

カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症患者を対象とした cefiderocol の第 III 相臨床試験 (CREDIBLE-CR 試験)

二木 芳人¹⁾・柳原 克紀²⁾・三鶴 廣繁³⁾・土井 洋平⁴⁾

¹⁾ 昭和大学医学部*

²⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

³⁾ 愛知医科大学医学部臨床感染症学講座

⁴⁾ 藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科

受付日：2025年1月9日 受理日：2025年2月17日

CREDIBLE-CR 試験は、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の患者を対象として、cefiderocol (CFDC) の有効性と安全性を評価することを目的とした、既存薬による最善の治療 (Best Available Therapy : BAT) と比較した国際共同第 III 相試験である。日本人 2 例を含む 152 例が 16 力国から登録され、このうち CFDC が 1 回以上投与されたカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症 150 例 (CFDC 群 101 例、BAT 群 49 例) が解析対象となった。疾患の内訳は、院内肺炎が 67 例 (45%)、血流感染症/敗血症が 47 例 (31%)、複雑性尿路感染症が 36 例 (24%) であった。有効性の解析対象は、カルバペネム耐性グラム陰性菌が検出された 118 例 (CFDC 群 80 例、BAT 群 38 例) とし、これらの主な菌種は、*Acinetobacter baumannii* (46%)、*Klebsiella pneumoniae* (33%)、*Pseudomonas aeruginosa* (19%) であった。

院内肺炎と血流感染症/敗血症の有効性の主要評価項目である治癒判定 (Test of Cure : TOC) 時の臨床効果の有効率は、院内肺炎で CFDC 群 50.0% (20/40 例) に対して BAT 群 52.6% (10/19 例) であり、血流感染症/敗血症では CFDC 群 43.5% (10/23 例) に対して BAT 群 42.9% (6/14 例) であった。また、複雑性尿路感染症の主要評価項目である TOC 時の細菌学的效果の菌消失率は、CFDC 群 52.9% (9/17 例) に対して BAT 群 20.0% (1/5 例) であった。

安全性は治験薬を投与した全被験者を対象として解析し、副作用は、CFDC 群で 101 例中 15 例 (14.9%)、BAT 群で 49 例中 11 例 (22.4%) に認められた。CFDC 投与群で 3 例以上に発現した副作用は、ALT 増加 (3 例)、AST 増加 (3 例) であった。重篤な副作用は CFDC 群で 1 例 (トランスアミナーゼ上昇 1 例)、BAT 群で 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、呼吸停止および急性腎不全 1 例) に認められた。副次評価項目の一つである試験終了時における全死因死亡率は、CFDC 群で 33.7%、BAT 群で 18.4% であり、CFDC で高い傾向が認められた。この原因として、CFDC 群の *Acinetobacter* 属感染症患者の全死因死亡率が高かった (CFDC 群 50.0%、BAT 群 17.6%) ことが影響した可能性があるものの、その原因是明確ではなく、偶発的な偏りである可能性は否定できなかった。

事後解析を含めた CREDIBLE-CR 試験の結果から、CFDC の有効性および安全性が確認された。カルバペネム耐性のグラム陰性菌感染症に対して、CFDC は有用な治療選択肢である。

Key words: cefiderocol, carbapenems, Gram-negative bacteria, drug-resistant bacteria

*東京都品川区旗の台 1 丁目 5-8

はじめに

カルバペネム耐性グラム陰性菌、特にメタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) または OXA 型カルバペネマーゼ産生菌による重症感染症は、有効な治療選択肢が限られており、予後不良となることが多い。2023 年 11 月に日本で承認された cefiderocol (CFDC) は、*in vitro* 感受性サーベイランスにおいて、Enterobacteriales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*などを含むグラム陰性菌全般に対して良好な抗菌活性を示し、これら菌種のカルバペネム耐性株に対しても良好な抗菌活性を示した¹⁾。また、セリン型 β -ラクタマーゼ産生菌に加え、多くの抗菌薬に耐性を示すことが知られる NDM 型や IMP 型を含む MBL 産生菌に対しても強い抗菌力を発揮することが示されている^{2,3)}。

開発時の臨床試験では、多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある複雑性尿路感染症に対する第 II 相試験 (APEKS-cUTI 試験)⁴⁾ およびグラム陰性菌による院内肺炎に対する第 III 相試験 (APEKS-NP 試験)⁵⁾において、CFDC は既存の抗菌薬による治療成績に対して非劣性であることが示された。

また、実臨床で CFDC の主な適応になることが想定されたカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症を対象とし、その有効性と安全性を確認することを目的とした第 III 相試験 (CREDIBLE-CR 試験)⁶⁾ が実施された。カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症は発症例がきわめて少ないとから、臓器別の非劣性検証試験ではなく、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症全般 (院内肺炎、血流感染症/敗血症、複雑性尿路感染症) を対象として実施された。また、2010 年代の試験計画当時にはカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症を適応症とする承認薬が存在しなかったこと、重症グラム陰性菌感染症の治療方法は国や施設ごとに異なっていたことから、試験参加国のそれぞれで利用可能な単独もしくは最大 3 剂までの併用からなる最善の治療 (Best Available Therapy : BAT) を対照群として要約統計量を用いて有効性・安全性の評価を行った。本総説では、CREDIBLE-CR 試験について事後解析の結果も含めて紹介する。

