

Cefiderocol のグラム陰性菌による複雑性尿路感染症患者を対象とした国際共同第 II 相試験および院内肺炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験

清田 浩¹⁾・安田 満²⁾・松本 哲哉³⁾

¹⁾ 井口腎泌尿器科・内科 新小岩*

²⁾ 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

³⁾ 国際医療福祉大学医学部感染症学講座

受付日：2024 年 12 月 26 日 受理日：2025 年 2 月 3 日

新規シデロフォア・セファロスポリン系抗菌薬である cefiderocol (CFDC) は、幅広いグラム陰性菌への活性が確認されている。複雑性尿路感染症患者を対象とした国際共同第 II 相試験 APEKS-cUTI 試験では、CFDC 群と imipenem/cilastatin (IPM/CS) 群の治療終了 7 日後の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント達成率がそれぞれ 72.6% と 54.6% であり、調整済み群間差は 18.6% (95% 信頼区間：8.2~28.9%) であった。下限が非劣性マージンである -20% を上回り非劣性が検証され、さらに 0 を上回ったため IPM/CS に対する CFDC の優越性が示唆された。院内肺炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験である APEKS-NP 試験では CFDC 群と高用量長時間点滴 meropenem (MEPM) 群の 14 日目の全死亡率はそれぞれ 12.4% と 11.6% であり、調整済み群間差は 0.8% (95% 信頼区間：-6.6~8.2%) であった。下限が非劣性マージンである -12.5% を超えなかったことから CFDC の MEPM 群に対する非劣性が検証された。忍容性も同等であった。両試験の事後解析では CFDC が OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌や、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌に対しても有効であることが示唆された。また、CFDC 治療は鉄の恒常性に影響を与えず、その有効性と安全性はベースラインの血中鉄レベルによって影響を受けないことが示されたため、実臨床下での処方は血中鉄濃度への特段の注意を必要としないと考えられる。両試験の結果から、CFDC がグラム陰性菌による複雑性尿路感染症、院内肺炎患者の治療の有力な選択肢となることが期待される。

Key words: cefiderocol, complicated urinary tract infection, nosocomial pneumonia, randomized controlled trial, post-hoc analysis

はじめに

カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する新規抗菌薬の開発は、世界的な薬剤耐性菌対策において最優先課題である。新規シデロフォア・セファロスポリン系抗菌薬である cefiderocol (CFDC) は、腸内細菌目細菌 (Enterobacterales) および *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* などのカル

バペネム耐性株を含むブドウ糖非発酵性細菌に対して幅広い活性を示す¹⁾だけでなく、Ambler 分類でクラス B となるカルバペネマーゼである IMP 型、NDM 型を含む、メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生菌に対しても活性が確認されている^{2,3)}。アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) 承認のために実施された第 II 相試験である APEKS-cUTI 試験^{4,5)}および第 III 相試験である

*東京都葛飾区新小岩 1-49-10 メディカルタウン新小岩 5・6・7 階

APEKS-NP 試験^①は、カルバペネム耐性グラム陰性菌による複雑性尿路感染症 (complicated urinary tract infection : cUTI) と 院 内 肺 炎 (nosocomial pneumonia : NP) において、CFDC とそれぞれ既存の治療薬である高用量 imipenem/cilastatin (IPM/CS) または高用量長時間点滴 meropenem (MEPM) に対する非劣性を評価した臨床試験である。これらの試験は、重症感染症患者を対象とした CREDIBLE-CR 試験とともに、日本における CFDC 承認審査でも評価された。

I. APEKS-cUTI 試験の概要

APEKS-cUTI 試験は、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症のリスクを有する患者の cUTI の治療における CFDC の高用量 IPM/CS (以下、IPM/CS 群) に対する非劣性を評価した、第 II 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間非劣性試験である^①。15 カ国 67 病院において、cUTI または尿路に機能異常のない急性単純性腎盂腎炎を有する入院患者で、いずれも尿検査結果により膿尿が確認されることを条件とした。選択基準を満たした患者はウェブまたは音声応答システムにより 2 : 1 で CFDC (1 回 2 g, 1 日 3 回, 1 時間点滴) または IPM/CS (1 回 1 g, 1 日 3 回, 1 時間点滴) による治療を 7~14 日間行う群にランダムに割り付けた。各薬剤の投与期間は医師の判断により行い、患者にとって早期退院が最善である場合は、最短で 5 日間投与後に投与終了することを可能とした。非劣性マージンは 15% と設定した。ベースラインの尿培養で 2 種類以上の尿路感染症の原因菌、真菌、カルバペネマーゼ耐性原因菌が検出された患者は除外された。FDA のガイダンスに準じ、主要評価項目は、治療終了 7 日後における治癒判定時 (test of cure : TOC) の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントとした。有効性の主要解析は、試験薬が少なくとも 1 回投与され、上述の除外基準に抵触しないグラム陰性の尿路感染症原因菌 ($\geq 1 \times 10^5$ CFU/mL) が検出されたランダムに割り付けられた全患者を含む修正 intention-to-treat (ITT) 集団で行った。副次評価項目は、安全性、早期評価時 (early assessment : EA)、試験終了時 (end of study : EOT)、TOC、追跡調査時 (follow-up : FU) の臨床的および細菌学的効果とした。安全性は、試験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての患者を対象に、有害事象、体温などのバイ

