

2023年度 薬物治療塾 D コース後期 第4・5回目勉強会要旨

開催日時:2024年9月1日(日)、9月29日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:フェトロージャ®点滴静注 1g (セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2024年6月改訂(第3版))、審査報告書(令和5年11月15日,別紙 審査報告(1)令和5年10月10日)、申請資料概要

論文名:Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority

Lancet Infect Dis 2021;21: 213-25

検討理由:

- 臨床的立ち位置、適正使用にあたり、注意すべき事項等を学びたい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): セフィデロコルトシル酸硫酸塩水和物

製品名(医薬品名): フェトロージャ®点滴静注用 1g

参照資料: ①IF(2024年6月改訂(第3版)) ②審査報告書(令和5年11月15日,別紙 審査報告(1)令和5年10月10日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健康人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源																																																																	
F	1.0	静注用製剤																																																																	
Ae(%)	61.4	<p>③ 2.7.6 個々の試験のまとめ</p> <p>2.7.6.1 単回及び反復漸増用量試験 (R2111 試験) p20~</p> <p>表 2.7.6.1-6 セフィデロコル 100~2000 mg 単回点滴静注後の薬物動態パラメータの要約</p> <table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">PK parameter</th><th colspan="5">Dose (mg)</th></tr><tr><th>100 (N=6)</th><th>250 (N=6)</th><th>500 (N=6)</th><th>1000 (N=6)</th><th>2000 (N=6)</th></tr></thead><tbody><tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>7.76 (7.8)</td><td>18.9 (4.9)</td><td>46.6 (10.7)</td><td>76.4 (4.6)</td><td>156 (7.9)</td></tr><tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.0 (1.0, 1.0)</td><td>1.0 (1.0, 1.0)</td><td>1.0 (1.0, 1.0)</td><td>1.0 (1.0, 1.0)</td><td>1.0 (1.0, 1.0)</td></tr><tr><td>AUC_{0-∞} (µg·hr/mL)</td><td>17.03 (8.5)</td><td>41.41 (6.3)</td><td>108.0 (22.5)</td><td>167.3 (6.9)</td><td>388.9 (9.0)</td></tr><tr><td>AUC₀₋₂₄ (µg·hr/mL)</td><td>17.49 (8.5)</td><td>41.94 (6.3)</td><td>108.6 (22.7)</td><td>168.1 (7.0)</td><td>389.7 (9.0)</td></tr><tr><td>t_{1/2α} (hr)</td><td>2.00 (4.4)</td><td>1.98 (5.5)</td><td>2.12 (15.5)</td><td>2.26 (5.8)</td><td>2.74 (10.2)</td></tr><tr><td>CL (L/hr)</td><td>5.72 (8.5)</td><td>5.96 (6.3)</td><td>4.60 (22.7)</td><td>5.95 (7.0)</td><td>5.13 (9.0)</td></tr><tr><td>MRT (hr)</td><td>2.23 (3.9)</td><td>2.18 (6.2)</td><td>2.34 (15.2)</td><td>2.24 (4.4)</td><td>2.51 (4.7)</td></tr><tr><td>Feu₀₋₂₄ (%)</td><td>68.4 (3.2)</td><td>64.0 (5.4)</td><td>65.8 (16.2)</td><td>68.3 (6.0)</td><td>61.5 (10.6)</td></tr><tr><td>CL_R (L/hr)</td><td>3.91 (8.8)</td><td>3.81 (10.7)</td><td>3.03 (38.3)</td><td>4.06 (11.2)</td><td>3.16 (16.8)</td></tr></tbody></table> <p>Geometric mean (CV% Geometric Mean) is shown except for T_{max} where median and range (minimum, maximum) are shown.</p> <p>[出典: R2111 試験 CSR Table 11.4.1-1]</p> <p>Ae%=(CL_R/CL) × 100=(3.16/5.13) × 100=61.4</p> <p>① p73 (マスバランス試験:R2114 試験)</p> <p>健康成人男性 6 例に [14C]-セフィデロコル 1g を 1 時間かけて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。</p> <p>→R2111 試験の結果と齟齬が認められる。算出された Ae%(Dose100~2000 mgの範囲で 61.4%~68.4%)から特徴付けへの影響が懸念される為、マスバランス試験</p>	PK parameter	Dose (mg)					100 (N=6)	250 (N=6)	500 (N=6)	1000 (N=6)	2000 (N=6)	C _{max} (µg/mL)	7.76 (7.8)	18.9 (4.9)	46.6 (10.7)	76.4 (4.6)	156 (7.9)	T _{max} (hr)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	17.03 (8.5)	41.41 (6.3)	108.0 (22.5)	167.3 (6.9)	388.9 (9.0)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	17.49 (8.5)	41.94 (6.3)	108.6 (22.7)	168.1 (7.0)	389.7 (9.0)	t _{1/2α} (hr)	2.00 (4.4)	1.98 (5.5)	2.12 (15.5)	2.26 (5.8)	2.74 (10.2)	CL (L/hr)	5.72 (8.5)	5.96 (6.3)	4.60 (22.7)	5.95 (7.0)	5.13 (9.0)	MRT (hr)	2.23 (3.9)	2.18 (6.2)	2.34 (15.2)	2.24 (4.4)	2.51 (4.7)	Feu ₀₋₂₄ (%)	68.4 (3.2)	64.0 (5.4)	65.8 (16.2)	68.3 (6.0)	61.5 (10.6)	CL _R (L/hr)	3.91 (8.8)	3.81 (10.7)	3.03 (38.3)	4.06 (11.2)	3.16 (16.8)
PK parameter	Dose (mg)																																																																		
	100 (N=6)	250 (N=6)	500 (N=6)	1000 (N=6)	2000 (N=6)																																																														
C _{max} (µg/mL)	7.76 (7.8)	18.9 (4.9)	46.6 (10.7)	76.4 (4.6)	156 (7.9)																																																														
T _{max} (hr)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)																																																														
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	17.03 (8.5)	41.41 (6.3)	108.0 (22.5)	167.3 (6.9)	388.9 (9.0)																																																														
AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	17.49 (8.5)	41.94 (6.3)	108.6 (22.7)	168.1 (7.0)	389.7 (9.0)																																																														
t _{1/2α} (hr)	2.00 (4.4)	1.98 (5.5)	2.12 (15.5)	2.26 (5.8)	2.74 (10.2)																																																														
CL (L/hr)	5.72 (8.5)	5.96 (6.3)	4.60 (22.7)	5.95 (7.0)	5.13 (9.0)																																																														
MRT (hr)	2.23 (3.9)	2.18 (6.2)	2.34 (15.2)	2.24 (4.4)	2.51 (4.7)																																																														
Feu ₀₋₂₄ (%)	68.4 (3.2)	64.0 (5.4)	65.8 (16.2)	68.3 (6.0)	61.5 (10.6)																																																														
CL _R (L/hr)	3.91 (8.8)	3.81 (10.7)	3.03 (38.3)	4.06 (11.2)	3.16 (16.8)																																																														

