これらのブレイクポイントは各国の規制当局により様々である。各地域の検査機関の基準に基づき、IPM 耐性の有無を決定することとした。グラム陰性菌が IPM 耐性である場合でも、治験責任医師が患者の臨床状態が改善していると評価できるならば治験薬の投与を継続することができることとした。</li> <li>2) 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</li> <li>3) 無症候性細菌尿の患者、すなわち尿中細菌の分離（<math>\geq 10^5</math> CFU/mL）及び膿尿の症状が認められるが局所又は全身性の臨床症状がない患者</li> <li>4) 血液透析又は腹膜透析を受けている患者。腎機能障害（推定 Ccr &lt; 21 mL/min）の患者、腹膜透析、血液透析又は血液ろ過が必要な患者又は乏尿（24 時間の尿量 &lt; 20 mL/hour）の患者</li> <li>5) 割付け時に混合感染が認められ、治験薬以外に、グラム陰性菌に対する抗菌活性を有する抗菌薬の全身投与が必要な患者〔グラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する抗菌薬（バンコマイシン、ダプトマイシン、リネゾリド等）の併用は可能〕</li> <li>6) cUTI 患者の有効性評価に影響を及ぼす可能性がある、治験薬以外の全身性抗菌薬を併用している場合</li> <li>7) <math>\beta</math>-ラクタム系抗生物質に対して中等度又は高度の過敏症又はアレルギー反応の既往が確認された患者（注：<math>\beta</math>-ラクタム系抗生物質による軽度発疹の既往があっても再曝露により問題がなかった場合は登録可能）</li> <li>8) ベースラインの臨床検査値異常が、次のうち 1 つ以上みられた場合： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST、ALT、アルカリホスファターゼ（ALP）値又は総ビリルビン値；基準値上限の 3 倍超</li> <li>・ 好中球数；100/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>・ 血小板数；40000/<math>\mu</math>L 未満</li> </ul> </li> <li>9) 細菌性前立腺炎患者</li> <li>10) 回腸導管造設患者</li> <li>11) 治験期間を生存できない可能性のある患者又は難治性敗血症性ショックを含む死亡のリスクが高い急速進行性又は末期の疾患を有する患者</li> <li>12) メトトレキサート、プロカインアミド、プロベネシド又はバルプロ酸の継続的投与が必要な患者</li> <li>13) ベースラインとなる尿検体採取前 96 時間以内に、発症中の cUTI に対する治療として有効な抗菌薬が投与されていた患者 ただし、全 cUTI 患者（腎盂腎炎の有無を問わない）の約 25%は、治験開始前 72 時間の間に、cUTI に対して有効である可能性がある抗菌薬治療（投与間隔が 12 時間以下の薬剤）を最大 24 時間受けた患者を登録可能とした<sup>注</sup>。 抗菌薬治療中に cUTI が悪化した客観的な証拠がある患者、又は予防のために抗菌薬を投与されたが cUTI を発症した患者は、登録可能とした。 注：25%に達した時点で、有効な可能性がある抗菌薬を投与されている患者を以降登録できないことを医療機関に通知することとした。有効な可能性がある抗菌薬治療とは、同定された尿路細菌が <i>in vitro</i> の感受性検査で感受性があると判断された抗菌薬と定義した。</li> <li>14) 治験登録前 30 日以内に他の治験薬を投与又は治験機器を使用された患者</li> <li>15) 以前にセフィデロコルを投与されたことがある患者</li> </ol>
--------------------	--

適格と判断された被験者をセフィデロコル群又は IPM/CS 群に 2 : 1 の割合で無作為に割付け、入院下で 7~14 日間、8 時間間隔で 1 時間\*かけて 1 日 3 回点滴静注\*を行った。被験者にとって早期退院が最善である場合は、投与終了時 (EOT) 時の評価 (尿培養を含む) を行い、最短で 5 日間投与後に投与を終了することを可能とした。入院中は毎日、無作為割付け後約 42 日までの追跡期は定期的に、有効性及び安全性の評価を実施した。

\* : 腎機能が正常又は腎機能障害が軽度な患者には、セフィデロコル 2 g 又は IPM/CS 1 g を 8 時間間隔で 1 日 3 回、1 時間かけて点滴静注した。腎機能低下の患者 [推定クレアチニンクリアランス (Ccr)  $\leq 70$  mL/min] 又は低体重の患者 (<70 kg) に対しては、薬剤師又はあらかじめ指名された者によって、非盲検下で投与方法及び投与量の調節が行われた。腎機能障害の程度及び/又は体重が変わらない限り、治験終了まで用量 (腎機能障害及び/又は低体重により調節した用量も含む) を変更しないこととした。

腎機能又は体重に対するフェトロージャの用量調節

体重 (kg) <sup>c</sup>	通常用量 6.0 g/日 <sup>a</sup>		
	Ccr (mL/min) <sup>b</sup>		
	$\geq 71$	41~70	21~40
$\geq 70$	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

a : 2 つの投与間隔 (6 時間又は 8 時間) があることに注意

b : 四捨五入しない整数値とした。

c : 患者の体重に最も近い体重を選択した。

腎機能及び/又は体重に対する IPM/CS の用量調節

体重 (kg) <sup>c</sup>	通常用量 3.0 g/日 <sup>a</sup>		
	Ccr (mL/min) <sup>b</sup>		
	$\geq 71$	41~70	21~40
$\geq 70$	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 : 2 つの投与間隔 (6 時間又は 8 時間) があることに注意

b : 四捨五入しない整数値とした。

c : 患者の体重に最も近い体重を選択した。

試験方法

評価項目

有効性

主要評価項目 : TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

副次評価項目 : EA、EOT 及び FUP 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

EA、EOT、TOC 及び FUP 時の原因菌別の細菌学的効果

EA、EOT、TOC 及び FUP 時の被験者ごとの細菌学的効果

EA、EOT、TOC 及び FUP 時の被験者ごとの臨床効果

EA、EOT、TOC 及び FUP 時の原因菌別の臨床効果

TOC : test of cure (visit)、治癒判定 (時)

EA : early assessment (visit)、早期評価 (時点)

EOT : end of treatment (visit)、投与終了 (時)

FUP : follow-up (visit)、後観察 (時点)

安全性

副作用等

※ : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

〈被験者背景〉

表V-12 験者背景 (Micro-ITT 集団)

	セフィデロコル群 (252 例)	IPM/CS 群 (119 例)	合計 (371 例)
年齢 (歳)			
例数	252	119	371
平均値	62.3	61.3	62.0
標準偏差	16.10	18.48	16.88
中央値	66.0	66.0	66.0
最小値	18	18	18
最大値	93	89	93
年齢、群別 (例数、%)			
<65 歳	113 (44.8)	54 (45.4)	167 (45.0)
≥65 歳	139 (55.2)	65 (54.6)	204 (55.0)
性別 (例数、%)			
男性	119 (47.2)	48 (40.3)	167 (45.0)
女性	133 (52.8)	71 (59.7)	204 (55.0)
人種 (例数、%)			
白人	241 (95.6)	115 (96.6)	356 (96.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.4)	0	1 (0.3)
アジア人	9 (3.6)	4 (3.4)	13 (3.5)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	1 (0.4)	0	1 (0.3)
民族 (例数、%)			
ヒスパニック又はラテン系	5 (2.0)	1 (0.8)	6 (1.6)
非ヒスパニック又は非ラテン系	247 (98.0)	118 (99.2)	365 (98.4)
体重 (kg)			
例数	252	119	371
平均値	77.90	75.57	77.15
標準偏差	16.235	17.985	16.827
中央値	78.00	73.00	76.20
最小値	46.3	41.5	41.5
最大値	145.6	151.0	151.0
体重、群別 (例数、%)			
<70 kg	78 (31.0)	51 (42.9)	129 (34.8)
≥70 kg	174 (69.0)	68 (57.1)	242 (65.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
例数	252	119	371
平均値	27.60	26.98	27.40
標準偏差	4.943	6.777	5.595
中央値	26.96	25.76	26.53
最小値	16.7	17.8	16.7
最大値	44.9	62.0	62.0
クレアチンクリアランスによる腎障害の程度 (例数、%) <sup>a</sup>			
>80 (正常)	124 (49.2)	51 (42.9)	175 (47.2)
>50~80 (軽度)	78 (31.0)	41 (34.5)	119 (32.1)
30~50 (中等度)	41 (16.3)	23 (19.3)	64 (17.3)
<30 (高度)	7 (2.8)	4 (3.4)	11 (3.0)
ベースラインでの診断 (例数、%)			
腎盂腎炎を伴った/伴わない cUTI	187 (74.2)	84 (70.6)	271 (73.0)
腎盂腎炎を伴った cUTI	65 (25.8)	29 (24.4)	94 (25.3)
腎盂腎炎を伴わない cUTI	122 (48.4)	55 (46.2)	177 (47.7)
急性単純性腎盂腎炎	65 (25.8)	35 (29.4)	100 (27.0)
疾患の重症度 (例数、%)			
軽度	26 (10.3)	11 (9.2)	37 (10.0)
中等度	176 (69.8)	88 (73.9)	264 (71.2)
高度	50 (19.8)	20 (16.8)	70 (18.9)

a: クレアチンクリアランスは、中央検査機関から得られたデータに基づき、Cockcroft-Gault 式  $[[140 - \text{年齢 (歳)} \times \text{体重 (kg)}] / \{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}\}]$  を用いて算出した。

結果



表V-13 ベースライン時に認められたグラム陰性菌の内訳 (Micro-ITT 集団)

診断 尿路感染原因菌*	セフィデロコル群 (252 例) 例数 (%)	IPM/CS 群 (119 例) 例数 (%)
腎盂腎炎を伴った/伴わない cUTI	N' = 187	N' = 84
<i>Escherichia coli</i>	96 (51.3)	51 (60.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42 (22.5)	20 (23.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (9.1)	3 (3.6)
<i>Proteus mirabilis</i>	14 (7.5)	2 (2.4)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	9 (4.8)	1 (1.2)
<i>Morganella morganii</i>	3 (1.6)	3 (3.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (1.6)	2 (2.4)
<i>Citrobacter freundii</i>	3 (1.6)	1 (1.2)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (1.6)	0
<i>Klebsiella</i>	2 (1.1)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.5)	1 (1.2)
<i>Citrobacter freundii</i> complex	1 (0.5)	0
<i>Enterobacter</i>	1 (0.5)	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0.5)	0
<i>Providencia rettgeri</i> ※	0	2 (2.4)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	0	1 (1.2)
<i>Raoultella planticola</i> ※	0	1 (1.2)
急性単純性腎盂腎炎	N' = 65	N' = 35
<i>Escherichia coli</i>	56 (86.2)	28 (80.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (9.2)	5 (14.3)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (4.6)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1.5)	2 (5.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.5)	0
合計	N' = 252	N' = 119
<i>Escherichia coli</i>	152 (60.3)	79 (66.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48 (19.0)	25 (21.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (7.1)	5 (4.2)
<i>Proteus mirabilis</i>	17 (6.7)	2 (1.7)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	9 (3.6)	1 (0.8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (1.6)	2 (1.7)
<i>Morganella morganii</i>	3 (1.2)	3 (2.5)
<i>Citrobacter freundii</i>	3 (1.2)	1 (0.8)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (1.2)	0
<i>Klebsiella</i>	2 (0.8)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.4)	1 (0.8)
<i>Citrobacter freundii</i> complex	1 (0.4)	0
<i>Enterobacter</i>	1 (0.4)	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0.4)	0
<i>Providencia rettgeri</i> ※	0	2 (1.7)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	0	1 (0.8)
<i>Raoultella planticola</i> ※	0	1 (0.8)

パーセンテージは N' を分母として算出。N' は、診断が特定された例数。

\* : グラム陰性の感染原因菌 (尿路感染) は、中央細菌学的検査機関から得られたデータに基づく (入手可能であった場合)。

※ : 承認外菌種

結果

結果

〈有効性〉

主要評価

TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群で 72.6% (183/252 例)、IPM/CS 群で 54.6% (65/119 例) であった。調整済み群間差 (セフィデロコル-IPM/CS) は 18.58% (95%信頼区間: 8.23, 28.92) であり、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。群間差の 95%信頼区間の下限 (8.23) が事前に設定した非劣性マージンである-20%を上回ったことから、セフィデロコルの IPM/CS に対する非劣性が示された。同様に、群間差の 95%信頼区間の下限は事前に設定した非劣性マージンである-15%も上回った。更に、群間差の 95%信頼区間の下限は 0 も上回ったことから、セフィデロコルの IPM/CS に対する優越性を示唆する結果が得られた。

**表 V-14 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (Micro-ITT 集団)**

臨床効果と細菌学的効果の複合有効率	セフィデロコル群 (252 例)		IPM/CS 群 (119 例)		群間差 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	例数	%	例数	%	
TOC 時	183/252	72.6	65/119	54.6	18.58 (8.23, 28.92)

a: 投与前の診断結果 (腎盂腎炎合併の有無を問わない複雑性尿路感染症、急性単純性腎盂腎炎) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みにより調整された群間差

副次評価

(1) EA、EOT及びFUP時の原因菌別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント  
EA及びEOT時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は投与群間で同程度であった。FUP時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群〔54.4% (137/252 例)〕の方がIPM/CS群〔39.5% (47/119 例)〕よりも高く、調整済み群間差(セフィデロコル-IPM/CS)は15.31% (95%信頼区間: 4.69, 25.92)であり、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。

**表V-15 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (Micro-ITT 集団)**

臨床効果と細菌学的効果の複合有効率	セフィデロコル群 (252 例)		IPM/CS 群 (119 例)		群間差 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	例数	%	例数	%	
EA 時	222/252	88.1	104/119	87.4	0.66 (-6.48, 7.79)
EOT 時	243/252	96.4	114/119	95.8	0.72 (-3.48, 4.92)
FUP 時	137/252	54.4	47/119	39.5	15.31 (4.69, 25.92)

a: 投与前の診断結果 (腎盂腎炎合併の有無を問わない複雑性尿路感染症、急性単純性腎盂腎炎) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みにより調整された群間差

結果

(2) EA、EOT、TOC及びFUP時の被験者ごとの細菌学的効果  
TOC時の細菌学的効果の菌消失率は、セフィデロコル群〔73.0% (184/252 例)〕の方がIPM/CS群〔56.3% (67/119 例)〕よりも高く、調整済み群間差(セフィデロコル-IPM/CS)は17.25% (95%信頼区間: 6.92, 27.58)であり、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。EA及びEOT時の細菌学的効果の菌消失率は投与群間で同程度であった。FUP時の細菌学的効果の菌消失(維持)率はセフィデロコル群〔57.1% (144/252 例)〕の方がIPM/CS群〔43.7% (52/119 例)〕よりも高く、調整済み群間差は13.92% (95%信頼区間: 3.21, 24.63)であり、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。

**表V-16 被験者ごとの細菌学的効果 (Micro-ITT 集団)**

細菌学的効果菌消失率	セフィデロコル群 (252 例)		IPM/CS 群 (119 例)		群間差 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	例数	%	例数	%	
EA 時	232/252	92.1	108/119	90.8	1.28 (-4.83, 7.39)
EOT 時	244/252	96.8	114/119	95.8	1.10 (-3.04, 5.25)
TOC 時	184/252	73.0	67/119	56.3	17.25 (6.92, 27.58)
FUP 時	144/252	57.1	52/119	43.7	13.92 (3.21, 24.63)

a: 投与前の診断結果 (腎盂腎炎合併の有無を問わない複雑性尿路感染症、急性単純性腎盂腎炎) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みにより調整された群間差

(3) EA、EOT、TOC 及び FUP 時の原因菌別の細菌学的効果

EA 及び EOT 時の *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する細菌学的効果の菌消失率は、いずれも投与群間で同程度であった。TOC 及び FUP 時の *E. coli* に対する細菌学的効果の菌消失率の調整済み群間差(セフィデロコル-IPM/CS)はそれぞれ 16.77% 及び 18.10% であり、特に TOC では、Micro-ITT 集団全体での結果と類似していた。TOC 及び FUP 時の *K. pneumoniae* に対する細菌学的効果の菌消失率の調整済み群間差はそれぞれ 23.00% 及び 6.33% であった。以上より、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する細菌学的効果の菌消失率は、セフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも一貫して高かった。

表 V-17 主な原因菌別の細菌学的効果 (Micro-ITT 集団)

細菌学的効果 菌消失率	セフィデロコル群 (231 例)		IPM/CS 群 (110 例)		群間差 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	例数	%	例数	%	
<i>E. coli</i>					
EA 時	141/152	92.8	75/79	94.9	-2.17 (-8.52, 4.18)
EOT 時	150/152	98.7	77/79	97.5	1.22 (-2.69, 5.12)
TOC 時	114/152	75.0	46/79	58.2	16.77 (3.90, 29.64)
FUP 時	91/152	59.9	33/79	41.8	18.10 (4.72, 31.48)
<i>K. pneumoniae</i>					
EA 時	43/48	89.6	22/25	88.0	1.58 (-13.81, 16.98)
EOT 時	47/48	97.9	23/25	92.0	5.92 (-5.46, 17.29)
TOC 時	36/48	75.0	13/25	52.0	23.00 (-0.10, 46.10)
FUP 時	28/48	58.3	13/25	52.0	6.33 (-17.71, 30.38)
<i>P. aeruginosa</i>					
EA 時	17/18	94.4	4/5	80.0	14.44 (-)
EOT 時	16/18	88.9	5/5	100.0	-11.11 (-)
TOC 時	8/18	44.4	3/5	60.0	-15.56 (-)
FUP 時	5/18	27.8	1/5	20.0	7.78 (-)
<i>P. mirabilis</i>					
EA 時	15/17	88.2	2/2	100.0	-11.76 (-)
EOT 時	16/17	94.1	2/2	100.0	-5.88 (-)
TOC 時	13/17	76.5	1/2	50.0	26.47 (-)
FUP 時	11/17	64.7	0/2	0	64.71 (-)

a : 2つの二項比率間の差の正規近似 (Wald 法) を使用して計算。いずれの治療群でも被験者数が 10 人未満の病原体については、95%信頼区間は示されない。

結果

(4) EA、EOT、TOC 及び FUP 時の被験者ごとの臨床効果

TOC、EA 及び EOT 時の臨床効果の有効率は投与群間で同程度であった。TOC 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 89.7% (226/252 例)、IPM/CS 群で 87.4% (104/119 例) であった。FUP 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群 [81.3% (205/252 例)] の方が IPM/CS 群 [72.3% (86/119 例)] よりも高く、調整済み群間差 (セフィデロコル-IPM/CS) は 9.02% (95%信頼区間: -0.37, 18.41) であった。

表 V-18 被験者ごとの臨床効果 (Micro-ITT 集団)

臨床効果 有効率	セフィデロコル群 (252 例)		IPM/CS 群 (119 例)		群間差 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	例数	%	例数	%	
EA 時	228/ 252	90.5	108/ 119	90.8	-0.26 (-6.57, 6.05)
EOT 時	247/ 252	98.0	118/ 119	99.2	-1.07 (-3.42, 1.29)
TOC 時	226/ 252	89.7	104/ 119	87.4	2.39 (-4.66, 9.44)
FUP 時	205/ 252	81.3	86/ 119	72.3	9.02 (-0.37, 18.41)

a: 投与前の診断結果 (腎盂腎炎合併の有無を問わない複雑性尿路感染症、急性単純性腎盂腎炎) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みにより調整された群間差

結果

(5) EA、EOT、TOC 及び FUP 時の原因菌別の臨床効果

TOC、EA 及び EOT 時の *E. coli* に対する臨床効果の有効率は投与群間で同程度であった。FUP 時の *E. coli* に対する臨床効果の有効率はセフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも高く、調整済み群間差（セフィデロコル-IPM/CS）は 10.15%であった。TOC、EA 及び EOT 時の *K. pneumoniae* に対する臨床効果の有効率は投与群間で同程度であった。FUP 時の *K. pneumoniae* に対する臨床効果の有効率はセフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも高く、調整済み群間差は 14.61%であった。

表 V-19 主な原因菌別の臨床効果 (Micro-ITT 集団)

臨床効果 有効率	セフィデロコル群 (220 例)		IPM/CS 群 (107 例)		群間差 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	例数	%	例数	%	
<i>E. coli</i>					
EA 時	134/146	91.8	74/77	96.1	-4.32 (-10.53, 1.88)
EOT 時	143/146	97.9	76/77	98.7	-0.76 (-4.18, 2.66)
TOC 時	131/146	89.7	68/77	88.3	1.41 (-7.29, 10.12)
FUP 時	121/146	82.9	56/77	72.7	10.15 (-1.53, 21.82)
<i>K. pneumoniae</i>					
EA 時	38/46	82.6	22/25	88.0	-5.39 (-22.19, 11.41)
EOT 時	46/46	100.0	25/25	100.0	0 (-)
TOC 時	41/46	89.1	21/25	84.0	5.13 (-11.82, 22.08)
FUP 時	38/46	82.6	17/25	68.0	14.61 (-6.71, 35.92)
<i>P. aeruginosa</i>					
EA 時	14/15	93.3	3/4	75.0	18.33 (-)
EOT 時	14/15	93.3	4/4	100.0	-6.67 (-)
TOC 時	11/15	73.3	3/4	75.0	-1.67 (-)
FUP 時	8/15	53.3	3/4	75.0	-21.67 (-)
<i>P. mirabilis</i>					
EA 時	11/13	84.6	1/1	100.0	-15.38 (-)
EOT 時	13/13	100.0	1/1	100.0	0 (-)
TOC 時	13/13	100.0	1/1	100.0	0 (-)
FUP 時	11/13	84.6	1/1	100.0	-15.38 (-)

a : 2つの二項比率間の差の正規近似 (Wald 法) を使用して計算。いずれの治療群でも被験者数が 10 人未満の病原体については、95%信頼区間は示されない。

結果

〈安全性〉

副作用は、セフィデロコル群では、300 例中 27 例 (9.0%) に 39 件認められ、主な副作用は下痢及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 4 例 (1.3%) 等であった。IPM/CS 群で 148 例中 17 例 (11.5%) 21 件に認められた。主な副作用はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 4 例 (2.7%)、下痢及び頭痛各 3 例 (2.0%) あった。また、死亡例は認められなかった。重篤な副作用はセフィデロコル群で 1 例 (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)、IPM/CS 群で 1 例 (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎) に認められた。

③ APEKS-NP 試験 [6] (R2132 試験)

目的	グラム陰性菌による HAP、VAP 又は HCAP に罹患した成人患者を対象として、本剤の有効性、安全性を評価し、メロペネム (MEPM) と比較した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、並行群間、二重盲検試験
対象	グラム陰性菌による院内感染肺炎 (HAP/VAP/HCAP) の患者 298 例 (日本人 9 例含む) (安全性解析対象集団)
主な 選択基準	<p>1. 同意取得時に 18 歳以上の患者</p> <p>2. HAP/VAP/HCAP の臨床診断基準<sup>注</sup>を満たした患者</p> <p>3. スクリーニング時点で以下の臨床基準の少なくとも 1 つを満たした患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>咳嗽、呼吸困難、頻呼吸 (例: 呼吸数が 25 回/分を超える)、喀痰産生などの肺症状若しくは徴候が新たに発現した、若しくは悪化した、又は人工呼吸器装着が必要であった患者</li> <li>低酸素血症 (例: 動脈血液ガスにより評価される室内空気吸入時の動脈血酸素分圧が 60 mmHg 未満又は PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>が悪化) の患者</li> <li>酸素化指標 (動脈血液ガス又は PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) の悪化として規定される、酸素供給促進のための換気補助システムの急な変更又は呼気終末陽圧の変更が必要であった患者</li> <li>気道分泌物の新たな発現、又はその量若しくは性状の増加により炎症が確認され、雑菌混入が否定された患者</li> </ol> <p>4. 以下に示す徴候の少なくとも 1 つが認められた患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>発熱 [中核体温 (鼓膜、直腸、食道温度) が 38°C (100.4°F) 以上、口腔体温が 37.5°C 以上又は腋窩温が 37°C 以上]</li> <li>低体温 [中核体温 (鼓膜、直腸、食道温度) が 35°C (95.0°F) 以下、口腔体温が 35.5°C 以下又は腋窩温が 36°C 以下]</li> <li>総末梢白血球数が 10000 cells/mm<sup>3</sup> 以上である白血球増加症</li> <li>総末梢白血球数が 4500 cells/mm<sup>3</sup> 以下である白血球減少症</li> <li>末梢血塗抹検査で 15% を超える未成熟好中球 (桿状核球)</li> </ol> <p>5. スクリーニング時の胸部 X 線検査又は無作為割付け前 48 時間以内に受けた胸部 X 線検査で、細菌性肺炎を示唆する新規又は進行性浸潤の存在が認められた患者。同じ時間枠内に実施した CT スキャンで同様の所見が認められている場合も許容した。</p> <p>6. 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</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>無作為割付け前 72 時間以内に実施した気道分泌液の微生物培養でグラム陰性好気性菌が特定された患者</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol> <p>注: HAP は、入院期間が 48 時間を超える患者又は退院後 7 日以内の患者に発現した急性細菌性肺炎と定義した。急性呼吸不全を発現し、HAP のため人工呼吸器装着が必要となる場合も含めた (人工呼吸器下 HAP)。</p> <p>VAP は、48 時間以上継続して気管内チューブ (又は経鼻気管チューブ) を介した人工呼吸器が装着されている患者に発現した急性細菌性肺炎と定義した。</p> <p>HCAP は、以下のいずれかの基準を満たす患者に発現した急性細菌性肺炎と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HCAP 発現前 90 日以内に 2 日以上にわたり急性期治療病院に入院していた患者</li> <li>養護ホーム又は長期ケア施設の入居者</li> <li>静脈内抗菌薬投与療法又は化学療法を受けた患者</li> <li>HCAP 発現前 30 日以内に創傷治療を受けた患者</li> <li>病院又は血液透析クリニックに通院した患者</li> </ul>