タルサイン、臨床検査 (血液、尿検査)、および心電図を通じて評価した。CFDC の作用機序は鉄イオンと錯体を形成し、細菌の鉄輸送チャネルを利用して菌体内に能動的に取り込まれる。そのため、CFDC が体内の鉄濃度に与える影響を確認するため、ヘプシジン (肝臓で産生され体内の鉄濃度を制御するペプチドホルモン) の血漿濃度と鉄および総鉄結合能を、急性感染症患者における事前に指定された探索的安全性項目として評価した。

II. APEKS-cUTI 試験の結果

試験開始当初の計画では、非劣性マージンを -20% として目標症例数は 2 : 1 割付の計 300 例であったが、試験開始後に FDA より、非劣性マージンを -15% とし、安全性評価に必要な 300 例の CFDC 投与例を確保して検証することで、本試験のみで cUTI の適応症で承認が可能であるとの提案があったことから、目標症例数は試験途中で 2 : 1 割付の計 450 例に変更した。2015 年 2 月 5 日から 2016 年 8 月 16 日の間に、452 人の患者が CFDC 群 (n=303) または IPM/CS 群 (n=149) にランダムに割り付けられた。そのうち 448 例 (CFDC 群 : n=300, IPM/CS 群 : n=148) が実際に治療を受けた。ベースラインの尿培養の結果 371 例 (CFDC 群 : n=252 例, IPM/CS 群 : n=119 例) が主要有効性解析の対象となった。最も多かった原因菌は *Escherichia coli* (CFDC 群 : 60.3% [152/252], IPM/CS 群 : 66.4% [79/119]) であり、次いで *Klebsiella pneumoniae* (CFDC 群 : 19.0% [48/252], IPM/CS 群 : 21.0% [25/119]), *P. aeruginosa* (CFDC 群 : 7.1% [18/252], IPM/CS 群 : 4.2% [5/119]) であった。治療前の分離株に対する CFDC の薬剤感受性 (Minimum inhibitory concentration range) は、*E. coli* には両群ともに $\leq 0.004 \sim 4$ であり、原因菌株、薬剤感受性は両群間で偏りはみられなかった (Table 1)。

主要評価項目である TOC 時の複合エンドポイントは CFDC 群 252 例 中 183 例 (72.6%), IPM/CS 群では 119 例中 65 例 (54.6%) で達成された。調整済み群間差は 18.6% (95% 信頼区間 : 8.2~28.9%, $p=0.0004$) だった (Fig. 1)。群間差の 95% 信頼区間の下限は事前に設定された非劣性マージンである -20% および -15% を上回ったことから、IPM/CS に対する CFDC の非劣性が検証された。さらに、

Table 1. Minimum inhibitory concentration and susceptibility of pathogens isolated at the baseline (APEKS-cUTI study)

	Cefiderocol group					Imipenem/cilastatin group				
	MIC		% (Number of isolates) *			MIC		% (Number of isolates) *		
	Range	MIC ₉₀	S	I	R	Range	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Escherichia coli</i>										
CFDC	≤0.004-4	0.5	—	—	—	≤0.004-4	1	—	—	—
IPM	≤0.06-1	0.12	100.0 (143/143)	0.0	0.0	≤0.06-1	0.12	100.0 (76/76)	0.0	0.0
CFPM	≤0.12->16	>16	79.0 (113/143)	4.2 (6/143)	16.8 (24/143)	≤0.12->16	>16	80.3 (61/76)	3.9 (3/76)	15.8 (12/76)
TAZ/PIPC	≤0.5->64	16	94.4 (135/143)	2.8 (4/143)	2.8 (4/143)	≤0.5->64	8	94.7 (72/76)	3.9 (3/76)	1.3 (1/76)
LVFX	≤0.06->8	>8	59.4 (85/143)	2.1 (3/143)	38.5 (55/143)	≤0.06->8	>8	59.2 (45/76)	3.9 (3/76)	36.8 (28/76)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>										
CFDC	0.008-8	2	—	—	—	≤0.004-4	1	—	—	—
IPM	≤0.06->8	4	86.7 (39/45)	2.2 (1/45)	11.1 (5/45)	≤0.06-4	0.5	95.7 (22/23)	0.0	4.3 (1/23)
CFPM	≤0.12->16	>16	44.4 (20/45)	2.2 (1/45)	53.3 (24/45)	≤0.12->16	>16	34.8 (8/23)	8.7 (2/23)	56.5 (13/23)
TAZ/PIPC	≤0.5->64	>64	53.3 (24/45)	11.1 (5/45)	35.6 (16/45)	≤0.5->64	>64	60.9 (14/23)	13.0 (3/23)	26.1 (6/23)
LVFX	≤0.06->8	>8	40.0 (18/45)	6.7 (3/45)	53.3 (24/45)	≤0.06->8	>8	39.1 (9/23)	17.4 (4/23)	43.5 (10/23)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>										
CFDC	≤0.004-2	0.25	—	—	—	0.015-0.25	0.25	—	—	—
IPM	0.12->8	>8	60.0 (9/15)	20.0 (3/15)	20.0 (3/15)	1-8	8	75.0 (3/4)	0.0	25.0 (1/4)
CFPM	0.5->16	>16	80.0 (12/15)	6.7 (1/15)	13.3 (2/15)	1-8	8	100.0 (4/4)	0.0	0.0
TAZ/PIPC	≤0.5->64	>64	66.7 (10/15)	13.3 (2/15)	20.0 (3/15)	2-64	64	50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	0.0
LVFX	0.5->8	>8	33.3 (5/15)	0.0	66.7 (10/15)	0.25->8	>8	25.0 (1/4)	0.0	75.0 (3/4)
<i>Proteus mirabilis</i>										
CFDC	≤0.004-0.25	0.12	—	—	—	0.03-0.12	0.12	—	—	—
IPM	0.12-4	2	68.8 (11/16)	25.0 (4/16)	6.3 (1/16)	2-2	2	0.0 (2/2)	100.0	0.0
CFPM	≤0.12-8	8	87.5 (14/16)	12.5 (2/16)	0.0	≤0.12-2	2	100.0 (2/2)	0.0	0.0
TAZ/PIPC	≤0.5->64	8	93.8 (15/16)	0.0	6.3 (1/16)	≤0.5-8	8	100.0 (2/2)	0.0	0.0
LVFX	≤0.06->8	>8	50.0 (8/16)	6.3 (1/16)	43.8 (7/16)	0.12->8	>8	50.0 (1/2)	0.0	50.0 (1/2)