		(R2114 試験)結果は不採用。
CLtot(mL/min)	85.5	③ 2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.1 単回及び反復漸増用量試験 (R2111 試験) p20~ 表 2.7.6.1-6 dose2000mg CL=5.13L/h=85.5ml/min
Vss(L)	12.88	③ 2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.1 単回及び反復漸増用量試験 (R2111 試験) p20~ 表 2.7.6.1-6 dose2000mg より MRT=2.51h Vdss=CL × MRT=5.13 × 2.51=12.88
fuP	0.4-0.6	①p.72 (6) 血漿蛋白結合率 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%であつた 100-(40.8~60.4)=59.2~39.6%
B/P	0.518	①p.71 5.分布 4) 血球移行性 [Thiazole-14C]-セフィデロコルの血球移行率は、ヒトで 1.3~5.8%。 →中間値 3.55%。 B/P=(1-Ht)/(1-血球移行率)=(1-0.5)/(1-0.0355)≒0.518

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtotとCLRの測定値があつた場合、FとAe/Fの測定値があつた場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	61.4%	30%-70%	腎・肝混合型 (腎排泄型に近い)
Vd'	12.88/0.518≒24.86	20-50L	中間型
EeR'	(85.5*0.386)/0.518/1600≒0.04	<0.3	消失能依存型
ER'	(85.5*0.614)/0.518/1200≒0.084	<0.3	消失能依存型
fuP	0.4-0.6	>0.2	Binding Insensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

Binding Insensitiveにつき、fuP の変動の寄与はわずかである。

パラメータ	総・非結合形濃度
	決定因子
Vd・Vdf	Vd
CLtot・CLtotf	CLinteR+CLintR
AUCiv・AUCf(iv)	D/(CLinteR +CLintR)
CBssave(iv)・CBssavef(iv)	D/τ/(CLinteR+CLintR)

t1/2	(0.693・Vd)/ (CLinteR+CLintR)
------	------------------------------

#臓器機能障害時

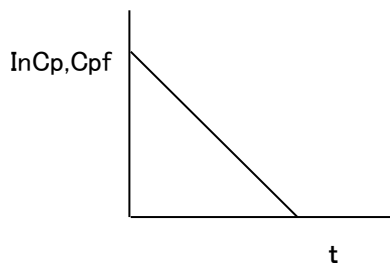
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総・非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	CLintX ↓
Vd・Vdf	↔
CLtot・CLtotf	↓
AUCiv・AUCf(iv)	↑
CBssave(iv)・CBssavef(iv)	↑
t1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①CLintX の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 8\text{h}$ ($C_{cr} \geq 15\text{ml/min}$: 添付文書より)

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

$t_{1/2} = 2.72\text{hr}$ $n = 2.94$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] = 1.15$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

①p.63 VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度
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

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_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
単回投与					
2	1*	6*1	156 (7.9)	389.7 (9.0)	2.74 (10.2)
2	3	43*2	89.7 (20.5)	386.1 (17.2)	2.41 (14.0)
反復投与 (10日目)					
2	1*	8*3	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

$t_{1/2}$: 消失半減期

C_{max} (反復投与 10 日目) / C_{max} (単回投与) = 153/156 ≒ 0.98

➤ 蓄積率は、実データとほぼ同じ

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 = (4~5) × $t_{1/2}$ = 4 × 2.72 ~ 5 × 2.72 = 10.88 ~ 13.6 時間

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

②p31 6.2.1 健康成人における検討 6.2.1.1 国内第 I 相試験

C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加が認められ、反復投与時には投与 1 日以内に定常状態に達することが示唆された。

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

投与量 (g)	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Feu _{0-24h} (%)
0.1	6 ^{a)}	7.76 (7.8)	17.49 (8.5)	2.00 (4.4)	5.72 (8.5)	68.4 (3.2)
0.25	6 ^{a)}	18.9 (4.9)	41.94 (6.3)	1.98 (5.5)	5.96 (6.3)	64.0 (5.4)
0.5	6 ^{a)}	46.6 (10.7)	108.6 (22.7)	2.12 (15.5)	4.60 (22.7)	65.8 (16.2)
1	6 ^{a)}	76.4 (4.6)	168.1 (7.0)	2.26 (5.8)	5.95 (7.0)	68.3 (6.0)
2	6 ^{a)}	156 (7.9)	389.7 (9.0)	2.74 (10.2)	5.13 (9.0)	61.5 (10.6)

a) 6 例全例が日本人

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

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

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

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

➤ 定常状態到達時間は、実データとほぼ同じ、投与 1 日以内に定常状態に達している

<肝機能低下患者での薬物動態>

● IF P.79 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3)肝機能障害患者 設定されていない