<p>主な 除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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（胃内容物の誤嚥、気道障害を含む）が既知又は疑われた患者</li> <li>2. セファロスポリン若しくはカルバペネム系抗菌薬に対するあらゆる過敏症、又は、セファロスポリン若しくはカルバペネム系抗菌薬以外の他の種類のβ-ラクタム系抗菌薬（ペニシリン系、モノバクタム系抗菌薬など）に対する高度過敏症（注：β-ラクタム系抗菌薬の場合、軽度発疹の既往歴があっても、再投与後に問題が起こらなかった場合は組入れ可とした）の既往歴がある患者</li> <li>3. 無作為割付け時点で、カルバペネム耐性菌によるグラム陰性菌感染症が既知である患者（注：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）</li> <li>4. 侵襲性アスペルギルス感染症、ムコール菌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</li> <li>5. 中枢神経系感染（例：髄膜炎、脳膿瘍、シャント感染）が認められた患者</li> <li>6. 嚢胞性線維症に罹患していた患者</li> <li>7. 無作為割付け時点で、適切な蘇生輸液又は昇圧治療を行っているにもかかわらず持続する低血圧として定義される、難治性敗血症性ショック状態にあった患者</li> <li>8. 好中球減少症（多形核好中球が 500 cells/<math>\mu</math>L 未満）が認められた患者</li> <li>9. APACHE II スコアが 35 を超えた患者</li> <li>10. 腹膜透析を受けていた患者（血液ろ過及び血液透析については、本試験に組入れ可とした）</li> <li>11. メトトレキサート、プロカインアミド、プロベネシド、モノアミン酸化酵素阻害薬又はバルプロ酸を用いる治療の継続が必要な患者</li> <li>12. 試験組入れ前 30 日以内に別の試験薬又は試験医療機器を使用した患者</li> <li>13. 過去に本試験に無作為割付けされた又はセフィデロコルの投与を受けた患者</li> <li>14. ベースライン時の検体で以下の臨床検査値異常が 1 つ以上認められた患者：AST、ALT、ALP 又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超えた、あるいは血小板数が 40000/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>15. 不可逆的な気管支の損傷及び拡張に関連する持続性又は再発性の気管支感染の症状を伴う気管支拡張症、すなわち症候性の気管支拡張症が認められた患者</li> <li>16. 肺膿瘍が認められた患者</li> </ol>
<p>試験方法</p>	<p>適格性基準を満たし、試験責任医師が 7～14 日間の入院下で静脈内投与が必要であると評価した被験者を、セフィデロコル 2 g を 8 時間間隔で 3 時間かけて点滴静注する群（セフィデロコル群）又は高用量長時間投与のメロペネム 2 g を 8 時間間隔で 3 時間かけて点滴静注する群（メロペネム群）のいずれかに 1：1 の比率で無作為割付けした。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の治療を担保すること、試験の盲検性を維持すること、及びセフィデロコル群でグラム陽性菌の治療を担保することを目的として、両投与群で少なくとも 5 日間、被験者にリネゾリドを投与した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性      主要評価項目：Day 14 の全死因死亡率      副次評価項目：TOC 時の被験者ごとの臨床効果、TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果、Day 14 の全死因死亡率のメロペネムに対するセフィデロコルの優越性 等</p> <p>安全性      副作用等</p>



(被験者背景)

表 V-20 被験者背景 (mITT 集団)

	セフィデロコル群 (145 例)	メロペネム群 (147 例)	合計 (292 例)
年齢 (歳)			
例数	145	147	292
平均値	64.6	65.4	65.0
標準偏差	14.6	15.1	14.8
中央値	66.0	68.0	67.0
最小値	18	20	18
最大値	91	94	94
年齢、群別 (例数、%)			
< 65 歳	65 (44.8)	58 (39.5)	123 (42.1)
≥ 65 歳	80 (55.2)	89 (60.5)	169 (57.9)
< 75 歳	105 (72.4)	103 (70.1)	208 (71.2)
≥ 75 歳	40 (27.6)	44 (29.9)	84 (28.8)
体重 (kg)			
例数	145	147	292
平均値	75.2	76.6	75.9
標準偏差	18.6	22.4	20.5
中央値	73.0	75.0	75.0
最小値	29	34	29
最大値	130	200	200
体重、群別 (例数、%)			
< 70 kg	51 (35.2)	56 (38.1)	107 (36.6)
≥ 70 kg	94 (64.8)	91 (61.9)	185 (63.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
例数	145	147	292
平均値	26.4	26.7	26.5
標準偏差	6.1	6.9	6.5
中央値	25.7	25.3	25.6
最小値	13	15	13
最大値	53	63	63
性別 (例数、%)			
男性	99 (68.3)	101 (68.7)	200 (68.5)
女性	46 (31.7)	46 (31.3)	92 (31.5)
人種 (例数、%)			
白人	102 (70.3)	98 (66.7)	200 (68.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	1 (0.7)	1 (0.3)
アジア人	41 (28.3)	43 (29.3)	84 (28.8)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	0
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	0	0	0
その他	2 (1.4)	4 (2.7)	6 (2.1)
欠測	0	1 (0.7)	1 (0.3)
民族 (例数、%)			
ヒスパニック又はラテン系	4 (2.8)	3 (2.0)	7 (2.4)
非ヒスパニック又は非ラテン系	137 (94.5)	136 (92.5)	273 (93.5)
報告なし	4 (2.8)	8 (5.4)	12 (4.1)
不明	0	0	0
診断 (例数、%)			
VAP	59 (40.7)	64 (43.5)	123 (42.1)
HAP	59 (40.7)	60 (40.8)	119 (40.8)
HCAP	27 (18.6)	23 (15.6)	50 (17.1)
無作為割付け時の人工呼吸器の装着 (例数、%)			
あり	89 (61.4)	86 (58.5)	175 (59.9)
VAP	58 (40.0)	63 (42.9)	121 (41.4)
HAP	22 (15.2)	21 (14.3)	43 (14.7)
HCAP	9 (6.2)	2 (1.4)	11 (3.8)
なし	56 (38.6)	61 (41.5)	117 (40.1)
VAP <sup>a</sup>	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
HAP	37 (25.5)	39 (26.5)	76 (26.0)
HCAP	18 (12.4)	21 (14.3)	39 (13.4)

結果

結果

	セフィデロコル群 (145 例)	メロペネム群 (147 例)	合計 (292 例)
クレアチニンクリアランスによる腎障害の程度 (例数、%) <sup>b</sup>			
>120 mL/min	22 (15.2)	26 (17.7)	48 (16.4)
>80~120 mL/min	33 (22.8)	35 (23.8)	68 (23.3)
>50~80 mL/min	43 (29.7)	35 (23.8)	78 (26.7)
30~50 mL/min	27 (18.6)	31 (21.1)	58 (19.9)
<30 mL/min	20 (13.8)	20 (13.6)	40 (13.7)
ベースライン時に高頻度に分離されたグラム陰性 菌 5 種 (例数、%) <sup>c</sup>			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48 (33.1)	44 (29.9)	92 (31.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 (16.6)	24 (16.3)	48 (16.4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23 (15.9)	24 (16.3)	47 (16.1)
<i>Escherichia coli</i>	19 (13.1)	22 (15.0)	41 (14.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	7 (4.8)	8 (5.4)	15 (5.1)
CPIS (例数、%)			
<6	72 (49.7)	88 (59.9)	160 (54.8)
6~7	59 (40.7)	40 (27.2)	99 (33.9)
8~9	12 (8.3)	16 (10.9)	28 (9.6)
>9	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (1.7)
ベースライン時に分離されたグラム陰性菌菌種 (例数、%)			
0	21 (14.5)	20 (13.6)	41 (14.0)
1	95 (65.5)	96 (65.3)	191 (65.4)
2	25 (17.2)	26 (17.7)	51 (17.5)
3	2 (1.4)	4 (2.7)	6 (2.1)
>3	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
疾患の重症度 (例数、%)			
軽度	4 (2.8)	7 (4.8)	11 (3.8)
中等度	70 (48.3)	91 (61.9)	161 (55.1)
高度	71 (49.0)	49 (33.3)	120 (41.1)

CPIS : Clinical Pulmonary Infection Score、臨床肺感染スコア

- a : 2 例は、人工呼吸器の装着中に VAP の選択基準を満たし本試験に組み入れられた (ランダム割付け時点で人工呼吸器から離脱していた)。
- b : クレアチニンクリアランスは、中央検査機関から得られたデータに基づき、Cockcroft-Gault 式 [ { (140 - 年齢 (歳)) × (体重 (kg)) } / { 72 × 血清クレアチニン (mg/dL) }、女性の場合は × 0.85 ] を用いて算出した。
- c : 両群の頻度に基づき、適切な呼吸器の検体から得られた、ベースライン時に高頻度に分離されたグラム陰性菌 5 種

〈有効性〉

主要評価

Day 14 の全死因死亡率

Day 14 の全死因死亡率は、セフィデロコル群で 12.4% (18/145 例)、MEPM 群で 11.6% (17/146 例) であった。調整済み群間差 (セフィデロコル群 - MEPM 群) は 0.8% (95% 信頼区間 : -6.6, 8.2) であり、群間差の 95% 信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンである 12.5% を超えなかったことから、セフィデロコル群の MEPM 群に対する非劣性が示された。

表 V-21 Day 14 の全死因死亡率 (mITT 集団)

セフィデロコル群		MEPM 群		群間差 <sup>a</sup> (95% 信頼区間)	p 値
例数	%	例数	%		
18/145	12.4	17/146	11.6	0.8 (-6.6, 8.2)	0.0020 <sup>b</sup>

Modified Intent-to-treat 集団のうち、生存状況が把握できた患者を母集団とした。

a : 投与前の Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) スコア (15 以下、16 以上) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みにより調整された群間差。非劣性マージンは 12.5% と設定した。

b : 非劣性仮説の p 値

## 副次評価

主要評価項目で非劣性が示されたことから、多重性の調整を規定した主な副次評価項目について、規定された順の最初の項目（TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果）の検定を行った。TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果について、統計学的に有意な差は認められなかったため、その他の主な副次評価項目〔TOC 時の被験者ごとの臨床効果、Day 14 の全死因死亡率（優越性の検討）〕では統計学的有意差の検討は行うことができなかった。

## (1) TOC 時の被験者ごとの臨床効果

TOC 時の臨床効果の有効率は、セフィデロコル群で 64.8% (94/145 例)、MEPM 群で 66.7% (98/147 例) であり、群間差は-2.0% (95%信頼区間：-12.5, 8.5) であった。

表 V-22 TOC 時の被験者ごとの臨床効果 (mITT 集団)

投与群	セフィデロコル群		MEPM 群		群間差 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	例数	%	例数	%	
臨床効果 有効率	94/145	64.8	98/147	66.7	-2.0 (-12.5, 8.5)

Modified Intent to-treat 集団

a：投与前の感染症診断（HAP/VAP/HCAP）及び APACHE II スコア（15 以下、16 以上）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みにより調整された群間差

## (2) TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果

TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は、セフィデロコル群で 47.6% (59/124 例)、MEPM 群で 48.0% (61/127 例) であり、群間差は-1.4% (95%信頼区間：-13.5, 10.7) であった。

表 V-23 TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果 (mITT 集団)

投与群	セフィデロコル群		MEPM 群		群間差 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
	例数	%	例数	%	
細菌学的効果 菌消失率	59/124	47.6	61/127	48.0	-1.4 (-13.5, 10.7)

Modified Intent to-treat 集団。本集団のうちベースラインで菌が確認された患者を母集団とした。

a：投与前の感染症診断（HAP/VAP/HCAP）及び APACHE II スコア（15 以下、16 以上）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みにより調整された群間差

## (3) Day 14 の全死因死亡率（優越性の検討）

mITT 集団での Day 14 の全死因死亡率（「表 V-21」参照）については、多重性の調整により優越性の検討は行わなかった。

## 〈安全性〉

副作用は、セフィデロコル群では、148 例中 14 例（9.5%）に 24 件認められ、3 例以上に発現した副作用は、下痢 3 例（2.0%）であった。MEPM 群では、150 例 17 例（11.3%）に 22 件認められ、3 例以上に発現した副作用は、下痢 5 例（3.3%）であった。

死亡例は、セフィデロコル群 1 例（敗血症）、MEPM 群 2 例（シュードモナス感染群 1 例、播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群 1 例）に認められた。

重篤な副作用は、セフィデロコル群 3 例（ALT 増加及び AST 増加 1 例、急性呼吸不全、胸水及び敗血症 1 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例）、MEPM 群で 5 例（肝酵素上昇 1 例、全身性カンジダ 1 例、シュードモナス感染 1 例、AST 増加 1 例、播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群 1 例）であった。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（感受性調査）

#### 【有効性に関する検討事項】

薬剤耐性

#### 【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、最小発育阻止濃度（MIC）の測定により確認する。

#### 【実施計画】

調査時期：隔年で臨床分離株を収集し、販売2年目、4年目、6年目、8年目に測定予定

収集予定菌株数：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・マルセスセンス 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、バークホルデリア属 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

実施方法：全国の医療機関において分離された本剤適応菌種の臨床分離株を収集し、MICを測定する。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

一般使用成績調査（全例調査）

### 【安全性検討事項】

重要な特定されたリスク：

- ・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

### 【有効性検討事項】

- ・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

### 【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。

### 【実施計画】

調査期間：2023年12月より5年間を予定

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

登録目標症例数：200例

尚、200例集積時に以下の菌種及び感染症が登録されていない場合は調査を継続する。

- ・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による感染症
- ・髄膜炎等の中枢神経系感染症、骨関節感染症

実施方法：全例調査方式

## (7) その他

臨床試験〔CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験)、APEKS-cUTI 試験 (R2121 試験)、APEKS-NP 試験 (R2132 試験)〕におけるセフィデロコル群での菌種別の細菌学的効果及び臨床効果を表V-24 に示す [4]。

表V-24 臨床試験におけるセフィデロコル群での菌種別の細菌学的効果及び臨床効果  
(Micro-ITT 集団)

	CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験)		APEKS-cUTI 試験 (R2121 試験)		APEKS-NP 試験 (R2132 試験)		3 試験合計	
	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
<i>Escherichia coli</i>	33.3 (2/6)	50.0 (3/6)	75.0 (114/152)	89.5 (136/152)	52.6 (10/19)	63.2 (12/19)	71.2 (126/177)	85.3 (151/177)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50.0 (17/34)	64.7 (22/34)	75.0 (36/48)	89.6 (43/48)	45.8 (22/48)	64.6 (31/48)	57.7 (75/130)	73.8 (96/130)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	28.2 (11/39)	43.6 (17/39)	—	—	39.1 (9/23)	52.2 (12/23)	32.3 (20/62)	46.8 (29/62)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11.8 (2/17)	52.9 (9/17)	44.4 (8/18)	77.8 (14/18)	37.5 (9/24)	66.7 (16/24)	32.2 (19/59)	66.1 (39/59)
<i>Enterobacter cloacae</i>	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (2/4)	75.0 (3/4)	57.1 (4/7)	71.4 (5/7)	53.8 (7/13)	69.2 (9/13)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0/1)	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	50.0 (4/8)	62.5 (5/8)	58.3 (7/12)	75.0 (9/12)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	—	—	66.7 (6/9)	88.9 (8/9)	—	—	66.7 (6/9)	88.9 (8/9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0/5)	0 (0/5)	—	—	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	16.7 (1/6)	16.7 (1/6)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	—	—	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	40.0 (2/5)	40.0 (2/5)
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	0 (0/2)	0 (0/2)	—	—	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (2/4)	75.0 (3/4)
<i>Enterobacter asburiae</i>	—	—	—	—	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/2)
<i>Enterobacter, non-speciated</i>	—	—	—	—	0 (0/2)	50.0 (1/2)	0 (0/2)	50.0 (1/2)
<i>Klebsiella</i>	—	—	50.0 (1/2)	100.0 (2/2)	—	—	50.0 (1/2)	100 (2/2)
<i>Acinetobacter pittii</i>	—	—	—	—	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)
<i>Acinetobacter</i>	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	—	—	—	—	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)
<i>Enterobacter</i>	—	—	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	—	—	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)
<i>Klebsiella variicola</i>	100.0 (1/1)	0 (0/1)	—	—	—	—	100.0 (1/1)	0 (0/1)

有効率 (%) (有効例数/評価例数)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セファロsporin系抗生物質（注射剤）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

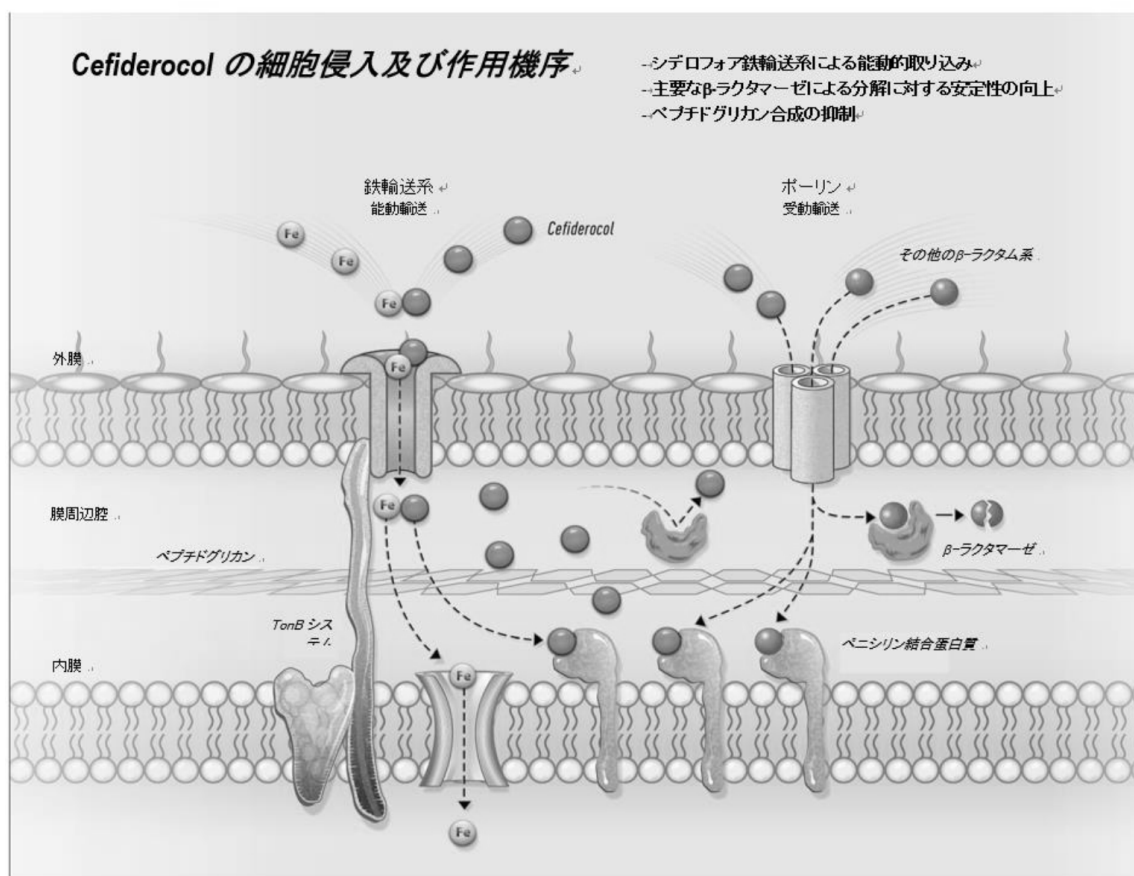
#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位

グラム陰性菌の細胞壁

##### 2) 作用機序<sup>[7]</sup>

セフィデロコルは3位側鎖に3価鉄と結合できるシデロフォア構造を有するセファロsporinであり、ポーリンチャンネルを介する受動拡散と、鉄取り込み系を介する能動輸送により外膜からペリプラズム内に取り込まれ、ペニシリン結合蛋白に結合することで細胞壁合成を阻害する。本薬は Ambler クラス A~D のβ-ラクタマーゼに対する安定性を有する。



図VI-1 セフィデロコルの細胞透過と作用メカニズムの模式図

① ペニシリン結合タンパク質 (PBP) に対する結合親和性 [7] (*in vitro*)

*E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* の PBP に対するセフィデロコルの結合親和性を [<sup>14</sup>C]-penicillin G を用いて評価するとともに、*A. baumannii* の PBP に対するセフィデロコルの結合親和性を Bocillin™ FL penicillin を用いて評価し、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) 値を算出した (「表VI-1」及び「表VI-2」参照)。

セフィデロコルは *E. coli* NIHJ JC-2、*K. pneumoniae* SR22291、*P. aeruginosa* ATCC 27853 及び *A. baumannii* ATCC 17978 の PBP 3 に対して高い親和性を示した。PBP 2 及び PBP 1a/1b に対する結合親和性は、*K. pneumoniae* SR22291 の PBP 2 を除き、PBP 3 よりも低かった。セフトラジジム (CAZ) もまた *E. coli* NIHJ JC-2、*K. pneumoniae* SR22291、*P. aeruginosa* ATCC 27853 及び *A. baumannii* ATCC 17978 の PBP 3 に対して高い親和性を示した。セフィデロコルの PBP 3 に対する親和性は CAZ に比べて 1.5~10 倍であった。

表VI-1 [<sup>14</sup>C]-penicillin G を用いて評価した *E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* の PBP に対するセフィデロコルと CAZ の結合親和性

	IC <sub>50</sub> (µg/mL) <sup>a</sup>					
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2		<i>K. pneumoniae</i> SR 22291		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	
	Cefiderocol	CAZ	Cefiderocol	CAZ	Cefiderocol	CAZ
PBP 1a	3.8	>4	2.8	1.5	0.85	3.62
PBP 1b	3.37	>4	3.5	2.3	>4	>4
PBP 2	2.12	>4	0.063	0.41	>4	>4
PBP 3	0.04	0.45	0.062	0.22	0.06	0.09
PBP 4	NC <sup>b</sup>	>1	0.28	3.6	>4	>4
PBP 5/6	NC <sup>c</sup>	>1	>4	>4	>4	>1

a : 各株で、 [<sup>14</sup>C] -penicillin G と PBP の結合を 50%阻害するために必要なセフィデロコル及びセフトラジジムの濃度

b : PBP 4 に対するセフィデロコルの阻害率は、4 µg/mL で 63%、0.063 µg/mL で 31%であった。

c : PBP 5/6 に対するセフィデロコルの阻害率は、4 µg/mL で 55%、0.063 µg/mL で 7%であった。

IC<sub>50</sub> : 50% inhibitory concentration、50%阻害濃度

NC : not calculated

PBP : penicillin-binding protein、ペニシリン結合タンパク質

CAZ : セフトラジジム

表VI-2 Bocillin™ FL penicillin を用いて評価した *A. baumannii* ATCC 17978 の PBP に対するセフィデロコルと CAZ の結合親和性

	IC <sub>50</sub> (µg/mL) <sup>a</sup>	
	<i>A. baumannii</i> ATCC 17978	
	Cefiderocol	CAZ
PBP 1	1.05	0.91
PBP 2	2.31	>64
PBP 3	0.67	1.78

a : Bocillin™ FL の PBP への結合を 50%阻害するために必要なセフィデロコルとセフトラジジムの薬物濃度

CAZ : セフトラジジム



② 各種β-ラクタマーゼに対する安定性<sup>[7]</sup> (*in vitro*)

セフィデロコルは試験したβ-ラクタマーゼの大部分に対して、CAZ、セフェピム (CFPM) 及びMEPM に比べて低い  $k_{cat}/K_m$  を示した。特に、KPC-3、IMP-1、VIM-2 及びL1 などのカルバペネマーゼに対するセフィデロコルの  $k_{cat}/K_m$  は、KPC-3 に対する CAZ 及びL-1 に対する CFPM の  $k_{cat}/K_m$  以外は CAZ、CFPM 及びMEPM の  $k_{cat}/K_m$  の 1/10 未満であった。この安定性は、高い  $K_m$  値及び低い  $k_{cat}$  値に起因すると考えられる。

表VI-3 各種β-ラクタマーゼに対する安定性 (キネティックパラメータ)