MIC: minimum inhibitory concentration

S: Susceptible; I: Intermediate; R: Resistant

CFDC: cefiderocol; IPM: imipenem; CFPM: cefepime; TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin; LVFX: levofloxacin

*Since the breakpoints had not been set for CFDC at the time of this study, S/I/R judgment was not performed.

群間差の95%信頼区間の下限が0%を上回ったことから、IPM/CSに対するCFDCの優越性を示唆する結果となった。

有害事象はCFDC群で300例中122例(40.7%)、IPM/CS群で148例中76例(51.4%)に認められ、そのうちCFDC群の95.0%、IPM/CS群の93.4%が軽度または中等度であった。副作用は、CFDC

群とIPM/CS群でそれぞれ27例(9.0%)、17例(11.5%)であり、いずれかの投与群で3例以上に発現した副作用は、下痢〔CFDC群4例(1.3%)、IPM/CS群3例(2.0%)〕、γ-GTP増加〔CFDC群4例(1.3%)、IPM/CS群1例(0.7%)〕、悪心〔CFDC群3例(1.0%)、IPM/CS群1例(0.7%)〕、*Clostridium difficile*感染症〔CFDC群1例(0.3%)、IPM/

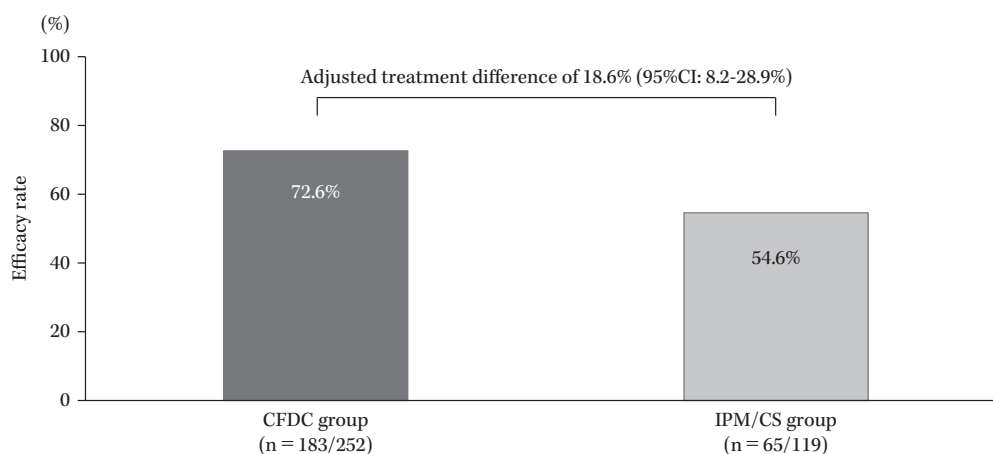


Fig. 1. Efficacy rate of composite endpoints at Test of Cure (TOC) (APEKS-cUTI study)

The composite outcome was achieved in 183 of 252 patients (72.6%) in the CFDC group and in 65 of 119 patients (54.6%) in the IPM/CS group. The adjusted treatment group difference was 18.58% (95% confidence interval [8.23-28.92%]; $p = 0.0004$) for CFDC versus IPM/CS.