I. CREDIBLE-CR 試験の概要

CREDIBLE-CR 試験は日本を含む欧州、アジア、

北米、南米の 16 カ国 95 病院において、カルバペネム耐性のグラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験として実施された国際共同第 III 相臨床試験である⁶⁾。本試験は対照群を置いた試験であるが、多様な病態の個別症例における詳細の確認を目的とし、解析においては要約統計量のみを用いて、仮説検証はせず記述統計により評価する研究として行われた。

主な選択基準は、18 歳以上で、院内肺炎 (人工呼吸器関連肺炎/医療関連肺炎を含む)、血流感染症/敗血症、または複雑性尿路感染症により入院中で、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症であることが確認された患者で、以前に経験的抗菌薬治療を受けたが治療に失敗した患者や、同定されたカルバペネム耐性グラム陰性菌に対し経験的抗菌薬治療薬が *in vitro* で非感受性を示している患者とされた。また、BAT として 3 剂を超える抗菌薬の全身投与が必要な患者や 3 週間を超える抗菌薬投与が必要と予測された患者は除外された。被験者は 2 : 1 で CFDC 群と BAT 群にランダムに割り付けた。割付因子としては、APACHE II スコア、地域、感染部位が選ばれた。CFDC 群は 2 g を 8 時間ごとに 1 日 3 回、3 時間かけて点滴静注した。なお、CFDC 群では、polymyxin、セファロスポリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬以外の抗菌薬を補助抗菌薬として 1 剂併用することを許容した。BAT 群はランダム化前に治験責任医師が当該地域における標準治療薬の中から症例ごとに事前に規定した単独もしくは最大 3 種類の抗菌薬であり、投与期間は 7~14 日間、必要に応じて最大 21 日間までの延長が可能であった。

本試験では、患者から検出された原因菌が中央検査においてカルバペネム耐性と特定された患者が有効性解析対象集団とされた。院内肺炎または血流感染症/敗血症の患者における有効性の主要評価項目は、治癒判定 (Test of Cure : TOC、治療終了後 7 日目 ± 2 日) 時の臨床効果、複雑性尿路感染症患者については、TOC 時の細菌学的効果の菌消失率が主要評価項目であった。また、治験薬を 1 回以上投与された患者が安全性解析対象集団とされ、死亡率は試験終了時 (治療終了後 28 日 [± 3 日]) までの全死因死亡率で評価された。

Table 1. Baseline characteristics and pathogen distribution in the modified intention-to-treat population

	Characteristics		Pathogen distribution	
	Cefiderocol (N = 101)	Best available therapy (N = 49)	Cefiderocol (N = 80)	Best available therapy (N = 38)
Sex			Number of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens from appropriate specimens*	
Male	66 (65%)	35 (71%)	One	62 (78%)
Female	35 (35%)	14 (29%)	Two	13 (16%)
Age (years)			Three	4 (5%)
Mean (SD)	63.1 (19.0)	63.0 (16.7)	Four	1 (1%)
≥65	64 (63%)	22 (45%)	Baseline Gram-negative pathogen (all patients)	
≥75	29 (29%)	14 (29%)	All patients	N = 87**
Region				N = 40***
Europe	57 (56%)	28 (57%)	<i>A. baumannii</i>	37 (46%)
Asia-Pacific	29 (29%)	14 (29%)	<i>K. pneumoniae</i>	27 (34%)
North America	6 (6%)	3 (6%)	<i>P. aeruginosa</i>	12 (15%)
South America	9 (9%)	4 (8%)	<i>S. maltophilia</i>	5 (6%)
Clinical diagnosis			<i>A. nosocomialis</i>	2 (3%)
Nosocomial pneumonia	45 (45%)	22 (45%)	<i>E. cloacae</i>	2 (3%)
HAP	20 (20%)	7 (14%)	<i>E. coli</i>	2 (3%)
VAP	24 (24%)	13 (27%)	Nosocomial pneumonia	
HCAP	1 (1%)	2 (4%)	<i>A. baumannii</i>	26 (65%)
Bloodstream infection or sepsis	30 (30%)	17 (35%)	<i>K. pneumoniae</i>	6 (15%)
Bloodstream infection	22 (22%)	9 (18%)	<i>P. aeruginosa</i>	6 (15%)
Sepsis	8 (8%)	8 (16%)	<i>S. maltophilia</i>	5 (13%)
Complicated urinary tract infection	26 (26%)	10 (20%)	<i>A. nosocomialis</i>	2 (5%)
Monotherapy			<i>E. cloacae</i>	2 (5%)
Yes	85 (84%)	30 (61%)	<i>E. coli</i>	0
In ICU			Bloodstream infection or sepsis	
Yes	57 (56%)	21 (43%)	<i>A. baumannii</i>	10 (43%)
APACHE II score			<i>K. pneumoniae</i>	10 (43%)
Mean (SD)	15.3 (6.5)	15.4 (6.2)	<i>P. aeruginosa</i>	2 (9%)
≤15	55 (54%)	27 (55%)	<i>E. coli</i>	1 (4%)
16-19	17 (17%)	9 (18%)	Complicated urinary tract infections	
≥20	29 (29%)	13 (27%)	<i>K. pneumoniae</i>	11 (65%)
SOFA score [#]			<i>P. aeruginosa</i>	4 (24%)
Mean (SD)	5.1 (4.09)	5.1 (3.8)	<i>A. baumannii</i>	1 (6%)
Median (range)	4 (0-17; 2-8)	4 (0-16; 2-8)	<i>E. coli</i>	1 (6%)
Severity of infection ^{##}				
Mild	5 (5%)	4 (8%)		
Moderate	41 (41%)	22 (45%)		
Severe	55 (55%)	23 (47%)		