● 申請資料概要 9.臨床概要 2 P.67 2.7.2.3.5.5 肝機能障害

[14C]-セフィデロコル 1 g (約 100 µCi) を 1 時間単回点滴静注したとき、総放射能は主に尿中に排泄され (98.59%)、糞中への排泄はわずか (2.79%) であった (R2114 試験)。代謝物検索の結果から、セフィデロコルの未変化体が、総放射能の血漿中 AUC の約 92.3%を占め、尿中では投与量の約 90%を占めることが示された。

また、血漿中又は尿中で 10%を超える代謝物は認められなかった。単回及び反復投与試験 (R2111 試験) 及び腎機能障害患者 PK 試験 (R2113 試験)からも、セフィデロコルが主に腎排泄により消失することが示された。単回及び反復投与試験 (R2111 試験) では、血漿中又は尿中において主要な代謝物は認められなかったが、セフィデロコル未変化体の尿中排泄率 (投与量の 60%~70%) はマスバランス試験の推定値よりも低値であった。また、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験 (2.6.4.5.1.1 項参照、非臨床概要(2)薬物動態 P.25) において、セフィデロコルは肝代謝酵素により代謝されないことが示唆された。

以上から、セフィデロコルの CL は、肝機能障害により影響を受けないことが予測される。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

設定なし

<考察>

マスバランス試験の結果から、セフィデロコルは肝機能の影響を受けないと予測され、肝機能低下時の薬物動態試験は行われていない。単回及び反復投与試験 (R2111 試験)とマスバランス試験の結果に齟齬が認められており、原因については明らかにされていない。市販後の肝機能低下患者に使用した際の情報に注意すべきか？

<腎機能低下患者における薬物動態>

③ 9.臨床概要 2 2.7.2.2.3.1 腎機能障害試験(R2113 試験) P.40

外国人腎機能障害患者及び腎機能正常被験者を対象に、セフィデロコルの薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。腎機能は、スクリーニング時点で、腎機能正常被験者は CrCL に基づき (≥ 90 mL/min), 腎機能障害患者は推算糸球体濾過速度 [eGFR, modification of diet in renal disease (MDRD) 式]に基づき分類した(軽度: $60 \sim < 90$ mL/min/1.73 m², 中等度: $30 \sim < 60$ mL/min/1.73 m², 高度: < 30 mL/min/1.73 m²).

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

パラメータ	腎機能群					
	正常	軽度	中程度	高度	末期腎不全 (透析後投与)	末期腎不全 (透析前投与)
例数	8	8	7	6	8	8
C _{max} (µg/mL)	81.0 (27.4)	73.4 (21.3)	78.0 (31.1)	80.1 (19.8)	93.0 (27.8)	75.4 (31.1)
T _{max} (hr) ^a	1.00 (1.00, 1.03)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.07)	1.00 (1.00, 1.02)	1.00 (1.00, 1.53)
AUC _{0-last} (µg·hr/mL)	212.0 (26.7)	217.8 (22.2)	311.0 (38.6)	540.3 (23.6)	872.5 (23.9)	314.9 (20.3)
AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	213.4 (26.5)	218.7 (22.2)	312.3 (38.4)	543.2 (23.6)	880.7 (24.2)	318.1 (20.3)
t _{1/2} (hr)	2.82 (16.5)	2.98 (8.4)	4.13 (12.6)	6.91 (30.6)	9.60 (33.4)	9.45 (32.8)
CL (L/hr)	4.69 (26.5)	4.57 (22.2)	3.20 (38.4)	1.84 (23.6)	1.14 (24.2)	3.14 (20.3)
V _{ss} (L)	13.5 (30.2)	14.8 (17.7)	15.4 (28.7)	16.4 (23.4)	14.2 (22.5)	26.6 (33.5)
Feu ₀₋₇₂ (%)	68.6 (17.3)	68.3 (14.0)	55.5 (19.6)	26.0 (43.6)	0.988 (143534.8)	0.513 (2245033.7)
CL _R (L/hr)	3.24 (28.0)	3.14 (30.3)	1.78 (41.9)	0.409 (76.5)	0.0122 (175476.0)	0.0125 (24562503.9)
CL _{HD} (L/hr)	-	-	-	-	-	7.47 (9.8)
f ₀ (1 hr)	0.420 (12.7)	0.372 (43.5)	0.353 (38.9)	0.360 (31.4)	0.424 (26.6)	0.466 (19.8)
f ₀ (8 hr)	0.437 (9.8)	0.419 (19.1)	0.448 (18.5)	0.436 (10.1)	0.367 (27.0)	0.422 (21.5)

幾何平均値 (%幾何変動係数).

a 中央値 (最小値, 最大値).

CL_{HD} = 血液透析時の全身クリアランス; CL_R = 腎クリアランス; Feu₀₋₇₂ = 投与 72 時間後までの尿中排泄率; f₀ = 血漿中タンパク非結合型分率

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

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F	Vd	14.8/13.5 =1.09	15.4/13.5 =1.14	16.4/13.5 =1.21	↔
CL _{tot} or CL _{tot} /F	CL _{inteR} , CL _{intR}	4.57/4.69 =0.97	3.2/4.69 =0.68	1.84/4.69 =0.39	↓
CLR or CLR/F	CL _{intR}	3.14/3.24 =0.969	1.78/3.24 =0.549	0.409/3.24 =0.126	↓
AUC	D/(CL _{inteR} +CL _{intR})	218.7/213.4 =1.02	312.3/213.4 =1.46	543.2/213.4 =2.55	↑
t _{1/2}	(0.693·Vd)/(CL _{inteR} +CL _{intR})	2.98/2.82 =1.06	4.13/2.82 =1.46	6.91/2.82 =2.45	↑
f _{uB}		0.419/0.437 =0.96	0.448/0.437 =1.02	0.436/0.437 =0.99	↔

<腎機能に応じた腎外クリアランスの変化の予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下	中等度低下	重度低下	
① (CL _{eR} +CL _R)/予測正常 CL _{tot} CL _R : 各腎機能での実データ 予測正常 CL _{tot} : 正常 CL _R /Ae	(CL _{eR} +3.14)/4.69	(CL _{eR} +1.78)/4.69	(CL _{eR} +0.409)/4.69	—