※Adjusted estimates of the difference between the two treatment groups are presented along with two-sided CIs based on a stratified analysis using Cochran-Mantel-Haenszel weights, with clinical diagnosis (complicated urinary tract infection with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis) as the stratification factor.

CI: confidence interval; CFDC: cefiderocol; IPM/CS: imipenem/cilastatin

CS 群 4 例 (2.7%)], 頭痛 [CFDC 群 0 例 (0%), IPM/CS 群 3 例 (2.0%)] であった。治療中止にいたった副作用は 3 例 (下痢, 薬物過敏症, 肝酵素上昇 各 1 例) に認められ, IPM/CS 群では認められなかった。死亡にいたった有害事象は, CFDC 群で 1 例 (心肺停止) が報告されたが, CFDC との因果関係は否定された。なお, 転帰死亡の有害事象症例は 76 歳の男性で, 登録時点での心臓病, 糖尿病, 脳梗塞, てんかんなどの病歴を有していた。両治療群で最も一般的な有害事象は胃腸障害 (下痢, 便秘, 悪心, 嘔吐, 腹痛) であり, CFDC の忍容性は良好であった (Table 2)。血漿ヘプシジンやその他の鉄代謝パラメータについては, CFDC 群と IPM/CS 群の間に差異は認められなかった。

III. APEKS-NP 試験の概要

APEKS-NP 試験は, FDA より CFDC の NP に対する適応追加承認を得るために実施された, 成人 NP に対する CFDC 群と MEPM の高用量長時間点滴 (以下, MEPM 群) の有効性と安全性を比較した第 III 相施設共同無作為化二重盲検並行群間非劣性試験である⁶⁾。アジア, ヨーロッパ, アメリカの 17 カ国, 76 施設で 18 歳以上の人工呼吸器関連肺炎, または医療・介護関連肺炎を含む NP 患者を

対象とし, 被験者を CFDC 群または MEPM 群に 1:1 でランダムに割り付けた。各薬剤は 8 時間ごとに 2 g を 3 時間かけて 7~14 日間, 点滴静注した。また, グラム陰性菌に共感染しうるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対応するため, 全例に linezolid (600 mg, 12 時間ごと) を少なくとも 5 日間非盲検で静脈内投与した。参加者は無作為化時に感染タイプ (NP, 人工呼吸器関連肺炎, 医療・介護関連肺炎) および APACHE II スコア (≤ 15 および ≥ 16) により層別した。主要評価項目は 14 日目の全死因死亡率とし, CFDC 群が 14 日目の全死因死亡率で MEPM 群に対し非劣性であるという仮説を検証するために, 非劣性マージンを FDA と合意した 12.5% とし, 修正 ITT 集団で試験薬を少なくとも 1 回投与された患者 (グラム陽性単独菌感染症患者を除く) を対象とした。主な副次評価項目は TOC 時点の臨床効果および細菌学的効果などであった。

解析は, 生死の転帰が判明している全患者について行い, CFDC 群と MEPM 群の群間差の 95% 信頼区間の上限が 12.5% 未満であった場合に非劣性と判定した。安全性は少なくとも 1 回の試験薬投与を受けた全患者を含む集団において, 試験終了まで調査した。

Table 2. Summary of treatment-emergent adverse events (APEKS-cUTI study)

	Cefiderocol group (n = 300)	Imipenem/cilastatin group (n = 148)
All TEAEs	122 (40.7%)	76 (51.4%)
Mild*	77 (25.7%)	36 (24.3%)
Moderate*	39 (13.0%)	35 (23.6%)
Severe*	6 (2.0%)	5 (3.4%)
Drug-related TEAEs**	27 (9.0%)	17 (11.5%)
Drug-related SAEs	1 (0.3%)	1 (0.7%)
Discontinuation due to TEAEs	5 (1.7%)	3 (2.0%)
Discontinuation due to drug-related TEAEs	3 (1.0%)	0
SAEs leading to deaths	1 (0.3%)	0
Adverse events in at least 2% of patients in either treatment group		
Diarrhoea	13 (4.3%)	9 (6.1%)
Hypertension	13 (4.3%)	8 (5.4%)
Constipation	10 (3.3%)	6 (4.1%)
Infusion-site pain	9 (3.0%)	5 (3.4%)
Headache	7 (2.3%)	8 (5.4%)
Nausea	7 (2.3%)	6 (4.1%)
Cough	7 (2.3%)	1 (0.7%)
Vomiting	6 (2.0%)	2 (1.4%)
Hypokalaemia	5 (1.7%)	4 (2.7%)
Insomnia	4 (1.3%)	3 (2.0%)
Renal cyst	4 (1.3%)	5 (3.4%)
Infusion-site erythema	3 (1.0%)	3 (2.0%)
Abdominal pain upper	2 (0.7%)	5 (3.4%)
Cardiac failure	2 (0.7%)	3 (2.0%)
<i>Clostridium difficile</i> colitis***	1 (0.3%)	4 (2.7%)
Vaginal infection	1 (0.3%)	3 (2.0%)
Treatment-related adverse events in at least 3 cases in either treatment group		
Diarrhoea	4 (1.3%)	3 (2.0%)
Increased γ -GTP	4 (1.3%)	1 (0.7%)
Nausea	3 (1.0%)	1 (0.7%)
<i>Clostridium difficile</i> colitis	1 (0.3%)	4 (2.7%)
Headache	0	3 (2.0%)

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

** Considered as being treatment-related by the Investigator.

*** An additional adverse event with the preferred term of *C. difficile* infection was reported in the imipenem/cilastatin group.