HAP: hospital-acquired pneumonia, VAP: ventilator-associated pneumonia, HCAP: healthcare-associated pneumonia, ICU: intensive care unit.

* Data available for 100 patients assigned to cefiderocol and 49 assigned to best available therapy.

** Based on the investigators' clinical judgement (there were no pre-defined criteria for infection severity).

** Based on data from the central microbiology laboratory, when available. Polymicrobial infections could include carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible bacteria present at the primary infection site.

*** Total number of baseline carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in the cefiderocol group.

**** Total number of baseline carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in the best available therapy group.

II. CREDIBLE-CR 試験の結果

2016 年 9 月 7 日から 2019 年 4 月 22 日までの間に、18 歳以上の 152 例の患者が登録され、日本人 2 例を含む 150 例が安全性解析対象集団となった。内訳は、CFDC 群 101 例（うち単剤療法 85 例 [84%]）、

BAT 群 49 例（うち単剤療法 30 例 [61%]）であり、150 例中、院内肺炎が 67 例（45%）、血流感染症/敗血症が 47 例（31%）、複雑性尿路感染症が 36 例（24%）であり、医師の判断により重度と判断された患者が 78 例（52%）含まれていた。（Table 1）。

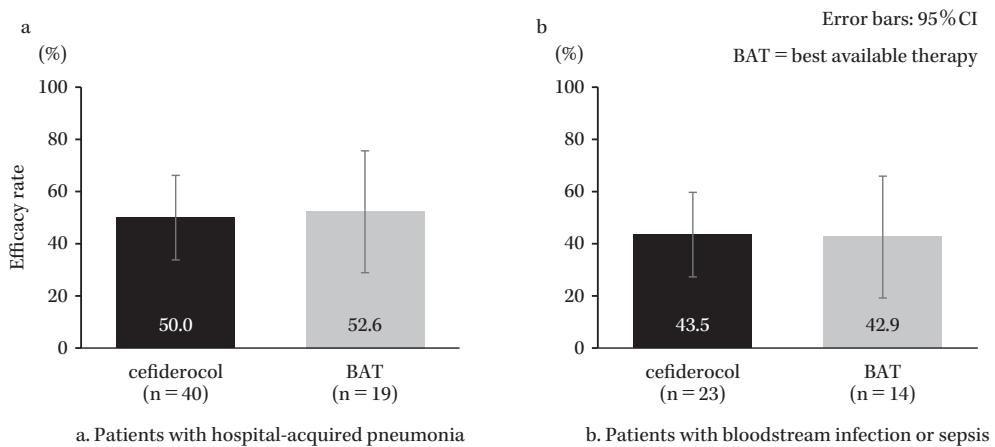


Fig. 1. Clinical efficacy rate at the time of cure determination

Table 2. Microbiological outcomes in complex urinary tract infections caused by carbapenem-resistant bacteria

Outcome at TOC	Cefiderocol (N = 17)	BAT (N = 5)
Eradication	9 (52.9%, 27.8-77.0)	1 (20.0%, 0.5-71.6)
Persistence	5 (29.4%)	1 (20.0%)
Indeterminate	3 (17.6%)	3 (60.0%)

Data are n (%) or n (%), 95% CI

TOC: test of cure, BAT: best available therapy

カルバペネム耐性グラム陰性菌が検出された有効性解析対象集団は118例（CFDC群80例、BAT群38例）であり、主な菌種は、*A. baumannii*（54例[46%]）、*Klebsiella pneumoniae*（39例[33%]）、*P. aeruginosa*（22例[19%]）であった（Table 1）。

主要評価項目であるTOC時の院内肺炎における臨床効果の有効率は、CFDC群で50.0%（20/40例、95%信頼区間：[33.8~66.2%]）、BAT群では52.6%（10/19例、95%信頼区間：[28.9~75.6%]）であった（Fig. 1a）。血流感染症/敗血症における有効率は、CFDC群で43.5%（10/23例、95%信頼区間：[23.2~65.5%]）、BAT群では42.9%（6/14例、95%信頼区間：[17.7~71.1%]）であった（Fig. 1b）。また、複雑性尿路感染症におけるTOC時の細菌学的効果の菌消失率は、CFDC群で52.9%（9/17例、95%信頼区間：[27.8~77.0%]）、BAT群では20.0%（1/5例、95%信頼区間：[0.5~71.6%]）であった（Table 2）。さらに、カルバペネム耐性グラム陰性菌別に効果をみたところ、*K. pneumoniae*における臨床効