クラス	酵素	試験薬及び参照薬	キネティックパラメータ		
			$K_m$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$k_{cat}$ (1/s)	$k_{cat}/K_m$ ( $\text{L/mol} \cdot \text{s}$ )
A (セリン型β-ラクタマーゼ)	KPC-3 (由来: <i>E. coli</i> )	Cefiderocol	>1600 <sup>a</sup>	ND	ND
		CAZ	3100±520 <sup>b</sup>	ND	ND
		CFPM	350±19 <sup>b</sup>	19±0.058 <sup>c</sup>	5.4×10 <sup>4</sup>
		MEPM	6.5±0.37	1.3±0.035	2.0×10 <sup>5</sup>
	CTX-M-15 (由来: <i>E. coli</i> )	Cefiderocol	400±37 <sup>b</sup>	≥1.2±0.027	≥2.9×10 <sup>3</sup>
		CAZ	770±69 <sup>b</sup>	≥4.6±0.30	≥6.0×10 <sup>3</sup>
		CFPM	900±120 <sup>b</sup>	≥86±5.2	≥9.5×10 <sup>4</sup>
		MEPM	0.082±0.0033 <sup>b</sup>	NH	ND
B (MBL)	IMP-1 (由来: <i>P. aeruginosa</i> )	Cefiderocol	190±19 <sup>b</sup>	0.92±0.0089	4.9×10 <sup>3</sup>
		CAZ	55±2.6	7.2±0.24	1.3×10 <sup>5</sup>
		CFPM	29±2.6	10±0.50	3.4×10 <sup>5</sup>
		MEPM	3.3±1.2	6.5±0.23	2.1×10 <sup>6</sup>
	VIM-2 (由来: <i>P. aeruginosa</i> )	Cefiderocol	200±12 <sup>b</sup>	1.0±0.019 <sup>c</sup>	5.3×10 <sup>3</sup>
		CAZ	64±1.1	3.3±0.13	5.2×10 <sup>4</sup>
		CFPM	100±9.3 <sup>b</sup>	49±0.74 <sup>c</sup>	4.9×10 <sup>5</sup>
		MEPM	2.4±0.63	4.4±0.27	1.9×10 <sup>6</sup>
	L1 (由来: <i>S. maltophilia</i> )	Cefiderocol	510±64	12±0.57	2.4×10 <sup>4</sup>
		CAZ	470±33	71±2.8	1.5×10 <sup>5</sup>
		CFPM	>500 <sup>b</sup>	ND	ND
		MEPM	7.1±0.94	45±1.6	6.3×10 <sup>6</sup>
C (セリン型β-ラクタマーゼ)	P99 (由来: <i>E. cloacae</i> )	Cefiderocol	>1700 <sup>a</sup>	NH	ND
		CAZ	1.8±0.099 <sup>b</sup>	2.7×10 <sup>-3</sup> ± 0.49×10 <sup>-3c</sup>	1.5×10 <sup>3</sup>
		CFPM	210±21	0.69±0.028	3.3×10 <sup>3</sup>
		MEPM	0.26±0.018 <sup>b</sup>	NH	ND
D (セリン型β-ラクタマーゼ)	OXA-23 (由来: <i>A. baumannii</i> )	Cefiderocol	4800±1100 <sup>b</sup>	NH	ND
		CAZ	9800±270 <sup>b</sup>	NH	ND
		CFPM	1500±170 <sup>b</sup>	ND	ND
		MEPM	0.028±0.0023 <sup>b</sup>	ND	ND

$K_m$  と  $k_{cat}$  は独立した 3 回の測定結果の平均値±標準偏差で示した。 $k_{cat}/K_m$  は  $k_{cat}$  と  $K_m$  の平均値から算出した。

a : 示した数値は分光光度計の検出限界値であり、該当濃度では加水分解は認められなかった。

b :  $K_m$  は KPC-3、CTX-M-15、IMP-1、VIM-2、OXA-23 ではニトロセフィン、L1 ではイミペネム、P99 ではセファロチンをレポーター基質とした  $K_i$  (inhibition constant、阻害定数) より測定した。

c :  $k_{cat}$  値は、 $K_i$  の >5 倍の濃度における初速度の測定値より求めた。

$k_{cat}$  : catalytic constant、触媒定数

$K_i$  : inhibition constant 阻害定数

KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

IMP : imipenemase

OXA : oxacillinase

ND : not determined

CAZ : セフトアジジム、CFPM : セフェピム、MEPM : メロペネム

$K_m$  : Michaelis constant、ミカエリス定数

MBL : metallo-β-lactamase、メタロ型β-ラクタマーゼ

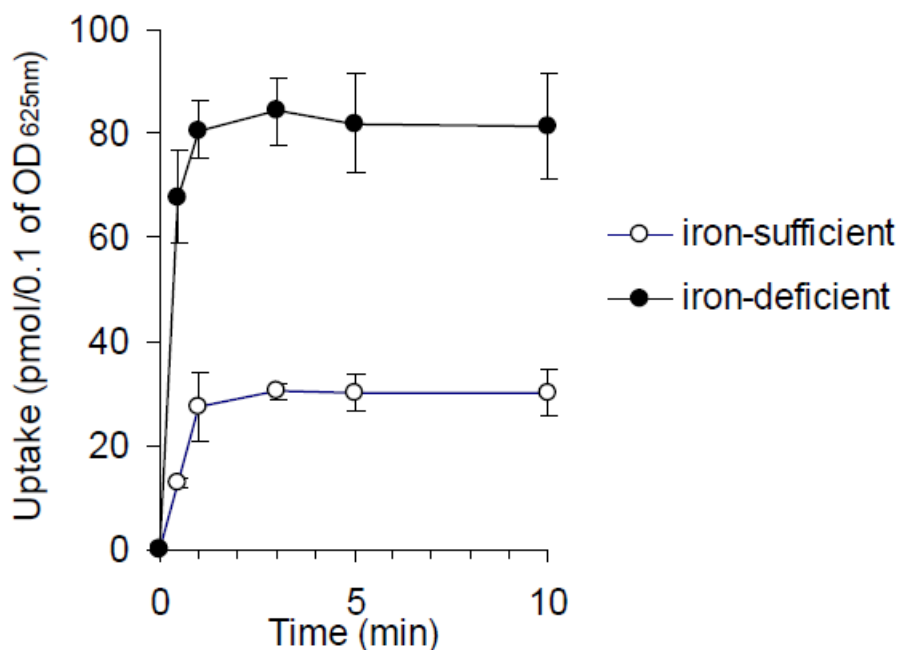
CTX-M : cefotaximase

VIM : Verona integron-encoded metallo-β-lactamase

NH : no hydrolysis detected

③ 細菌細胞内への [Thiazole-<sup>14</sup>C]-cefiderocol の取り込み [7] (*in vitro*)

鉄欠乏カチオン調整ミューラーヒントンブロス (ID-CAMHB) 及び鉄過剰条件下 (100 μmol/L 鉄添加) での細菌細胞内へのセフィデロコルの取り込み能を [Thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコルの放射活性を検出することにより評価した。細菌細胞内の [Thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコル量は 3 分以内に速やかに増加し、これは鉄過剰条件下に比して鉄欠乏条件下で明らかに高かった。これらのデータは、セフィデロコルが鉄欠乏下で細菌細胞内に能動輸送されること、また、鉄欠乏下における鉄トランスポーター発現量の増加がこの現象に関与していることを示唆している。



平均値±標準偏差 (n=3)

図VI-2 鉄欠乏及び鉄過剰条件下における *P. aeruginosa* PA01 の [Thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコル細胞内取り込み能

3) 抗菌作用

セフィデロコルは大腸菌、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に抗菌活性を示す。

基質拡張型β-ラクタマーゼ [temoneira (TEM)、sulfhydryl variable (SHV)、CTX-M、OXA]、セリン型カルバペネマーゼ [KPC、OXA、Guiana extended-spectrum β-lactamase (GES)]、メタロ型カルバペネマーゼ (IMP、VIM、NDM) の産生、AmpC 高産生、ポーリン欠損や排出ポンプの産生亢進によるカルバペネム耐性及び多剤耐性を呈する緑膿菌並びにアシネトバクター属、広域スペクトルセファロスポリン耐性及びカルバペネム耐性腸内細菌目細菌に対して、セフィデロコルは抗菌活性を示す [7][8]。

なお、セフィデロコルは、グラム陽性菌及び嫌気性グラム陰性菌に対しては十分な抗菌活性を有していない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌スペクトル [8]

*Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp.\*、*Salmonella* spp.\*、*S. marcescens*, *Yersinia* spp.\*などの Enterobacterales や *Vibrio* spp.\*を含む広範囲の好気性グラム陰性菌に対してセフィデロコルの MIC は 2 µg/mL 以下であった。

表VI-4 好気性グラム陰性菌及び好気性グラム陽性菌に対する抗菌スペクトル

菌種	Strain Number	MIC (µg/mL)	菌種	Strain Number	MIC (µg/mL)
グラム陰性菌			グラム陽性菌		
<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	0.063	<i>P. mirabilis</i>	ATCC 29906	≤0.031
<i>A. calcoaceticus</i>	ATCC 23055	0.063	<i>P. vulgaris</i>	ATCC 13315	≤0.031
<i>A. haemolyticus</i>	ATCC 17906	≤0.031	<i>P. alcalifaciens</i> *	ATCC 9886	≤0.031
<i>A. johnsonii</i>	ATCC 17909	0.125	<i>P. rettgeri</i> *	ATCC 29944	≤0.031
<i>A. lwoffii</i>	ATCC 15309	≤0.031	<i>P. stuartii</i> *	ATCC 29914	≤0.031
<i>A. hydrophila</i> *	IFO3820	0.125	<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	0.5
<i>B. parapertussis</i> <sup>a</sup> *	NCTC 5952	1	<i>P. aeruginosa</i>	NCTC 13437	0.5
<i>B. cepacia</i>	ATCC 25416	≤0.031	<i>P. putida</i> *	ATCC 12633	0.125
<i>B. multivorans</i>	SR01869	2	<i>P. stutzerii</i> *	ATCC 11607	0.125
<i>C. freundii</i>	ATCC 8090	0.063	<i>S. enteritidis</i> *	G-14	0.25
<i>E. meningoseptica</i> *	NCTC 10016	1	<i>S. typhimurium</i> *	ATCC 13311	≤0.031
<i>E. cloacae</i>	ATCC 13047	0.5	<i>S. marcescens</i>	ATCC 13880	≤0.031
<i>E. cloacae</i>	NCTC 13464	0.125	<i>S. maltophilia</i>	ATCC 13637	0.125
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	0.125	<i>V. fluvialis</i> *	NCTC 11327	0.25
<i>E. coli</i>	ATCC 35218	≤0.031	<i>V. vulnificus</i> *	ATCC 27562	1
<i>E. coli</i>	NCTC 13462	2	<i>Y. enterocolitica</i> *	ATCC 9610	≤0.031
<i>H. influenzae</i> <sup>b</sup> *	ATCC 10211	0.25	<i>Y. pseudotuberculosis</i> *	ATCC 29833	0.5
<i>H. influenzae</i> <sup>b</sup> *	ATCC 49247	2	グラム陽性菌		
<i>H. parainfluenzae</i> <sup>b</sup> *	ATCC 7901	0.25	<i>B. subtilis</i> *	ATCC 6633	32
<i>K. oxytoca</i>	ATCC 13182	0.063	<i>E. faecalis</i> *	ATCC 29212	>32
<i>K. aerogenes</i>	ATCC 13048	≤0.031	<i>L. casei</i> <sup>a</sup> *	ATCC 393	>32
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 43816	≤0.031	<i>M. luteus</i> *	ATCC 9341	4
<i>M. catarrhalis</i> *	ATCC 25238	≤0.031	<i>S. aureus</i> *	ATCC 29213	32
<i>M. morganii</i>	ATCC 25830	≤0.031	<i>S. pneumoniae</i> <sup>a</sup> *	ATCC 49619	2
<i>N. meningitidis</i> <sup>a</sup> *	ATCC 13077	0.125	<i>S. pyogenes</i> <sup>a</sup> *	ATCC 10389	1

試験方法：セフィデロコルの MIC を、ID-CAMHB（鉄制限培地）を用いた微量液体希釈法により測定した（下記以外）。

a： *B. parapertussis*, *N. meningitidis*, *L. casei*, *Streptococcus* spp.の MIC 測定には、馬溶血液を添加した CAMHB を用いた。

b： *Haemophilus* spp.の MIC 測定には、Haemophilus Test Medium broth を用いた。

\*：承認外菌種

MIC：minimum inhibitory concentration、最小発育阻止濃度

表VI-5 嫌気性菌に対する抗菌スペクトル

菌種	Strain Number	MIC (µg/mL)	菌種	Strain Number	MIC (µg/mL)
グラム陰性菌			グラム陽性菌		
<i>B. fragilis</i> *	ATCC 25285	2	<i>B. bifidum</i> *	ATCC 29521	0.5
<i>B. thetaiotaomicron</i> *	ATCC 29741	>32	<i>C. acnes</i> *	ATCC 6919	8
<i>F. mortiferum</i> *	ATCC 25557	>32	<i>C. difficile</i> *	ATCC 700057	>32
<i>F. necrophorum</i> *	ATCC 25286	≤0.031	<i>C. perfringens</i> *	ATCC 13124	1
<i>M. curtisii</i> *	ATCC 35241	1	<i>C. aerofaciens</i> *	ATCC 25986	>32
<i>P. bivia</i> *	ATCC 29303	>32	<i>E. limosum</i> *	ATCC 8486	0.5
<i>P. intermedia</i> *	ATCC 25611	1	<i>F. magna</i> *	ATCC 29328	8
<i>P. melaninogenica</i> *	ATCC 25845	2	<i>P. micra</i> *	ATCC 33270	1
<i>V. parvula</i> *	ATCC 10790	32	<i>P. asaccharolyticus</i> *	ATCC 14963	32
			<i>P. anaerobius</i> *	ATCC 27337	8

試験方法：セフィデロコルの MIC をヘミン、ビタミン K<sub>1</sub>、羊溶血液を添加した Brucella agar を用いて測定した。

\*：承認外菌種

2) 国際的に収集された臨床分離グラム陰性菌に対する *in vitro* 活性 [9]

5 件のサーベイランス試験においてカルバペネム非感性 (CarbNS、MEPM に非感性である株と定義)、MDR (異なるクラスの抗菌薬: MEPM、CFPM、シプロフロキサシン (CPF)、及びコリスチン (CST) の中の 3 つ以上に非感性の株と定義)、XDR (異なるクラスの抗菌薬: MEPM、CFPM、CPF、及び CST 4 つすべてに非感性である株と定義) に対するセフィデロコルの MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> を算出した。

その結果、セフィデロコルの MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は、CarbNS、MDR、XDR のいずれの Enterobacteriales に対してもそれぞれ 1 及び 4 µg/mL、いずれの *P. aeruginosa* に対しても、それぞれ 0.25 及び 1 µg/mL、いずれの *A. baumannii* に対しても、それぞれ 0.25 及び 2 µg/mL であった。

表VI-6 5 件の国際的サーベイランス試験 (SIDERO-WT-2014、-2015、-2016、-2018 及び Proteeae) において分離された CarbNS、MDR 及び XDR 株に対するセフィデロコルの *in vitro* 抗菌活性

菌種	株数	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
CarbNS <sup>a</sup> Enterobacteriales	814	0.004~>256	1	4
MDR <sup>b</sup> Enterobacteriales	923	0.004~>256	1	4
XDR <sup>c</sup> Enterobacteriales	204	0.008~>256	1	4
CarbNS <sup>a</sup> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1416	≤0.002~8	0.25	1
MDR <sup>b</sup> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	638	≤0.002~8	0.25	1
XDR <sup>c</sup> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	0.03~2	0.25	1
CarbNS <sup>a</sup> <i>Acinetobacter baumannii</i>	2260	≤0.002~>256	0.25	2
MDR <sup>b</sup> <i>Acinetobacter baumannii</i>	2154	≤0.002~>256	0.25	2
XDR <sup>c</sup> <i>Acinetobacter baumannii</i>	302	0.03~64	0.25	2

試験方法: 北米及び欧州で得られたグラム陰性菌の臨床分離株を対象とした連続した 4 つのサーベイランス試験 (SIDERO-WT-2014、SIDERO-WT-2015、SIDERO-WT-2016、SIDERO-WT-2018) 及び 1830 株の Proteeae 臨床分離株を用いた国際的サーベイランス試験を合わせた計 5 件のサーベイランス試験データを用いて、感受性解析を実施した。CarbNS、MDR、XDR に対するセフィデロコルの MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> を算出した。

a: CarbNS 株は、メロペネムに非感性である株と定義した。

b: MDR 株は、異なるクラスの抗菌薬 (メロペネム、セフェピム、シプロフロキサシン、及びコリスチン) の中の 3 つ以上に非感性の株と定義した。

c: XDR 株は、異なるクラスの抗菌薬 (メロペネム、セフェピム、シプロフロキサシン、及びコリスチン) 4 つすべてに非感性である株と定義した。

非感性は、以下の基準を用いて定義した。

Enterobacteriales: メロペネム MIC: ≥2 µg/mL、セフェピム MIC: ≥4 µg/mL、シプロフロキサシン MIC: ≥0.5 µg/mL、コリスチン MIC: ≥4 µg/mL

*P. aeruginosa*: メロペネム MIC: ≥4 µg/mL、セフェピム MIC: ≥16 µg/mL、シプロフロキサシン MIC: ≥1 µg/mL、コリスチン MIC: ≥4 µg/mL

*A. baumannii*: メロペネム MIC: ≥4 µg/mL、セフェピム MIC: ≥16 µg/mL、シプロフロキサシン MIC: ≥2 µg/mL、コリスチン MIC: ≥4 µg/mL

3) 国際的に収集された臨床分離 *Achromobacter* spp.\* に対する *in vitro* 活性 [9]

2015 年から 2019 年の間に世界各国において収集された臨床分離 *Achromobacter* spp. に対するセフィデロコルの *in vitro* 抗菌活性を測定し、10 種類の対照薬：CFPM、CAZ、CAZ/アピバクタム (AVI)、CPFX、CST、IPM/レレバクタム (REL)、MEPM、MEPM/バボルバクタム (VBT)、チゲサイクリン (TGC) 及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) と比較した。*Achromobacter* spp. 334 株に対するセフィデロコルの MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は、それぞれ、0.06 及び 0.5 µg/mL であり、良好な抗菌活性を示した。MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は対照薬も含めた試験化合物の中で最も低かった。

\*：承認外菌種

表VI-7 国際的に収集された臨床分離 *Achromobacter* spp. 334 株に対するセフィデロコルの *in vitro* 活性

菌種 (株数)	試験薬	MIC (µg/mL)		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	範囲
<i>Achromobacter</i> spp. <sup>a</sup> (334)	Cefiderocol	0.06	0.5	≤0.03~>64
	CFPM	32	>32	1~>32
	CAZ	8	32	1~>32
	CAZ/AVI <sup>注)</sup>	4	16	1~>16
	CPFX	4	>8	0.5~>8
	CST	2	4	≤0.25~>8
	IPM/REL	1	2	0.25~>16
	MEPM	0.25	8	≤0.12~>16
	MEPM/VBT <sup>注)</sup>	0.25	4	≤0.06~>16
	TGC	1	4	≤0.03~8
	ST	0.5	4	≤0.25~>32

a : *Achromobacter* spp : *Achromobacter denitrificans* (n=2)、*Achromobacter insolitus* (n=11)、

*Achromobacter piechaudii* (n=1)、*Achromobacter* sp. (n=8)、*Achromobacter xylosoxidans* (n=312)

CFPM：セフェピム、CAZ：セフトジジム、CAZ/AVI：セフトジジム/アピバクタム、CPFX：シプロフロキサシン、

CST：コリスチン、IPM/REL：イミペネム/レレバクタム、MEPM：メロペネム、MEPM/VBT：メロペネム/バボルバクタム、TGC：チゲサイクリン、ST：スルファメトキサゾール・トリメトプリム

注) 国内未承認

4) 国内サーベイランス試験 [10]

国内サーベイランス試験において、CST 及び TGC に対し自然耐性を示す株も対象として、感受性解析を実施した。

522 株の CarbNS Enterobacterales、96 株の CarbNS *P. aeruginosa* 及び 19 株の CarbNS *Acinetobacter* spp. に対するセフィデロコルの MIC<sub>90</sub> は、それぞれ 0.125、0.5 及び 0.5 µg/mL であった（「表VI-8」参照）。

981 株の CST 耐性 Enterobacterales、149 株の CST 耐性 *S. maltophilia* に対するセフィデロコルの MIC<sub>90</sub> は、いずれも 0.125 µg/mL であり、CST 耐性 *Acinetobacter* spp. に対しては、セフィデロコルは 0.25 µg/mL 以下の濃度で 7 株すべての発育を阻止した（「表VI-9」参照）。

659 株の TGC 耐性 Enterobacterales、60 株の TGC 耐性 *S. maltophilia* 及び 18 株の TGC 耐性 *Acinetobacter* spp. に対するセフィデロコルの MIC<sub>90</sub> は、それぞれ 0.125、0.125、及び 0.5 µg/mL であった（「表VI-10」参照）。

すべての CarbNS 株、CST 耐性株及び TGC 耐性株において、セフィデロコルの MIC は 4 µg/mL 以下であった。

**表VI-8 3 件の国内薬剤感受性サーベイランス試験（2014 年、2016 年及び 2018 年）において国内で収集された CarbNS 株に対するセフィデロコルの *in vitro* 抗菌活性**

菌種	株数	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Enterobacterales	522	0.002~4	0.031	0.125
<i>E. coli</i>	0	N/A	NC	NC
<i>K. pneumoniae</i>	0	N/A	NC	NC
<i>K. oxytoca</i>	1	0.25~0.25	NC	NC
<i>K. aerogenes</i>	69	0.008~2	0.063	0.25
<i>Citrobacter</i> spp.	47	0.004~2	0.063	0.125
<i>E. cloacae</i>	19	0.063~4	0.25	2
<i>S. marcescens</i>	10	0.031~0.25	0.125	0.125
<i>M. morgani</i>	142	0.008~0.5	0.031	0.063
<i>P. vulgaris</i> (group)	86	0.004~0.063	0.016	0.063
<i>P. mirabilis</i>	119	0.002~2	0.016	0.063
<i>Providencia</i> spp.*	29	0.004~1	0.031	0.5
<i>P. aeruginosa</i>	96	0.002~4	0.063	0.5
<i>B. cepacia</i>	8	0.008~0.125	NC	NC
<i>S. maltophilia</i>	179	0.008~1	0.063	0.125
<i>Acinetobacter</i> spp.	19	0.031~2	0.125	0.5

試験方法：2014 年、2016 年及び 2018 年に国内の複数の医療施設で実施されたサーベイランス試験において収集された CarbNS 株を対象に感受性解析を実施した。

CarbNS 株は、以下の基準を用いて定義した。

Enterobacterales：メロペネム MIC：≥2 µg/mL、イミペネム MIC：≥2 µg/mL、又はドリペネム MIC：≥2 µg/mL

*P. aeruginosa*、*S. maltophilia*、*Acinetobacter* spp.：メロペネム MIC：≥4 µg/mL、イミペネム MIC：≥4 µg/mL、

又はドリペネム MIC：≥4 µg/mL

*B. cepacia*：メロペネム MIC：≥8 µg/mL

N/A：not applicable NC：not calculated

\*：承認外菌種

表VI-9 3件の国内薬剤感受性サーベイランス試験（2014年、2016年及び2018年）において  
国内で収集された CST 耐性株に対するセフィデロコルの *in vitro* 抗菌活性

菌種	株数	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Enterobacterales	981	0.002~4	0.031	0.125
<i>E. coli</i>	2	0.125~0.125	NC	NC
<i>K. pneumoniae</i>	4	0.031~0.125	NC	NC
<i>K. oxytoca</i>	4	0.063~0.25	NC	NC
<i>K. aerogenes</i>	1	2	NC	NC
<i>Citrobacter</i> spp.	0	N/A	NC	NC
<i>E. cloacae</i>	71	0.031~4	0.25	1
<i>S. marcescens</i>	243	0.016~2	0.063	0.125
<i>M. morgani</i>	152	0.008~0.5	0.031	0.063
<i>P. vulgaris</i> (group)	178	0.004~0.063	0.031	0.063
<i>P. mirabilis</i>	240	0.002~2	0.016	0.031
<i>Providencia</i> spp.*	86	0.002~4	0.016	0.063
<i>P. aeruginosa</i>	0	N/A	NC	NC
<i>B. cepacia</i>	42	0.004~0.125	0.016	0.125
<i>S. maltophilia</i>	149	0.008~1	0.063	0.125
<i>Acinetobacter</i> spp.	7	0.016~0.25	NC	NC

試験方法：2014年、2016年及び2018年に国内の複数の医療施設で実施されたサーベイランス試験において収集された CST 耐性株を対象に感受性解析を実施した。

CST 耐性株は、以下の基準を用いて定義した。

Enterobacterales、*P. aeruginosa*、*B. cepacia*、*S. maltophilia*、*Acinetobacter* spp.：コリスチン MIC：≥4 µg/mL

N/A：not applicable NC：not calculated

\*：承認外菌種

表VI-10 2件の国内薬剤感受性サーベイランス試験（2016年及び2018年）において  
国内で収集された TGC 耐性株に対するセフィデロコルの *in vitro* 抗菌活性

菌種	株数	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Enterobacterales	659	0.002~4	0.031	0.125
<i>E. coli</i>	0	N/A	NC	NC
<i>K. pneumoniae</i>	31	0.008~4	0.063	0.25
<i>K. oxytoca</i>	2	0.063~0.25	NC	NC
<i>K. aerogenes</i>	12	0.031~2	0.25	2
<i>Citrobacter</i> spp.	10	0.031~4	0.063	2
<i>E. cloacae</i>	24	0.031~4	0.25	2
<i>S. marcescens</i>	141	0.031~2	0.063	0.125
<i>M. morgani</i>	100	0.016~0.5	0.031	0.063
<i>P. vulgaris</i> (group)	119	0.004~0.063	0.031	0.063
<i>P. mirabilis</i>	159	0.004~0.125	0.016	0.031
<i>Providencia</i> spp.*	61	0.002~4	0.016	0.063
<i>P. aeruginosa</i>	218	0.002~4	0.063	0.25
<i>B. cepacia</i>	27	0.008~0.125	0.031	0.125
<i>S. maltophilia</i>	60	0.008~0.25	0.031	0.125
<i>Acinetobacter</i> spp.	18	0.031~0.5	0.125	0.5

試験方法：2016年及び2018年に国内の複数の医療施設で実施されたサーベイランス試験において収集された TGC 耐性株を対象に感受性解析を実施した。

TGC 耐性株は、以下の基準を用いて定義した。

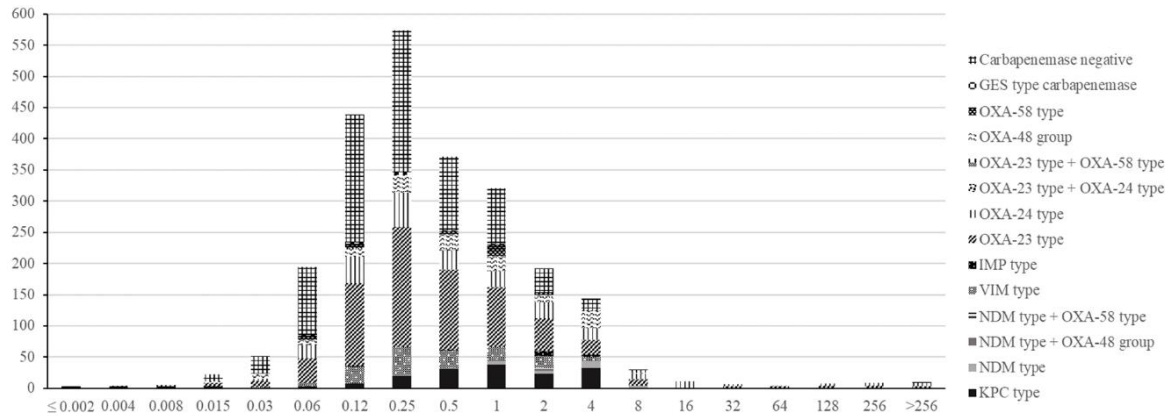
Enterobacterales、*P. aeruginosa*、*B. cepacia*、*S. maltophilia*、*Acinetobacter* spp.：チゲサイクリン MIC：≥1 µg/mL

N/A：not applicable NC：not calculated

\*：承認外菌種

5) 臨床分離グラム陰性菌の分子生物学的性状解析 [11]

2 件の国際的サーベイランス試験において分離されたグラム陰性菌のうち、CarbNS (MEPM に対し非感性である株と定義) の Enterobacterales (471 株)、*P. aeruginosa* (801 株) 及び *Acinetobacter* spp. (1129 株)、計 2401 株を対象にセフィデロコルの活性を評価した結果、カルバペネマーゼ産生株の 96% 以上の株がセフィデロコルの MIC ≤ 4 µg/mL を示した。



試験方法：SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 の 2 件の国際的サーベイランス試験において分離されたグラム陰性菌のうち、CarbNS の Enterobacterales (471 株)、*P. aeruginosa* (801 株) 及び *Acinetobacter* spp. (1129 株)、計 2401 株を対象に、分子生物学的性状解析を実施し、それらに対するセフィデロコルの活性を評価した。

図 VI-3 SIDERO-WT-2015 及び SIDERO-WT-2016 で収集された CarbNS 株に対するセフィデロコルの MIC 分布

6) 外部施設におけるセフィデロコルの MIC 測定 [12]

ヨーロッパ及びアメリカの 8 つの外部施設で実施した MIC 測定により、セフィデロコルは Enterobacterales 及びブドウ糖非発酵菌 (*P. aeruginosa* 及び *A. baumannii*) のカルバペネム耐性菌株に対して、強い抗菌活性を示すことが明らかになった。*bla*<sub>KPC-3</sub> Ω-loop 変異を有する CAZ/AVI 耐性 *K. pneumoniae* 及びポーリン遺伝子 (*ompK35* 及び *ompK36*) に変異を有する耐性株を含むカルバペネム耐性 Enterobacterales (CRE) に対するセフィデロコルの MIC<sub>90</sub> は 4 µg/mL であった。セフィデロコルは臨床分離 *Pantoea* spp.\*、*B. cepacia*、*Sphingomonas paucimobilis*\*、*Rhizobium radiobacter*\* 及び *Elizabethkingia meningoseptica*\* の増殖を 8 µg/mL 以下の濃度で阻害した。

\*：承認外菌種



7) マウス全身感染モデルにおける治療効果 [13]

グラム陰性菌 5 菌種 5 株によるマウス全身性感染モデルでのセフィデロコルの治療効果を、対照薬である CFPM、CAZ/AVI、MEPM/シラスタチン (CS) 及び CST と比較した。セフィデロコルの全身感染による致死を抑制する 50%有効量 (ED<sub>50</sub>) は 0.218~9.45 mg/kg/dose であり、CFPM や CAZ/AVI と比較しておよそ 1/3~1/85 以下の低い値であった。またセフィデロコルはカルバペネム又は CST 耐性株に対しても、良好な MIC を反映した *in vivo* 薬効を示した。

表VI-11 グラム陰性菌によるマウス全身感染に対するセフィデロコルの作用

菌種 (Challenge Dose : CFU/マウス)	試験薬及び参照薬	ED <sub>50</sub> <sup>a</sup> (mg/kg/dose)	95%信頼区間	MIC <sup>b</sup> (μg/mL)
<i>E. cloacae</i> SR4321 <sup>c</sup> (3.9×10 <sup>5</sup> )	Cefiderocol	0.947	NC	0.5
	CFPM	3.17	NC	8
	CAZ/AVI <sup>注)</sup>	2.69	0.627, 8.75	1
	MEPM/CS <sup>注)</sup>	0.295	NC	0.125
<i>S. marcescens</i> SR36500 <sup>d</sup> (2.0×10 <sup>5</sup> )	Cefiderocol	0.218	0.0696, 0.709	0.125
	CFPM	3.49	1.18, 17.7	1
	CAZ/AVI <sup>注)</sup>	9.45	NC	2
	MEPM/CS <sup>注)</sup>	0.317	NC	0.25
<i>P. aeruginosa</i> SR27001 <sup>d</sup> MDRP、IMP-1-producer (3.3×10 <sup>4</sup> )	Cefiderocol	9.45	NC	1
	CFPM	>100	NC	>32
	CAZ/AVI <sup>注)</sup>	>100	NC	>32
	MEPM/CS <sup>注)</sup>	>100	NC	>32
	CST	2.69	0.627, 8.75	2
<i>S. maltophilia</i> SR21970 <sup>c *1</sup> (1.3×10 <sup>7</sup> )	Cefiderocol <sup>‡</sup>	1.17	0.0417, 4.68	0.125
	CFPM <sup>‡</sup>	>100	NC	>32
	CAZ/AVI <sup>‡ 注)</sup>	>100	NC	>32
	MEPM/CS <sup>‡ 注)</sup>	>100	NC	>32
	CST	>10.0	NC	32
<i>B. cepacia</i> SR25744 <sup>c *2</sup> (1.2×10 <sup>5</sup> )	Cefiderocol <sup>‡</sup>	2.11	0.378, 11.8	0.016
	CFPM <sup>‡</sup>	>100	NC	16
	CAZ/AVI <sup>‡ 注)</sup>	>100	NC	2
	MEPM/CS <sup>‡ 注)</sup>	4.83	0.225, 22.9	8
	CST	>10.0	NC	>32

動物種 : Jcl:ICR マウス、雄、n=5

試験方法 : 腹腔内注射により感染させ、各試験薬を感染 1、5 時間後に皮下注射した (‡ : 感染後 1、3、5 時間後)。

a : 感染後 7 日目の生存率から logit analysis method により算出

CAZ/AVI、MEPM/CS の投与量は、それぞれ CAZ、MEPM の投与量で記載

CAZ/AVI の比は 4 : 1、MEPM/CS の比は 1 : 1

b : MEPM/CS の MIC は、MEPM 単独の MIC として表記

c : 好中球減少症マウス

d : 免疫能正常マウス

MDRP : 多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*)

NC : not calculated

CFPM : セフェピム、CAZ/AVI : セフトジジム/アピバクタム、MEPM/CS : メロペネム/シラスタチン、

CST : コリスチン

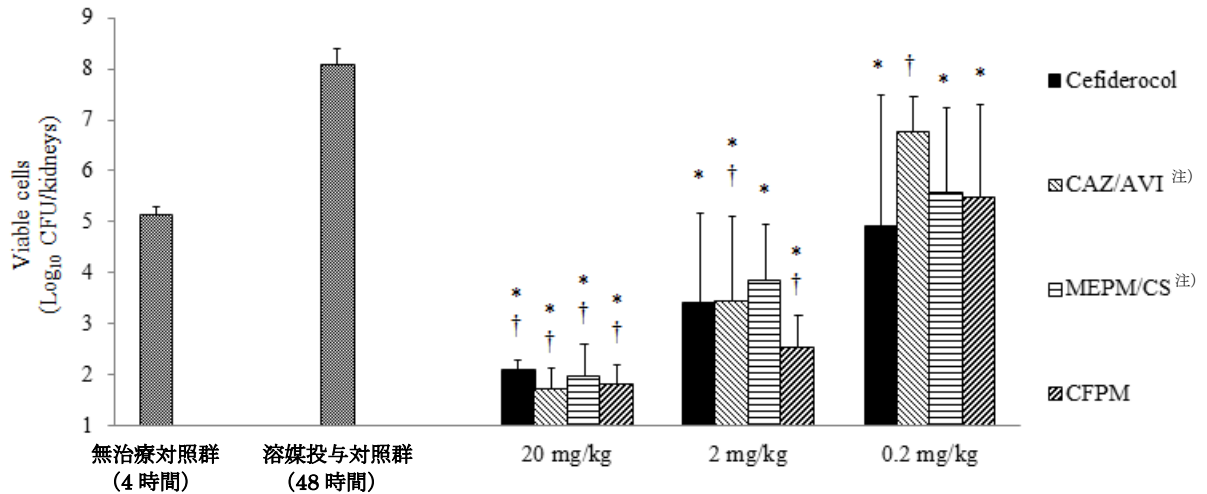
注) 国内未承認

\*1 : メロペネム、コリスチンは承認外菌種

\*2 : コリスチンは承認外菌種

8) 免疫能正常マウス尿路感染モデルにおける治療効果 [14]

*E. coli* EC-14(セフェム感性株)によるマウス尿路感染モデルにおいて、腎内生菌数は感染 48 時間後には  $10^8$  CFU/kidneys まで増加した。セフィデロコルは用量依存的な殺菌効果を示し、0.2 mg/kg/dose 以上の投与群において溶媒投与対照群と比較して有意な生菌数減少が認められた。セフィデロコルの *in vivo* 治療効果は CFPM、CAZ/AVI 及び MEPM/CS と同等であった。



動物種：Jcl:ICR マウス、雌、 $n=6$

試験方法：経尿道で感染 (Challenge dose :  $3.4 \times 10^5$  CFU/マウス) させ、各試験薬を感染 4、10、28、34 時間後に皮下注射し、感染 48 時間後に腎内生菌数を評価した (検出限界 :  $1.18 \log_{10}$  CFU/kidneys)。

\* :  $p < 0.05$  (vs 溶媒投与対照群、multiple comparison with Dunnett's test)

† :  $p < 0.05$  (vs 無治療対照群、multiple comparison with Dunnett's test)

CAZ/AVI 及び MEPM/CS の各用量は、それぞれ CAZ 及び MEPM の用量として表した。

CAZ と AVI の比は 4 : 1、MEPM と CS の比は 1 : 1 であった。

MIC : セフィデロコル ;  $\leq 0.031 \mu\text{g/mL}$ 、CAZ/AVI ;  $0.063 \mu\text{g/mL}$ 、MEPM ;  $\leq 0.031 \mu\text{g/mL}$ 、CFPM ;  $\leq 0.031 \mu\text{g/mL}$

CAZ/AVI : セフトラジジム/アピバクタム、MEPM/CS : メロペネム/シラスタチン、CFPM : セフェピム

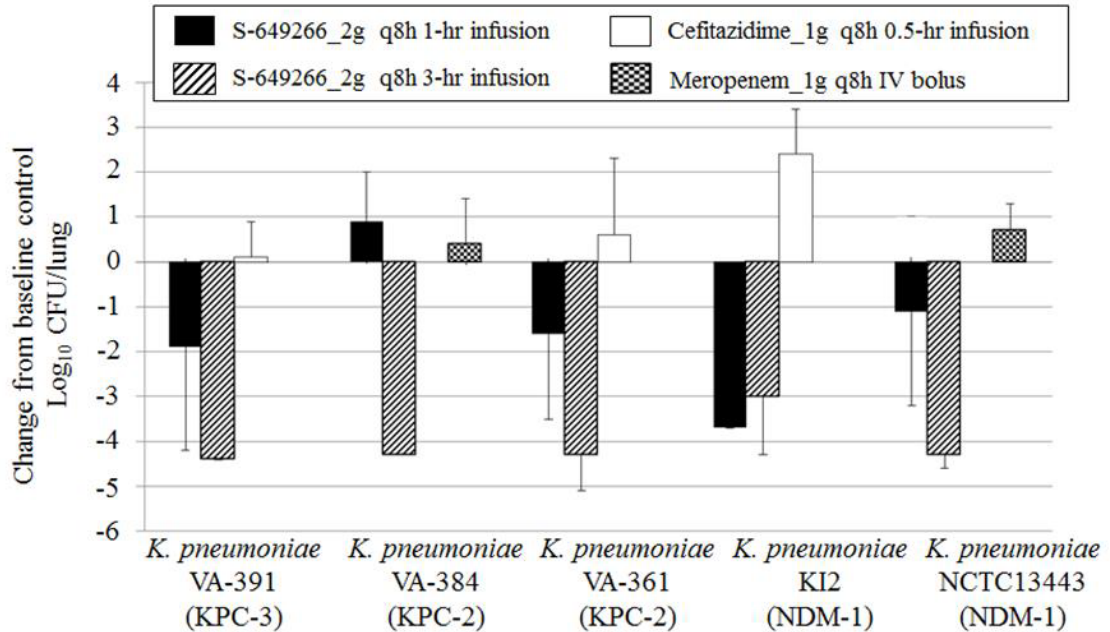
注) 国内未承認

図VI-4 *E. coli* EC-14 を感染菌とするマウス尿路感染モデルにおけるセフィデロコルの治療効果

9) 免疫能正常ラット肺感染モデルにおける 1 及び 3 時間点滴静注によるヒト曝露プロファイル下での治療効果 [15]

ヒト曝露条件下でのセフィデロコルの治療効果について、NDM-1 産生 *K. pneumoniae* 2 株、KPC 産生 *K. pneumoniae* 3 株によるラット肺感染モデルを用いて評価した。

治療開始時の平均生菌数は 4.9~5.9 log<sub>10</sub> CFU/lung であった。セフィデロコル 2 g、1 日 3 回（8 時間間隔）、1 時間点滴で 4 日間投与したときのヒト PK プロファイルを再現したラットにおいて、*K. pneumoniae* の株すべてにおいて 3 時間点滴静注により 2 log<sub>10</sub> CFU 以上の生菌数減少が認められた。



試験薬	MIC (μg/mL)				
	Cefiderocol	4	4	4	8
CAZ	>32	>32	>32	>32	>32
MEPM	16	>32	16	>32	>32

動物種：CrI:CD (SD) ラット、免疫能正常、雄、5~6 週 (n=3~7)

試験方法：molten nutrient agar を用いて気管内から感染させ、各試験薬を感染 1 時間後から 96 時間後まで投与した。

ヒト PK プロファイルを再現するため、セフィデロコルは 2 g を 8 時間間隔で 1 又は 3 時間点滴投与、セフタジジムは 1 g を 8 時間間隔で 0.5 時間点滴投与、メロペネムは 1 g を 8 時間間隔で静脈内ボラス投与した。

感染 96 時間後の肺内生菌数を評価した。

CAZ：セフトジジム、MEPM：メロペネム

図 VI-5 ヒト血漿中濃度推移を再現したラット肺感染モデルにおける Enterobacteriales に対するセフィデロコルの治療効果

## 10) 耐性獲得

### *In vitro* PD モデルを用いた *in vitro* 耐性獲得試験 [16]

ヒト血漿中遊離型濃度時間曲線をシミュレートした *in vitro* PD モデルを使用して、治療中の患者のセフィデロコル耐性株の出現リスクを確認した。シミュレートした濃度時間曲線は、セフィデロコル 2 g、1 日 3 回投与（8 時間間隔）、3 時間点滴静注、CAZ/AVI 2 g/0.5 g、1 日 3 回投与（8 時間間隔）、2 時間点滴静注及び MEPM 1 g、1 日 3 回投与（8 時間間隔）、1 時間点滴静注とした。耐性出現頻度試験において *K. pneumoniae* 2 株で MIC  $\geq 16$   $\mu\text{g/mL}$  の耐性変異株が出現し、*P. aeruginosa* で耐性出現頻度が高い株が存在したことから、KPC 産生 *K. pneumoniae* VA-384、NDM 産生 *K. pneumoniae* NCTC 13443 及び IMP 産生 *P. aeruginosa* SR24888 を試験株とした。3 株すべてに対してセフィデロコルは 4 時間以内に速やかな殺菌作用を示し、*K. pneumoniae* VA-384 及び *P. aeruginosa* SR24888 では 72 時間培養でも再増殖は認められなかった。*K. pneumoniae* NCTC 13443 の場合、再増殖が認められたが、セフィデロコルに対する耐性コロニーは 24 及び 72 時間の時点では検出されなかった。

表VI-12 *In vitro* PD モデルにおけるセフィデロコルの耐性獲得の有無

菌種	Strain Number	試験薬及び参照薬	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	再増殖		耐性変異株の増殖		
				24 時間	72 時間	0 時間	24 時間	72 時間
<i>K. pneumoniae</i>	VA-384 (KPC 産生)	Cefiderocol	4	No	No	No	No	No
		CAZ/AVI 注)	1	No	No	No	No	No
		MEPM	>32	Yes	NT	No	No	NT
<i>K. pneumoniae</i>	NCTC 13443 (NDM-1 産生)	Cefiderocol	4	Yes	Yes	No	No	No
		CAZ/AVI 注)	>32	Yes	NT	NT	NT	NT
		MEPM	>32	Yes	NT	NT	NT	NT
<i>P. aeruginosa</i> MDRP	SR24888 (IMP-1 産生)	Cefiderocol	0.125	No	No	No	No	No
		CAZ/AVI 注)	>32	Yes	NT	NT	NT	NT
		MEPM	>32	Yes	NT	NT	NT	NT

NT : not tested

CAZ/AVI : セフトラジジム/アピバクタム、MEPM : メロペネム

注) 国内未承認

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

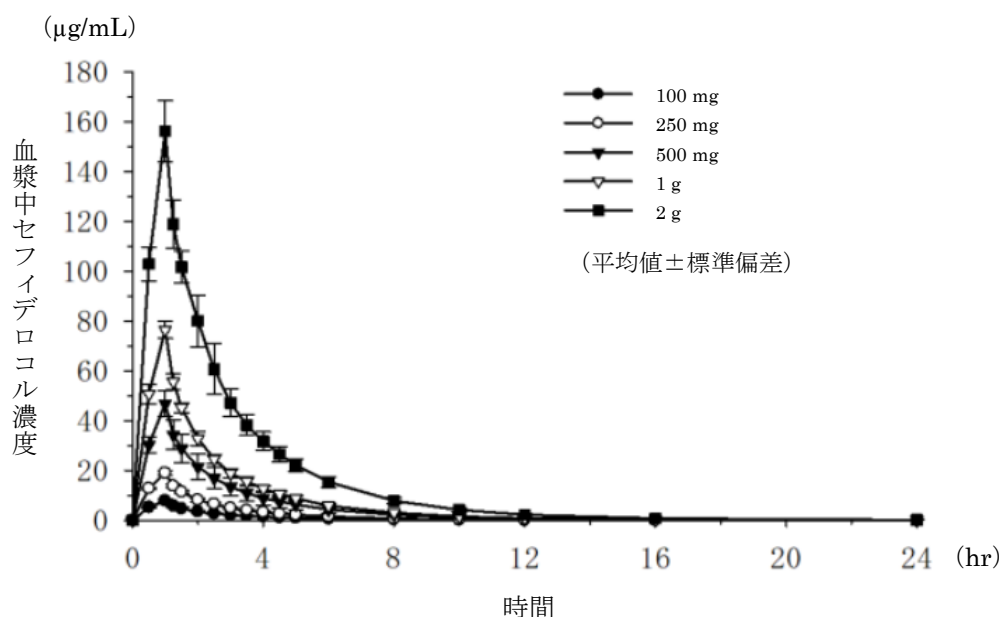
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人

日本人健康成人各 6 例に 100 mg<sup>\*</sup>、250 mg<sup>\*</sup>、500 mg<sup>\*</sup>、1 g<sup>\*</sup>、2 g を 1 時間<sup>\*</sup>かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度<sup>[17]</sup>を図VII-1 に、日本人及び外国人健康成人に 2 g を 1 時間<sup>\*</sup>又は 3 時間単回点滴静注、及び 8 時間ごとに 1 時間<sup>\*</sup>反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ<sup>[2][17]</sup>を表VII-1 に示す。最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 及び AUC は用量比例的に増大した。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらず、蓄積性は認められなかった (外国人データを含む)。



図VII-1 単回投与時の平均血漿中濃度推移 (健康成人)

表VII-1 薬物動態パラメータ (健康成人)

投与量 (g)	点滴時間 (hr)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC (µg · hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
単回投与					
2	1 <sup>*</sup>	6 <sup>*1</sup>	156 (7.9)	389.7 (9.0)	2.74 (10.2)
2	3	43 <sup>*2</sup>	89.7 (20.5)	386.1 (17.2)	2.41 (14.0)
反復投与 (10日目)					
2	1 <sup>*</sup>	8 <sup>*3</sup>	153 (12.9)	366.5 (14.0)	2.72 (21.6)

測定法：液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS) 幾何平均値 (%幾何変動係数)

\*1：日本人データ

\*2：外国人データ

\*3：日本人 6 例及び外国人 2 例

t<sub>1/2</sub>：消失半減期

※：承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

健康成人を対象に薬物相互作用を検討した。併用薬の薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響を表Ⅶ-2に示す<sup>[18][19]</sup> (外国人データ)。

表Ⅶ-2 併用薬の薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響

併用薬	用法・用量		例数 (併用投与/ 単独投与)	併用薬の薬物動態パラメータの比 [90%信頼区間] (併用投与/単独投与)	
	併用薬	本剤		C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
フロセミド (OAT1 及び OAT3 基質)	20 mg 単回	2 g を 8 時間ごと に 3 時間 点滴静注	12/12	1.00 [0.71, 1.42]	0.92 [0.73, 1.16] * <sup>1</sup>
メトホルミン (OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 基質)	1 g 単回		12/13	1.09 [0.92, 1.28]	1.03 [0.93, 1.15]
ロスバスタチン (BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 基質)	10 mg 単回		12/12	1.28 [1.12, 1.46]	1.21 [1.08, 1.35] * <sup>2</sup>
ミダゾラム (CYP3A 基質)	5 mg 単回		12/14	1.09 [0.97, 1.21]	1.12 [0.99, 1.28]

※1: 単独投与の AUC<sub>0-inf</sub> は 10 例、併用投与の AUC<sub>0-inf</sub> は 11 例

※2: 単独投与の AUC<sub>0-inf</sub> は 10 例

AUC<sub>0-inf</sub>: 投与时から無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (測定法: LC/MS/MS)

OAT: 有機アニオントランスポーター

OCT: 有機カチオントランスポーター

MATE: 有機カチオン/H<sup>+</sup>交換輸送体

BCRP: 乳がん耐性タンパク質

OATP: 有機アニオントランスポーターポリペプチド

CYP: シトクロム P450

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

健康成人 43 例にセフィデロコル 2 g を 3 時間単回点滴静注したときの CL の幾何平均値 (% 幾何変動係数) は 5.18 L/hr (17.2%) であった<sup>[2]</sup> (外国人データ)。

### (5) 分布容積

健康成人 43 例にセフィデロコル 2 g を 3 時間単回点滴静注したときの終末相における分布容積の幾何平均値 (%幾何変動係数) は 18.0 L (18.1%) であった<sup>[2]</sup> (外国人データ)。

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

健康成人を対象とした第 I 相試験（R2111 試験）、腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験（R2113 試験）、第 II 相 APEKS-cUTI 試験（R2121 試験）、第 III 相 CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）及び第 III 相 APEKS-NP 試験（R2132 試験）から得られた血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、セフィデロコルの薬物動態に対する影響因子を検討した。516 例〔非感染症被験者：91 例、感染症患者：APEKS-cUTI 試験（R2121 試験）238 例、CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）72 例及び APEKS-NP 試験（R2132 試験）115 例〕から得られた計 3427 ポイントの血漿中セフィデロコル濃度に基づき、NONMEM を用いて解析した。構造モデルとして 3-コンパートメントモデルを選択し、個体間変動は指数誤差モデル、個体内変動は比例誤差モデルを用いた。

モデルの構築にあたり、CL に対する共変量は、年齢、体重、性別（男性又は女性）、アルブミン、AST、ALT、総ビリルビン、腎機能マーカー（ベースラインの Ccr 及び経時的 Ccr）、人種/民族（「白人」又は「白人以外」）、感染部位〔非感染、HAP/VAP/HCAP、BSI/sepsis、CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）での cUTI、又は第 II 相 APEKS-cUTI 試験（R2121 試験）での cUTI/AUP〕及び人工呼吸器の使用/未使用を候補として検討した。また、中央コンパートメントの分布容積（V1）に対しては、年齢、体重、性別、アルブミン、人種/民族、感染部位及び人工呼吸器の使用/不使用を検討した。コンパートメント間のクリアランス（Q2）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2）に対しては、体重を共変量候補とした [20]。

#### (2) パラメータ変動要因

構築した母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 VII-3 に示す。Ccr（経時的な Ccr）は CL の最も重要な共変量であった。また、体重は V1 及び V2 に対する有意な共変量であった。第 II 相 APEKS-cUTI 試験（R2121 試験）における cUTI/AUP 患者の CL は、非感染被験者と比べて 27% 高かった。一方、CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）における cUTI、BSI/sepsis 又は HAP/VAP/HCAP 患者の CL は、非感染被験者と同程度であった。また、感染症患者の V1 は、非感染被験者と比べて 39% 高く、アルブミン濃度は V1 の有意な共変量であった [20] [21]。しかし、ベイジアン法により推定した  $C_{max}$  及び 1 日あたりの AUC は、アルブミン濃度で層別化した場合にも（アルブミン濃度 < 2.8 又は  $\geq 2.8$  g/dL）同程度であったことから、アルブミンの影響は臨床的に重要なものではないと考えられた [22]。

表 VII-3 セフィデロコルの母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

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

パラメータ	推定値 (%RSE)
V2 (L)	
V2	5.77 (3.2)
体重の効果	0.580 (12.2)
Q3 (L/hr)	0.127 (14.1)
V3 (L)	0.798 (6.4)
個体間変動	
CL の個体間変動 (%)	37.5 (10.4)
V1 の個体間変動 (%)	56.9 (19.8)
V2 の個体間変動 (%)	33.6 (35.0)
個体内変動	
対数誤差モデルの残差誤差 (%)	20.5 (5.1)

AUP：急性単純性腎盂腎炎、CL：全身クリアランス、

Ccr：Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス、

cUTI：複雑性尿路感染症、CV：変動係数、HAP：院内肺炎、HCAP：医療ケア関連肺炎、

Q2 及び Q3：見かけのコンパートメント間のクリアランス、

RSE：標準誤差との相対値 (%)、V1：中央コンパートメントの分布容積、

V2 及び V3：末梢コンパートメントの分布容積、VAP：人工呼吸器関連肺炎、

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

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

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

V2 =  $5.77 \times (\text{体重}/72.6)^{0.580}$

#### 4. 吸収

該当しない

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

「VII. 5. (5) 5) ラットにおける組織分布」の項参照

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

非絶食下の妊娠 18 日目の SD 系雌性ラットに、[thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときの放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィにより検討することで、胎盤通過性を評価した。組織中放射能濃度の定量下限未満 (BLQ) は < 0.172 µg/g (セフィデロコル換算) であった。また、血漿中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した。

妊娠特有組織である胎盤や卵黄嚢を含んだ母動物の全組織において、投与後 5 分で最大濃度に達した。胎盤及び卵黄嚢中放射能濃度は 46.0 及び 48.7 µg/g であり、血漿中放射能濃度 (135 µg/g) よりも低かった。また、血液脳関門を介した母動物中枢神経系組織への放射能移行はほとんどなかった。胎児の組織中放射能の C<sub>max</sub> は、腎臓で 0.788 µg/g、心臓血で 0.581 µg/g、肺で 0.416 µg/g、肝臓で 0.395 µg/g、脳で 0.0966 µg/g と低く、血液胎盤関門を介した胎児への放射能の移行は限られていた。母動物及び胎児におけるすべての組織中放射能濃度は、投与後 48 時間で BLQ に低下あるいは、投与後 24 時間から 48 時間にかけて低下した。これらのことより、腎臓や卵黄嚢のように投与後 48 時間においても放射能が検出される組織がいくつか存在しているものの、投与後 24 時間から 48 時間までの放射能の低下が認められており、残留性は低いと考えられる [23]。



### (3) 乳汁への移行性

非絶食下の SD 系授乳雌性ラットに、[thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg の用量で単回静脈内急速投与したときのセフィデロコル及びその関連代謝物の乳汁移行性を検討した。

授乳ラットの乳汁中放射能は投与後 5 分から検出され、血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度比は 0.0159 であった。その後時間とともに上昇し、投与後 1 及び 6 時間でそれぞれ 0.835 及び 1.71 に達したが、投与後 24 時間で 0.535 にまで低下した。

以上の結果から、乳汁移行性は認められるが、投与後 24 時間の乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間で示した C<sub>max</sub> の約 4% にまで低下したことから、残留の可能性は低いことが示唆された [24]。

### (4) 髄液への移行性

ラット髄膜炎モデルにおけるセフィデロコルの薬物動態評価を行った。*E. coli* SR200138 の菌懸濁液を、麻酔した免疫能正常ラットの大槽内に接種することで感染させ、髄膜炎を引き起こした。正常ラット及び髄膜炎ラットにおける血漿中及び脳脊髄液中のセフィデロコル濃度を測定した結果、正常群及び髄膜炎群の両群において血漿から脳脊髄液へのセフィデロコルの移行が確認された。正常ラット及び髄膜炎ラットにおけるセフィデロコルの薬物動態パラメータを表 VII-4 に示す。また、正常群及び髄膜炎群の両群における消失半減期を見ると、脳脊髄液からのセフィデロコルの消失は、血漿からの消失と比較して遅いことが分かる。正常群の AUC 比から算出した脳脊髄液へのセフィデロコルの透過率は、0.0508 から 0.0588 であった。髄膜炎群においては、脳脊髄液へのセフィデロコルの透過率は 0.149 から 0.183 であった。これらのデータは、ラットモデルにおいて、髄膜炎の状態では、正常な状態と比較して、脳脊髄液へのセフィデロコルの透過が亢進したことを示している [25]。

**表 VII-4 正常ラット及び *E. coli* SR200138 を感染菌とした髄膜炎ラットにおけるセフィデロコルの薬物動態パラメータ**

薬物動態パラメータ	検体	正常ラット		髄膜炎ラット	
		50 mg/kg	200 mg/kg	50 mg/kg	200 mg/kg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	血漿	88.0	339	70.3	280
T <sub>max</sub> (hr)		0.250	0.250	0.250	0.250
t <sub>1/2,z</sub> (hr)		0.317	0.427	0.292	0.353
AUC <sub>0-inf</sub> (µg · hr/mL)		80.4	301	64.9	248
C <sub>max</sub> (µg/mL)	脳脊髄液	2.36	6.09	5.97	31.2
T <sub>max</sub> (hr)		0.250	0.250	0.250	0.250
t <sub>1/2,z</sub> (hr)		1.57	2.24	1.58	1.14
AUC <sub>0-inf</sub> (µg · hr/mL)		4.73	15.3	9.66	45.4
AUC 比		0.0588	0.0508	0.149	0.183

AUC 比 = AUC<sub>脳脊髄液</sub> / AUC<sub>血漿</sub>

T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間

t<sub>1/2,z</sub> : 終末相消失半減期

#### 【方法】

動物：免疫能のある雄 CD (SD) ラット (n=各 3~4/群)

接種菌量：大槽内接種 (用量：8.7×10<sup>1</sup> CFU/ラット)

感染 24 時間後、セフィデロコルを尾静脈にボーラス投与し、投与 0.25、0.5、1、3、及び 5 時間後に試料を採取した。

(5) その他の組織への移行性

1) 健康成人における ELF、及び肺泡マクロファージ (AM) 中セフィデロコル濃度 [26]

日本人健康成人男性 20 例に、セフィデロコル 2 g を 1 時間<sup>\*</sup>単回点滴静注後に、気管支鏡検査及び気管支肺泡洗浄 (BAL) によって得られた ELF 及び AM 中のセフィデロコル濃度を評価した。

平均血漿中及び平均 ELF 中セフィデロコル濃度推移を図 VII-2、平均血漿中及び平均 AM 中セフィデロコル濃度推移を図 VII-3 に示す。ELF 中濃度は血漿中濃度と並行して推移した。

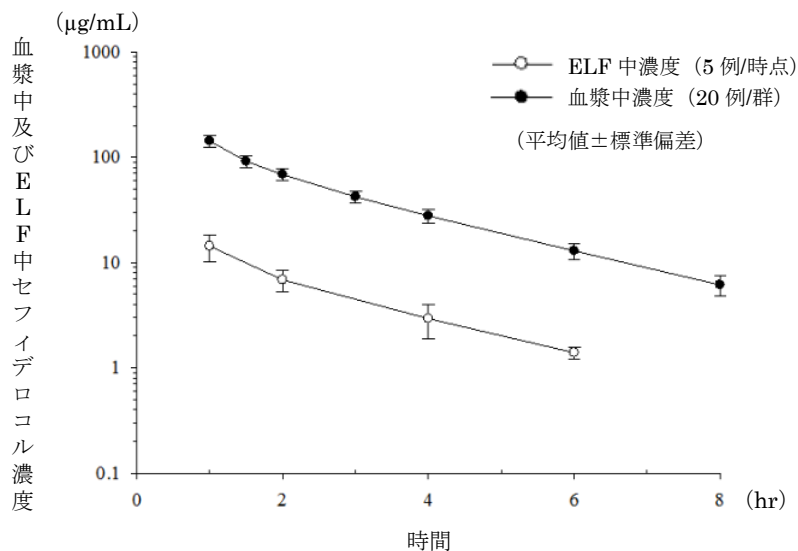


図 VII-2 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中及び平均 ELF 中濃度推移

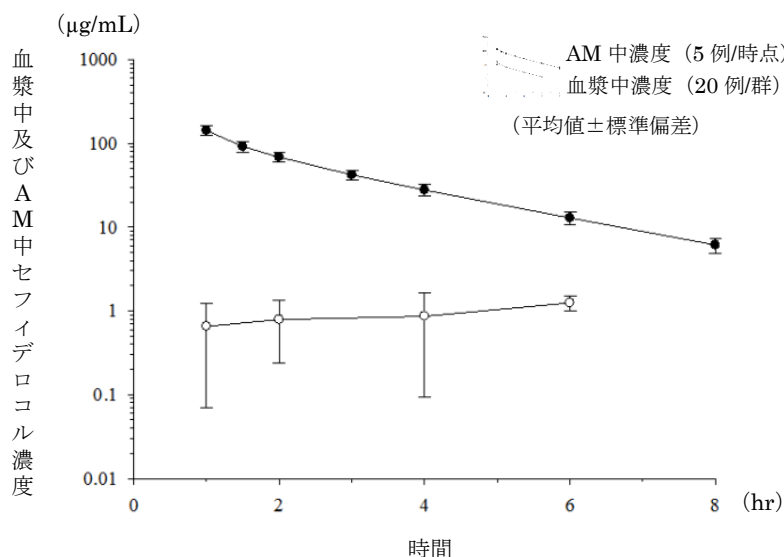


図 VII-3 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時 (1 時間点滴) の平均血漿中及び平均 AM 中濃度推移

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

血漿中、ELF 中及び AM 中でのセフィデロコルの薬物動態パラメータを表VII-5 に示す。血漿中に対する ELF 中及び AM 中の AUC の比は、それぞれ 0.101 及び 0.0177 であり、血漿中での非結合型セフィデロコルの AUC に対する ELF 中及び AM 中の AUC 比は、それぞれ 0.239 及び 0.0419 であった。

**表VII-5 セフィデロコル 2 g 単回点滴静注時（1 時間点滴）の血漿中、ELF 中及び AM 中薬物動態パラメータ**

検体	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr) <sup>a</sup>	AUC <sub>0-last</sub> (µg·hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·hr/mL)	AUC <sub>0-6</sub> (µg·hr/mL)	λ <sub>z</sub> (hr <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2,z</sub> (hr)	AUC 比 (total) <sup>b</sup>	AUC 比 (free) <sup>c</sup>
血漿	20	142 (13.2)	1.0 (1.0, 1.0)	312.6 (11.4)	328.5 (11.7)	294.5 (11.3)	0.3864 (7.9)	1.79 (7.9)	N/A	N/A
ELF	5	13.8	1.0	29.62	33.12	N/A	0.3946	1.76	0.101	0.239
AM	5	1.23	6.0	5.203	NE	N/A	NE	NE	0.0177	0.0419

N/A：該当なし、NE：推定なし（測定法：LC/MS/MS） 幾何平均値（%幾何変動係数）

a：中央値（最小値，最大値）、b：ELF 中又は AM 中 AUC<sub>0-last</sub> と血漿 AUC<sub>0-6</sub> の比

c：ELF 中又は AM 中 AUC<sub>0-last</sub> とセフィデロコルの血漿中のタンパク非結合型分率（fu= 0.422）を用いてフリー体換算した血漿中 AUC<sub>0-6</sub> の比

血漿中 AUC<sub>0-6</sub> と AUC<sub>0-8</sub> で算出した ELF 中/血漿中 AUC 比に差は無かった。

AUC<sub>0-last</sub>：投与時から血漿中濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC<sub>0-6</sub>：時間 0 から点滴投与開始 6 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

λ<sub>z</sub>：終末相消失速度定数

## 2) 肺炎患者における ELF 中セフィデロコル濃度 [27]

人工呼吸器を装着している肺炎患者 7 例に、セフィデロコル 2 g（又は腎機能に応じた用量）を 8 時間ごと、あるいは腎機能が亢進している患者では 6 時間ごとに 3 時間点滴静注したときの ELF 中濃度は、点滴開始 3 時間後（点滴終了時）で 3.10~20.7 µg/mL、点滴開始 5 時間後（点滴終了 2 時間後）で 7.19~15.9 µg/mL であった。ELF 中/血漿中非結合型セフィデロコル濃度比の幾何平均値は、点滴終了時点で 0.212、点滴終了 2 時間後で 0.547 であった。患者における ELF 中/血漿中非結合型セフィデロコル濃度比は、健康成人（R2112 試験）と比べて、点滴終了時点では同程度、点滴終了 2 時間後では高かった（外国人データ）。

## 3) 肺移行性の評価 [28]（母集団薬物動態モデル）

健康成人を対象とした肺移行性試験（R2112 試験）及び入院肺炎患者を対象とした肺移行性試験（R2117 試験）で得られた ELF 中セフィデロコル濃度を用いて、セフィデロコルの肺移行薬物動態モデルを構築した。ELF 中セフィデロコル濃度は、27 例（健康成人：20 例、肺炎患者：7 例）から得られた計 27 ポイントを用いて解析した。

モデル構築にあたり、各被験者の血漿中薬物動態パラメータは、母集団薬物動態モデルに基づくベイジアン推定値を用いた。肺炎患者では、血漿から ELF への分布に時間的な遅れが認められたことから（R2117 試験）、肺炎患者の ELF 中濃度は、母集団薬物動態モデルの中心コンパートメントに ELF コンパートメントを結合したモデルを用いて解析した。その結果、肺炎患者におけるセフィデロコルの ELF への移行性は、健康成人と比べて 1.4 倍であった（外国人データを含む）。

#### 4) 血球移行性

健康成人男性 6 例に  $[^{14}\text{C}]$ -セフィデロコル 1 g<sup>\*</sup> (約 100  $\mu\text{Ci}$ ) を 1 時間<sup>\*</sup>単回点滴静注後の全血中における総放射能は、血漿中総放射能の半分の値であり、おおむね血漿/血液比に等しく、更に、点滴開始後の 1 時間及び 4 時間で検討した総放射能の赤血球中への平均移行率はほぼ 0%であり、セフィデロコル及び関連物質は赤血球へ移行しないことが示された<sup>[29]</sup> (外国人データ)。

絶食下の ICR 系雄性マウス、SD 系雄性ラット、雄性カニクイザル及び成人男性から採取した血液を用いて、1~1000  $\mu\text{g/mL}$  の濃度における  $[\text{thiazole-}^{14}\text{C}]$ -セフィデロコルの *in vitro* 血球移行性を検討した。 $[\text{Thiazole-}^{14}\text{C}]$ -セフィデロコルの血球移行率は、マウスで 0.0~7.4%、ラットで 0.0~4.0%、サルで 0.1~5.4%、ヒトで 1.3~5.8%であり、種差は認められず、血球移行性は低いことが示された<sup>[30]</sup>。

#### 5) ラットにおける組織分布<sup>[31]</sup>

$[\text{Catechol-}^{14}\text{C}]$ -セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg で有色ラットに単回静脈内投与した結果、放射能は速やかに消失し、投与後 336 時間で腎皮質 (セフィデロコルとして 0.177  $\mu\text{g/g}$ ) 及び大腸粘膜 (セフィデロコルとして 0.151  $\mu\text{g/g}$ ) のみにわずかに放射能が検出されたが、投与後 840 時間ですべての組織で BLQ (セフィデロコルとして <0.075  $\mu\text{g/g}$ ) になった。また、脳移行性も著しく低かった。一方、 $\beta$ -ラクタム環側を標識した  $[\text{thiazole-}^{14}\text{C}]$ -セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg で有色ラットに単回静脈内投与した場合、全身に分布した放射能の消失は、 $[\text{catechol-}^{14}\text{C}]$ -セフィデロコルナトリウム塩製剤投与時と比較すると緩慢であった。腎臓皮質 (セフィデロコルとして 0.221  $\mu\text{g/g}$ ) では、投与後 840 時間でも定量下限 (セフィデロコルとして <0.092  $\mu\text{g/g}$ ) 以上の放射能が認められた。両標識体で主要組織への放射能分布に性差や系統差は認められなかった。また、 $[\text{catechol-}^{14}\text{C}]$  及び  $[\text{thiazole-}^{14}\text{C}]$  のどちらの標識体においても、メラニン含有組織への結合性がないことを含めて分布特性が類似していた。したがって、以降の反復静脈内投与時及び妊娠ラットの単回静脈内投与時の組織分布並びに乳汁移行性評価には、蓄積性をより適切に評価できるように、消失が緩慢であった  $[\text{thiazole-}^{14}\text{C}]$  標識体を用いた。 $[\text{Thiazole-}^{14}\text{C}]$ -セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg でラットに 14 日間反復静脈内投与した結果、すべての組織において放射能の蓄積が認められ、消失は緩慢であった。しかし、測定した組織の約半数において 13 回目と 14 回目の反復投与後 24 時間の濃度が同様であったことから 14 回目までの投与で定常状態に達していると推定された。14 回目の投与後 840 時間までに、大動脈壁 (0.919  $\mu\text{g/g}$ )、腎臓皮質 (2.14  $\mu\text{g/g}$ )、包皮腺 (0.924  $\mu\text{g/g}$ )、皮膚 (0.939  $\mu\text{g/g}$ )、ブドウ膜/網膜 (0.968  $\mu\text{g/g}$ ) 及び食道壁 (0.760  $\mu\text{g/g}$ ) を除くすべての組織の放射能濃度は BLQ (<0.641  $\mu\text{g/g}$ ) まで低下した。 $[\text{Thiazole-}^{14}\text{C}]$ -セフィデロコルナトリウム塩製剤を 30 mg/kg で妊娠ラットに単回静脈内投与した結果、母動物のすべての組織及び胎盤や卵黄嚢など妊娠時に特有な組織中の放射能濃度は投与後 5 分で最高濃度に達した。一方、血液胎盤関門を介した胎児移行はわずかであった〔胎児の各臓器における最高濃度は、腎臓 (0.788  $\mu\text{g/g}$ )、心臓血 (0.581  $\mu\text{g/g}$ )、肺 (0.416  $\mu\text{g/g}$ )、脳 (0.0966  $\mu\text{g/g}$ ) といずれも BLQ (<0.172  $\mu\text{g/g}$ ) 付近であった〕。投与後 48 時間に放射能の検出される組織がいくつか存在しているもの〔特に腎臓皮質 (8.17  $\mu\text{g/g}$ ) 及び卵黄嚢 (8.97  $\mu\text{g/g}$ )〕、すべての組織で投与後 24 時間から 48 時間までに放射能濃度が低下していることから、残留性は低いと考えられる。

※：承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

## (6) 血漿蛋白結合率

成人男性から採取した血漿を用いて、1~1000 µg/mL の濃度における [thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコルの *in vitro* タンパク結合率を限外ろ過法により検討した。ヒト血漿蛋白結合率は、1~1000 µg/mL の濃度範囲において 40.8~60.4%であった [29]。また、4%ヒト血清アルブミン溶液、0.08% α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク溶液、1% γ-グロブリン溶液における [thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコルの結合率は、それぞれ 46.8~73.7%、0.0~2.4%及び 3.8~15.4%であったことから、セフィデロコルのヒトにおける主結合タンパクはアルブミンであることが明らかとなった [32]。

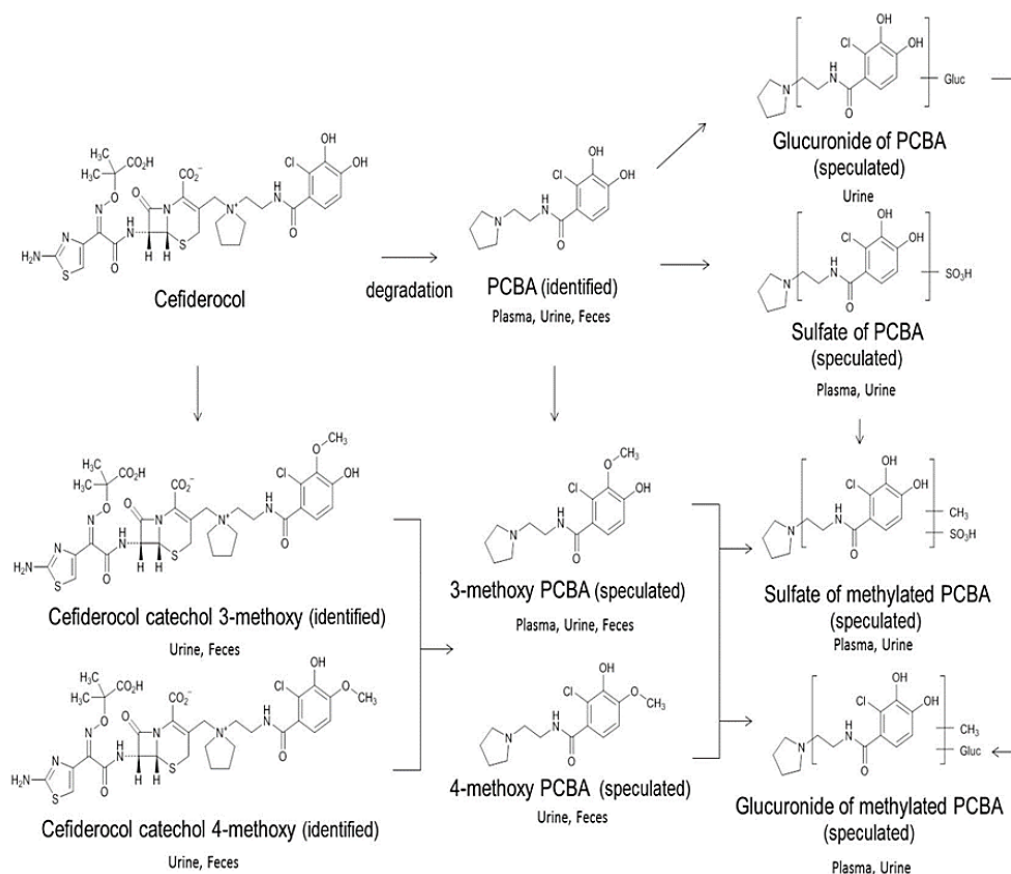
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、セフィデロコルはほとんど代謝されなかった。代謝物として、セフィデロコルカテコール 3-メトキシが同定され、分解生成物として、pyrrolidine chlorobenzamide (PCBA) 及び aminothiazole amide aldehyde (ATAA) が同定された。また、PCBA の代謝物 (推定) も検出された [33]。

健康成人男性 6 例に [<sup>14</sup>C]-セフィデロコル 1 g\* を 1 時間かけて\*単回点滴静注したとき、血漿中では主にセフィデロコル未変化体が検出された (総放射能 AUC の 92.3%) [34]。総放射能の AUC<sub>0-16</sub> に対する分解生成物である PCBA の AUC<sub>0-16</sub> の割合は、4.70%であり、その他の代謝物はいずれも、総放射能の AUC<sub>0-16</sub> に対して 2%未満であった (外国人データ)。

セフィデロコルのヒトにおける *in vivo* 推定代謝経路 (PCBA への分解も含む) を図VII-4 に示す [33]。



図VII-4 セフィデロコルのヒトにおける推定代謝経路

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、セフィデロコルは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対して、可逆的あるいは時間依存的阻害を示さなかった。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、セフィデロコルによる CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導能は低かった。一方、CYP3A4 について、セフィデロコルは *in vitro* 誘導能を有することが示唆された [35]。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

健康成人男性 6 例に [14C]-セフィデロコル 1 g<sup>\*</sup>を 1 時間かけて<sup>\*</sup>単回点滴静注したとき、総放射能のほとんどが未変化体として尿中に排泄され（総放射能の 98.6%；未変化体の 90.6%）、糞中への排泄量はわずか（総放射能の 2.8%）であったことから、セフィデロコルは主に未変化体のまま腎排泄されることが示された [29]（外国人データ）。（「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

## 8. トランスポーターに関する情報

### (1) ヒトトランスポーターに対するセフィデロコルの基質評価 [36]

セフィデロコルが P-糖タンパク質 (P-gp) に対する基質であるか否かを検討するために、Caco-2 細胞〔ヒト結腸癌由来株化細胞：P-gp 及び BCRP が発現している〕を用いて、[thiazole-14C]-セフィデロコル（濃度：50、100 及び 300 μmol/L）の膜透過性を評価した。

その結果、[thiazole-14C]-セフィデロコルの細胞の頂側膜側（管腔側）から基底膜側（血管側）への見かけの膜透過係数（Papp）に対する基底膜側から頂側膜側への Papp の比率（Efflux ratio）は、1.0～1.5 であることから、本邦の薬物相互作用ガイドライン [37]の判断基準（Efflux ratio ≥ 2）に基づき、セフィデロコルは P-gp の基質ではないと判断した。また、Caco-2 細胞には BCRP も存在していることから、セフィデロコルは BCRP の基質でもないと考えられる。セフィデロコルが OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であるか否かを検討するために、HEK293 細胞（ヒト胎児腎臓由来株化細胞：対照細胞）及び OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞における [thiazole-14C]-セフィデロコル（濃度：100 μmol/L）の細胞内取り込み量を評価した。なお、本邦の薬物相互作用ガイドライン [37]に基づき、取り込み活性比（トランスポーター発現細胞の取り込み量/対照細胞における取り込み量）≥ 2 かつ典型的阻害剤による取り込みの阻害が認められた場合、当該トランスポーターの基質であると判断した。その結果、セフィデロコルの OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE-2K 発現細胞における取り込み量は対照細胞と同程度であり、一部取り込み活性比 > 2 を示した時点があったが、典型的阻害剤による取り込みの阻害は認められなかった。したがっ

て、セフィデロコルは OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと判断した (*in vitro*)。

(2) ヒトトランスポーターに対するセフィデロコルの阻害評価 [38]

セフィデロコルの OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP あるいは胆汁酸排出トランスポーター (BSEP) に対する阻害作用を検討するために、トランスポーター発現 HEK293 細胞、Caco-2 細胞あるいは BSEP 発現ベシクルを用いて、各トランスポーターの典型的基質の輸送に及ぼすセフィデロコルの影響を評価した。OAT1、OAT3 及び OCT2 を介した典型的基質輸送に対するセフィデロコルの阻害作用を 30000 µmol/L までの濃度範囲で評価し、他のトランスポーターについては、10000 µmol/L までの濃度範囲で評価した。

得られた 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を表Ⅶ-6 に示す。P-gp 又は BSEP を介した典型的基質輸送に対するセフィデロコルの阻害作用を評価した結果、IC<sub>50</sub> は >10000 µmol/L であった。OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 又は BCRP を介した典型的基質輸送に対するセフィデロコルの阻害作用を評価した結果、セフィデロコルの各種トランスポーターに対する IC<sub>50</sub> は、141~4850 µmol/L であった (*in vitro*)。

表Ⅶ-6 セフィデロコルによる各トランスポーター阻害作用のまとめ

トランスポーター	試験対象	基質 (濃度)	IC <sub>50</sub> (µmol/L)
OAT1 <sup>a</sup>	OAT1-expressing HEK293 cells	[ <sup>3</sup> H] p-Aminohippuric acid (1 µmol/L)	141
OAT3 <sup>a</sup>	OAT3-expressing HEK293 cells	[ <sup>3</sup> H] Estrone-3-sulfateammonium salt (0.05 µmol/L)	292
OCT1 <sup>b</sup>	OCT1-expressing HEK293 cells	[ <sup>14</sup> C] Metformin (10 µmol/L)	1550
OCT2 <sup>a</sup>	OCT2-expressing HEK293 cells	[ <sup>14</sup> C] Metformin (10 µmol/L)	2170
OATP1B1 <sup>b</sup>	OATP1B1-expressing HEK293 cells	[ <sup>3</sup> H] Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 µmol/L)	4850
OATP1B3 <sup>b</sup>	OATP1B3-expressing HEK293 cells	[ <sup>3</sup> H] Estradiol 17β-D-glucuronide (0.05 µmol/L)	2570
MATE1 <sup>b</sup>	MATE1-expressing HEK293 cells	[ <sup>14</sup> C] Metformin (10 µmol/L)	4730
MATE2-K <sup>b</sup>	MATE2-K-expressing HEK293 cells	[ <sup>14</sup> C] Metformin (10 µmol/L)	1230
P-gp <sup>b</sup>	Caco-2 cells	[ <sup>3</sup> H] Digoxin (1 µmol/L)	>10000
BCRP <sup>b</sup>	Caco-2 cells	[ <sup>3</sup> H] Estrone-3-sulfateammonium salt (0.1 µmol/L)	4700
BSEP <sup>b</sup>	BSEP expressing vesicles	[ <sup>3</sup> H] Taurocholic acid (2 µmol/L)	>10000

a : 試験に用いた最大濃度は 30000 µmol/L であった。

b : 試験に用いた最大濃度は 10000 µmol/L であった。

## 9. 透析等による除去率

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

1) 腎機能正常被験者、軽度 ( $60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  : 8 例)、中等度 ( $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  : 7 例)、高度 ( $15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  : 6 例) 腎機能障害患者及び血液透析を必要とする末期腎不全患者 (8 例) にセフィデロコル 1 g<sup>\*</sup>を 1 時間かけて\*単回点滴静注したときの血漿中薬物動態パラメータを表VII-7に示す。軽度、中等度、高度腎機能障害患者及び血液透析を必要とする末期腎不全患者のセフィデロコルの AUC は、腎機能正常被験者 ( $Ccr \geq 90 \text{ mL/min}$ ) と比較してそれぞれ 1.0 倍、1.5 倍、2.5 倍及び 4.1 倍に増大した。また、3~4 時間の血液透析によって約 60%の血漿中セフィデロコルが除去された<sup>[39]</sup> (外国人データ)。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」及び「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

**表VII-7 腎機能正常被験者及び腎機能障害者（軽度、中等度、高度、末期腎不全）におけるセフィデロコルの血漿中薬物動態パラメータ**

投与群	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (µg · hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg · hr/mL)	t <sub>1/2,z</sub> (hr)	CL (L/hr)	V <sub>ss</sub> (L)	
腎機能正常被験者	8	81.0 (27.4)	1.00 (1.00, 1.03)	212.0 (26.7)	213.4 (26.5)	2.82 (16.5)	4.69 (26.5)	13.5 (30.2)	
軽度腎機能障害患者	8	73.4 (21.3)	1.00 (1.00, 1.00)	217.8 (22.2)	218.7 (22.2)	2.98 (8.4)	4.57 (22.2)	14.8 (17.7)	
中等度腎機能障害患者	7	78.0 (31.1)	1.00 (1.00, 1.00)	311.0 (38.6)	312.3 (38.4)	4.13 (12.6)	3.20 (38.4)	15.4 (28.7)	
高度腎機能障害患者	6	80.1 (19.8)	1.00 (1.00, 1.07)	540.3 (23.6)	543.2 (23.6)	6.91 (30.6)	1.84 (23.6)	16.4 (23.4)	
血液透析患者	透析無：血液透析終了後、約 1 時間後に投与	8	93.0 (27.8)	1.00 (1.00, 1.02)	872.5 (23.9)	880.7 (24.2)	9.60 (33.4)	1.14 (24.2)	14.2 (22.5)
	透析有：血液透析の約 2 時間前に投与	8	75.4 (31.1)	1.00 (1.00, 1.53)	314.9 (20.3)	318.1 (20.3)	9.45 (32.8)	3.14 (20.3)	26.6 (33.5)

\*：中央値（最小値，最大値）

(測定法：LC/MS/MS)

幾何平均値 (%幾何変動係数)

V<sub>ss</sub>：定常状態での分布容積

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）



2) 持続的腎代替療法 (CRRT) の影響

*In vitro* 透析実験において、透析方法〔持続的静脈血液ろ過 (CVVH) 若しくは持続的静脈血液透析 (CVVHD)〕、膜の種類、ろ過液若しくは透析液の流入速度、及び補充液の補充方法を変えて、CRRT 施行時の  $CL_{TM}$  を推定した。その結果、表VII-8 のとおり、CVVH 又は CVVHD 施行時の  $CL_{TM}$  は、ろ過液若しくは透析液の流入速度に依存することが示された [40] [41]。CRRT 施行中の患者において本薬の曝露量が低下する恐れがある。

表VII-8 *In vitro* 透析実験における CRRT 施行時の  $CL_{TM}$

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

(2) 腎クリアランス亢進患者

母集団薬物動態解析 [20] [21] の結果を基に、APEKS-NP 試験 (R2132 試験) における腎クリアランス亢進患者 ( $C_{cr} \geq 120$  mL/min) 及び腎機能正常患者 ( $90 \leq C_{cr} < 120$  mL/min) のセフィデロコルの CL 推定値を表VII-9 に示す。腎クリアランス亢進患者で CL の増大が認められた。

表VII-9 腎クリアランス亢進患者及び腎機能正常患者におけるセフィデロコルの CL

$C_{cr}$ (mL/min)	例数	CL (L/hr) *
$120 \leq C_{cr}$	19	6.46 (38.0)
$90 \leq C_{cr} < 120$	27	4.48 (66.0)

\* : ベイジアン推定による幾何平均値 (%幾何変動係数)

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。 [8.1 参照]

(解 説)

本剤に対する耐性菌の発現を防ぎ、適正使用を促すため設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解 説)

過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。ただし、他の抗菌薬で治療困難な患者を対象とする本剤の臨床上的位置づけを考慮し、重篤な過敏症の既往歴を有する場合のみを禁忌とした。

##### 2.2 他のβ-ラクタム系抗生物質に対し重篤な過敏症（アナフィラキシー等の重度の全身性アレルギー反応）の既往歴のある患者

(解 説)

他のβ-ラクタム系抗生物質との交差過敏反応に関する注意事項として、類薬の記載を参考に設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。 [1.参照]

- ・感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
- ・使用にあたっては、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

(解 説)

本剤に対する耐性菌の発現を防ぎ、適正使用を促すため設定した。

**8.2** 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- ・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(解説)

アナフィラキシーショック等に対する安全対策としては、既往歴等について十分に問診を行うとともに、ショック等を早期に発見し、早急な対応をとることが大切である。

**8.3** 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臨床試験において、原因不明であるものの、本剤が投与されたアシネトバクター属による感染症患者で標準治療群より死亡率が高い傾向が認められた。本剤の使用にあたっては他の治療法も考慮のうえ、本剤を使用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。 [17.1.1 参照]

(解説)

CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験) では標準治療群に比べて本剤群で死亡率が高い傾向が認められた。原因は不明であるが、組入れ時にアシネトバクター属に感染していた患者で死亡率が高い傾向があったことから、本剤を使用する際には、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起が必要なことから設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 痙攣発作の既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者

痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こるおそれがある。

(解説)

多くのセファロスポリン系抗生物質は痙攣誘発のリスクを有することが報告されている。また、本剤の非臨床試験においても高用量群で痙攣が認められており、臨床試験では因果関係は否定されているものの、てんかんの既往歴を有する患者でてんかん発作の有害事象が報告されている。以上より、特に痙攣発作の既往歴及び関連する疾病を有する患者では痙攣発作の発現に注意する必要があるため設定した。

### 9.1.2 β-ラクタム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

[8.2 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項に他のβ-ラクタム系抗生物質に重篤な過敏症のある患者を禁忌として設定しており、β-ラクタム系抗生物質との交差過敏反応に関する注意喚起が必要なことから設定した。

### 9.1.3 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

[8.2 参照]

(解 説)

他の抗生物質での記載状況を考慮し、注意喚起が必要であるため設定した。

### 9.1.4 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。他の抗生物質でビタミン K 欠乏症状があらわれたことが報告されている。

(解 説)

他の抗生物質では、経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者に投与した際にビタミン K 欠乏症状が発現したことが報告されていることから、設定した。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

本剤は腎排泄型の薬剤であり、高い血漿中濃度が持続するおそれがある。

#### 9.2.1 腎機能障害 (Ccr 60 mL/min 未満) のある患者

減量等を考慮すること。 [7.1、16.5、16.6.1 参照]

(解 説)

セフィデロコルは主として腎から排泄される。腎機能障害のある患者ではセフィデロコルの血中濃度が増加するおそれがあり、用量を適切に調整する必要があるため設定した。

#### 9.2.2 血液透析患者

3～4 時間の血液透析によって約 60%の血漿中セフィデロコルが除去された [39] (外国人データ)。 [7.1 参照]

(解 説)

セフィデロコルは血液透析により除去されることから、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.1」の項のとおり、透析実施後はできるだけ速やかに投与することが適切であるため設定した。

## (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤への移行が報告されている。

(解説)

非臨床生殖発生毒性試験において、生殖機能、催奇形性等、ヒトでの影響が懸念される毒性所見は認められていないが、ラットで胎盤への移行性が認められている。また、妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

(「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照)

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

授乳中の女性には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

ヒトでの乳汁への分泌は検討されていないが、ラットで乳汁中への移行が報告されていることから設定した。(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

#### (8) 高齢者

##### 9.8 高齢者

- ・高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいため、腎機能等の患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- ・他の抗生物質を投与した高齢者において、ビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれたとの報告がある。

(解説)

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、腎機能の状態は本剤の血中濃度に影響を与えることがあることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが適切であるため設定した。また、他の抗生物質では、高齢者においてビタミン K 欠乏による出血傾向が発現したことが報告されていることから、類薬で報告がある旨を注意喚起するため、設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、蕁麻疹、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

#### (解説)

患者を対象とした3つの臨床試験〔CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）、APEKS-cUTI 試験（R2121 試験）、APEKS-NP 試験（R2132 試験）〕で非重篤な過敏症反応の副作用が認められていること、及び他の抗生物質では重篤な過敏症反応が起こることが知られていることから設定した。

###### 11.1.2 偽膜性大腸炎（1%未満）

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### (解説)

患者を対象とした3つの臨床試験〔CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）、APEKS-cUTI 試験（R2121 試験）、APEKS-NP 試験（R2132 試験）〕で重篤症例を含めたクロストリジウム・デフィシレ感染、クロストリジウム・デフィシレ大腸炎、偽膜性大腸炎の副作用が認められていることから設定した。

###### 11.1.3 肝機能障害（2.7%）

AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (解説)

患者を対象とした3つの臨床試験〔CREDIBLE-CR 試験（R2131 試験）、APEKS-cUTI 試験

(R2121 試験)、APEKS-NP 試験 (R2132 試験) ] で、重篤症例を含めた肝機能障害に関連する副作用が認められていることから設定した。

#### 11.1.4 痙攣、てんかん発作 (いずれも頻度不明)

痙攣、てんかん発作等の中枢神経症状があらわれることがある。

(解 説)

痙攣、てんかん発作等はβ-ラクタム系抗菌薬では共通して発現することが知られている。本剤の臨床試験及び海外製造販売後においても痙攣、てんかん発作等の有害事象の報告があることから設定した。

#### 11.1.5 好中球減少症 (頻度不明)

(解 説)

好中球減少症は、β-ラクタム系抗菌薬では共通して発現することが知られている。本剤の臨床試験及び海外製造販売後においても好中球減少症の有害事象の報告があることから設定した。

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

種類\頻度	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒	
呼吸器			咳嗽
肝臓	ALT 上昇、 γ-GTP 上昇	AST 上昇、肝機能異常	
消化器	下痢	悪心、嘔吐	
菌交代症		カンジダ症	
投与部位		疼痛・紅斑・静脈炎等の注射部位反応	

(解 説)

本剤の企業中核データシート (CCDS) に基づき設定した。発現頻度 (1%以上又は 1%未満) は、患者を対象とした 3 つの臨床試験 [CREDIBLE-CR 試験 (R2131 試験)、APEKS-cUTI 試験 (R2121 試験) 及び APEKS-NP 試験 (R2132 試験) ] に基づく副作用頻度から設定した。なお、CCDS において既知としているが、臨床試験で副作用としての報告のなかった事象の発現頻度については、頻度不明として設定した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- ・試験紙法による尿蛋白、尿ケトン体、尿潜血検査では偽陽性を呈することがある。
- ・他の抗生物質ではテストテープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査で偽陽性を呈することが報告されている。
- ・他の抗生物質では直接クームス試験陽性を呈することが報告されている。

(解 説)

非臨床試験においてセフィデロコル未変化体が原因と考えられる尿検査偽陽性反応が認められ

ており、ヒトでもセフィデロコルは 90%以上が未変化体として尿中排泄されることから、偽陽性が出る可能性があるため設定した。

テストテープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査に関して本剤が偽陽性を呈するか否かの検討は行っていないものの、他の多くの抗生物質では添付文書にて注意喚起されていることから設定した。

直接クームス試験に関して、本剤が偽陽性を呈するか否かの検討は行っていないものの、他のβ-ラクタム系抗生物質では添付文書にて注意喚起されていることから設定した。

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

本剤は血液透析により血漿中から除去されることが報告されている。

(解説)

本剤は血液透析により血漿中から除去されることから、過量投与時の処置に関する参考情報として設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1 調製方法

- (1) 本剤 1 瓶につき、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 10 mL を加え、穏やかに振盪し溶解液とする（最終容量約 11.2 mL）。この溶解液を直接投与しないこと。
- (2) 溶解後速やかに、下表を参考に必要量の溶解液を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100 mL の点滴バッグに注入し、希釈する。余剰の溶解液は廃棄すること。

1 回投与量	必要瓶数	瓶から分取する溶解液量	100 mL 点滴バッグに注入する溶解液総量
2 g	2 本	各瓶の全量 (11.2 mL)	22.4 mL
1.5 g	2 本	1 本目の全量 (11.2 mL) 及び 2 本目の 5.6 mL	16.8 mL
1 g	1 本	全量 (11.2 mL)	11.2 mL
0.75 g	1 本	8.4 mL	8.4 mL

- (3) 調製後は室温下で 5 時間以内に投与を終了し、残液は廃棄すること。
- (4) やむを得ず調製液の保存を必要とする場合は、遮光のうえ 2~8℃で保存し、24 時間以内に使用開始のうえ、室温下で 5 時間以内に投与を終了すること。

(解説)

本剤の CCDS や臨床試験時の規定に基づき設定した。



## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

表IX-1 安全性薬理試験 [42]

評価項目	試験系/動物種・系統	投与経路	投与量	性、n/群	主要所見・試験結果	
中枢神経系	一般症状及び神経行動学的機能に対する影響	ラット SD系	単回静脈内投与 (投与時間：30分/ラット)	250, 500, 1000 mg/kg	雄 各 6/群	500 mg/kg：腹臥位 1000 mg/kg：腹臥位、活動性低下及び体温の低下
	間代性痙攣の発現に対する影響	マウス ICR系	単回側脳室内投与	5, 10, 25, 50, 100 µg/マウス	雄 各 10/群	CD <sub>50</sub> = 23.44 (95%信頼区間：14.83, 36.00) µg/マウス
	脳波及び行動に対する影響	ラット SD系	単回静脈内投与 (投与時間：30分/ラット)	500 又は 750 mg/kg	雄 各 6~8/群	影響なし
呼吸系	呼吸数、1回換気量及び分時換気量に対する影響	ラット SD系	単回静脈内投与 (投与時間：30分/ラット)	250, 500, 1000 mg/kg	雄 各 8/群	影響なし
心血管系	乳頭筋の活動電位に対する電気生理学的作用に対する影響	モルモット 乳頭筋標本	<i>in vitro</i>	0.15, 0.5, 1.5 mg/mL	各 5/群	影響なし
	遅延整流カリウム電流 (hERG 電流) に対する電気生理学的作用に対する影響	hERG 導入 HEK 細胞	<i>in vitro</i>	0.15, 0.5, 1.5 mg/mL	各 5/群	hERG 電流抑制率 0.15 mg/mL：-1.12% 0.5 mg/mL：4.44% 1.5 mg/mL：11.58% (IC <sub>50</sub> > 1.5 mg/mL)
	血圧、心拍数、心電図及び腹腔内体温に対する影響	カニクイザル	静脈内投与 (投与時間：1時間/サル、7日の投与間隔で漸増)	100, 300, 1000 mg/kg	雄 各 4/群	1000 mg/kg：血圧上昇、体温の低下及びQTcの延長

CD<sub>50</sub>：50%のマウスに痙攣を誘発する投与量

hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子

IC<sub>50</sub>：50%阻害濃度

hERG 導入 HEK 細胞：hERG チャンネルを発現させたヒト胎児腎臓由来培養細胞 293

#### (3) その他の薬理試験

セフィデロコルの各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素（合計 86 種）に及ぼす影響について確認した。セフィデロコルナトリウム塩製剤は 100 µmol/L (75.2 µg/mL) の濃度でこれらの分子に対して有意な影響を示さなかった [43]。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

#### 1) ラット単回静脈内投与毒性試験 [44]

SD系の雄性ラットにセフィデロコルナトリウム塩製剤を2000 mg/kgの用量で1日1回(q.d.)又は1000 mg/kgの用量で1日2回(b.i.d.) (総投与量：2000 mg/kg、投与間隔：6時間) 静脈内投与(投与時間：30分間/ラット、投与容量：20 mL/kg) し、一般状態観察及び血漿中薬物濃度測定を実施した。1日1回投与群は雄8例、1日2回投与群は雄4例を用いた。

2000 mg/kg (q.d.) 投与群では、ほぼ全例が痙攣や呼吸異常等の急性症状を示し、5/8例が投与後1時間以内に死亡した。一方、1000 mg/kg (b.i.d.) 投与群では死亡や急性症状は認められなかった。TK解析では、2000 mg/kg (q.d.) 投与群では1000 mg/kg (b.i.d.) 投与群と比較して約2倍高いC<sub>0</sub>を示したが、投与開始から投与後の最終採血時間までの濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>total</sub>)は、2000 mg/kg (q.d.) 投与群(投与開始から投与終了後5時間まで)と1000 mg/kg (b.i.d.) 投与群(初回投与開始から2回目投与終了後5時間まで)で同等であった。いずれの投与群においても赤褐色の着色尿が認められたが、尿中に排泄されたセフィデロコルに起因する着色であると考えられた。

#### 2) サル単回静脈内投与毒性試験 [44]

セフィデロコルナトリウム塩製剤の急性毒性は、本剤のサル2週間反復静脈内投与毒性試験、サル1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験及びサル3ヵ月間反復静脈内投与毒性試験における投与初日の成績をもとに評価することとし、急性毒性を評価するための独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。

カニクイザルにおける本剤を用いたサル2週間反復静脈内投与毒性試験〔投与量：100、300及び1000 mg/kg/日(q.d.)〕、サル1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験〔投与量：100、300、600及び1000 mg/kg/日(q.d.)〕及びサル3ヵ月間反復静脈内投与毒性試験〔投与量：100、300及び1000 mg/kg/日(q.d.)〕において、いずれの試験においても、最高用量である1000 mg/kgまで投与初日に死亡及び瀕死は発生しなかったが、600 mg/kg以上の用量において嘔吐、1000 mg/kgの用量で軟便が認められた。その他、いずれの投与群においても赤褐色の着色尿が認められたが、尿中に排泄されたセフィデロコルに起因する着色であると考えられた。300 mg/kgの用量においては急性症状と考えられる所見は認められなかった。

## (2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-2 反復投与毒性試験 [45]

動物種・ 系統	投与期間 ・経路	投与量 (mg/kg/日)	性、 <i>n</i> /群	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・結果
SD 系 ラット	2 週間・ 静脈内	250, 500, 1000	雌雄 各 10/群	1000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例・切迫殺例なし</li> <li>・毒性学的意義のある変化なし</li> </ul>
SD 系 ラット	1 ヶ月間・ 静脈内	300, 1000, 1500	雌雄 各 10/群	1500	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例・切迫殺例なし</li> <li>・毒性学的意義のある変化なし</li> </ul>
SD 系 ラット	3 ヶ月間・ 静脈内	300, 500, 750, 1000, 1500	雌雄 各 10～ 14/群	750	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1000 mg/kg/日以上投与群において痙攣及びそれに続く死亡が認められた</li> <li>・いずれも休薬期間により回復</li> </ul>
カニク イザル	2 週間・ 静脈内	100, 300, 1000	雌雄 各 3/群	300	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例・切迫殺例なし</li> <li>・1000 mg/kg/日投与群において QTc の延長及び投与部位の局所刺激性が認められた</li> <li>・いずれも休薬期間により回復</li> </ul>
カニク イザル	1 ヶ月間・ 静脈内	100, 300, 600, 1000	雌雄 各 3/群	300	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例・切迫殺例なし</li> <li>・600 mg/kg/日以上投与群において QTc の延長が認められた</li> <li>・1000 mg/kg/日投与群において嘔吐及び赤血球数及び関連パラメータ並びに血小板数の低値が認められた</li> <li>・いずれも休薬期間により回復</li> </ul>
カニク イザル	3 ヶ月間・ 静脈内	100, 300, 1000	雌雄 各 4/群	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例・切迫殺例なし</li> <li>・1000 mg/kg/日投与群において嘔吐、並びに QT 間隔及び QTc の延長が認められた</li> <li>・300 mg/kg/日以上投与群において赤血球数及び関連パラメータの低下、並びに投与部位の局所刺激性が認められた</li> <li>・いずれも休薬期間により回復</li> </ul>

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であった。(in vitro)

ヒトリンパ球由来 TK6 培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系 (S9 mix) 非存在下での 24 時間連続処理の 233 及び 389 µg/mL の濃度で陽性であった [46]。(in vitro)

**表IX-3 ほ乳類の培養細胞を用いる小核試験**

細胞	試験方法	用量	試験結果
ヒトリンパ球由来TK6培養細胞	非代謝活性化系 (-S9 mix) : 4 時間処理	1800, 3000, 5000 µg/mL	陰性
	代謝活性化系 (+S9 mix) : 4 時間処理		
	非代謝活性化系 (-S9 mix) : 24 時間処理	84.0, 140, 233, 389 µg/mL	233 及び 389 µg/mL にて、構造異常細胞の出現率が有意な増加

チミジンキナーゼ遺伝子を指標としたマウスリンフォーマ試験 (MLA) では、S9 mix 存在下条件での 3 時間処理の 5000 µg/mL の用量で、S9 mix 非存在下条件での 24 時間処理の 400 µg/mL の用量で陽性であった [46]。(in vitro)

**表IX-4 MLA**

細胞	試験方法	用量	試験結果
マウスリンパ腫由来 L5178Y tk <sup>+</sup> /3.7.2C 培養細胞	非代謝活性化系 (-S9 mix) : 3 時間処理	156, 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 µg/mL	陰性
	代謝活性化系 (+S9 mix) : 3 時間処理	78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 µg/mL	5000 µg/mL にて、遺伝子突然変異頻度が有意に増加
	非代謝活性化系 (-S9 mix) : 24 時間処理	100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 及び 800 µg/mL	400 µg/mL にて、遺伝子突然変異頻度が有意に増加

Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) 遺伝子突然変異試験にて、チャイニーズハムスター肺由来 V79 培養細胞を用い、S9 mix 非存在及び存在下で 4 時間処理を実施した結果、陰性であった [46]。(in vitro)

**表IX-5 ほ乳類培養細胞を用いた HPRT 遺伝子突然変異試験**

細胞	試験方法	用量	試験結果
チャイニーズハムスター肺由来V79培養細胞	非代謝活性化系 (-S9 mix) : 4 時間処理 代謝活性化系 (+S9 mix) : 4 時間処理	63, 125, 250 及び 500 µg/mL	陰性

SD 系ラット骨髓細胞を用いた小核試験のため、500、1000 及び 2000 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 2 日間静脈内投与（投与時間：30 分/ラット、投与容量：20 mL/kg）した。

2000 mg/kg/日投与群において、投与終了後 30 分以内に痙攣及び活動性低下が認められ、投与 1 日目に 2 例、投与 2 日目に 1 例が死亡した。また、セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群において着色尿が認められた。

また、投与 3 日目（最終投与から 24 時間後）に骨髓塗抹標本を作製した。骨髓塗抹標本を観察し、幼若赤血球中の小核を有する細胞（MNIE）の頻度及び全赤血球中の幼若赤血球比を算出した。標本観察の結果、いずれの投与群においても、MNIE の出現頻度は陰性対照群の背景データの範囲内であった。更に、全赤血球中の幼若赤血球比はいずれの投与群においても陰性対照群と有意差はなく、骨髓細胞の増殖抑制は認められなかった [46]。

表IX-6 ラットの骨核試験

動物種・系統	性、n/群	投与時間・経路	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット SD 系	雄 各 6/群	1 日 1 回 2 日間静脈内投与（投与時間： 30 分/ラット、投与容量：20 mL/kg）	500, 1000, 2000	陰性

SD 系ラットの肝臓を用いてコメットアッセイを実施するため、SD 系ラット（各群 5 例）に 500、1000 及び 1500 mg/kg/日のセフィデロコルナトリウム塩製剤を 1 日 1 回 2 日間静脈内投与（投与時間：30 分/ラット、投与容量：20 mL/kg）した。

セフィデロコルナトリウム塩製剤投与全群において着色尿が認められたが、その他の一般状態に変化は認められなかった。

また、最終投与後約 3 時間に各ラットより採取した肝臓を用いて標本を作製し、電気泳動を行い tail% intensity（DNA 傷害性の指標）を評価した。いずれのセフィデロコルナトリウム塩製剤投与群においても、tail% intensity は陰性対照群の背景データの範囲内であった [46]。

表IX-7 ラットを用いたコメットアッセイ

動物種・系統	性、n/群	投与時間・経路	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット SD 系	雄 各 5/群	1 日 1 回 2 日間静脈内投与（投与時間： 30 分/ラット、投与容量：20 mL/kg）	500, 1000, 1500	陰性

*In vivo* ラット小核試験及びラットコメットアッセイは、それぞれ最高用量である 2000 及び 1500 mg/kg/日投与群まで陰性であった。1500 及び 2000 mg/kg/日投与群における血漿中セフィデロコルの投与完了時の濃度（C<sub>0</sub>）値はそれぞれ 3620 及び 2740 µg/mL であり、承認用法用量 [2 g を 3 時間かけて点滴静注、1 日 3 回 (t.i.d.) ] における最高濃度（C<sub>max</sub>）である 101 µg/mL のそれぞれ 36 及び 27 倍であった。陽性を示した *in vitro* 染色体異常試験及び承認用法用量におけるヒトの曝露よりも、高い曝露条件下で実施された *in vivo* 試験において陰性判断であったことから、セフィデロコルナトリウム塩製剤は染色体異常の懸念はないと判断した。更に MLA の結果から懸念された点突然変異の可能性を精査するために実施した HPRT 遺伝子突然変異試験は陰性であった。以上のことから、セフィデロコルナトリウム塩製剤は遺伝毒性の懸念はないと結論した [46]。

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

##### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [47]

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [投与量：100、300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では、いずれの用量においても毒性は認められず、無毒性量は雄及び雌の親動物の一般毒性、雄及び雌の親動物の生殖機能並びに初期胚発生に関して 1000 mg/kg/日と判断した。

表Ⅸ-8 ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量 (mg/kg/日)	性、n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
ラット SD 系	雄：交配の 4 週間以上前から、交配期間を経て剖検の前日までの約 8 週間 雌：交配の 2 週間前から、交配期間を経て妊娠 7 日目まで投与、妊娠 15 日目に帝王切開 それぞれ、1 日 1 回反復静脈内投与 (投与時間：30 分/ラット、投与容量：20 mL/kg)	100, 300, 1000	雌雄各 20/群	雌雄親動物 一般毒性：1000 生殖機能：1000 初期胚発生毒性：1000	・雌雄親動物影響なし ・胚影響なし

##### 2) 胚・胎児発生に関する試験 [47]

ラット胚・胎児発生に関する試験 [投与量：100、300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では、1000 mg/kg/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌抑制が認められた。胚・胎児では、いずれの用量においてもセフィデロコルナトリウム塩製剤投与の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 300 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児の発生に関して 1000 mg/kg/日と判断した。

表Ⅸ-9 ラット胚・胎児発生に関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量 (mg/kg/日)	n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
妊娠ラット SD 系	妊娠 6 日目から妊娠 17 日目まで、1 日 1 回反復静脈内投与	100, 300, 1000	各 18～20/群	母動物 一般毒性：300 生殖機能：1000 胚・胎児発生毒性：1000	・母動物 1000 mg/kg/日：体重増加抑制及び摂餌抑制 100, 300 mg/kg/日：影響なし ・胚・胎児影響なし

マウスでは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を選択した。マウス胚・胎児発生に関する試験 [投与量：500、1000 及び 2000 mg/kg/日 [250、500 及び 1000 mg/kg (b.i.d.)]、約 6 時間間隔、皮下投与] では、1000 mg/kg/日以上投与群で投与部位の局所刺激性が認められた以外は、母動物に毒性は認められなかった。胚・胎児では、いずれの用量においてもセフィデロコルナトリウム塩製剤投与の影響は認められなかった。

無毒性量は母動物の一般毒性に関して 500 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児の発生に関して 2000 mg/kg/日と判断した。

**表Ⅸ-10 マウス胚・胎児発生に関する試験**

動物種・系統	投与期間・経路	投与量 (mg/kg/日)	n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
CD-1 妊娠マウス	妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで、1 日 2 回反復皮下投与 (投与容量：10 mL/kg)	500, 1000, 2000	各 17～18/群	母動物 一般毒性：500 生殖機能：2000 胚・胎児 発生毒性：2000	・母動物 1000 mg/kg/日以上：局所刺激 500 mg/kg/日：影響なし ・胚・胎児 影響なし

[参 考]

胚・胎児発生毒性評価に用いる標準的な非げっ歯類であるウサギでは、母動物に過度の毒性が認められ、承認用法用量における曝露量を上回る条件下で毒性を評価できないことから、代替動物としてマウスを選択した。

3) 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 [47]

ラット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 [投与量：100、300 及び 1000 mg/kg/日 (q.d.)] では、妊娠期間中に 1000 mg/kg/日投与群で摂餌抑制及び体重の低値が認められた。いずれの用量においても親世代 (F0)、母動物の生殖機能及び次世代 (F1) 動物の出生前及び出生後の発生にセフィデロコルナトリウム塩投与の影響は認められなかった。無毒性量は F0 母動物の一般毒性に関して 300 mg/kg/日、F0 母動物の生殖機能及び F1 動物の出生前及び出生後の発生に関しては 1000 mg/kg/日と判断した。

**表Ⅸ-11 ラット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**

動物種・系統	投与期間・経路	投与量 (mg/kg/日)	n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
妊娠ラット SD 系	妊娠 6 日目から分娩を経て哺育 20 日目まで、1 日 1 回反復静脈内投与 (投与時間：30 分/ラット、投与容量：20 mL/kg)	100, 300, 1000	各 20～22/群	母動物 一般毒性：300 生殖機能：1000 胚・胎児 発生毒性：1000	・母動物 1000 mg/kg/日：体重増加抑制及び摂餌抑制 100, 300 mg/kg/日：影響なし ・胚・胎児：影響なし



4) 幼若ラット 3 週間反復投与毒性試験 [47]

幼若ラット 3 週間反復投与毒性試験（投与量：生後 7～27 日目は 100、300 及び 1000 mg/kg/日の皮下投与、生後 28～48 日目は 100、300 及び 600 mg/kg/日の静脈内投与）では、いずれの用量においても神経行動学的機能を含め、発育や発達にセフィデロコルナトリウム塩投与の影響は認められなかった。無毒性量は生後 7～27 日目（皮下投与）に関しては 1000 mg/kg/日、生後 28～48 日目（静脈内投与）に関しては 600 mg/kg/日と判断した。

表Ⅹ-12 幼若ラットに関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量 (mg/kg/日)	性、n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
幼若ラット SD 系	生後 7～27 日目まで 1 日 1 回 3 週間反復皮下投与（投与容量：10 mL/kg） 生後 28～48 日目まで 1 日 1 回 3 週間反復静脈内投与（投与時間：約 1～2 分/ラット、投与容量：5 mL/kg）	生後 7～27 日目：100, 300, 1000 生後 28～48 日目：100, 300, 600	雌雄各 12/群	生後 7～27 日目（皮下投与）：1000 生後 28～48 日目（静脈内投与）：600	影響なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験 [48]

モルモット抗原性試験では、セフィデロコルナトリウム塩製剤単独あるいはフロイント完全アジュバント（FA）との共投与による免疫を行ったモルモットを用いて、抗原性評価を行った。その結果、セフィデロコルナトリウム塩製剤と FA で免疫した場合、セフィデロコルナトリウム塩製剤又はセフィデロコルとモルモット血清アルブミン（GSA）との結合体（セフィデロコル-GSA）を誘発抗原とすることによって軽度なアナフィラキシー反応が認められ、セフィデロコルナトリウム塩製剤に対する抗体の産生が確認された。一方、セフィデロコルナトリウム塩製剤単独で免疫した場合は、アナフィラキシー反応は認められず、セフィデロコルに対する抗体も検出されなかった。以上のように、FA によって免疫応答を増強させた場合にのみ軽度なアナフィラキシーの誘発又は特異抗体の産生が認められたことから、セフィデロコルナトリウム塩製剤の抗原性のポテンシャルは低いと考えられた。

2) 光毒性試験 [48]

有色ラットを用いた光毒性試験（投与量：600 及び 1000 mg/kg/日）では、セフィデロコルナトリウム塩製剤を 3 日間反復静脈内投与し、紫外線（UV）の照射は投与 3 日目の投与終了直後に実施し、光毒性を評価した。その結果、いずれの用量においても光毒性を示唆する皮膚反応は認められず、セフィデロコルナトリウム塩製剤に光毒性の懸念はないと判断した。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：フェトロージャ点滴静注用 1g 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：5年

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：チエナム点滴静注用 0.5g／チエナム点滴静注用キット 0.5g、メロペン点滴用バイアル 0.25g・0.5g／メロペン点滴用キット 0.5g、レカルブリオ配合点滴静注用、オールドレブ点滴静注用 150mg、タイガシル点滴静注用 50mg

### 7. 国際誕生年月日

2019年11月14日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フェトロージャ点滴静注用 1g	2023年11月30日	30500AMX00283000	2023年12月20日	2023年12月20日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10年：2023年11月30日～2033年11月29日（希少疾病用医薬品）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
フェトロージャ 点滴静注用 1g	6129401D1023	6129401D1023	129496501	622949601

### 14. 保険給付上の注意

設定されていない

## XI. 文献

(文献請求番号)

### 1. 引用文献

1. 社内資料：セフィデロコルの単回及び反復漸増用量試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.6.1） 202300311
2. 社内資料：セフィデロコルの ThoroughQT/QTc 試験における薬物動態（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3.1、2.7.1.1.3） 202300317
3. Bassetti M. et al. : Lancet Infect Dis. 2021 ; 21 (2) : 226-240 (PMID : 33058795) 202300049
4. 社内資料：セフィデロコルの第Ⅲ相カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした非盲検試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.6.8） 202300314
5. 社内資料：セフィデロコルの第Ⅱ相 cUTI 患者を対象とした二重盲検試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.6.9） 202300313
6. 社内資料：セフィデロコルの第Ⅲ相 HAP/VAP/HCAP 患者を対象とした二重盲検試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.6.10） 202300315
7. 社内資料：セフィデロコルの作用機序（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4） 202300281
8. 社内資料：セフィデロコルの抗菌作用（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4） 202300285
9. 社内資料：セフィデロコルの国際的サーベイランス試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.3.2） 202300286
10. 社内資料：セフィデロコルの国内サーベイランス試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.3.3） 202300287
11. 社内資料：セフィデロコルの臨床分離グラム陰性菌に対する分子生物学的性状解析（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.3.4） 202300288
12. 社内資料：外部施設におけるセフィデロコルの MIC 測定（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.3.5、2.7.2.4.1） 202300289
13. 社内資料：セフィデロコルのマウス全身感染モデルにおける治療効果（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.8.1） 202300290
14. 社内資料：セフィデロコルの免疫能正常マウス尿路感染モデルにおける治療効果（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.8.3） 202300291
15. 社内資料：セフィデロコルの免疫能正常ラット肺感染モデルにおける 1 及び 3 時間点滴静注によるヒト曝露プロファイル下での治療効果（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.8.6） 202300292
16. 社内資料：セフィデロコルの *in vitro* PD モデルを用いた *in vitro* 耐性獲得試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.7.4） 202300293
17. 社内資料：セフィデロコルの単回及び反復漸増用量試験における薬物動態（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3.1、2.7.1.1.3） 202300316
18. Katsube T. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2018 ; 74 (7) : 931-938 (PMID : 29627897) 202300036
19. 社内資料：セフィデロコルのミダゾラムとの薬物相互作用試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.2） 202300318
20. Kawaguchi N. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2021 ; 65 (3) : e01437-20 (PMID : 33257454) 202300052
21. 社内資料：セフィデロコルの母集団薬物動態解析（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.3.8.1） 202300325
22. 社内資料：肝機能障害がセフィデロコルの薬物動態に与える影響（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.3.5.5） 202300319
23. 社内資料：妊娠ラットにおける [Thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の組織分布（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.4.4.2.4） 202300294
24. 社内資料：授乳ラットにおける [Thiazole-<sup>14</sup>C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤単回静脈内投与後の乳汁移行性（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.4.6.1.2） 202300295
25. 社内資料：セフィデロコルのラット髄膜炎モデルにおける薬物動態（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.4.8.7） 202300296

26. 社内資料：セフィデロコルの肺内薬物動態試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.2）	202300320
27. 社内資料：セフィデロコルの後期第 I 相肺炎患者対象 ELF 試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.2.2.1）	202300321
28. 社内資料：セフィデロコルのモデルに基づく肺移行性の評価（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.3.8.2）	202300322
29. 社内資料：セフィデロコルのマスバランス試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.2.3.2）	202300323
30. 社内資料：セフィデロコルの血球移行に関する試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1.2）	202300297
31. 社内資料：ラットにおける[Catechol- <sup>14</sup> C]-又は[Thiazole- <sup>14</sup> C]-セフィデロコルナトリウム塩製剤静脈内投与後の組織分布（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.4.3.2、2.6.4.4.2.1、2.6.4.4.2.2、2.6.4.4.2.3、2.6.4.4.2.4）	202300298
32. 社内資料：セフィデロコルの蛋白結合に関する試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1.1）	202300299
33. 社内資料：セフィデロコルの代謝（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.3.3）	202300300
34. Miyazaki S. et al. : J Clin Pharmacol. 2019 ; 59 (7) : 958-967 (PMID : 30730562)	202300043
35. 社内資料：他の薬剤の薬物動態に及ぼすセフィデロコルの影響（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.3.7.2）	202300301
36. 社内資料：ヒトトランスポーターに対するセフィデロコルの基質評価（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.4.7.1）	202300302
37. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 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. 平成 30 年 7 月 23 日	
38. 社内資料：ヒトトランスポーターに対するセフィデロコルの阻害評価（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.4.7.2）	202300303
39. Katsube T. et al. : J Clin Pharmacol. 2017 ; 57 (5) : 584-591 (PMID : 27874971)	202300026
40. Wenzler E. et al. : Clin Pharmacokinet. 2022 ; 61 (4) : 539-552 (PMID : 34792787)	202300057
41. 社内資料：セフィデロコルの持続的腎代替療法（CRRT）の影響（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.7.2.3.5.7）	202300324
42. 社内資料：セフィデロコルの安全性薬理試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.2.1、2.6.2.4）	202300304
43. 社内資料：セフィデロコルの副次的薬理試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.2.3）	202300305
44. 社内資料：セフィデロコルの単回投与毒性試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.6.1、2.6.6.2）	202300306
45. 社内資料：セフィデロコルの反復投与毒性試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.6.1、2.6.6.3）	202300307
46. 社内資料：セフィデロコルの遺伝毒性試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.6.1、2.6.6.4）	202300308
47. 社内資料：セフィデロコルの生殖発生毒性試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.6.1、2.6.6.6）	202300309
48. 社内資料：セフィデロコルのその他の毒性試験（2023/11/30 承認、申請資料概要 2.6.6.1、2.6.6.8.1、2.6.6.8.5、2.6.6.8.6）	202300310
49. Lu J. et al. : Int J Pharm Compd. 2021 ; 25 (1) : 52-61 (PMID : 33503010)	202300072

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

(本邦の効能・効果、用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

表 XII-1 外国での発売状況

国名	米国 (改訂年月: 2020年9月)
会社名	Shionogi Inc.
販売名	FETROJA
剤形・規格	注射用 1g
承認年月日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の患者における、グラム陰性菌による腎盂腎炎を含む複雑尿路感染症治療: 2019年11月14日</li> <li>・18歳以上の患者における、グラム陰性菌による院内肺炎治療: 2020年9月25日 (適応追加)</li> </ul>
効能・効果	<p><u>効能又は効果</u></p> <p>腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染 (cUTI) :</p> <p>FETROJA®は18歳以上の患者における、感受性グラム陰性菌 (大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリス、緑膿菌、及びエンテロバクター・クロアカ複合体など) による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症 (cUTI) の治療を適応とする [「臨床試験」の項参照]。</p> <p>院内細菌性肺炎及び人工呼吸器関連細菌性肺炎 (HABP/VABP) :</p> <p>FETROJA は18歳以上の患者における、感受性グラム陰性菌 (アシネトバクター・バウマニ複合体、大腸菌、エンテロバクター・クロアカ複合体、肺炎桿菌、緑膿菌、及びセラチア・マルセスセンス) による院内細菌性肺炎及び人工呼吸器関連細菌性肺炎の治療を適応とする [「臨床試験」の項参照]。</p> <p>使用方法:</p> <p>薬剤耐性菌の発現を減少させ、FETROJA 及び他の抗菌薬の有効性を維持するために、FETROJA は、感受性菌が原因であることが確認されているか又は強く疑われる感染症の治療又は予防にのみ使用すること。培養及び感受性に関する情報がある場合は、抗菌薬治療の選択又は変更の際に検討する必要がある。このようなデータがない場合、当該地域における疫学的傾向及び感受性パターンが経験的治療選択に寄与する可能性がある。</p>
用法・用量	<p><u>用法及び用量</u></p> <p>推奨用量:</p> <p>FETROJA の推奨用量は 2g で、クレアチニン・クリアランス (CL<sub>Cr</sub>) が 60～119 mL/min の成人に 8 時間毎に 3 時間かけて静脈内 (IV) 投与する。</p> <p>間欠的血液透析 (HD) 又は持続的腎代替療法 (CRRT) を受けている患者を含め、CL<sub>Cr</sub> が 60 mL/min 未満の患者、並びに CL<sub>Cr</sub> が 120 mL/min 以上の患者については、FETROJA の用量調節が推奨される [「用法・用量」の項参照]。</p> <p>FETROJA の推奨投与期間は 7～14 日である。治療期間は患者の臨床状態に応じて決定する。</p> <p>CL<sub>Cr</sub> が 60 mL/min 未満の患者 (間欠的 HD 又は CRRT を受けている患者を含む) 及び CL<sub>Cr</sub> が 120 mL/min 以上の患者における用量調節:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CL<sub>Cr</sub> が 60 mL/min 未満の患者 (間欠的 HD を受けている患者を含む) における用量調節</li> </ul> <p>CL<sub>Cr</sub> が 60 mL/min 未満の患者では FETROJA の用量調節が推奨される (表 1)。</p>

用法・用量	<p>間欠的 HD を受けている患者については、HD の終了直後に FETROJA の投与を開始する。腎機能の変動がある患者では、CLcr のモニタリングを行い、適切に用量を調節すること。</p> <p>表 1 CLcr が 60 mL/min 未満の患者（間欠的 HD を受けている患者を含む）における FETROJA の推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチニン・クリアランス (CLcr) の推定値<sup>a</sup></th> <th>投与量</th> <th>頻度</th> <th>投与時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CLcr 30~59 mL/min</td> <td>1.5 g</td> <td>8 時間毎</td> <td>3 時間</td> </tr> <tr> <td>CLcr 15~29 mL/min</td> <td>1 g</td> <td>8 時間毎</td> <td>3 時間</td> </tr> <tr> <td>CLcr 15 mL/min 未満 (間欠的 HD の有無に関係なし)<sup>b</sup></td> <td>0.75 g</td> <td>12 時間毎</td> <td>3 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>HD=血液透析</p> <p><sup>a</sup> CLcr : Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニン・クリアランス</p> <p><sup>b</sup> セフィデロコルは HD により除去される。間欠的 HD を受けている患者には、透析後速やかに FETROJA を投与する。</p> <p>● CRRT を受けている患者における用量調節</p> <p>持続的静脈-静脈血液ろ過 (CVVH)、持続的静脈-静脈血液透析 (CVVHD) 及び持続的静脈-静脈血液ろ過透析 (CVVHDF) などの CRRT を受けている患者では、FETROJA の用量は CRRT における透析流入速度に基づく必要がある (表 2 参照)。ここに挙げた推奨事項は、CRRT を受けている患者に初回投与を実施することを意図したものである。残存腎機能及び患者の臨床状態に応じて投与レジメンを調節する必要がある [「特別な集団への投与」の項参照]。</p> <p>表 2 CRRT を受けている患者における FETROJA の推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>透析流入速度<sup>a</sup></th> <th>FETROJA の推奨用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 L/hr 以下</td> <td>1.5 g を 12 時間毎</td> </tr> <tr> <td>2.1~3 L/hr</td> <td>2 g を 12 時間毎</td> </tr> <tr> <td>3.1~4 L/hr</td> <td>1.5 g を 8 時間毎</td> </tr> <tr> <td>4.1 L/hr 以上</td> <td>2 g を 8 時間毎</td> </tr> </tbody> </table> <p>CRRT=持続的腎代替療法</p> <p><sup>a</sup> CVVH の限外ろ過液流量、CVVHD の透析流量、CVVHDF の限外ろ過液流量+透析流量</p> <p>● CLcr 120 mL/min 以上の患者における用量調節</p> <p>CLcr が 120 mL/min 以上の患者では、FETROJA 2 g を 6 時間毎に 3 時間かけて静脈内投与することが推奨される [「特別な集団への投与」の項参照]。</p>	クレアチニン・クリアランス (CLcr) の推定値 <sup>a</sup>	投与量	頻度	投与時間	CLcr 30~59 mL/min	1.5 g	8 時間毎	3 時間	CLcr 15~29 mL/min	1 g	8 時間毎	3 時間	CLcr 15 mL/min 未満 (間欠的 HD の有無に関係なし) <sup>b</sup>	0.75 g	12 時間毎	3 時間	透析流入速度 <sup>a</sup>	FETROJA の推奨用量	2 L/hr 以下	1.5 g を 12 時間毎	2.1~3 L/hr	2 g を 12 時間毎	3.1~4 L/hr	1.5 g を 8 時間毎	4.1 L/hr 以上	2 g を 8 時間毎
	クレアチニン・クリアランス (CLcr) の推定値 <sup>a</sup>	投与量	頻度	投与時間																							
	CLcr 30~59 mL/min	1.5 g	8 時間毎	3 時間																							
	CLcr 15~29 mL/min	1 g	8 時間毎	3 時間																							
	CLcr 15 mL/min 未満 (間欠的 HD の有無に関係なし) <sup>b</sup>	0.75 g	12 時間毎	3 時間																							
	透析流入速度 <sup>a</sup>	FETROJA の推奨用量																									
	2 L/hr 以下	1.5 g を 12 時間毎																									
	2.1~3 L/hr	2 g を 12 時間毎																									
	3.1~4 L/hr	1.5 g を 8 時間毎																									
	4.1 L/hr 以上	2 g を 8 時間毎																									

(2020 年 9 月付)

国名	EU 及び英国 (改訂年月: 2022 年 8 月)
会社名	Shionogi B.V.
販売名	Fetroja
剤形・規格	点滴静注用 1 g 粉末
承認年月日	2020 年 4 月 23 日
効能・効果	<p>効能・効果:</p> <p>Fetroja は、成人患者における、治療選択肢が限定される好気性グラム陰性菌による感染症治療を適応とする (「用法・用量」の項、「禁忌」の項及び「薬力学的特性」の項参照)。</p> <p>抗菌薬の適切な使用に関する公式ガイダンスを考慮すること。</p>

用法・用量

用法・用量：

治療選択肢が限定される患者の治療には、感染症の管理に適切な経験を持つ医師と相談してから使用することが望ましい。

● 用量

表 1 クレアチニン・クリアランス (CrCL) 90 mL/min 以上の患者に対する Fetcroja<sup>1</sup> の推奨用量<sup>2</sup>

腎機能	投与量	頻度	投与期間
腎機能正常 (CrCL 90 mL/min 以上～120 mL/min 未満)	2 g	8 時間毎	感染部位に応じた期間 <sup>3</sup>
過大腎クリアランス (CrCL 120 mL/min 以上)	2 g	6 時間毎	感染部位に応じた期間 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> 嫌気性病原菌及び／又はグラム陽性病原菌が感染過程に関与していることが判明又は疑われる場合は、これらの病原菌に有効な抗菌薬と併用する。

<sup>2</sup> Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。

<sup>3</sup> 例：腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症及び複雑性腹腔内感染症の治療に推奨される投与期間は 5～10 日間である。人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎の場合、推奨投与期間は 7～14 日間である。最長 21 日間の投与が必要となる場合がある。

● 特別な集団

腎機能障害：

表 2 CrCL が 90 mL/min 未満の患者に対する Fetcroja の推奨用量<sup>1</sup>

腎機能	投与量	頻度
軽度の腎機能障害 (CrCL 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満)	2 g	8 時間毎
中等度の腎機能障害 (CrCL 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満)	1.5 g	8 時間毎
重度の腎機能障害 (CrCL 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満)	1 g	8 時間毎
末期腎疾患 (CrCL 15 mL/min 未満)	0.75 g	12 時間毎
間欠的血液透析患者 <sup>2</sup>	0.75 g	12 時間毎

<sup>1</sup> Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。

<sup>2</sup> セフィデロコルは血液透析によって除去されるため、血液透析日には、血液透析終了後、できる限り早期にセフィデロコルを投与する。

肝機能障害：

肝機能障害患者に対する用量調節は不要である（「薬物動態学的特性」の項参照）。

高齢者：

用量調節は不要である（「薬物動態学的特性」の項参照）。

小児：

18 歳未満の小児における Fetcroja の安全性及び有効性は確立されていない。データはなし。

● 用法

静脈内投与である。

Fetcroja は 3 時間かけて点滴静注する。

投与前の本剤の溶解及び希釈に関する指示については、「処分及びその他の取り扱いにおける特別な注意事項」の項参照。

(2022 年 8 月付)



## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国、EU 及び英国の添付文書とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤への移行が報告されている。

#### 9.6 授乳婦

授乳中の女性には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年9月)	<p>妊婦への投与：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● リスクの要約</li> </ul> <p>妊婦への FETROJA の投与について、重大な先天性欠損、流産又は母体もしくは胎児の有害転帰の薬物関連リスクを評価するための利用可能なデータはない。</p> <p>妊婦にセファロスポリンを投与した数十年にわたる公表済みの前向きコホート研究、症例集積研究及び症例報告から得られたデータでは、重大な先天性欠損、流産又は母体もしくは胎児の有害転帰について、薬剤に関連したリスクは確認されていない（データ参照）。</p> <p>ラット及びマウスの器官形成期にセフィデロコルを投与した発生毒性試験において、最大推奨日用量を投与された患者における平均曝露量の 0.9 倍（ラット）又は 1.3 倍（マウス）の曝露量において、薬剤誘発性胎児奇形を含む胚・胎児毒性は認められなかった。</p> <p>適応集団における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。あらゆる妊娠には、先天性欠損、流産又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4% 及び 15～20% である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● データ</li> </ul> <p>ヒトに関するデータ：</p> <p>利用可能な研究ではリスクがないことを明確に立証することはできないが、数十年にわたる前向きコホート研究、症例集積研究、症例報告から発表されたデータでは、妊娠中のセファロスポリンの使用と、重大な先天性欠損、流産、その他の母体又は胎児の有害な転帰との関連性は特定されていない。利用可能な研究には、被験者数が少ない、後ろ向きデータ収集、一貫性のない対照群など、方法論的限界がある。</p> <p>動物に関するデータ：</p> <p>ラットの器官形成期(妊娠 6～17 日)における静脈内投与では 1000 mg/kg/日まで、マウスの器官形成期（妊娠 6～15 日）における皮下投与では 2000 mg/kg/日まで、発生毒性は認められなかった。投与に関連した奇形及び胎児生存率の低下は認められなかった。これらの用量における平均血漿中曝露量 (AUC) は、セフィデロコル 2g を 8 時間毎に静脈内投与した患者における 1 日平均血漿中曝露量の約 0.9 倍（ラット）及び 1.3 倍（マウス）であった。</p> <p>出生前及び出生後の発生試験において、ラットに妊娠 6 日目から離乳までセ</p>

<p>米国の添付文書 (2020年9月)</p>	<p>フィデロコルを最大 1000 mg/kg/日の用量で静脈内投与した。分娩、母体機能、出生前及び出生後の発生並びに出生児の生存率に対する毒性変化は認められなかった。</p> <p>妊娠ラットにおいて、セフィデロコル由来の放射能は胎盤を通過することが示されたが、胎児で検出された割合は少なかった (0.5%未満)。</p> <p>授乳婦への投与：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● リスクの要約</li> </ul> <p>セフィデロコルがヒト乳汁中に排泄されるか否かは不明であるが、セフィデロコルを静脈内投与した授乳ラットの乳汁中には、セフィデロコル由来の放射能が検出された。薬剤が動物の乳汁中に移行する場合、薬剤がヒトの乳汁中に移行する可能性がある。FETROJA が乳児又は母乳産生に及ぼす影響に関する情報は得られていない。</p> <p>授乳の発達及び健康上の有益性については、FETROJA に対する母親の臨床的必要性に加え、FETROJA 又は母親の基礎疾患による授乳児に対する有害作用の可能性を考慮すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● データ</li> </ul> <p>授乳ラットに静脈内投与したところ、乳汁中にセフィデロコル由来の放射能が検出された。ラット乳汁中の最高濃度は最高血漿中濃度の約 6%であった。</p>
------------------------------	--

(2020年9月付)

出典	記載内容
<p>EU 及び英国の 添付文書 (2022年8月)</p>	<p>受胎能、妊娠及び授乳：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 妊娠</li> </ul> <p>妊婦におけるセフィデロコルナトリウムの使用に関するデータはないか、限られている (妊娠転帰 300 件未満)。動物試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害作用は示されていない (「前臨床安全性データ」の項参照)。予防措置として、妊娠中は Fetcroja の使用を避けることが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 授乳</li> </ul> <p>Fetcroja/代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。乳児に対する授乳の有益性と女性に対する治療の有益性を考慮して、授乳を中止するか Fetcroja 療法を中止する/控えるかを決定しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 受胎能</li> </ul> <p>ヒトの受胎能に対するセフィデロコルの影響は検討されていない。非臨床データでは臨床における曝露量より低い曝露量で実施した試験において、雄又は雌の受胎能に対する Fetcroja の影響は認められていない (「前臨床安全性データ」の項参照)。</p>

(2022年8月付)

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国、EU 及び英国の添付文書とは異なる。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年9月)	小児への投与： 18歳未満の小児患者における FETROJA の安全性及び有効性は確立されていない。

(2020年9月付)

出典	記載内容
EU 及び英国の 添付文書 (2022年8月)	小児： 18歳未満の小児における Fetcroja の安全性及び有効性は確立されていない。 データはなし。

(2022年8月付)

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

他剤との配合変化

[参 考]

- ・本剤の配合変化に関して、米国において検討した論文が公開されている [49]。
- ・配合対象薬剤は米国で入手されたため、国内で販売されていない薬剤が含まれる。また、国内で使用されている製品とは剤形や添加物等が異なる薬剤が含まれている可能性がある。なお、配合対象薬剤の多くは液剤である。

#### 1) 配合方法

本剤と配合対象薬剤を 1:1 で混合し、混合直後 (T0)、1 時間後 (T1)、4 時間後 (T4) に目視検査、濁度及び T4 での不溶性微粒子検査を実施した。本試験の規定濃度となるよう、配合対象薬剤は必要に応じて希釈した。本剤は臨床使用時と同一の 2% の濃度となるよう 0.9% 生理食塩液 USP (NS) 若しくは 5% ブドウ糖注射液 USP (D5W) で希釈した。希釈した本剤 2% 5 mL と、同様の希釈液で希釈した配合対象薬剤 5 mL を混合<sup>注</sup>して検討した。

注：2 つのサンプル間の混合順序を逆にして二重に調製〔調製物 A (Prep A) 及び B (Prep B)〕した。  
対照 (コントロール) は配合対象薬剤自身 (10 mL) とした。

#### 2) 保存条件

通常の実験室照明及び周囲温度 (23°C ± 2°C)

#### 3) 試験項目

本配合変化試験は米国で実施されたため、以下の米国の基準に従った。

##### 【外観】

「混合物の視覚的不適合性」は、色の変化、溶液の透明度、実質的な曇り、ガス形成、又は相分離を含む、対照からの目に見える変化として定義した。

##### 【チンダル】

「明らかな視覚的不適合性のない組み合わせ」を、高強度単方向光源を使用してチンダル散乱変化について調べた。目視検査は、T0、続いて T1 及び T4 に各チューブの底に焦点を合わせた光源で実行した。

##### 【濁度】

「視覚的に適合する混合物」を、濁度計を使用して更に評価し、0.1~4000 比濁法濁度単位 (NTU) の範囲で溶液の濁度を測定した。濁度を T0 で測定し、周囲温度で混合した後、T1 及び T4 で測定した。T0 での基準値からの平均濁度値の 0.5 NTU<sup>※1</sup>を超える増加は、潜在的な不適合性を示す可能性のある重大な変化とみなした。

※1 : 0.5 NTU 未満を No significant change とする。

【粒子状物質】

「視覚的評価により明らかに適合する混合物」は、液体粒子計数システムを使用して、T4での粒子状物質含有量について測定し、粒子サイズ  $\geq 2 \mu\text{m}$ 、 $\geq 10 \mu\text{m}$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 、及び $\geq 50 \mu\text{m}$ の粒子数/mLで報告した。粒子状物質の結果は、USP Chapter <788>粒子状物質の Test 1.A (又は Test A) 「100 mL以上の注入又は注射用大容量溶液」※2として評価され、Within limitsを基準内と表記した。

※2：USP Chapter <788>粒子状物質の Test 1.A (又は Test A) 「100 mL以上の注入又は注射用大容量溶液」

$\geq 10 \mu\text{m}$ の粒子	$\geq 25 \mu\text{m}$ の粒子
25 個/mL 以下	3 個/mL 以下

4) 試験結果

表 XIII-1 配合変化試験結果 (1)

配合薬剤	希釈液※	評価項目			
		外観	チンダル	濁度	粒子状物質
グルコン酸カルシウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ベシル酸シタラクリウム <sup>注</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
デクスメドミジン塩酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ドブタミン塩酸塩	NS	白濁・白色粒子あり (T0)	白濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	白濁・白色粒子あり (T0)	白濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
フェンタニルクエン酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
フロセミド	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ヒドロモルフォン塩酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
インスリン ヒト (遺伝子組換え)	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内

※：特に指定がない限り、配合薬剤は米国の添付文書に従って溶解し NS 又は D5W で試験濃度に希釈、被験薬の希釈剤と同じ最終希釈剤で本剤 2% 5 mL と混合した。

注：国内未承認

NT：not tested

表 XIII-1 配合変化試験結果 (2)

配合薬剤	希釈液*	評価項目			
		外観	チンダル	濁度	粒子状物質
含糖酸化鉄	NS	暗赤色不澄明 (T0, T1, T4)	暗赤色不澄明 (T0, T1, T4)	増加～3 - 36 NTU (T4)	NT
	D5W	帯赤褐色不澄明 (T0, T1, T4)	帯赤褐色不澄明 (T0, T1, T4)	増加～1 - 13 NTU (T0, T1)	NT
ロラゼパム	NS	無色澄明	淡いかすみ・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	無色澄明	淡いかすみ (T0)～かすみ・白色粒子あり (T4)	増加～1 - 3 NTU (T0, T1, T4)	高粒子数 (≥2 μm)
硫酸マグネシウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
メチルプレドニゾン酢酸エステル	NS	かすみ (T0)	かすみ～白濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	微かなかすみ～かすみ (T0)	微かなかすみ～かすみ・白色粒子あり (T0)	NT	NT
塩酸ミダゾラム <sup>注1</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
モルヒネ硫酸塩 <sup>注2</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	Prep B : 高粒子数 (≥25, 50 μm)
ナロキソン塩酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
酒石酸水素ノルエピネフリン <sup>注3</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
オンダンセトロン <sup>注4</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
パントプラゾールナトリウム <sup>注5</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
フェニレフリン塩酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	Prep A : 高粒子数 (≥2, 10, 25, 50 μm)
塩化カリウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
リン酸カリウム <sup>注5</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内

※：特に指定がない限り、配合薬剤は米国の添付文書に従って溶解し NS 又は D5W で試験濃度に希釈、被験薬の希釈剤と同じ最終希釈剤で本剤 2% 5 mL と混合した。

注 1：国内では、ミダゾラムとして承認

注 2：国内では、モルヒネ硫酸塩として承認

注 3：国内では、ノルアドレナリンとして承認

注 4：国内では、オンダンセトロン塩酸塩水和物として承認

注 5：国内未承認

NT : not tested

表 XIII-1 配合変化試験結果 (3)

配合薬剤	希釈液*	評価項目			
		外観	チンダル	濁度	粒子状物質
プロポフォール	NS	白色不透明 (T0)	白色不透明 (T0)	NT	NT
	D5W	白色不透明 (T0)	白色不透明 (T0)	NT	NT
ロクロニウム臭化物	NS	薄黄色混濁・白色粒子あり (T0)	微黄色・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	白濁粒子あり (T0)	白濁・白色沈殿物あり (T0)	NT	NT
炭酸水素ナトリウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	Prep A : 高粒子数 (≥25 μm)
リン酸ナトリウム注	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
塩化サクシニルコリン	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
バソプレシン	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
アルブミン	NS	微黄色澄明 (T0, T1, T4)	微黄色、かすみ (T0, T1, T4)	増加~8 NTU (T0, T1, T4)	Prep B : 高粒子数 (≥10, 25 μm)
	D5W	黄色澄明 (T0, T1, T4)	黄色、かすみ (T0, T1, T4)	増加~6 NTU (T0, T1, T4)	基準内
アミノフィリン	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	高粒子数 (≥2, 10 μm)
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
アミオダロン塩酸塩	NS	泡状、かすみ (T0)	泡状、白濁粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	泡状、かすみ・白色粒子あり (T0)	泡状、かすみ・白色粒子あり (T0)	NT	NT
ジゴキシン	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ファモチジン	NS	微白濁 (T0)	白濁粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	微白濁 (T0)	微白濁~白濁 (T0)	NT	NT
ヘパリンナトリウム	NS	無色澄明	微かなかすみ (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ラベタロール塩酸塩	NS	白濁 (T0)	白濁・白色大粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	白濁・白色粒子あり (T0)	白濁・白色大粒子あり (T0)	NT	NT
リドカイン塩酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
マンニトール	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内

※：特に指定がない限り、配合薬剤は米国の添付文書に従って溶解し NS 又は D5W で試験濃度に希釈、被験薬の希釈剤と同じ最終希釈剤で本剤 2% 5 mL と混合した。

注：国内未承認

NT : not tested

表 XIII-1 配合変化試験結果 (4)

配合薬剤	希釈液*	評価項目			
		外観	チンダル	濁度	粒子状物質
メトクロプラミド塩酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
乳酸ミルリノン <sup>注1</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ミコフェノール酸モフェチル	NS	泡状・白濁粒子あり (T0)	泡状、白濁・微細な白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	泡状・白濁粒子あり (T0)	泡状、白濁・微細な白色粒子あり (T0)	NT	NT
ニカルジピン塩酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ニトログリセリン	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ニトロプルシドナトリウム <sup>注2</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
アシクロビルナトリウム <sup>注3</sup>	NS	無色・白色大粒子あり (T0)	無色・白色大粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	無色・白色大粒子あり (T0)	無色・白色大粒子あり (T0)	NT	NT
アミカシン硫酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	Prep B : 高粒子数 (≥2, 10 μm)
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
アムホテリシン B	NS	黄色、泡状・白色粒子あり (T0)	黄色、泡状・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	かすみを呈する黄色、泡状 (T0)	かすみを呈する黄色、泡状・白色粒子あり (T0)	NT	NT
アジスロマイシン水和物	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
アズトレオナム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
カスポファンギン酢酸塩	NS	白濁 (T0)	ごく薄い黄色混濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	白濁・白色粒子あり (T0)	ごく薄い黄色混濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
セファゾリンナトリウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内

※：特に指定がない限り、配合薬剤は米国の添付文書に従って溶解し NS 又は D5W で試験濃度に希釈、被験薬の希釈剤と同じ最終希釈剤で本剤 2% 5 mL と混合した。

注 1：国内では、ミルリノンとして承認

注 2：国内では、ニトロプルシドナトリウム水和物として承認

注 3：国内では、アシクロビルとして承認

NT : not tested



表 XIII-1 配合変化試験結果 (5)

配合薬剤	希釈液*	評価項目			
		外観	チンダル	濁度	粒子状物質
セフェピム塩酸塩 <sup>注1</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	ごく微黄色澄明 (T0, T1, T4)	ごく微黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
セフトロリンフォサミル <sup>注2</sup>	NS	黄色澄明 (T0, T1, T4)	黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	黄色澄明 (T0, T1, T4)	黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
セフトラジジム・アピバクタムナトリウム <sup>注3</sup>	NS	ごく微黄色澄明 (T0, T1, T4)	ごく微黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	ごく微黄色澄明 (T0, T1, T4)	ごく微黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
セフトロザン硫酸塩・タゾバクタムナトリウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
シプロフロキサシン	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明～微かなかすみ (T4)	増加>0.5 NTU (T4)	NT
クリンダマイシンリン酸エステル	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ダブトマイシン	NS	黄色澄明 (T0, T1, T4)	微黄色、かすみ (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	黄色澄明 (T0, T1, T4)	黄色、澄明 (T0)～微かなかすみ (T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
エルタペネムナトリウム <sup>注2</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ゲンタマイシン硫酸塩	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
イミペネム・シラスタチンナトリウム <sup>注4</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
レボフロキサシン <sup>注5</sup>	NS	微黄色澄明 (T0, T1, T4)	微黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	微黄色澄明 (T0, T1, T4)	微黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
リネゾリド	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内

※：特に指定がない限り、配合薬剤は米国の添付文書に従って溶解し NS 又は D5W で試験濃度に希釈、被験薬の希釈剤と同じ最終希釈剤で本剤 2% 5 mL と混合した。

注 1：国内では、セフェピム塩酸塩水和物として承認

注 2：国内未承認

注 3：国内では、セフトラジジム水和物の単剤として承認

注 4：国内では、イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムとして承認

注 5：国内では、レボフロキサシン水和物として承認

NT：not tested

表 XIII-1 配合変化試験結果 (6)

配合薬剤	希釈液※	評価項目			
		外観	チンダル	濁度	粒子状物質
メロペネム <sup>注1</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
メロペネム・バボルバクタム <sup>注2</sup>	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ミカファンギンナトリウム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
エビネフリン	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
テジゾリドリン酸エステル	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
チゲサイクリン	NS	黄色澄明 (T0, T1, T4)	黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	黄色澄明 (T0, T1, T4)	黄色澄明 (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
硫酸トブラマイシン <sup>注3</sup>	NS	無色澄明	無色・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	無色澄明	無色・白色粒子あり (T0)	NT	NT
バンコマイシン塩酸塩	NS	無色澄明	白濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	白濁・白色粒子あり (T0)	白濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
ポリコナゾール	NS	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
ボサコナゾール	NS	白濁 (T0)	白濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
	D5W	白濁・白色粒子あり (T0)	白濁・白色粒子あり (T0)	NT	NT
アニデュラファンギン <sup>注4</sup>	NS	無色澄明	無色・僅微な青いかすみあり (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色・僅微な青いかすみあり (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内

※：特に指定がない限り、配合薬剤は米国の添付文書に従って溶解し NS 又は D5W で試験濃度に希釈、被験薬の希釈剤と同じ最終希釈剤で本剤 2% 5 mL と混合した。

注 1：国内では、メロペネム水和物として承認

注 2：国内では、メロペネム水和物の単剤として承認

注 3：国内では、トブラマイシンとして承認

注 4：国内未承認

NT：not tested

表 XIII-1 配合変化試験結果 (7)

配合薬剤	希釈液 <sup>※1</sup>	評価項目			
		外観	チンダル	濁度	粒子状物質
ジルチアゼム塩酸塩	NS	無色澄明	無色・非常に僅微な不透明度あり (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色・非常に僅微な不透明度あり (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
ジフェンヒドラミン塩酸塩	NS	白濁・白色沈殿物あり (T0)	白濁・白色粒子あり (T0, T1) ~ 薄黄色・白色沈殿物あり (T4)	NT	NT
	D5W	白濁・白色沈殿物あり (T0)	白濁・白色粒子あり (T0, T1) ~ 薄黄色・白色沈殿物あり (T4)	NT	NT
フルコナゾール (NS) <sup>※2</sup>	NS	無色澄明	無色・非常に僅微な不透明度あり (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
メトロナゾール	NS	無色澄明	無色・非常に僅微な不透明度あり (T0, T1, T4)	顕著な変化は認められなかった	基準内
	D5W	無色澄明	無色澄明	顕著な変化は認められなかった	基準内
フェニトインナトリウム	NS	白濁・白色粒子あり (T0)、ごく淡い黄色・白色沈殿物あり (T1)、黄色混濁・白色沈殿物あり (T4)	白濁・白色粒子あり (T0, T1)、黄色・白色沈殿物あり (T4)	NT	NT
	D5W	白濁・白色粒子あり (T0, T1)、帯黄色・白色沈殿物あり (T4)	白濁・白色粒子あり (T0, T1)、淡黄色・白色沈殿物あり (T4)	NT	NT

※1：特に指定がない限り、配合薬剤は米国の添付文書に従って溶解し NS 又は D5W で試験濃度に希釈、被験薬の希釈剤と同じ最終希釈剤で本剤 2% 5 mL と混合した。

※2：フルコナゾールを NS で試験濃度に希釈し NS 及び D5W 混合液を調製した。

NT : not tested

® : 登録商標