TEAE: treatment-emergent adverse event; SAEs: serious adverse events.

IV. APEKS-NP 試験の結果

2017年10月23日から2019年4月14日の間に、グラム陰性菌による肺炎が疑われた292人の患者のうち、145人をCFDC群に、147人をMEPM群に無作為に割り付けた。ベースライン時に高頻度に分離されたグラム陰性菌は、CFDC群、MEPM群でそれぞれ *K. pneumoniae* (33.1%, 29.9%), *P. aeruginosa* (16.6%, 16.3%), *A. baumannii* (15.9%, 16.3%), *E. coli* (13.1%, 15.0%) および *Enterobacter cloacae* (4.8%, 5.4%) の5種であった。全体で142例(48.6%)の患者がAPACHE IIスコア16以上であり、175

例(59.9%)が人工呼吸管理であり、199例(68.1%)がランダム化時に集中治療室に入院していた (Table 3)。

14日目における全死亡率は、CFDC群では12.4% (145例中18例)、MEPM群では11.6% (146例中17例、調整後)であった。全死亡率の差は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、CFDC群のMEPM群に対する非劣性が確認された ($p=0.002$) (Table 4)。主な副次評価項目である、TOC時点の

Table 3. Baseline characteristics and pathogen distribution in the modified intention-to-treat population (APEKS-NP study)

Characteristics	Pathogen distribution			
	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)
Sex			Type of baseline pathogen	
Male	99 (68%)	101 (69%)	Gram-negative only	113 (78%)
Female	46 (32%)	46 (31%)	Mixed* *	11 (8%)
Age (years)			Fungal only	1 (1%)
Mean (SD)	64.6 (14.6)	65.4 (15.1)	None* * *	15 (10%)
≥ 65	80 (55%)	89 (61%)	No respiratory sample	3 (2%)
≥ 75	40 (28%)	44 (30%)	Missing	2 (1%)
Region			Baseline Gram-negative pathogen (all patients)	
Europe	99 (68%)	98 (67%)	<i>K. pneumoniae</i>	48 (33%)
Asia-Pacific	40 (28%)	43 (29%)	<i>P. aeruginosa</i>	24 (17%)
North America	6 (4%)	6 (4%)	<i>A. baumannii</i>	23 (16%)
Clinical diagnosis			<i>E. coli</i>	19 (13%)
VAP	59 (41%)	64 (44%)	<i>E. cloacae</i>	7 (5%)
NP	59 (41%)	60 (41%)	Other	38 (26%)
HCAP	27 (19%)	23 (16%)	ESBL producers [#]	45/145 (31%)
Ventilation status			Enterobacterales	36/69 (52%)
Yes	89 (61%)	86 (59%)	<i>P. aeruginosa</i>	1/24 (4%)
In ICU			<i>A. baumannii</i>	16/23 (70%)
Yes	102 (70%)	97 (66%)	Carbapenemase producers ^{**}	15/24 (63%)
APACHE II score			Enterobacterales	9/69 (13%)
Mean (SD)	16.0 (6.1)	16.4 (6.9)	<i>P. aeruginosa</i>	2/24 (8%)
≤ 15	74 (51%)	76 (52%)	<i>A. baumannii</i>	16/23 (70%)
16-19	31 (21%)	25 (17%)	Number of Gram-negative pathogens isolated at baseline	
≥ 20	40 (28%)	46 (31%)	0	21 (14%)
Severity of disease *			1	95 (66%)
Mild	4 (3%)	7 (5%)	2	25 (17%)
Moderate	70 (48%)	91 (62%)	≥ 3	4 (3%)
Severe	71 (49%)	49 (33%)		5 (3%)

*Disease severity was based on the Investigator's clinical judgement and according to local practice (clinical signs and symptoms listed in methods).

**Mixed infections included Gram-negative and Gram-positive pathogens at randomization.

* * *Contaminant or colonizer only, or culture-negative.

[#]ESBLs were examined when isolates were found to be either resistant or susceptible to meropenem, but resistant to ceftazidime or aztreonam, based on the Clinical and Laboratory Standards Institute breakpoints. Patients could have one or more baseline pathogens.

^{**}Carbapenemases were examined when isolates were found to be resistant to meropenem. Patients could have one or more baseline pathogens.

APACHE II score: Acute Physiology, Chronic Health Evaluation II; ESBL: extended-spectrum β -lactamase; VAP: ventilator-associated pneumonia; NP: nosocomial pneumonia; HCAP: healthcare-associated pneumonia.