果の有効率は、CFDC群で67%（18/27例）に対してBAT群で50%（6/12例）、細菌学的効果の菌消失率はCFDC群で48%（13/27例）に対してBAT群で25%（3/12例）と、CFDC群でより高かったが、*K. pneumoniae*以外の主な菌における菌消失率は概ね同程度であった（Fig. 2）。

副作用は、CFDC群の101例中15例（14.9%）27件、BAT群の49例中11例（22.4%）16件に認められた。いずれかの投与群で3例以上に発現した副作用は、ALT増加 [CFDC群3例（3.0%）、BAT群0例]、AST増加 [CFDC群3例（3.0%）、BAT群0例]、急性腎不全 [CFDC群0例、BAT群4例（8.2%）]であった。なお、重篤な副作用はCFDC群で1例（トランスマニナーゼ上昇1例）、BAT群で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、呼吸停止および急性腎不全1例）に認められた。投与中止にいたった副作用は、CFDC群で3例（発熱、トランスマニナーゼ上昇、薬疹各1例）、BAT群で2例（アナフィラキシー反応、てんかん重積状態各1例）に認められた。死亡にいたった副作用は、BAT群で1例（代謝性アシドーシス、呼吸停止および急性腎不全1例）に認められ、CFDC群では認められなかった（Table 3）。

試験終了時点での全死因死亡率はCFDC群で33.7%（34/101例）、BAT群で18.4%（9/49例）であった。患者の原因菌はAcinetobacter属、*P. aeruginosa*および*K. pneumoniae*の3菌種で約9割であったが、菌別死亡率において、CFDC群では

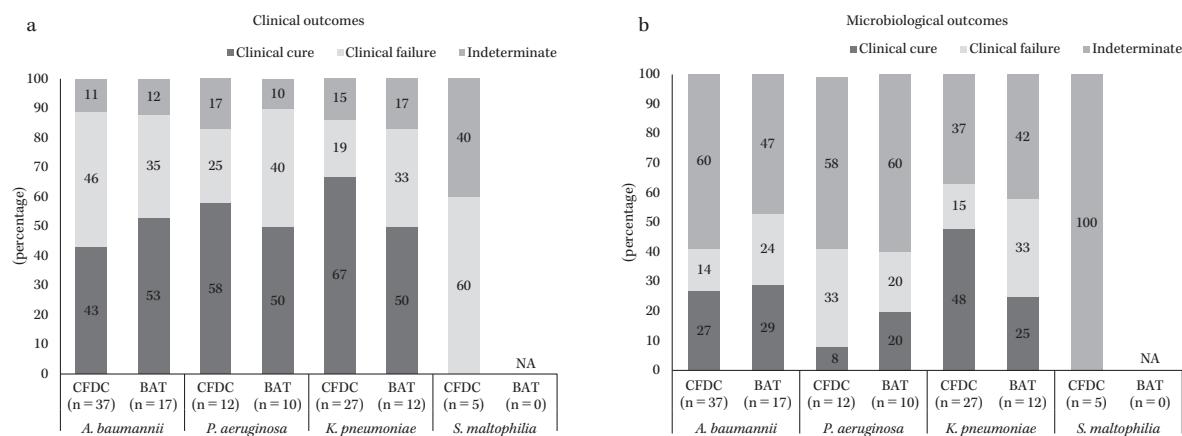


Fig. 2. Clinical and microbiological outcomes according to baseline carbapenem-resistant pathogen

Table 3. Summary of drug-related treatment-emergent adverse events

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101)	BAT (N = 49)
Drug-related TEAEs		
Alanine aminotransferase increased	15 (14.9%)	11 (22.4%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (3.0%)	0
Acute kidney disorder	3 (3.0%)	4 (8.2%)
Patients with drug-related AEs leading to discontinuation of the study drug		
Pyrexia	1 (1.0%)	0
Anaphylactic reaction	0	1 (2.0%)
Transaminases increased	1 (1.0%)	0
Status epilepticus	0	1 (2.0%)
Drug eruption	1 (1.0%)	0

Data are n (%).

BAT: best available therapy, TEAE: treatment-emergent adverse event, AE: adverse event.

Patients could have experienced ≥ 1 drug-related TEAEs. Patients could have experienced ≥ 1 drug-related AE leading to discontinuation.

Table 4. All-cause mortality at the end of study by most frequent baseline pathogen in the safety population

	Cefiderocol (N = 101)	BAT (N = 49)
<i>Acinetobacter</i> spp.*	21/42 (50%)	3/17 (18%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/39 (49%)	3/17 (18%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8/34 (24%)	4/16 (25%)
without <i>Acinetobacter</i> spp.	6/28 (21%)	4/15 (27%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/17 (35%)	2/12 (17%)
without <i>Acinetobacter</i> spp.	2/11 (18%)	2/11 (18%)
<i>Escherichia coli</i>	1/6 (17%)	0/3
without <i>Acinetobacter</i> spp.	0/3	0/1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4/5 (80%)	NA
without <i>Acinetobacter</i> spp.	2/3 (67%)	NA

Data are n/N (%).