②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	218.7/213.4 =1.02	312.3/213.4 =1.46	543.2/213.4 =2.55	↑
② 推定 CLeR (①=1/②より CLeR を推定)	1.46	1.43	1.43	↔

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

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

Ccr (mL/min) / 血液透析患者	1 回投与量	投与間隔	投与時間
30 ≤ Ccr < 60	1.5g	8 時間毎	3 時間
15 ≤ Ccr < 30	1g	8 時間毎	3 時間
Ccr < 15	0.75g	12 時間毎	3 時間
血液透析患者	0.75g	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 ≤ Ccr	2g	6 時間毎	3 時間

※用法用量設定根拠

② P.36 6.R.3 腎機能に応じた本薬の用量調整について

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

●国際共同第Ⅲ相試験実施後に、当該試験の PK データを含む PPK モデル(6.2.6.1 参照 P.34)を用いて、腎機能別に表 37 の用法・用量にて本薬を投与したときの血漿中セフィデロコル PK パラメータ 39)は表 38 のとおりであり、腎機能障害及び亢進患者の PK パラメータは腎機能正常患者と概ね類似すると推定された。

表 37 最終的に選択された本剤の腎機能別の用法・用量

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

a) Cockcroft-Gault 式を用いて算出

b) 透析実施後できるだけ速やかに投与

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

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

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

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

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

<考察>

・セフィデロコルの投与設計は、CLR(≒Ccr)の変化に応じた調整方法が選択されている。PK パラメータの特徴付けでは、腎排泄型に近い腎・肝混合型と分類、加えて腎機能に応じて腎外クリアランスは変化が認められないと予測したことから、腎機能に応じた調整方法は妥当であると考えられる。

・投与量を調整した場合、peak 値と trough 値は変化し接近する。(投与量を固定し、投与間隔を調整した場合には、peak 値と trough 値は固定される)

・表 37 の用法用量での結果(表 38)を参照すると、用量調整しても腎障害患者では AUC はやや高めの傾向である。この傾向は、PK パラメータからも納得できる(曝露量多めの設定)。血中濃度の上昇がどの程度、安全性等に影響を与えるのかは注意が必要か。

・透析導入中の無尿患者では、薬物の代謝はほぼ透析に依存すると考えられる(血漿中セフィデロコルは 3~4 時間の血液透析により 62.3%が除去)。そのような場合にも、0.75g q12h での投与継続すると高濃度になると推測されるため、忍容性に注意が必要である。

【薬力学に関する検討】

- PK/PD パラメータ: Time above MIC(遊離型)
- 1 log₁₀ の生菌数減少に必要な%ft>MIC(平均値±標準偏差): 75.6±22.5%(28.5~100%)
- モンテカルロシミュレーションで設定された用法用量は、原因菌 MIC≤8μg を想定

③ 臨床試験概要 9.臨床概要 2 P.103

2.7.2.3.10 モンテカルロシミュレーションによる感染症患者の用量設定の検討

第 1 相試験 (R2111 試験及び R2113 試験), 第 2 相 APEKS-cUTI 試験, 第 3 相 CREDIBLE-CR 試験, 及び APEKS-NP 試験の血漿中濃度データから構築した母集団薬物動態モデル (2.7.2.3.8.1 項参照) を用いてモンテカルロシミュレーションを行った。

セフィデロコルを腎機能に応じた用法用量で投与したときの MIC が 0.25~16 μg/mL の原因菌に対する目標 75%, 90%及び 100% ft>MIC 達成確率を、感染部位及び腎機能群ごとに算出した。

【結果】

全ての腎機能群において、MIC 4 μg/mL に対する 75% ft>MIC 達成確率は、感染部位に関わらず 97.3%以上であり、MIC 8 μg/mL に対する 75% ft>MIC 達成確率は、cUTI 患者では 93.6%以上、BSI/sepsis 患者では 80.6%以上、HAP/VAP/HCAP 患者では 87.1%以上であった。(途中省略)

推奨用法用量を投与すれば、感染部位に関わらず十分なセフィデロコルの曝露が得られると考えられる。

文献評価シート

薬物名(一般名):セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物

製品名(医薬品名):フェトロージャ®点滴静注

論文名:Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority

Lancet Infect Dis 2021;21: 213-25

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>【APEKS-NP 試験の目的】グラム陰性菌による①院内肺炎(HAP)、②人工呼吸器関連肺炎(VAP)または③医療関連肺炎(HCAP)患者を対象に、「cefiderocol」と「高用量 meropenem」(いずれも 3 時間投与)の「有効性と安全性」を比較すること。</p> <p>院内肺炎における多剤耐性(MDR)病原体による感染症の増加による死亡率の増加が問題となる背景、重症患者に対するカルバペネム系等のβ-ラクタム系抗生物質の投与によるグラム陰性菌(K pneumoniae, P aeruginosa, A baumannii isolates)の耐性獲得の問題、高用量・延長投与の治療が必要となっている問題点に対し、Cefiderocol は</p> <p>①幅広い活性と(新規開発によるものと推測)低い MIC を備えた新規シデロフォアセファロスポリンであること</p> <p>②直線的な薬物動態により中等度～重度の腎機能患者でも用量調整が可能であること</p> <p>③開発の過程で、複雑性尿路感染症(APEKS-cUTI)や、複数の感染部位を含むカルバペネム耐性グラム陰性病原体による重篤な感染症(CREDIBLE-CR)において、有効性・安全性が調査されていることから、広範囲のグラム陰性菌によって引き起こされる重篤な気道感染症の患者集団においてセフィデロコールが期待できる可能性を述べている。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p215 最初のパラグラフ (Methods の直前)</p>
<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カルバペネムの感受性が低下している菌に対しての使用を期待させる記述であるが、試験は meropenem との非劣性試験である。 ・カルバペネム耐性グラム陰性菌を対象とした試験ではないことに注意が必要。 ・非劣性試験であることが、Introduction では明確に記載されていない。 		

Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>a randomised, controlled, double-blind, parallel-group, phase 3 trial アジア、欧米の 17 の国の 76 施設 (appendix p 4) 1:1</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p215 左 Methods の最初のパラグラフ</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準(inclusion criteria)や除外基準(exclusion criteria)の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>対象患者: HAP、VAP、または HCAP の急性細菌性肺炎で入院した成人 (18 歳以上)</p> <p>除外患者: 市中感染、非定型、ウイルス性肺炎、化学性肺炎 無作為割り付け時点で、カルバペネム耐性菌によるグラム陰性菌感染症が既知の患者 等</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p215 左 Methods の 2 つ目のパラグラフ</p> <p>詳細は Appendix pp6-7 Tables2: Inclusion/Exclusion criteria</p> <p>APACHE II スコア > 35/71 者は対象外</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコール)について</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p215</p>

<p>ての記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・推定 CCRが 120 mL/分を超えるcefiderocol投与の患者の場合、2g 6 時間ごとに調整 (Appendix p 8) (FDA との合意により、過剰リスクを回避するためにダブルブリー研究デザインは採用されなかった。) ・投与期間: 7~14 日間 (21 日間に延長の場合あり) ・meropenem breakpoints (EUCAST S: MIC ≤8 µg/mL) ・すべての患者に非盲検のリネゾリド静脈内投与 (600 mg 12 時間ごと) を少なくとも 5 日間投与 ・経口投与へのスイッチなし 		<p>左 Randomisation and masking</p> <p>右 Procedures</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>主要評価項目: 14 日目の全死因死亡率</p> <p>主な副次評価項目: ・治療終了後 7 日 ±2 (test of cure: TOC) 時点における臨床的、微生物学的転帰 ・初期評価時 (治療の 3~4 日目)、治療終了時 (治療の最終日)、および追跡調査 (14 日間 ±3) における患者ごとまたはベースラインの病原体ごとの臨床的および微生物学的アウトカム ・28 日目の全死因死亡率 ・14 日目の全死因死亡率における meropenem に対する cefiderocol の優越性等</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p216 左 Outcomes</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p215 右 最後のパラグラフ</p> <p>臨床評価については Appendix に記載 (pp10 -11)</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA</p>	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p> <p>14 日目時点で両グループの参加者の 10% が全死因死亡すると仮定評価可能な患者 244 名 (各グループ 122 名) のサンプルサイズが必要無作為に割り当てられた患者の評価不能率が 20% であると推定</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p216 右 Statistical analysis 下から 10 行目から</p> <p>非劣性マージン: 12.5% (FDA と合意) α: 2.5% (片側) 検出力: 90% 目標症例: 300 名 (評価不能率考慮)</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p216 右 Statistical analysis 下から 10 行目から</p> <p>開発の過程で FDA と合意した 12.5% の非劣性マージンを適応</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA</p>	<p>p217 右下</p> <p>(途中で、安全性および有効性データの非盲検評価が、独立データ安全性モニタリング委員会によって行われている。)</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p215 左 Randomisation and masking</p> <p>Appendix blinding 調製にあたる薬剤師は、盲検化されていない。調製の場所は記載ない。</p> <p>書き方が曖昧、薬剤師の役割が</p>

		<p>明確でない。 薬剤師は盲検化は必要ないのではないか？との意見あり。</p> <p>CCrによっては、投与回数が2群で異なること、double-dummy study でないことから盲検化維持が困難ではないか？</p>
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	■Y □N □NA	<p>p217 右 2つ目のパラグラフ (Statistical analysis)</p> <p>主要評価: Cochran-Mantel-Haenszel weights (層別解析)</p>
13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	<p>p222 Declaration of interests</p> <p>メーカー主導 医学執筆の支援と編集サポートあり</p>

Method の限界点

- ・試験の性質上、試験開始時には meropenem の感受性がわからない被験者が含まれる。(感受性良好・不良いずれの被験者も含まれる)
- ・薬剤を調整した薬剤師は盲検化されていないが仕方ないか。調製場所が不明確。投与量調製は盲検化されていない薬剤師も行っている。盲検化は担保されるのか？
- ・腎機能によって投与回数の増減あり(2群で投与間隔が異なる)。double-dummy study ではないことから盲検化維持は困難ではないのか？
- ・Cefiderocol、meropenem いずれも延長投与であることから、主張されている Cefiderocolの低い MIC のメリットが明確にならないのでは？。
- ・有効性と安全性を確認するには投与期間が短いのではないかとこの意見がある一方で、薬剤の性質上安全性については投与期間は適当との意見あり。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	■Y □N □NA	p217 右 Figure 1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y □N □NA	<p>p217 右 Figure 1 の中に記載あり</p> <p>・メインアウトカムの比較、安全性の比較は、mITT で脱落少なく問題ない。 ・プロトコル違反が多いか？。(Appendix Table s10 に違反内容記載あり)</p>
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	<p>p218 Result</p> <p>2017年10月23日から2019年4月14日までに組み入れ追跡期間の明確な記載はなし</p>
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	■Y □N □NA	<p>pp218-219 Table 1、Table2</p> <p>高齢者が多い ≥65 80 (55%) 89 (61%) ≥75 40 (28%) 44 (30%)</p>

		<p>介入群とコントロールで差があるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・介入前の治療: Systemic Corticosteroids ・治療歴のある疾患: 糖尿病、肺疾患、心疾患で若干差がある ・重症度: according to local practice と書かれており、プロトコルには規定はあるようだが、各施設の責任医師の判断などに影響を受けている可能性あり。 ・HAP、VAP、HCAP、ESBL 産生菌、カルバペネマーゼ産生菌別では、群間に差が認められる
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p216 右</p> <p>Statistical analysis 下から3行目から P217の左最初の段落まで</p> <p>主要評価項目: mITT 感度分析あり: ME-PP 安全性評価: safety population</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p220 Figure 2 p221 table3</p>
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p221 左上 最初のパラグラフの5行目</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>定義は Appendix p60 の 7.6.5 Adverse Event Assesments 以降に詳細記載あり</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p222 table4</p> <p>Appendix p46 Table s35、s36、s37、s38、s39</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非劣性が証明されると、meropenem との使い分けが不明確になる。meropenem の MIC が高い場合に本剤群での死亡率が meropenem 群と比較して低くなる傾向が認められるものの、非劣性であることに違いはない。 ・Cefiderocol の MIC の変化について詳しく記載されているとは言えない。 ・いずれの群も主要評価ポイントで死亡者数はほぼ想定通りであったものの、EOS までの全死亡率は3割弱。 		

<p>Discussion</p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p221 右</p> <p>Discussion の冒頭から</p> <p>事前に設定した 12.5%の非劣性マージンで非劣性を証明できた。また、FDA の標準的な 10%の非劣性マージンでも非劣性を示したということのべている。(Pt 少)</p> <p>ただし、10%の非劣性マージンでの設定は研究計画にないことを述べており、期待できる結果ではあるが、統計学的には証明されないということ、すなわち、10%の非劣性マージンを証明するためのデザインとはなっていないことを明確に述べている。</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<p>■Y ■N □NA</p>	<p>p224 左</p> <p>中程の</p>

<p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>		<p>In conclusion からの記載の最後</p> <p>A baumannii、他の Acinetobacter 亜種等の MDR グラム陰性菌感染症のリスクを有する患者の院内肺炎の治療に cefiderocol が選択肢である可能性が示唆された。</p> <p>meropenem の MIC が非常に高い場合 (>64µg/ml) に cefiderocol に期待するような結果ではあるものの、優越性は示唆されていない。</p> <p>曖昧で分かりにくく、拡大解釈につながるのではないかと意見あり？</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p223 右 下から 2 つ目のパラグラフ</p> <p>気管支肺胞洗浄を診断に使用することを義務付けていないこと決定的な治療比較のための検出力はなかった。 結果は慎重に解釈されるべきである。 以上、客観的に書かれている</p> <p>Cefirerocol の meropenem に対する優越性が示されていない。</p> <p>Cefiderocol の MIC が相対的に低くても死亡率が meropenem と非劣性。</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p224 左 中程の In conclusion からの記載</p> <p>対象患者の疾患が HAP、VAP、HCAP であることについては書かずに、結論を「広範な・・・」と述べており、拡大解釈を生む危険あり。</p> <p>すでに Cefiderocol に対する感受性低下がみられる細菌が存在している。低い MIC の主張には慎重になるべき。</p>
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非劣性は証明されたが、患者数が少ない。(検出力の問題) ・FDA の一般的な 10% マージンでの非劣性も示唆されたが、研究計画になかったことを述べているのはフェアだが、限界点であり、注意が必要といいつつ、計画にないものを主張することは疑問。 ・統計解析の解釈について明確に述べているが、最終的に、拡大解釈を生みかねない記述で締めくくっている。 ・対象患者が少ない上に、さらにカルバペネムの代替薬として使えるのか不明瞭で、この論文からは対象患者がつかめないとの意見あり。 ・Cefiderocol の meropenem に対する優越性は示されていない。また、meropenem は off-label の用法用量。 ・Cefiderocol の MIC が相対的に低くても死亡率は meropenem と非劣性。 ・すでに Cefiderocol に対する感受性低下がみられる細菌が存在している。低い MIC の主張には慎重になるべきだろう。cefirerocol のさらなる感受性低下、耐性を持つ菌が検出された場合の対応を懸念する声あり。 		

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):セフィデロコルトシル酸塩硫酸塩水和物

製品名(医薬品名):フェトロージャ点滴静注用 1g

参考資料:

審査報告書:令和5年11月15日 別紙 審査報告(1)令和5年10月10日、審査報告(2)令和5年11月14日)、

添付文書:2024年5月改訂(第2版)、医薬品リスク管理計画書:令和5年12月22日

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

申請者

7.R.2.1 カルバペネム耐性菌による各種感染症患者に対する有効性について(P.50)

国際共同第Ⅲ相試験(CREDIBLE-CR試験)

対象:カルバペネム耐性グラム陰性菌によるHAP/VAP/HCAPとcUTIまたはBSI/sepsisの患者

主要評価項目:治癒判定時の臨床効果(HAP/VAP/HCAP、BSI/sepsis又は細菌学的効果(cUTI))

7.R.2.2 菌種別の有効性について(P.52)

国際共同第Ⅲ相試験(CREDIBLE-CR試験)

APEKS-NP試験(国際共同第Ⅲ相試験)

APEKS-cUTI試験(国際共同第Ⅱ相試験)

7.R.2.3 国際共同第Ⅲ相試験(CREDIBLE-CR試験)における全死因死亡率について(P.55)

国際共同第Ⅲ相試験(CREDIBLE-CR試験)のHAP/VAP/HCAP及びBSI/sepsis患者において、本剤群の全死因死亡率がBAT群より高い傾向を示した(表59)原因等について

<審査報告書の記載内容については省略>

機構

7.R.2.1 カルバペネム耐性菌による各種感染症患者に対する有効性について(P.52)

・カルバペネム耐性菌による他の各種感染症に対する本剤の有効性について、臨床試験で網羅的な検討が困難であったことは理解する。

・中枢神経系感染症については、正常動物での中枢移行性が低く、ヒトでの髄液移行性に関する報告も限られることを踏まえると、臨床試験において必要な投与期間を設定し、有効性に関する検討を行うことがより適切。

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

7.R.2.2 菌種別の有効性について(P.54)

・プロピデンシア・レットゲリ、アクロモバクター属

非臨床試験において臨床分離株に対する本薬の抗菌効果が確認されているが、臨床試験での本剤の投与経験はなく、本剤の有効性が期待できると判断することは困難。

7.R.2.3 国際共同第 III 相試験(CREDIBLE-CR 試験)における全死因死亡率について(P.55)

・CREDIBLE-CR 試験成績に係る適切な情報提供を行うとともに、製造販売後において本剤投与時の死亡率及びアシネトバクター属に対する有効性について引き続き情報を収集し、新たな情報が得られた際には、適切に医療現場に提供する必要がある。

専門協議での議論(審査報告書(2)P.67)

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17.臨床成績

8.重要な基本的注意

8.4 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。(略)

意見

・カルバペネム耐性菌による他の各種感染症に対する本剤の有効性について、臨床試験で網羅的な検討が困難であったとされている。CREDIBLE-CR 試験は、有効性に係わる検証仮説設定がなかった。

・細菌感染症の予後に影響を与える背景因子を調整した回帰分析でもアシネトバクター属混合感染患者の死亡率の高さがかわらないということで、本剤群での全死亡率の高さの原因が明らかにされていない。有効性・安全性に懸念はないのか？

・症例数が限定的であることから、市販後に収集していく必要があることが強調されている機構の意見に同意。

・市販後の情報収集(併用使用に関する情報含む)と提供が必須である。

・中枢神経系感染症への使用については、中枢移行性が低く、ヒトでの髄液移行性に関する報告も限られることを踏まえると、臨床試験において必要な投与期間を設定し、有効性に関する検討を行うことがより適切であるとの機構の意見は妥当。十分な情報が提供されるまでは、既存のカルバペネムの単なる代替えとはならないことに注意しなければならない。

・8.重要な基本的注意の 8.4 については、警告にしてもよかったのではないか。

・<適応症>が、各種感染症となっている。この表現では、髄膜炎等が含まれるととらえられる恐れがあるので、言葉不足ではないか。

※APEKS-NP(D コース第4回で評価)は MEPM との非劣性試験で、カルバペネム感受性グラム陰性菌が対象菌種であることから、有効性の評価試験の中心とされていない。

2. 安全性

申請者

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて(P.55)

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

7.R.3.2 クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢(P.57)

国際共同第 II 相及び第 III 相試験における偽膜性大腸炎の本剤群での発現割合は対照群と同程度。本剤群で有害事

象が認められた 4/8 例では治験薬との因果関係が否定されず、うち 1 例は重篤な事象であった。

7.R.3.3 痙攣発作及びてんかん(P.57)

国際共同第 II 相及び第 III 相試験における痙攣関連の有害事象の本剤群での発現割合は、対照群と同程度であった。本剤投与時に認められた有害事象のうち、てんかん 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかったが、中等度の事象であり、抗てんかん薬の投与により回復した。

7.R.3.4 肝機能障害(P.57)

国際共同第 II 相及び第 III 相試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況は、本剤群で特に高い傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった事例あり。海外製造販売後安全性情報において、肝機能障害に関連する重篤な副作用は 19 例報告されている。本剤投与による重篤な肝機能障害の発生リスクは否定できない。

7.R.3.5 血球減少(P.58)

本剤群の発現割合は対照群と同程度。

機構

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて(P.56)

7.R.3.2 クロストリジウム・ディフィシレ関連の下痢(P.59)、7.R.3.3 痙攣発作及びてんかん(P.59)

7.R.3.4 肝機能障害(P.59)

7.R.3.5 血球減少(P.59)

<審査報告書の記載内容については省略>

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

専門協議での議論(審査報告書(2)P.67)

「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持される

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8.重要な基本的注意

8.4 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。(略)

9.特定の背景を有する患者に関する注意 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

1.副作用

1.1 重大な副作用

1.1.2 偽膜性大腸炎(1%未満)

1.1.3 肝機能障害(2.7%)

1.1.4 痙攣、てんかん発作(いずれも頻度不明)

1.1.5 好中球減少症(頻度不明)

意見

・申請者が、症例数が少ないにも関わらず、血中減少について、起因した血球減少のリスクは低く、注意喚起を行う必要はないと考えていることは問題と考える。

・8.重要な基本的注意の 8.4 については、警告にしてもよかったのではないか。

・アシネトバクター属による死亡率の高さについての注意喚起が現行の記載では足りないのではないか。

3. その他

7.R.5 効能・効果について

申請者

7.R.5.2 適応菌種について(P.61)

類薬と同様「カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る」と設定することが適切と判断。

<審査報告書の記載内容については省略>

機構

7.R.5.1 適応症について(P.60)

HAP/VAP/HCAP、cUTI 及び BSI/Sepsis 以外の有効性及び安全性は検討されていないこと、特に中枢神経系感染症は、非臨床試験で本薬の移行性が低いことが示唆されており、本剤の投与経験も限られていることを考慮し、感染臓器別の有効性及び安全性については製造販売後において引き続き情報収集し、医療現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.5.2 適応菌種について(P.61)

・類薬と同様、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示した菌種による感染症に対して使用されるよう適応菌種を規定することは適切と判断。

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

・臨床試験での本剤の使用経験がない「プロビデンシア・レットゲリ及びアクロモバクター属」については、適応菌種に含めることは困難。

専門協議での議論(審査報告書(2)P.67)

「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持される

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4.効能・効果

<適応菌種>

セフィデロコルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセス、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、ステプトロホモナス・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

意見

・類薬と同様「カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る」と設定することが適切と判断された申請者の意見は妥当と考える。

・臨床試験での本剤の使用経験がない「プロビデンシア・レットゲリ及びアクロモバクター属」については、本剤の臨床的位置付けを考慮しても、適応菌種に含めることは困難であるとした機構の判断は妥当であると考ええる。

・中枢への移行性が低い。適応症からは解釈困難。

3. その他

7.R.6 用法・用量について(P.61)

申請者

腎機能障害患者及び亢進患者における用量調節方法について、CRRT 施行中患者では症例数が少なく本剤の有効性及び安全性について十分な検討が行われていないものの、シミュレーション結果に基づけば CREDIBLE-CR 試験より適切な曝露が得られると考えられることから、申請用法・用量の調節法は設定可能と考える。

機構

申請用法・用量に従って本剤投与を受けた CRRT 施行中の患者は限られており、本剤投与時の有効性及び安全性が確認されたと判断することは困難であることから、用法・用量調節に係る具体的な調節法を添付文書に記載することは困難。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

6.用法・用量

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.特定の背景を有する患者に関する注意

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(Ccr60mL/min 未満)のある患者 減量等を考慮すること。

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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

16.6.2 腎クリアランス亢進患者

専門協議での議論(審査報告書(2)P.67)

「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持される

申請者が主張する CRRT 施行中患者に対する用法・用量は、PPK 解析を応用した合理的な手法に基づくものであるが、臨床試験成績に基づき妥当性を説明することはできなかったことから、添付文書からは削除し、参考情報として、医療現場での投与量決定に資するよう、透析の条件に応じた薬物の消失量又は消失速度を情報提供資料において情報提供することが適切である。

意見

機構の判断は妥当と考える。今後、CRRT 施行中患者の投与量については、参考資料として使用し、臨床において検討すべきであると考ええる。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者

7.R.4 臨床的位置付けについて(P.60)

治療選択肢の限られるカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者において、新たな治療選択肢の一つ

機構

7.R.4 臨床的位置付けについて(P.60)

提示された非臨床試験成績及び臨床試験成績等から、本剤の有効性が期待できない菌種、β-ラクタマーゼ変異等は現時点では特定されていないが、2種以上のβ-ラクタマーゼの発現による本薬に対する耐性獲得の可能性が示唆されていることから、関連学会と連携した本剤の適正使用の推進とともに、製造販売後において本薬に対する耐性菌の発現状況の確認が必要と判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4.効能・効果〈適応菌種〉

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る。

意見(申請者と機構の間で適切に評価が行われたか)

・適正使用の面から、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限るという、双方の意見は妥当と考える。しかし、症例数が少ないため今後臨床にて、カルバペネム耐性菌に対しての評価が必要であり、本薬に対する耐性菌の発現状況の確認は必要と考える。

・APEKS-NP(Dコース第4回で評価)ではMEPMでMIC<8μg/mlが感受性ありと定義されている。Off-labelの用法用量であるものの、MEPMの高用量延長投与の有効性を踏まえつつ、本剤を必要とする患者を選択していく必要があるのではないかと。2種以上のβ-ラクタマーゼの発現による本薬に対する耐性獲得の可能性が示唆されていることは極めて重要な情報である。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目
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
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

2. 重要な潜在的リスク

項目
該当なし
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

3. 重要な不足情報

項目
該当なし
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討) 日本人患者における有効性、安全性を加えても良かったか。

3 コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

オルドレブ点滴静注用 150mg (8414.0 円/V)

〈適応菌種〉

コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属
ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

通常、成人には、コリスチンとして 1 回 1.25~2.5mg(力価)/kg を 1 日 2 回、30 分以上かけて点滴静注する。

(例)体重 50kg の場合、14日間投与

8414 円×2×14=235,592 円

レカルブリオ配合点滴静注用 (22447 円/V)

レレバクタム水和物 263mg(レレバクタムとして 250mg)/イミペネム水和物 530mg(イミペネムとして 500mg)/シラスタチンナ
トリウム 531mg(シラスタチンとして 500mg)

〈適応菌種〉

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿菌、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

通常、成人には 1 回 1.25g(レレバクタムとして 250mg/イミペネムとして 500mg/シラスタチンとして 500mg)を 1 日 4 回 30
分かけて点滴静注する。

(例)体重 50kg の場合、14日間投与

22447 円×4×14=1,257,032 円

フェトロージャ点滴静注用 1g (20,203 円/V)

〈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。

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。

(例)体重 50kg の場合、14日間投与

20,203 円×2×3×14=1,697,052 円

<総合評価>

承認された効能・効果:

<適応菌種>

セフィデロコルに感性の大腸菌、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア・マルセスセンス、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、パークホルデリア属、ステノトロホモナス・マルトフィリア、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

【有効性に関する評価】

評価対象臨床試験

- 国際共同第Ⅲ相試験 (C R E D I B L E - C R 試験) 有効性に係わる検証仮設定なし
対象: カルバペネム耐性グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP と cUTI または BSI/sepsis の患者

- APEKS-NP 試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

評価論文: Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority

対象: グラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP の患者

- APEKS-cUTI 試験 (国際共同第Ⅱ相試験)

対象: IPM 感受性と思われるグラム陰性菌による cUTI

臨床的位置付け・対象患者/菌種:

- カルバペネム系抗菌薬に耐性を示し、カルバペネム系薬剤の使用が不適と判断される菌による感染症 (HAP/VAP/HCAP、cUTI、BSI/sepsis)
- 中枢神経系感染症は除く
- グラム陽性菌、嫌気菌には抗菌作用なし

- 今後のカルバペネム耐性菌に対する評価及び耐性獲得菌の発現状況の確認が必要
- APEKS-NP では、MEPM で MIC < 8µg/ml が感受性ありと定義されている。Off-label の用法用量であるものの、MEPM の高用量延長投与の有効性を踏まえつつ、本剤を必要とする患者を選択していく必要があるのではないかと。

【安全性に関する評価】

推奨されない患者/菌種:

中枢神経系感染症が疑われる患者

プロビデンシア・レットゲリ及びアクロモバクター属

- 特定されているリスク (有害事象): クロストリジウム・ディフィシレ感染関連の下痢、過敏症、けいれん発作及びてんかん、急性腎障害、肝機能障害、血球減少
- 臨床試験において、原因は明らかでないものの、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ている。

【用法・用量について】

腎クリアランスの変化に応じた用量調整を行う

腎機能正常な場合、1回 2g 3時間点滴