臨床効果(臨床的治癒率)は、CFDC 群で 64.8% (94/145 例)、MEPM 群で 66.7% (98/147 例)、調整済み群間差は -2.0% (95% 信頼区間: -12.5~8.5%) であり、細菌学的効果(菌消失率)は、CFDC 群で 47.6% (59/124 例)、MEPM 群で 48.0% (61/127 例)、調整済み群間差は -1.4% (95% 信頼区間: -13.5~10.7%) であった (Table 5)。

有害事象は CFDC 群 148 例中 130 例 (87.8%)、MEPM 群 150 例中 129 例 (86.0%) に認められた。副作用は CFDC 群と MEPM 群でそれぞれ 14 例 (9.5%)、17 例 (11.3%) であり、いずれかの投与

群で 3 例以上に発現した副作用は、下痢 [CFDC 群 3 例 (2.0%)、MEPM 群 5 例 (3.3%)] であった。治療中止にいたった副作用は CFDC 群で 2 例 (ALT 増加 1 例、AST 増加、AST 増加および肝不全 1 例)、MEPM 群で 2 例 (肝酵素上昇 1 例、播種性血管内凝固および多臓器機能不全症候群 1 例) に認められた。死亡にいたった有害事象は、CFDC 群では 39 例、MEPM 群では 35 例に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定されなかったものは CFDC 群で 1 例 (敗血症)、MEPM 群で 2 例 (*Pseudomonas* spp.による感染症 1 例、播種性血管

Table 4. All-cause mortality on Day 14 (mITT population) (APEKS-NP study)

Survival status	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment comparison*
				Difference (%) (95% CI) ** p-value ***
Day 14 ACM	18/145 (12.4)	17/146 (11.6)	35/291 (12.0)	0.8 (- 6.6-8.2%) 0.0020 ***

*Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the ACM rate on Day 14 between the 2 treatment arms based on Cochran-Mantel Haenszel weights using the APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor.

**The 95% CI (2-sided) was based on a stratified analysis with Cochran-Mantel Haenszel weights using the APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor. The CI was calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method).

***p-value for noninferiority hypothesis.

ACM: all-cause mortality; CI: confidence interval; APACHE II score: Acute Physiology, Chronic Health Evaluation II.

Table 5. Clinical cure and microbiological eradication at test of cure (APEKS-NP study)

	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment comparison*
				Difference (%) (95% CI)
Clinical outcome				
Clinical cure	94 (64.8)	98 (66.7)	192 (65.8)	- 2.0 (- 12.5-8.5%)
Clinical failure	27 (18.6)	31 (21.1)	58 (19.9)	
Indeterminate	24 (16.6)	18 (12.2)	42 (14.4)	
Microbiological outcome				
Test of cure	N* = 124	N* = 127	N* = 251	- 1.4 (- 13.5-10.7%)
Eradication	59 (47.6)	61 (48.0)	120 (47.8)	
Persistence	26 (21.0)	27 (21.3)	53 (21.1)	
Indeterminate	39 (31.5)	39 (30.7)	78 (31.1)	

*Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the cure rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) were calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factors at baseline, infection diagnosis (NP/VAP/HCAP), and APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16).

CI: confidence interval; NP: nosocomial pneumonia; VAP: ventilator-associated pneumonia; HCAP: healthcare-associated pneumonia; APACHE II score: Acute Physiology, Chronic Health Evaluation II.

内凝固および多臓器機能不全症候群 1 例) であった。(Table 6)。

CFDC 群は MEPM 群に対して 14 日目の全死亡率において非劣性であり、忍容性も同等であったことから、CFDC が多剤耐性 (multidrug-resistant : MDR) を含むグラム陰性菌による NP 患者の治療の選択肢となる可能性が示唆された。

V. APEKS-cUTI 試験および APEKS-NP 試験の事後解析

Paterson らは CREDIBLE-CR 試験と APEKS-cUTI/NP 試験における菌血症患者に対する事後解析を行い、CFDC の菌血症における菌消失率が他

の薬剤と同等以上であることを報告した⁷⁾。APEKS-cUTI 試験における菌血症の割合は、CFDC 群で 6.6% (19/290)、IPM/CS 群で 6.1% (9/147) であった。分離株は CFDC 群で 19 株得られ、うち 18 株がカルバペネム耐性 Enterobacterales (carbapenem-resistant Enterobacterales : CRE) であり、1 株が *P. aeruginosa* であった。IPM/CS 群からは 9 株が得られ、うち 8 株が CRE、1 株がカルバペネム耐性 *A. baumannii* であった。菌消失率は CFDC 群で 100% (19/19)、IPM/CS 群で 77.8% (7/9) であり、IPM/CS 群で消失しなかった 2 例はいずれも CRE であった。APEKS-NP 試験における

Table 6. Summary of treatment-emergent adverse events (APEKS-NP study)