NA: not available, BAT: best available therapy.

*Includes *Acinetobacter baumannii* (in 39 patients assigned to cefiderocol and 17 assigned to best available therapy), *Acinetobacter nosocomialis* (in two patients assigned to cefiderocol), and *Acinetobacter radioresistens* (in one patient assigned to cefiderocol).

Acinetobacter 属感染症患者における死亡率が高い傾向が認められた (Table 4)。

本試験では臨床効果と細菌学的効果に大きな違いがないにもかかわらず、CFDC 群で全死因死亡率が高い傾向が認められたが、その理由については明確にはなっていない。死亡例に関する第三者判定委員会の評価では、CFDC 群の 47.1% (16/34 例) と BAT 群の 44.4% (4/9 例) はグラム陰性菌感染症以外の原因により死亡したと判定されている。

ロジスティック回帰モデルを用いて、細菌感染症の予後に影響を与える背景因子で調整した全死因死亡率の差を検討したが、いずれの背景因子で調整をしても CFDC 群で BAT 群よりも全死因死亡率が高い傾向は変わらず、両投与群間でみられた全死因死亡率の差の原因を説明する単一要因は特定されなかった。

单一要因は特定されなかったものの、CFDC 群で全死因死亡率が高かった *Acinetobacter* 属感染症患者（CFDC 群：42 例、BAT 群：17 例）に限定して両群の患者背景を確認すると、割付時または割付後 31 日以内にショックがみられた割合と、ランダム化時に集中治療室に在室していた割合が CFDC 群において高く（それぞれ 26% 対 6%, 81% 対 47%）、割付時に死亡リスクが高い患者が CFDC 群に割り付けられたことが示唆された。また、一般的に比較検証試験では 48~72 時間以内に死亡が想定される重症の患者は除外されることが多いが、実臨床に沿ったデザインである本試験ではこれらの患者は除外されておらず、試験登録 3 日目までに死亡する可能性のある重症患者も試験に登録された。そのため、試験登録 4 日目から 28 日目の間の全死因死亡率が CFDC 群 21%（21/101 例）、BAT 群 18%（9/49 例）と大きな違いはなかったが、試験早期（3 日目まで）においては 4%（4/101 例）と 0% であったことからも、計画時の割付因子のみでは重症患者の早期死亡を考慮した割付ができていなかったことが考えられた。治療後因子からは、グラム陰性菌に効果をもつ抗菌薬を本試験の規定以上に追加使用した救援療法の実施頻度の違い（救援療法が対照群で多く実施された）などが影響したことと考えられた。

米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）による新薬承認審査過程にて、全死因死亡率の差の 95% 信頼区間も計算されたが、BAT 群との間に有意な差は認められなかった（事後解析）。日本での薬事承認審査では、CREDIBLE-CR 試験における CFDC 群で全死因死亡率が高い傾向が認められた理由について、その原因は明確ではなく偶発的な偏りである可能性は否定できないとしたうえで、他試験成績からカルバペネム耐性 *Acinetobacter* 属に対する一定の有効性は示唆されていると結論付けられた。

これらの背景により、製造販売業者は実臨床における CFDC 投与時の死亡率および *Acinetobacter* 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、適切に医療現場に情報提供することとなっている。

III. その他の事後解析

CREDIBLE-CR 試験については、複数の事後解析結果の報告もあり、研究グループ以外からの報告

の中に *A. baumannii* 感染患者の死亡率の高さがヘテロ耐性によるものではないかという報告がある^{7,8)}。ヘテロ耐性とは、抗菌薬を投与した患者から分離した株の感受性試験でその抗菌薬に感性を示すもの、集団解析プロファイルによる特殊検査で耐性をもつようみえる集団が観察されるという現象であり⁹⁾、*A. baumannii* がコリスチンに対してヘテロ耐性を示した事例も報告されている¹⁰⁾。米国のジョージア州における新興感染症プログラムで収集された臨床分離菌株において、標準的な方法ではカルバペネム耐性グラム陰性菌のほとんどが CFDC に感性と判定されていたにもかかわらず、ヘテロ耐性の標準的な検出法とされる Population analysis profiling (PAP) によりヘテロ耐性が検出されており、ヘテロ耐性の検出率は特に *Acinetobacter* 属で高かったことが報告されている⁷⁾。CREDIBLE-CR 試験におけるカルバペネム耐性 *A. baumannii* 感染患者 38 例の治療後検体から検出された株に対して事後に PAP により評価したところ、47%（18 例）の株が CFDC に対するヘテロ耐性ありと判断された。しかし、ヘテロ耐性を有する患者の臨床的治癒率はそうでない患者よりも高く（83.3% 対 35.0%）、死亡率は低かった（22.2% 対 75.0%）¹¹⁾。したがって、*A. baumannii* は CFDC に対してヘテロ耐性がみられたが、ヘテロ耐性の有無と臨床的転帰の相関は示されていない。

また、敗血症患者について、早期評価（Early Assessment : EA）時、治療終了（End of Treatment : EOT）時、TOC 時と経時的に細菌学的菌消失率および臨床転帰を評価した事後解析の報告がある¹²⁾。敗血症の患者は、CFDC 群で 25 例、BAT 群で 13 例であった。分離株は CFDC 群で 27 株得られ、うち 15 株が Enterobacteriales であり、12 株が *A. baumannii* であった。BAT 群では 15 株が得られ、うち 7 株が Enterobacteriales、6 株が *A. baumannii*、2 株が *P. aeruginosa* であった。EA 時の細菌学的菌消失率は CFDC 群で 72.0%（18/25 例）、BAT 群で 69.2%（9/13 例）と、多くの患者で治療開始から 3~4 日以内に菌が消失した。EA 時の臨床治癒/改善率は CFDC 群で 64.0%（16/25 例）、BAT 群で 30.8%（4/13 例）であった。また、EOT 時と TOC 時の細菌学的菌消失率は CFDC 群でそれぞれ 60.0%（15/25 例）、44.0%（11/25 例）、BAT 群はいずれも 46.2%

Table 5. Clinical cure, microbiological eradication, and all-cause mortality at day 28 in infections caused by metallo- β -lactamase-producing bacteria in the CREDIBLE-CR study

	Clinical cure at TOC		Eradication at EOT		All-cause mortality at day 28	
	Cefiderocol (N = 16)	BAT (N = 7)	Cefiderocol (N = 16)	BAT (N = 7)	Cefiderocol (N = 16)	BAT (N = 7)
Overall	75.0 (12/16)	28.6 (2/7)	62.5 (10/16)	14.3 (1/7)	6.3 (1/16)	57.1 (4/7)
Types of infection						
Pneumonia	83.3 (5/6)	33.3 (1/3)	33.3 (2/6)	0 (0/3)	16.7 (1/6)	33.3 (1/3)
Other	70.0 (7/10)	25.0 (1/4)	80.0 (8/10)	25.0 (1/4)	0 (0/10)	75.0 (3/4)
MBL type						
NDM	60.0 (6/10)	20.0 (1/5*)	70.0 (7/10)	0 (0/5*)	10.0 (1/10)	60.0 (3/5*)
Non-NDM	100 (6/6)	33.3 (1/3*)	50.0 (3/6)	33.3 (1/3*)	0 (0/6)	33.3 (1/3*)
Pathogen type						
Enterobacteriales	80.0 (8/10)	0 (0/4)	70.0 (7/10)	0 (0/4)	10.0 (1/10)	75.0 (3/4)
Non-fermenters	66.7 (4/6)	66.7 (2/3)	50.0 (3/6)	33.3 (1/3)	0 (0/6)	33.3 (1/3)

Data shown are % (n/N) or % (n/N'), where N is the total number of patients in the treatment arm and N' is the total number of patients within the sub-category.

*One isolate expressed an NDM and an IMP-62 MBL.

TOC: test of cure, EOT: end of treatment, MBL: metallo- β -lactamase, NDM: New Delhi metallo- β -lactamase

(6/13 例) であった。28 日目の全死因死亡率は、CFDC 群で 32.0% (8/25 例), BAT 群で 30.8% (4/13 例) であった。

さらに、CFDC が *in vitro* で MBL 産生菌に活性を示す²⁾ことから、当該菌種を対象とした事後解析が実施され、MBL 産生菌に対して CFDC の治療が有効であることが報告されている¹³⁾。すなわち、CREDIBLE-CR 試験では、CFDC 群 16 例、BAT 群 7 例の計 23 例の患者における検出株が MBL 産生菌であったが、これらの患者における臨床的治癒率は CFDC 群で 75.0% (12/16), BAT 群で 28.6% (2/7), EOT 時における細菌学的菌消失率は CFDC 群で 62.5% (10/16), BAT 群で 14.3% (1/7) であり、いずれにおいても CFDC の効果が高い傾向がみられた (Table 5)。MBL 産生菌症例の 28 日間の全死因死亡率においても CFDC 群 6.3% (1/16), BAT 群 57.1% (4/7) であり、CFDC 群のほうが低かった。CFDC 群における死亡 1 例は、NDM-1 を発現した *Enterobacter cloacae* に感染していた患者であり、治療開始時点で CFDC に耐性を有する株であった。

同様に、CFDC が *in vitro* で活性を示す OXA-48 カルバペネマーゼ産生菌に対しても事後解析が実施され、CFDC の臨床的有効性が確認されている¹⁴⁾。CREDIBLE-CR 試験において CFDC が投与された Enterobacteriales 感染患者のうち検出株が OXA-48 陽性であった症例は 7 例あり、同定された病原菌

はすべて *K. pneumoniae* であった。うち 3 株は NDM-1 カルバペネマーゼ遺伝子とともに OXA-48 カルバペネマーゼ遺伝子も保有しており、また、すべての株が基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 遺伝子および original spectrum β -ラクタマーゼ (OSBL) 遺伝子を保有していた。1 株を除きすべての分離株は meropenem に対して高度耐性 (最小発育阻止濃度 [MIC] > 8 μ g/mL) を示した。7 例中 6 例で CFDC が単剤で投与され、7 例中 5 例が TOC 評価時に臨床的治癒と判断され、全例が 28 日目に生存していた。

以上のように、CREDIBLE-CR 試験では CFDC の安全性および特定の菌種に対する事後解析を含めて CFDC の有効性が確認されている。一方で、CFDC が投与された患者から分離された菌株のうち、11 例 (13.8%) から検出された 11 株について CFDC 投与中または投与後の感受性低下が報告されている¹⁵⁾。11 株のうち 9 株は CFDC の MIC が 4 倍以上の上昇を示した。しかし、この 9 株のうち 6 株の MIC は、上昇後も CLSI が定める感受性ブレイクポイント MIC \leq 4 μ g/mL 以下であり、CFDC への感受性を維持していた。この 9 株のうち 8 株は院内肺炎患者由来 (*A. baumannii* : 3 株, *K. pneumoniae* : 2 株, *P. aeruginosa* : 2 株, *S. maltophilia* : 1 株) であり、残りの 1 株は複雑性尿路感染症患者由来の *P. aeruginosa* であった。9 株のうち薬物動態データが取得可能であった 6 例については、血漿

中で MIC 以上の遊離濃度を維持している時間 (%fT > MIC) が MIC の 4 倍の血中濃度である 100%fT > 4 × MIC が維持されていた (Cmin 値 : 7.3~51.7 μg/mL)。

これらの 9 株に対する全ゲノム解析では、3 株で CFDC の感受性に影響する可能性がある遺伝子変異が確認された。治療前後で MIC の中央値が 1 μg/mL から 4 μg/mL となった *A. baumannii* 分離株では、ペニシリン結合蛋白 3 (PBP3) のアミノ酸置換 (H370Y) が認められた。また治療前後の MIC の中央値が 1 μg/mL から 64 μg/mL に 64 倍上昇していた別の *A. baumannii* 分離株では、OXA-23 カルバペネマーゼに N85I および P255S の 2 つのアミノ酸置換が認められた。治療前後で MIC が 0.12 μg/mL から 2 μg/mL に 16 倍上昇した *P. aeruginosa* 分離株では、AmpC β-ラクタマーゼ PDC-30 の 316~319 位に 4 アミノ酸 (TPMA) の欠損を認めた。これらの変異が MIC に与える影響を、それぞれの変異型 β-ラクタマーゼを *E. coli* に導入し確認したところ、OXA-23 に N85I および P225S 変異を導入した場合には CFDC の MIC は変化しなかったが、PDC-30 の TPMA316~319 欠損を導入した場合は 8 倍となった。一方で、MIC が 128 倍となつた他の *P. aeruginosa* 分離株においては同様の変異は確認されなかった。また、分離株において、*fum*, *cirA*, *piuA/C*, *pirA* などの鉄輸送に関連する遺伝子群に変異は認められなかった。

おわりに

CREDIBLE-CR 試験およびその事後解析の結果から、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染患者における CFDC の有効性および安全性が確認された。臨床効果と細菌学的効果に大きな違いがないにもかかわらず、CFDC 群で全死因死亡率が高い傾向が認められた要因については、患者背景の違い、患者からの検出菌のヘテロ耐性などが考えられたが、決定的な原因は明らかになっていない。CFDC は OXA-48 産生菌株や MBL 産生菌株においても有効な選択肢であることが示唆されており、全死亡率の差が偶発的であった可能性は否定できない。

試験に参加した患者から検出された一部の株において CFDC 投与中または投与後の感受性低下や遺

伝子変異が確認された。本試験では、感受性が低下した株の多くは CFDC への感受性を維持しており、CFDC の作用機序に影響する鉄輸送経路に関与する遺伝子変異はみられなかつたが、将来的にはこれらの変化が臨床効果に影響を与える可能性も考えられるため、継続的なモニタリングが必要である。

謝 辞

本稿の草稿は塩野義製薬株式会社が株式会社ヘルスケアコンサルティングへ執筆を委託し、上西達大氏が担当しました。作成された草稿は、著者である二木芳人、柳原克紀、三鴨廣繁、土井洋平の責任の下、本原稿が最終化され投稿いたしました。

利益相反自己申告：本論文に関する利益相反として柳原克紀、三鴨廣繁、土井洋平は、塩野義製薬株式会社より講演料を受けている。柳原克紀は塩野義製薬株式会社から研究費を受けている。三鴨廣繁は塩野義製薬株式会社から寄付を受けている。