	Cefiderocol (n = 148)	Meropenem (n = 150)
All TEAEs	130 (87.8%)	129 (86.0%)
Mild*	33 (22.3%)	37 (24.7%)
Moderate*	41 (27.7%)	47 (31.3%)
Severe*	56 (37.8%)	45 (30.0%)
Drug-related TEAEs	14 (9.5%)	17 (11.3%)
Drug-related SAEs	3 (2.0%)	5 (3.3%)
Discontinuation due to TEAEs	12 (8.1%)	14 (9.3%)
Discontinuation due to drug-related TEAEs	2 (1.4%)	2 (1.3%)
SAEs leading to death	39 (26.4%)	35 (23.3%)
Adverse events in at least 5% of patients in either treatment group		
Urinary tract infection	23 (15.5%)	16 (10.7%)
Hypokalaemia	16 (10.8%)	23 (15.3%)
Diarrhoea	13 (8.8%)	13 (8.7%)
Anaemia	12 (8.1%)	12 (8.0%)
Pneumonia	11 (7.4%)	8 (5.3%)
Aspartate aminotransferase increased	10 (6.8%)	6 (4.0%)
Pleural effusion	10 (6.8%)	6 (4.0%)
Alanine aminotransferase increased	9 (6.1%)	6 (4.0%)
Hypomagnesaemia	8 (5.4%)	1 (0.7%)
Hypoalbuminaemia	5 (3.4%)	8 (5.3%)
Hepatic enzymes increased	4 (2.7%)	10 (6.7%)
Hyponatraemia	4 (2.7%)	10 (6.7%)
Decubitus ulcer	4 (2.7%)	10 (6.7%)
Hypotension	2 (1.4%)	10 (6.7%)
Thrombocytopenia	2 (1.4%)	8 (5.3%)
Treatment-related adverse events in at least 3 cases in either treatment group		
Diarrhoea	3 (2.0%)	5 (3.3%)

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

TEAE: treatment-emergent adverse event; SAEs: serious adverse events.

菌血症はCFDC群で6.1% (9/148)、MEPM群で6.7% (10/150)であった。分離株はCFDC群で9株 (8例) が得られ、うち6株がCREであり、2株が *A. baumannii*、1株が *Burkholderia cenocepacia* であった。MEPM群は10株が得られ、うち8株がCRE、1株が *P. aeruginosa*、1株が *B. cenocepacia* であった。菌消失率はCFDC群で50.0% (4/8)、MEPM群で100% (10/10)であり、臨床的成功率はCFDC群で62.5% (5/8)、IPM/CS群で90.0% (9/10)であった。

LongshawらはAPEKS-NP試験において、CFDCがOXA-48型カルバペネマーゼ産生CREに対しても有効であったことを報告した⁸⁾。APEKS-NP試験においてCFDCが投与されたOXA-48陽性CRE患者は3名であり、同定されたすべての菌は *K. pneumoniae* であった。OXA-48以外には、基質特異性

拡張型 β -ラクタマーゼ (extended spectrum β -lactamase : ESBL) であるCTX-M-1 (1例)、CTX-M-15 (2例)、およびオリジナルの基質特異性を有する β -ラクタマーゼ (original spectrum β -lactamase : OSBL) であるSHV型 (3例)、TEM型 (2例) が確認され、MEPMに対して高度耐性 (MIC > 8 μ g/mL) を示した。CREが検出された3名中2名がTOC時に臨床的治癒と判断され、全員が28日目まで生存した。OXA-48産生菌株に対するCFDCの臨床的および細菌学的効果は、全体の結果と一致していた。CFDCは、*in vitro* でOXA-48による加水分解に対する安定性⁹⁾と、OXA-48産生菌に対する*in vitro* 活性¹⁰⁾が確認されており、臨床での有効性を裏付けている。

TimsitらはCREDIBLE-CRおよびAPEKS-NP試験において、MBLを産生するグラム陰性菌に対

して CFDC の治療が有効であることを報告している¹¹⁾。APEKS-NP 試験では、11 人 (CFDC 8 人, MEPM 3 人) の患者が MBL 産生菌に感染していた。臨床的治癒率は CFDC 群 62.5% (5/8) 対 MEPM 群 66.7% (2/3), 菌消失率は 50.0% (4/8) 対 66.7% (2/3) であった。28 日間の全死亡率は 25.0% (2/8) 対 33.3% (1/3) で同等であった。

CFDC は細菌の鉄輸送システムを利用することから、鉄欠乏症または鉄過剰症に関連する状態がその有効性に何らかの影響を与えるかどうかを明らかにするため、APEKS-NP 試験の事後解析により血清ベースライン鉄濃度と鉄補給が CFDC と MEPM の相対的有効性に与える影響が調査された¹²⁾。CFDC 群と MEPM 群では、ランダム化された患者のそれぞれ 79.1% (117/148) と 83.3% (125/150) でベースラインの血清鉄レベルが低かった (男性: $<11 \mu\text{mol/L}$, 女性: $<7 \mu\text{mol/L}$)。評価項目は血清鉄レベルが低かった患者の 14 日間の全死亡率 (12.3% [14/114] vs 11.6% [14/121]), 28 日間の全死亡率 (20.5% [23/112] vs 19.0% [23/121]), 臨床的治癒率 (63.2% [72/114] vs 67.2% [82/122]), および治癒試験時の細菌消失率 (43.6% [41/94] vs 48.1% [51/106]) であり、それぞれ CFDC 群と MEPM 群で同等であった。全体的な安全性集団では、貧血関連の有害事象の発生率は同等であった (CFDC 群 18.2% [27/148], MEPM 群 18.7% [28/150])。ヘプシジン、鉄、鉄結合能、トランスフェリン飽和度のベースラインから治癒までの変化は、治療群間で同様であった。したがって、CFDC 治療は鉄の恒常性に影響を与えず、その有効性と安全性はベースラインの血中鉄レベルによって影響を受けないことが確認された。

おわりに

.....