文献

- Karlowsky J A, Hackel M A, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahm D F: *In Vitro Susceptibility of Gram-Negative Pathogens to Cefiderocol in Five Consecutive Annual Multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019*. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0199021
- Takemura M, Wise M G, Hackel M A, Sahm D F, Yamano Y: *In vitro activity of cefiderocol against MBL-producing Gram-negative bacteria collected in North America and Europe in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies (2014-2019)*. J Antimicrob Chemother 2023; 78: 2019-27
- Kanazawa S, Sato T, Kohira N, Ito-Horiyama T, Tsuji M, Yamano Y: *Susceptibility of Imipenem-Susceptible but Meropenem-Resistant bla_{IMP-6}-Carrying Enterobacteriaceae to Various Antibacterials, Including the Siderophore Cephalosporin Cefiderocol*. Antimicrob Agents Chemother 2017; 6: e00576-17
- Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira J C A, Ariyasu M, et al: *Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial*. Lancet Infect Dis 2018; 18: 1319-28
- Wunderink R G, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye K S, et al: *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 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 213-25
- 6) Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al: Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 226-40
 - 7) Choby J E, Ozturk T, Satola S W, Jacob J T, Weiss D S: Widespread cefiderocol heteroresistance in carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. Lancet Infect Dis 2021; 21: 597-8
 - 8) Choby J E, Ozturk T, Satola S W, Jacob J T, Weiss D S: Does cefiderocol heteroresistance explain the discrepancy between the APEKS-NP and CREDIBLE-CR clinical trial results? Lancet Microbe 2021; 2: e648-9
 - 9) Andersson D I, Nicoloff H, Hjort K: Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance. Nat Rev Microbiol 2019; 17: 479-96
 - 10) Sherman E X, Wozniak J E, Weiss D S: Methods to Evaluate Colistin Heteroresistance in *Acinetobacter baumannii*. Methods Mol Biol 2019; 1946: 39-50
 - 11) Longshaw C, Santerre Henriksen A, Dressel D, Malysa M, Silvestri C, Takemura M, et al: Het-
eroresistance to cefiderocol in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in the CREDIBLE-CR study was not linked to clinical outcomes: a post hoc analysis. Microbiol Spectr 2023; 11: e0237123
 - 12) Paterson D L, Kinoshita M, Baba T, Echols R, Portsmouth S: Outcomes with Cefiderocol Treatment in Patients with Bacteraemia Enrolled into Prospective Phase 2 and Phase 3 Randomised Clinical Studies. Infect Dis Ther 2022; 11: 853-70
 - 13) Timsit J F, Paul M, Shields R K, Echols R, Baba T, Yamano Y, et al: Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. Clin Infect Dis 2022; 75: 1081-4
 - 14) Longshaw C, Roger E, Santerre Henriksen A, Baba T, Nguyen S, Yamano Y: Evidence for Efficacy of Cefiderocol against OXA-48-Containing Isolates from the APEKS-NP and CREDIBLE-CR Trials. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0110022
 - 15) Nordmann P, Shields R K, Doi Y, Takemura M, Echols R, Matsunaga Y, et al: Mechanisms of Reduced Susceptibility to Cefiderocol Among Isolates from the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Clinical Trials. Microb Drug Resist 2022; 28: 398-407

Phase III clinical trial of cefiderocol in patients with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections (CREDIBLE-CR Study)

Yoshihito Niki¹⁾, Katsunori Yanagihara²⁾, Hiroshige Mikamo³⁾ and Yohei Doi⁴⁾

¹⁾ School of Medicine, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University

³⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University

⁴⁾ Departments of Microbiology and Infectious Diseases, Fujita Health University, School of Medicine

The CREDIBLE-CR study was conducted as open-label, multicentre, parallel-group, pathogen-focused, descriptive, phase III study for cefiderocol (CFDC) and best available therapy (BAT). Of the 150 patients enrolled, 101 were assigned to the CFDC group and 49 to the BAT group. Sixty-seven patients (45%) had nosocomial pneumonia, 47 (31%) had a bloodstream infection or sepsis, and 36 (24%) had a complicated urinary tract infection. Carbapenem-resistant bacteria were isolated from 118 patients (80 in the CFDC group and 38 in the BAT group), and the most common species were *Acinetobacter baumannii* (54 patients [46%]), *Klebsiella pneumoniae* (39 patients [33%]), and *Pseudomonas aeruginosa* (22 patients [19%]).

In the nosocomial pneumonia group, a clinical cure was achieved in 50.0% of the patients in the CFDC group and 52.6% of the patients in the BAT group. In the bloodstream infections or sepsis group, 43.5% in the CFDC group and 42.9% in the BAT group were cured. In the complicated urinary tract infection group, microbiological eradication was achieved in 52.9% in the CFDC group and 20.0% in the BAT group. CFDC demonstrated favorable clinical and microbiological effects regardless of the species of bacteria.

On the other hand, the all-cause mortality rate at the end of the study was higher in the CFDC group (33.7%) than in the BAT group (18.4%), and this finding may have been influenced by the fact that there were more deaths among the patients with *Acinetobacter* infections. However, post-hoc analyses have not revealed any definitive causes for the higher mortality rate in the CFDC group, including any differences in patient background or presence of heteroresistance.

Overall, the CREDIBLE-CR study confirmed the efficacy and safety of CFDC in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, including OXA-48-producing strains and MBL-producing strains.