APEKS-cUTI 試験の主要評価である cUTI 患者に対する臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの評価において、IPM/CS に対する CFDC の非劣性が検証され、さらに群間差の 95% 信頼区間の下限が 0% を上回ったことから、優越性を示唆する結果も得られた。また、NP 患者を対象とした APEKS-NP 試験の主要評価により MEPM に対して Day 14 の全死因死亡率の非劣性が検証された。

APEKS-NP 試験の事後解析では CFDC 治療は鉄の恒常性に影響を与えず、その有効性と安全性はベースラインの血中鉄レベルによって影響を受けなかったため、CFDC の実臨床下での処方血中鉄濃度への特段の注意を必要としないと考えられる。

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、齋藤優輝氏、上西達大氏が担当しました。作成された草稿は、著者である清田 浩、安田 満、松本哲哉の責任の下、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: 松本哲哉は、ファイザー株式会社、MSD 製薬株式会社、杏林製薬株式会社より講演料を受けている。その他の著者は申告すべきものなし。

文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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; 61: e00576-17
- 4) 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
- 5) Portsmouth S, Echols R, Toyozumi K, Tillotson G, Nagata T D: Structured patient interview to assess clinical outcomes in complicated urinary tract infections in the APEKS-cUTI study: pilot investigation. *Ther Adv Infect Dis* 2021; 8: 20499361211058257
- 6) Wunderink R G, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye K S, et al: Cefi-

- derocol 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
- 7) 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
 - 8) 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
 - 9) Poirel L, Kieffer N, Nordmann P: Stability of cefiderocol against clinically significant broad-spectrum oxacillinases. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 866-7
 - 10) Delgado-Valverde M, Conejo M D C, Serrano L, Fernández-Cuenca F, Pascual Á: Activity of cefiderocol against high-risk clones of multidrug-resistant Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1840-9
 - 11) 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- β -lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 1081-4
 - 12) Skaar E P, Echols R, Matsunaga Y, Menon A, Portsmouth S: Iron serum levels and iron homeostasis parameters in patients with nosocomial pneumonia treated with cefiderocol: post hoc analysis of the APEKS-NP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41: 467-76

Phase II clinical trial of cefiderocol in patients with complicated urinary tract infection caused by Gram-negative uropathogens and phase III trial in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia

Hiroshi Kiyota¹⁾, Mitsuru Yasuda²⁾ and Tetsuya Matsumoto³⁾

¹⁾ Iguchi Nephrourology and Internal Medicine Clinic Shinkoiwa, Medical Town Shinkoiwa 5, 6, 7F, 1-49-10 Shinkoiwa, Katsushika-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

³⁾ Department of Infectious Diseases, School of Medicine, International University of Health and Welfare

Cefiderocol (CFDC) is a novel siderophore cephalosporin antibiotic that has been with demonstrated to exert activity against a broad range of Gram-negative bacteria. In the international phase II APEKS-cUTI trial, which was conducted in patients with complicated urinary tract infections (cUTIs), the composite endpoint achievement rate of clinical and microbiological outcomes after 7 days of treatment was 72.6% in the CFDC group and 54.6% in the imipenem/cilastatin (IPM/CS) group. The adjusted between-group difference was 18.6% (95% confidence interval: 8.2-28.9%). As the lower limit exceeded the non-inferiority margin of -20%, non-inferiority to IPM/CS was established, and furthermore, CFDC demonstrated superiority as the lower limit exceeded 0.

In the international phase III APEKS-NP trial, which included patients with nosocomial pneumonia, the 14-day all-cause mortality rate was 12.4% in the CFDC group and 11.6% in the high-dose extended infusion of meropenem (MEPM) group. The adjusted between-group difference was 0.8% (95% confidence interval: -6.6-8.2%). As the lower limit did not exceed the non-inferiority margin of -12.5%, non-inferiority to MEPM was established for CFDC. Tolerability was also comparable between the two groups. Post-hoc analyses of both trials suggested that CFDC is effective against OXA-48-type carbapenemase-producing bacteria and metallo- β -lactamase-producing bacteria. Furthermore, CFDC treatment was shown not to affect iron homeostasis, and its efficacy and safety were not influenced by baseline serum iron levels. Based on the results of both trials, CFDC is expected to become a promising choice for the treatment of cUTIs and nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria.