

## CTD 第 2 部

### 2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

## 目次

|                                                 | 頁  |
|-------------------------------------------------|----|
| 表一覧.....                                        | 4  |
| 略号及び用語の定義.....                                  | 5  |
| 2.5.1 製品開発の根拠.....                              | 7  |
| 2.5.1.1 本剤の薬理学的分類及び作用機序.....                    | 7  |
| 2.5.1.2 目標適応症及びその臨床的背景.....                     | 7  |
| 2.5.1.2.1 目標適応症.....                            | 7  |
| 2.5.1.2.2 複雑性尿路感染症.....                         | 8  |
| 2.5.1.2.2.1 疾患及び疫学.....                         | 8  |
| 2.5.1.2.2.2 診断及び治療.....                         | 9  |
| 2.5.1.2.3 複雑性腹腔内感染症.....                        | 17 |
| 2.5.1.2.3.1 疾患及び疫学.....                         | 17 |
| 2.5.1.2.3.2 診断及び治療.....                         | 17 |
| 2.5.1.2.4 敗血症.....                              | 23 |
| 2.5.1.2.4.1 疾患及び疫学.....                         | 23 |
| 2.5.1.2.4.2 診断及び治療.....                         | 23 |
| 2.5.1.3 本剤の開発意義.....                            | 27 |
| 2.5.1.4 本剤の臨床開発計画.....                          | 28 |
| 2.5.1.4.1 規制当局によるガイダンス及び助言.....                 | 28 |
| 2.5.1.4.1.1 本邦規制当局（PMDA）の助言.....                | 28 |
| 2.5.1.4.1.2 海外の開発・承認状況.....                     | 28 |
| 2.5.1.4.2 臨床試験の概要.....                          | 29 |
| 2.5.1.4.2.1 第Ⅰ相試験.....                          | 29 |
| 2.5.1.4.2.2 第Ⅱ相試験.....                          | 30 |
| 2.5.1.4.2.3 海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験）..... | 31 |
| 2.5.1.4.2.4 国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）.....           | 32 |
| 2.5.1.4.3 臨床データパッケージ.....                       | 32 |
| 2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守.....           | 35 |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....                        | 36 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....                         | 37 |
| 2.5.3.1 薬物動態.....                               | 37 |
| 2.5.3.2 分布.....                                 | 37 |
| 2.5.3.3 代謝及び排泄.....                             | 37 |
| 2.5.3.4 内因性要因.....                              | 38 |
| 2.5.3.5 外因性要因.....                              | 39 |

## 2.5 臨床に関する概括評価

|             |                               |    |
|-------------|-------------------------------|----|
| 2.5.3.6     | 承認申請用量の設定根拠                   | 40 |
| 2.5.3.7     | 特別な試験：QTc 間隔に対する影響            | 41 |
| 2.5.3.8     | 臨床薬理のまとめ                      | 41 |
| 2.5.4       | 有効性の概括評価                      | 43 |
| 2.5.4.1     | 有効性評価対象試験及び評価方法               | 43 |
| 2.5.4.1.1   | cUTI                          | 43 |
| 2.5.4.1.2   | cIAI                          | 44 |
| 2.5.4.1.3   | 敗血症                           | 46 |
| 2.5.4.2     | 有効性の成績                        | 46 |
| 2.5.4.2.1   | cUTI                          | 46 |
| 2.5.4.2.1.1 | 国内第Ⅲ相試験（014試験）                | 46 |
| 2.5.4.2.1.2 | 海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）           | 46 |
| 2.5.4.2.1.3 | cUTI に対する有効性のまとめ              | 47 |
| 2.5.4.2.2   | cIAI                          | 49 |
| 2.5.4.2.2.1 | 国内第Ⅲ相試験（013試験）                | 49 |
| 2.5.4.2.2.2 | 海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）           | 50 |
| 2.5.4.2.2.3 | cIAI に対する有効性のまとめ              | 50 |
| 2.5.4.2.3   | 敗血症                           | 51 |
| 2.5.4.2.3.1 | 国内第Ⅲ相試験                       | 51 |
| 2.5.4.2.3.2 | 海外第Ⅲ相試験                       | 52 |
| 2.5.4.2.3.3 | 敗血症のまとめ                       | 52 |
| 2.5.4.3     | 有効性のまとめ                       | 52 |
| 2.5.5       | 安全性の概括評価                      | 54 |
| 2.5.5.1     | 臨床試験における安全性評価の概要              | 54 |
| 2.5.5.2     | 安全性評価方法                       | 54 |
| 2.5.5.3     | 対象被験者集団                       | 55 |
| 2.5.5.4     | 人口統計学的特性及びその他の特性              | 55 |
| 2.5.5.5     | 有害事象                          | 55 |
| 2.5.5.5.1   | 比較的良好にみられる有害事象                | 55 |
| 2.5.5.5.2   | 死亡                            | 63 |
| 2.5.5.5.3   | その他の重篤な有害事象                   | 63 |
| 2.5.5.5.4   | その他の重要な有害事象                   | 64 |
| 2.5.5.5.5   | 特に注目すべき有害事象                   | 66 |
| 2.5.5.6     | 臨床検査値の評価                      | 67 |
| 2.5.5.7     | バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 | 68 |
| 2.5.5.8     | 特別な患者集団及び状況下における安全性           | 68 |
| 2.5.5.8.1   | 内因性要因                         | 68 |

## 2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5 臨床に関する概括評価

|             |                        |    |
|-------------|------------------------|----|
| 2.5.5.8.1.1 | 腎機能 .....              | 69 |
| 2.5.5.8.1.2 | 肝機能 .....              | 69 |
| 2.5.5.8.2   | 外因性要因 .....            | 70 |
| 2.5.5.8.3   | 薬物相互作用 .....           | 71 |
| 2.5.5.8.4   | 敗血症に対する使用 .....        | 71 |
| 2.5.5.8.5   | 妊娠及び授乳時の使用 .....       | 72 |
| 2.5.5.9     | 海外での市販後の使用経験 .....     | 72 |
| 2.5.5.10    | 安全性評価のまとめ .....        | 73 |
| 2.5.5.11    | 付録 .....               | 75 |
| 2.5.6       | ベネフィットとリスクに関する結論 ..... | 84 |
| 2.5.6.1     | 治療の背景 .....            | 84 |
| 2.5.6.1.1   | 疾患又は病態 .....           | 84 |
| 2.5.6.1.2   | 現行の抗菌薬治療 .....         | 84 |
| 2.5.6.2     | ベネフィット .....           | 84 |
| 2.5.6.3     | リスク .....              | 86 |
| 2.5.6.4     | ベネフィット・リスク評価 .....     | 87 |
| 2.5.6.5     | 補遺 .....               | 89 |
| 2.5.7       | 参考文献 .....             | 90 |

## 表一覧

|           | 頁                                                                                            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 表 2.5.1-1 | 膀胱炎に対する推奨治療／治療薬..... 11                                                                      |
| 表 2.5.1-2 | 単純性腎盂腎炎に対する推奨治療／治療薬..... 13                                                                  |
| 表 2.5.1-3 | 複雑性腎盂腎炎に対する推奨治療／治療薬..... 15                                                                  |
| 表 2.5.1-4 | 腹膜炎に対する推奨治療／治療薬..... 19                                                                      |
| 表 2.5.1-5 | 肝胆道系感染症に対する推奨治療／治療薬..... 21                                                                  |
| 表 2.5.1-6 | 敗血症／ウロセプシスに対する推奨治療／治療薬..... 25                                                               |
| 表 2.5.1-7 | 機構相談における助言内容 <sup>†</sup> ..... 28                                                           |
| 表 2.5.1-8 | 製造販売承認申請の臨床データパッケージ..... 33                                                                  |
| 表 2.5.3-1 | 腎機能障害のある患者における用量調整..... 39                                                                   |
| 表 2.5.4-1 | 第Ⅲ相試験のデザイン及び有効性評価方法（cUTI）..... 44                                                            |
| 表 2.5.4-2 | 第Ⅲ相試験のデザイン及び有効性評価方法（cIAI）..... 45                                                            |
| 表 2.5.4-3 | cUTI 患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果の比較：TOC 時点の細菌学的効果<br>（被験者別）（全体及び診断名別）（ME 集団）（014試験及び10-04/05試験）..... 49 |
| 表 2.5.4-4 | cIAI 患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果の比較：TOC 時点の臨床効果（全<br>体及び診断名別）（CE 集団）（013試験及び10-08/09試験）..... 51         |
| 表 2.5.5-1 | 有害事象及び副作用の発現例数（%）（発現割合2%以上）（ASaT 集団）（014<br>試験、013試験、014試験+013試験併合）..... 58                  |

## 略号及び用語の定義

| 略語又は用語              | 定義                                                                                                |                                   |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 10-04/05試験          | —                                                                                                 | CXA-cUTI-10-04及び CXA-cUTI-10-05試験 |
| 10-08/09試験          | —                                                                                                 | CXA-cIAI-10-08及び CXA-cIAI-10-09試験 |
| 10-01試験             | —                                                                                                 | CXA-IAI-10-01試験                   |
| 101-03試験            | —                                                                                                 | CXA-101-03試験                      |
| 10-02試験             | —                                                                                                 | CXA-QT-10-02試験                    |
| 101-01試験            | —                                                                                                 | CXA-101-01試験                      |
| 201-01試験            | —                                                                                                 | CXA-201-01試験                      |
| 11-07試験             | —                                                                                                 | CXA-MD-11-07試験                    |
| 10-03試験             | —                                                                                                 | CXA-ELF-10-03試験                   |
| 101-02試験            | —                                                                                                 | CXA-101-02試験                      |
| 201-02試験            | —                                                                                                 | CXA-201-02試験                      |
| 11-01試験             | —                                                                                                 | CXA-REN-11-01試験                   |
| 12-10試験             | —                                                                                                 | CXA-DDI-12-10試験                   |
| 13-05試験             | —                                                                                                 | CXA-EB-13-05試験                    |
| %fT>MIC             | Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the MIC        | 遊離型薬物の濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合 |
| %T>MIC              | Time as percentage of the dosing interval that the total drug concentration exceeds the MIC       | 総薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合    |
| ALT                 | Alanine aminotransferase                                                                          | アラニンアミノトランスフェラーゼ                  |
| ASaT                | All Subjects as Treated                                                                           | 安全性解析対象集団                         |
| AST                 | Aspartate aminotransferase                                                                        | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ               |
| AUC                 | Area under the plasma concentration-time curve                                                    | 血漿中濃度－時間曲線下面積                     |
| AUC <sub>τ,ss</sub> | Area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval at steady state              | 定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積        |
| BLI                 | β-lactamase inhibitor                                                                             | β-ラクタマーゼ阻害薬                       |
| cIAI                | complicated intra-abdominal infection                                                             | 複雑性腹腔内感染症                         |
| Ceftolozane         | Ceftolozane sulfate                                                                               | セフトロザン硫酸塩                         |
| CE                  | Clinically evaluable                                                                              | —                                 |
| CFU                 | Colony-forming unit                                                                               | コロニー形成単位                          |
| CHMP                | Committee for Medicinal Products for Human Use                                                    | 欧州医薬品庁の医薬品委員会                     |
| CIAOW               | Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study | —                                 |
| CL                  | Total body clearance from plasma                                                                  | 全身血漿クリアランス                        |
| CL <sub>CR</sub>    | Creatinine clearance                                                                              | クレアチニンクリアランス                      |
| CL <sub>r</sub>     | Renal clearance from plasma                                                                       | 腎クリアランス                           |
| C <sub>max</sub>    | Maximum plasma drug concentration                                                                 | 最高血漿中薬物濃度                         |
| CRP                 | C-reactive protein                                                                                | C-反応性蛋白                           |
| cUTI                | complicated urinary tract infection                                                               | 複雑性尿路感染症                          |
| CYP                 | Cytochrome P450                                                                                   | チトクロム P450                        |
| ECI                 | Event of clinical interest                                                                        | 注目すべき事象                           |
| ELF                 | Epithelial lining fluid                                                                           | 肺上皮被覆液                            |
| ESBL                | Extended spectrum beta (β) lactamase                                                              | 基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ                 |
| FDA                 | Food and Drug Administration                                                                      | 米国食品医薬品局                          |
| GCP                 | Good Clinical Practice                                                                            | 医薬品の臨床試験の実施に関する基準                 |
| ICH                 | International Conference on Harmonisation                                                         | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議                 |
| ICU                 | Intensive Care Unit                                                                               | 集中治療室                             |

2.5 臨床に関する概括評価

略号及び用語の定義（続き）

| 略語又は用語     | 定義                                                   |                        |
|------------|------------------------------------------------------|------------------------|
| IDSA       | Infectious Diseases Society of America               | 米国感染症学会                |
| JAID       | The Japanese Association for Infectious Diseases     | 日本感染症学会                |
| JANIS      |                                                      | 院内感染対策サーベイランス事業        |
| JSC        | Japanese Society of Chemotherapy                     | 日本化学療法学会               |
| MIC        | Minimum inhibitory concentration                     | 最小発育阻止濃度               |
| MK-7625A   | tazobactam/ceftolozane                               | タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩  |
| NHDS       | The National Hospital Discharge Survey               | －                      |
| OAT        | Organic anion transporter                            | 有機アニオントランスポーター         |
| PBP        | Penicillin-binding protein                           | ペニシリン結合蛋白              |
| PK-PD      | Pharmacokinetic-pharmacodynamic                      | 薬物動態／薬力学               |
| PT         | Preferred Term                                       | 基本語                    |
| QTc        | Corrected QT interval                                | 補正した QT 間隔             |
| QTcI       | Individual QT correction, subject-specific formula   | 被験者ごとの補正法により補正した QT 間隔 |
| QIDP       | Qualified Infectious Disease Product                 | 認定感染症医薬品               |
| RMP        | Risk Management Plan                                 | 医薬品リスク管理計画             |
| SIRS       | Systemic inflammatory response syndrome              | 全身性炎症反応症候群             |
| SMART      | Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends | －                      |
| SOC        | System organ class                                   | 器官別大分類                 |
| Tazobactam | Tazobactam sodium                                    | タゾバクタムナトリウム            |
| $t_{1/2}$  | Elimination half-life                                | 消失半減期                  |
| ULN        | Upper limits of normal                               | 基準範囲上限                 |
| UTI        | Urinary tract infection                              | 尿路感染症                  |
| $V_{ss}$   | Volume of distribution at steady state               | 定常状態時の分布容積             |

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 本剤の薬理学的分類及び作用機序

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩：本剤）は、セファロスポリン系の抗菌薬である Cefotolozane（セフトロザン硫酸塩：セフトロザン）に、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬（BLI）として知られている Tazobactam（タゾバクタムナトリウム：タゾバクタム）を組み合わせた、重篤な細菌感染の治療を目的とした抗緑膿菌活性を有する新規の注射用配合剤である。

セフトロザンは、2001年3月に藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）及び湧永製薬株式会社によって創製されたセファロスポリン系抗菌薬である。セファロスポリン系抗菌薬は、安全性、有効性及び一般的な抗菌プロファイルが十分に検討されており、抗菌スペクトルが広域で、抗菌活性が強力である。また、安全性プロファイルが良好であることから、長年にわたり臨床で広く用いられている。耐性菌の蔓延により、十分な治療効果が得られにくくなりつつある今日においても、第三及び第四世代の非経口セファロスポリン系抗生物質（セフトリアキソン、セフトラジウム等）は依然として広く使用されている[資料5.4: 10]、[資料5.4: 11]。また、セフトロザンは、BLI の作用標的である細胞壁合成酵素の PBP-3（penicillin-binding protein 3）を強力に阻害し、特に *Pseudomonas aeruginosa*（*P. aeruginosa*）では必須なすべての PBP（1b、1c 及び3）に対してセフトラジウムより高い親和性を有することが示されている[2.6.2.2.1.1 項]。

タゾバクタムは、1983年に大鵬薬品工業株式会社で創製されたプラスミド性・染色体性のクラス A 及び一部のクラス C の  $\beta$ -ラクタマーゼに対する強力な阻害剤であり、これらの酵素の活性部位に結合して作用する。タゾバクタムとセフトロザンを同時に用いた場合、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する阻害作用によりセフトロザンの加水分解が妨げられ、基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ（ESBL）産生 *Escherichia coli*（*E. coli*）、*Klebsiella pneumoniae*（*K. pneumoniae*）及びその他の Enterobacteriaceae、さらに *Bacteroides fragilis*（*B. fragilis*）等の嫌気性病原菌に対しても抗菌作用を示す。その際、*P. aeruginosa* は ESBL をほとんど産生しないことから、タゾバクタムの添加は、セフトロザンの *P. aeruginosa* に対する抗菌作用に意義のある影響を与えるものではない[資料5.4: 65]、[資料5.4: 64]。

### 2.5.1.2 目標適応症及びその臨床的背景

#### 2.5.1.2.1 目標適応症

本剤の効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

#### 適応菌種（案）

本剤に感性のレンサ球菌属、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、プロテウス属、緑膿菌

### 効能・効果（案）

膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍

#### 2.5.1.2.2 複雑性尿路感染症

##### 2.5.1.2.2.1 疾患及び疫学

複雑性尿路感染症（complicated Urinary Tract Infection：cUTI）は、カテーテルの留置、尿閉、尿路での器具使用又はその他の尿生殖路の機能的・解剖学的異常といった、感染を持続又は再発させる要因を伴う尿路感染による多様な臨床症候群で、尿路の上部又は下部で発症する[資料5.4: 25]、[資料5.4: 66]。主に、膀胱炎、腎盂腎炎、ウロセプシス、カテーテル関連尿路感染症等に分類され、尿路の解剖学的異常、構造的又は機能的障害、腎機能障害及び免疫低下状況による様々な異常に伴い発症し、発熱、悪寒、倦怠感などの全身症状をはじめ、頻尿又は尿意切迫感等の軽度の下部尿路症状から、菌血症又は敗血症を伴う全身症状まで様々で、時に症状により入院を伴うことがある[資料5.4: 12]、[資料5.4: 20]。尿路感染症の一つである腎盂腎炎は、片側又は両側の感染により尿路の機能的又は解剖学的異常の有無にかかわらず発症することがある[資料5.4: 25]。腎盂腎炎では、しばしば患側の肋骨、脊椎角部圧痛又は叩打痛等の局所症状、発熱又は全身倦怠感等の全身所見が認められる。国内外における主な病原菌として、グラム陰性菌では、*E. coli* で、*Klebsiella* 属、*Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属、*Serratia* 属、*Proteus* 属、又は *P. aeruginosa* 等が分離されている。また、グラム陽性菌では、*Enterococcus* 属が多くを占め、*Staphylococcus* 属も重要な原因菌である[資料5.4: 12]、[資料5.4: 20]、[資料5.4: 29]。

2014年（平成26年）の厚生労働省による患者調査の概況において、全国の医療施設で受療した推計患者数（単位：千人）は、「入院」1,318.8千人、「外来」7,238.4千人であった[資料5.4: 67]。このうち、様々な感染症が含まれているものの、「感染症及び寄生虫症（死因簡単分類コード：01000）」による死亡者数は25,569人（10万人あたり20.4人）であり、2年後の2016年には25,099人であった[資料5.4: 68]、[資料5.4: 69]。また、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）によると、2009年から2015年でフルオロキノロン耐性 *E. coli* 及び第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* は約10%増加している。2009年（医療機関数：499）、2013年（医療機関数：745）及び2015年（医療機関数：1,435）を比較した場合、フルオロキノロン耐性 *E. coli* が分離された医療機関の割合は、それぞれ84.6%、94.9%及び95.7%、第三世代セファロスポリン耐性 *E. coli* が分離された医療機関の割合は、それぞれ81.2%、89.9%及び90.2%であった[資料5.4: 70]。さらに、2015年の *E. coli* のレボフロキサシンに対する耐性率は38.0%で、第三世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフトキシム（CTX）及びセフトジジム（CAZ）に対する耐性率は、それぞれ24.5%及び10.8%であった[資料5.4: 70]。また、石川ら[資料5.4: 71]による全国的な疫学調査（2011）では、UTI 患者から688株が分離された。分離された原因菌の内訳は、*E. coli* 255株、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 140株、*P. aeruginosa* 114株、*K. pneumoniae* 93株、*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 42株、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 44株であった。

海外においても、概して日本と同様の疫学データが示された。米国では、UTI（複雑性及び単純

性)による受診は年間約700万件で、そのうち年間10万人以上が入院しており、その多くが腎盂腎炎に起因していると報告されている[資料5.4: 73]。欧州では、UTIは院内感染の約40%を占めており、様々な試験結果からUTIの院内感染の発生率は1,000人の入院患者で1日10.65人であることが示された[資料5.4: 72]。UTIを有する菌血症患者から分離されたグラム陰性菌の試験(2009～2011年)[資料5.4: 74]の報告では、欧州で最も高頻度にみられた原因菌は*E. coli*(71.3%)、*Klebsiella*属(11.2%)、及び*P. mirabilis*(5.0%)であった。ESBL産生*E. coli*の割合は8.1%で、ESBL産生*Klebsiella*属の割合は2009年には17.1%だったが2011年には40.4%と3年間で急増した。*P. aeruginosa*分離株のうち、セフトジジム、メロペネム、ピペラシリン／タゾバクタムに対し感性であった割合は、それぞれ78.4%、78.4%及び76.5%であった。別の試験では、*E. coli*の分離株の約10%がレボフロキサシンに対して耐性を示し[資料5.4: 75]、欧州では*E. coli*の分離株の約29%がフルオロキノロン系に対して耐性を示した[資料5.4: 76]。

#### 2.5.1.2.2.2 診断及び治療

本邦における尿路感染症の診断は、抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン(2017年)[資料5.4: 77]又はJAID/JSC感染症治療ガイドライン[資料5.4: 12]、[資料5.4: 20]に示されているとおり、臨床症状及び尿培養検査の結果に基づき診断される。主な臨床症状として、尿路感染症に起因する発熱、排尿痛、尿意切迫感、頻尿、下腹部痛、腰痛、排尿困難、下腹部不快感、残尿感などが認められる。同時に悪心又は嘔吐などの消化器症状を認めることが多い。また、膿尿又は細菌尿が認められることから、原因菌の証明と薬剤感受性を調べるため尿培養検査は必須となる。血液検査では、白血球増多、核の左方偏移、CRP上昇、プロカルシトニン上昇又はまれに血沈亢進などの炎症症状が認められる。

海外における尿路感染症の主なガイドラインの一つである欧州泌尿器科学会尿路感染症ガイドライン[資料5.4: 78]、[資料5.4: 79]でも、主な臨床症状として、発熱、排尿困難、尿意切迫、頻尿、側腹部痛、肋骨脊柱角圧痛、恥骨上痛等を有する患者で、尿検査及び血液検査の結果に基づき診断することが示されており、本邦と概して同様であった。

国内外の膀胱炎、単純性腎盂腎炎及び複雑性腎盂腎炎に対する推奨治療又は治療薬について、それぞれ[表 2.5.1-1]、[表 2.5.1-2]及び[表 2.5.1-3]に示す。

通常、cUTIに対する empiric therapy では、推定される原因菌をカバーできる広域スペクトルの抗菌薬が必要である。その後、個々の患者の忍容性、臨床症状、抗菌薬の前治療歴及び尿培養結果、医療機関で確認又は推定された薬剤感受性情報に基づき適切な治療法が選択される。

本邦では、キノロン系及びセフェム系抗菌薬は、cUTIに対する empiric therapy として長年にわたり広く使用されている[資料5.4: 12]、[資料5.4: 20]。いずれも初期の抗菌薬の非経口投与を要し、投与期間は3～14日間が推奨されている。また、*E. coli*分離株に対して最も感受性が高い薬剤はカルバペネム系抗菌薬及びアミカシンで、続いてピペラシリン／タゾバクタム及びセフォキシチンであった[資料5.4: 12]、[資料5.4: 20]、[資料5.4: 29]。

海外では、欧州泌尿器科学会尿路感染症ガイドライン[資料5.4: 78]、[資料5.4: 79]及びIDSAガ

イドライン[資料5.4: 35]に基づき、泌尿器異常の管理、抗菌薬治療、必要に応じて補助的療法を含む治療を推奨しており、本邦の治療と概して同様である。cUTI の治療は尿培養検査に基づき判断するべきであるが、原因菌をカバーできる広域抗菌スペクトルの抗菌薬が empiric therapy として使用されており、投与期間は7～14日間が推奨されている[資料5.4: 78]、[資料5.4: 79]、[資料5.4: 35]、[資料5.4: 80]。膀胱炎に対する第一選択薬として、腎排泄されるフルオロキノロン系薬が empiric therapy として推奨されており、第二、第三世代のセファロスポリン系抗菌薬は代替選択薬として推奨されている。初期治療で治癒しなかった場合又は臨床的に重度の cUTI の場合、広域スペクトルの抗菌薬を選択し、一般的に抗菌薬を非経口で7日間投与することを推奨している[資料5.4: 78]、[資料5.4: 79]。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-1 膀胱炎に対する推奨治療／治療薬

| CTD 資料名         | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン (2014)、(2015)<br>[資料5.4: 12]、[資料5.4: 20]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | European Association of Urology (2015)<br>[資料5.4: 78]、[資料5.4: 24]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | IDSA (2009)、(2010)<br>[資料5.4: 81]、[資料5.4: 35]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 推奨される治療／<br>治療薬 | <p>&lt;第一選択薬&gt;<br/>LVFX : 500 mg/回 (PO)、1日1回、7～14日間<br/>CPFX : 200 mg/回 (PO)、1日2～3回、7～14日間<br/>TFLX : 150 mg/回 (PO)、1日2回、7～14日間<br/>STFX : 100 mg/回 (PO)、1日1回、7～14日間<br/>CVA/AMPC : 125/250 mg/回 (PO)、1日3回、7～14日間<br/>SBTPC : 375 mg/回 (PO)、1日3回、7～14日間</p> <p>&lt;第二選択薬&gt;<br/>CFDN : 100 mg/回 (PO)、1日3回、7～14日間<br/>CPDX-PR : 200 mg/回 (PO)、1日2回、7～14日間<br/>CFPN-PI : 100～150 mg/回 (PO)、1日3回、7～14日間</p> <p>&lt;難治例&gt;<br/>MEPM : 0.5 g/回 (IV)、1日2回、3～14日間<br/>DRPM : 0.25 g/回 (IV)、1日2回、3～14日間<br/>IPM/CS : 0.5 g/回 (IV)、1日2回、3～14日間<br/>CFPM : 1 g/回 (IV)、1日2回、3～14日間<br/>CZOP : 1 g/回 (IV)、1日2回、3～14日間<br/>TAZ/PIPC : 4.5 g/回 (IV)、1日2～3回、3～14日間<br/>新経ロセフェム系薬や経ロキノロン系薬など抗菌スペクトルが広く抗菌力に優れている薬剤を選択し、薬剤感受性検査成績の判明後はその結果に基づいて薬剤選択を行う (B-IV)。<br/>より狭域スペクトルの薬剤に de-escalation することが必要である。難治性感染症においては入院加療とし、注射薬も考慮する (B-IV)。</p> | <p>&lt;第一選択薬：女性の場合&gt;<br/>FOM : 3 g/回、1日1回、1日間<br/>Nitrofurantoin macrocrystal : 100 mg/回、1日2回、5日間<br/>PMPC : 400 mg/回、1日3回、3日間</p> <p>&lt;第二選択薬&gt;<br/>CPFX : 250 mg/回、1日2回、3日間<br/>LVFX : 250 mg/回、1日1回、3日間<br/>OFLX : 200 mg/回、1日2回、3日間<br/>CEP : 500 mg/回、1日2回、3日間</p> <p>&lt;地域の単純性尿路感染症から分離された <i>E. coli</i> の耐性率が20%の場合&gt;<br/>TMP : 200 mg/回、1日2回、5日間<br/>TMP-SMX : 160/800 mg/回、1日2回、3日間</p> <p>&lt;男性の場合&gt;<br/>TMP-SMX : 160/800 mg/回、1日2回、7日間<br/>地域薬剤感受性成績により、フルオロキノロン系薬を使用することもできる。</p> | <p>効果が早い場合は抗菌薬を7日間、効果が遅い場合は10～14日間投与する。</p> <p>非重篤の場合、LVFX : 750 mg/回 (PO)、1日1回、5日間 (B-III)。<br/>上部尿路感染が認められない CA-UTI (Catheter associated-UTI) の65歳以下の女性の場合、抗菌薬3日間投与 (B-II)。</p> <p>各種抗菌薬に耐性を示す菌が分離される可能性を考慮し、抗菌薬治療開始前に尿検体を採取し培養を実施すること (A-III)。</p> <p>尿道留置カテーテルを2週間以上留置している場合、症状緩和及びカテーテル関連細菌尿のリスク軽減のためにカテーテルを入れ替えること (A-I)。</p> <p>初回の抗菌薬投与前に新たに留置したカテーテルから検体を採取し培養を実施すること (A-II)。</p> <p>カテーテルは可能であれば抜去し、抗菌薬治療開始前に、尿検体を採取し培養を実施すること (A-III)。</p> |

2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-1 膀胱炎に対する推奨治療／治療薬（続き）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン（2014）、（2015）                                                                                                                                                                                                                                                                                         | European Association of Urology（2015） | IDSA（2009）、（2010） |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| 推定される原因微生物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | グラム陰性桿菌（ <i>E. coli</i> 、 <i>Klebsiella</i> 属、 <i>Citrobacter</i> 属、 <i>Enterobacter</i> 属、 <i>Serratia</i> 属、 <i>Proteus</i> 属、 <i>P. aeruginosa</i> など）、グラム陽性球菌（ <i>Enterococcus</i> 属、 <i>Staphylococcus</i> 属など）<br>過去の頻回の抗菌薬治療により各種抗菌薬に耐性を示す菌が分離されることが多く、キノロン耐性菌、ESBL 産生菌、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌、MRSA などの存在に注意が必要である（B-II）。 | <i>E. coli</i>                        | —                 |
| <p>IV = 点滴静注、PO = 経口、MRSA = Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）<br/> CEPs = セファロスポリン系薬剤、CFDN = セフジニル、CFPM = セフェピム、CFPN-PI = セフカペン-ピボキシル、CPDX-PR = セフポドキシム-プロキセチル、CPFX = シプロフロキサシン、CVA/AMPC = クラブラン酸／アモキシシリン、CZOP = セフォゾブラン、DRPM = ドリペネム、FOM = ホスホマイシン、IPM/CS = イミペネム／シラスタチン、LVFX = レボフロキサシン、MEPM = メロペネム、OFLX = オフロキサシン、PMPC = ピプメシリナム、SBTPC = スルタミシリン、STFX = シタフロキサシン、TAZ/PIPC = タゾバクタム／ピペラシリン、TFLX = トスフロキサシン、TMP = トリメトプリム、TMP-SMX = トリメトプリム-スルファメトキサゾール<br/> &lt;推奨グレード&gt; A：強く推奨する、B：一般的な推奨、C：主治医による総合的判断<br/> &lt;文献エビデンスレベル&gt; I：無作為化比較試験、II：非無作為化比較試験、III：症例報告、IV：専門家の意見</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                       |                   |

## 2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-2 単純性腎盂腎炎に対する推奨治療／治療薬

| CTD 資料名         | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン (2014)、(2015)<br>[資料5.4: 12]、[資料5.4: 20]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | European Association of Urology (2015)<br>[資料5.4: 78]、[資料5.4: 24]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IDSA (2009)、(2010)<br>[資料5.4: 81]、[資料5.4: 35]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 推奨される治療／<br>治療薬 | <p>&lt;第一選択薬&gt;<br/>軽度・中等症<br/>LVFX : 500 mg/回 (PO)、1日1回、7～14日間<sup>†</sup><br/>CPFX : 200 mg/回 (PO)、1日3回、7～14日間<sup>†</sup><br/>TFLX : 150 mg/回 (PO)、1日3回、7～14日間<sup>†</sup><br/>STFX : 100 mg/回 (PO)、1日2回、7～14日間<sup>†</sup><br/>重症<br/>CTM : 1～2g/回 (IV)、1日3～4回<sup>‡</sup><br/>CTRX : 1～2g/回 (IV)、1日1～2回<br/>CAZ : 1～2g/回 (IV)、1日3回<sup>‡</sup><br/>&lt;第二選択薬&gt;<br/>軽度・中等症<br/>CDTR-PI : 200 mg/回 (PO)、1日3回、14日間<br/>CFPN-PI : 150 mg/回 (PO)、1日3回、14日間<br/>CPDX-PR : 200mg/回 (PO)、1日2回、14日間<br/>重症<br/>AMK : 200～400 mg/回 (IM、IV)、1日1回<sup>§</sup><br/>PZFX : 1,000 mg/回 (IV)、1日2回<sup>  </sup><br/>TAZ/PIPC : 4.5 g/回 (IV)、1日3回<br/>MEPM : 1 g/回 (IV)、1日3回</p> <p>腎排泄型の薬剤で、β-ラクタム系薬・キノロン系薬などが推奨される (A-I)。<br/>抗菌薬治療開始後3日目を目安に empiric therapy の効果を判定し、培養結果が判明次第、definitive therapy に切り替える (B-II)。<br/>注射薬から経口薬へスイッチするタイミングは、解熱や腰背部痛など症状寛解を目安とし、抗菌薬投与期間は合計で14日間とする (A-I)。<br/>AGs は安全域が狭いので腎機能低下時には注意を要する (B-V)。必要に応じて、TDM (Therapeutic drug monitoring) を施行する。<br/>経口薬による外来治療が可能と判断される軽症・中等度の症例では、初回来院時の単回注射薬の併用も推奨される (A-I)。</p> | <p>&lt;経験的経口薬&gt;<br/>CPFX : 500～750 mg/日 (PO)、1日2回、7～10日間<br/>LVFX : 500～750 mg/日 (PO)、1日1回、5～10日間<br/>TMP-SMX : 160/800 mg/日 (PO)、1日2回、14日間<br/>CPDX-PR : 200 mg/日 (PO)、1日2回、10日間<br/>CETB : 400 mg/日 (PO)、1日1回、10日間<br/>&lt;経験的非経口薬&gt;<br/>CPFX : 400 mg/日 (IV)、1日2回、7～14日間<br/>LVFX : 250～750 mg/回 (IV)、1日1回、7～14日間<br/>CTX : 2 g/日 (IM、IV)、1日3回、7～14日間<br/>CAZ : 1～2 g/日 (IV)、1日3回、7～14日間<br/>Co-amoxiclav : 1.5 g/日 (IV)、1日3回、7～14日間<br/>CTRX : 1～2 g/日 (IV)、1日1回、7～14日間<br/>CFPM : 1～2 g/日 (IV)、1日2回、7～14日間<br/>TAZ/PIPC : 1.5 g/日 (IV)、1日3回、7～14日間<br/>TAZ/PIPC : 2.5 g/日 (IV)、1日3回、7～14日間<br/>GM : 5 mg/kg/日 (IV)、1日1回、7～14日間<br/>AMK : 15 mg/kg/日 (IV)、1日1回、7～14日間<br/>ETPM : 1 g/日 (IV)、1日1回、7～14日間<br/>IPM/CS : 0.5 g/0.5 g/日 (IV)、1日3回、7～14日間<br/>MEPM : 1 g/日 (IV)、1日3回、7～14日間<br/>DRPM : 0.5 g/日 (IV)、1日3回、7～14日間</p> <p>通常、抗菌薬の選択は、尿路感染症の原因菌の同定及び感受性パターン、個々の患者の薬物アレルギー反応の履歴及び選択された抗菌薬による耐性化も考慮し選択すること。</p> | <p>抗菌薬治療前の尿検査・尿培養検査は効果判定に基づき empiric therapy を行う (A-III)。<br/>CPFX : 500～750 mg/日 (PO)、1日2回、7～10日間：初回投与として CPFX : 400 mg/日 (IV) も可。<br/>外来患者に適切な抗菌薬であり、フルオロキノロン系薬に対する地域の尿病原体の蔓延率は10%を超えないことが知られている (A-I)。<br/>初回投与として IV 剤を使用する場合、フルオロキノロン系薬 (B-III) の代わりに、CTRX 1 g 又は AGs の24時間用量の投与を推奨する (B-III)。<br/>CTRX : 1～2 g/日 (IV)：フルオロキノロン系薬の耐性率 (&gt;10%) と考えられる場合 (B-III) 又は AGs の24時間用量の投与を推奨する (B-III)。<br/>CPFX : 1 g/日を7日間又は LVFX 750 mg/日を5日間 (PO)：市中感染による耐性菌 (&gt;10%) で外来患者の場合 (B-II)。<br/>CPFX : 1 g/日 (IV)：フルオロキノロン系薬の耐性率 (&gt;10%) と考えられる場合 (B-III) 又は AGs の24時間用量の投与を推奨する (B-III)。<br/>TMP-SMX : 160/800 mg/日 (PO)、1日2回、14日間：尿路感染症の原因菌の同定された場合、適切な治療を選択すること (A-I)。<br/>感受性が不明の場合に TMP-SMX (IV) を投与する際は、CTRX 1 g (B-II) 又は AGs (IV) の24時間用量の投与を推奨する (B-III)。<br/>経口 β-ラクタム系薬は、腎盂腎炎に対して有効率が低いため、CTRX 1 g (B-II) 又は AGs (IV) の24時間用量の投与を推奨する (B-III)。<br/>なお、腎盂腎炎治療として、β-ラクタム系薬10～14日間の投与期間は十分ではない。<br/>入院を要する腎盂腎炎の女性患者に対して、最初にフルオロキノロン系薬 (IV) が適切である。ABPC の有無又は AGs の有無にかかわらず、拡張スペクトル CEFs 又は拡張スペクトルペニシリン若しくはカルバペネムを選択する。これらの薬剤の選択は、地域の感受性結果に基づき調整すること (B-III)。</p> |

2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-2 単純性腎盂腎炎に対する推奨治療／治療薬（続き）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン（2014）、（2015）                                                                                                                                                                                                                        | European Association of Urology（2015）                                                                                                                                                                                                                              | IDSA（2009）、（2010） |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 推定される原因微生物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | グラム陰性桿菌が約80%を占め、そのうち約90%は <i>E. coli</i> である。その他のグラム陰性桿菌として <i>P. mirabilis</i> や <i>Klebsiella</i> 属が認められる。グラム陽性球菌は約20%に認められ、なかでも <i>S. saprophyticus</i> が最も多く、次いでその他の <i>Staphylococcus</i> 属、 <i>Streptococcus</i> 属、 <i>Enterococcus</i> 属などが分離される。 | <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> 属、 <i>Proteus</i> 属、 <i>Enterobacter</i> 属、 <i>Serratia</i> 属、 <i>Other</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> 属、ハイリスクな Multi-resistant strains, <i>Enterococcus</i> 属、 <i>Staphylococcus</i> 属、 <i>Candida</i> 属 | —                 |
| <p>† 地域の単純性尿路感染症から分離された <i>E. coli</i> のキノロン系薬による耐性率が20%以上の場合、及び患者に6ヵ月以内のキノロン系薬投与歴がある場合は、第二選択薬を推奨する（B-II）</p> <p>‡ 2 g・3～4回は保険適応外</p> <p>§ アミノグリコシド系薬にはペニシリン系薬を併用してもよい（C-IV）</p> <p>   保険適応は敗血症合併症例に限る</p> <p>IV = 点滴静注、PO = 経口、IM = 筋肉注射</p> <p>ABPC = アンピシリン、AGs = アミノグリコシド系、AMK = アミカシン、CAZ = セフトアジジム、CDTR-PI = セフジトレン-ピボキシル、CETB = セフチブテン、CFPM = セフェピム、CFPN-PI = セフカペン-ピボキシル、CPDX-PR = セフボドキシム-プロキセチル、CPFX = シプロフロキサシン、CTM = セフトリアム、CTRX = セフトリアキソン、CTX = セフトキシム、DRPM = ドリペネム、ETPM = エルタペネム、GM = ゲンタマイシン、IPM/CS = イミペネム／シラスタチン、LVFX = レボフロキサシン、MEPM = メロペネム、PZFX = パズフロキサシン、STFX = シタフロキサシン、TAZ/PIPC = タゾバクタム／ピペラシリン、TFLX = トスフロキサシン、TMP-SMX = トリメトプリム・スルファメトキサゾール</p> <p>&lt; 推奨グレード &gt; A：強く推奨する、B：一般的な推奨、C：主治医による総合的判断</p> <p>&lt; 文献エビデンスレベル &gt; I：無作為化比較試験、II：非無作為化比較試験、III：症例報告、IV：専門家の意見</p> |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |

## 2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-3 複雑性腎盂腎炎に対する推奨治療／治療薬

| CTD 資料名         | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン (2014)、(2015)<br>[資料5.4: 12]、[資料5.4: 20]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | European Association of Urology (2015)<br>[資料5.4: 78]、[資料5.4: 24]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 推奨される治療／<br>治療薬 | <p>&lt; 第一選択薬 &gt;<br/> <u>軽度・中等症</u><br/> LVFX : 500 mg/回 (PO)、1日1回、7～14日間<sup>†</sup><br/> CPFX : 200 mg/回 (PO)、1日3回、7～14日間<sup>†</sup><br/> TFLX : 150 mg/回 (PO)、1日3回、7～14日間<sup>†</sup><br/> STFX : 100 mg/回 (PO)、1日2回、7～14日間<sup>†</sup><br/> <u>重症</u><br/> CAZ : 1～2 g/回 (IV)、1日3～4回<sup>‡</sup><br/> CTRX : 1～2 g/回 (IV)、1日1～2回<br/> TAZ/PIPC : 4.5 g/回 (IV)、1日3回<br/> &lt; 第二選択薬 &gt;<br/> <u>軽度・中等症</u><br/> CDTR-PI : 200 mg/回 (PO)、1日3回、14日間<br/> CFPN-PI : 150 mg/回 (PO)、1日3回、14日間<br/> CPDX-PR : 200mg/回 (PO)、1日2回、14日間<br/> <u>重症</u><br/> AMK : 200 mg/回 (IM、IV)、1日1回<sup>§</sup><br/> PZFX : 1,000 mg/回 (IV)、1日2回<sup>  </sup><br/> CFPM : 1～2 g/回 (IV)、1日3回<sup>‡</sup><br/> IPM/CS : 0.5～1 g/回 (IV)、1日2～3回<br/> MEPM : 0.5～1 g/回 (IV)、1日3回<br/> DRPM : 0.5 g/回 (IV)、1日2～3回</p> <p>各施設や地域における薬剤感受性パターンを認識し、適切な薬剤選択を行う。原因菌の推測が困難、かつ多剤耐性菌が検出される可能性も大きい場合、<b>empiric therapy</b> には広域抗菌薬を選択する。治療開始後3日目を目安に <b>empiric therapy</b> の効果を判定し、尿や血液培養の結果が判明した時点で可能であれば、<b>definitive therapy</b> に切り替える (B-II)。<br/> 治療効果が認められる場合でも薬剤感受性試験の結果に基づいて、より狭域な抗菌薬に <b>de-escalation</b> することが望ましい (B-II)。<br/> 解熱など症状寛解後24時間を目処に経口抗菌薬にスイッチし、合計で14日間投与する (A-I)。</p> | <p><u>Empiric 初期治療 (耐性パターン &lt;20%)</u><br/> フルオロキノロン系薬 : 7～14日間<br/> Aminopenicillin + BLI : 7～14日間<br/> CEPs : 7～14日間<br/> AGs : 3～5日間<br/> TMP-SMX : 3～5日間</p> <p><u>Empiric therapy 及び重症</u><br/> フルオロキノロン系薬 : 7～14日間<br/> PIPC+BLI : 7～14日間<br/> CEPs : 7～14日間<br/> カルバペネム系薬 : 7～14日間<br/> 合剤として (AGs + BLI、AGs + フルオロキノロン系薬) : 7～14日</p> <p><u>初期治療で効果が認められなかった場合 (&lt;3日間)</u><br/> ニューキノロン系薬 (初期治療として使用しなかった場合)、PIPC + BLI、第三世代 CEPs 抗菌薬、カルバペネム + AGs、FLCZ、AMPH-B</p> |

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-3 複雑性腎盂腎炎に対する推奨治療／治療薬（続き）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン（2014）、（2015）                                                                                                                                                                                                                       | European Association of Urology（2015）                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 推定される原因微生物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | グラム陽性球菌では <i>Enterococcus</i> 属が多くを占め、 <i>Staphylococcus</i> 属も分離される。グラム陰性桿菌では <i>E. coli</i> をはじめ <i>Klebsiella</i> 属、 <i>Citrobacter</i> 属、 <i>Enterobacter</i> 属、 <i>Serratia</i> 属、 <i>Proteus</i> 属などの腸内及び <i>P. aeruginosa</i> などのブドウ糖非発酵菌も分離される。 | <i>E. coli</i> 、 <i>Klebsiella</i> 属、 <i>Proteus</i> 属、 <i>Enterobacter</i> 属、 <i>Serratia</i> 属、 <i>Enterobacteriaceae</i> 、 <i>Pseudomonas</i> 属、ハイリスクな Multi-resistant strains、 <i>Enterococcus</i> 属、 <i>Staphylococcus</i> 属、 <i>Candida</i> 属 |
| <p>† 地域の単純性尿路感染症から分離された <i>E. coli</i> のキノロン系薬耐性率が20%以上の場合、及び患者に6ヵ月以内のキノロン系薬投与歴がある場合は第二選択薬を推奨する（B-II）</p> <p>‡ 2 g、3回は保険適応外</p> <p>§ アミノグリコシド系薬にはペニシリン系薬を併用してもよい（C-IV）</p> <p>   保険適応は敗血症合併症例に限る</p> <p>IV = 点滴静注、IM = 筋肉注射、PO = 経口</p> <p>AGs = アミノグリコシド系、AMK = アミカシン、AMPC = アモキシシリン、CAZ = セフトアジジム、CDTR-PI = セフトリテン-ピボキシル、CDZM = セフトジジム、CEPs = セフトロキサシン系薬剤、CETB = セフトチブテン、CFPM = セフエピム、CFPN-PI = セフカペン-ピボキシル、CPDX-PR = セフトドキシム-プロキセチル、CPFX = シプロフロキサシン、CTRX = セフトリアキソン、CTX = セフトタキシム、DRPM = ドリペネム、ETPM = エルタペネム、GM = ゲンタマイシン、IPM/CS = イミペネム／シラスタチン、LVFX = レボフロキサシン、MEPM = メロペネム、PZFX = パズフロキサシン、TMP-SMX = トリメトプリム-スルファメトキサゾール、STFX = シタフロキサシン、TAZ/PIPC = タゾバクタム／ピペラシリン、TFLX = トスフロキサシン</p> <p>&lt;推奨グレード&gt; A：強く推奨する、B：一般的な推奨、C：主治医による総合的判断</p> <p>&lt;文献エビデンスレベル&gt; I：無作為化比較試験、II：非無作為化比較試験、III：症例報告、IV：専門家の意見</p> |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1.2.3 複雑性腹腔内感染症

#### 2.5.1.2.3.1 疾患及び疫学

複雑性腹腔内感染症（complicated Intra-Abdominal Infection: cIAI）は重篤な感染症であり、虫垂膿瘍からびまん性腹膜炎を伴う腸管穿孔等の重度な症状まで様々な感染症が含まれ、宿主の防御能によっては感染を腹腔局所で封じ込めることができず、感染が感染源の臓器を超えて進展し、腹部膿瘍とも呼ばれる限局性腹膜炎又はびまん性腹膜炎を引き起こす[資料5.4: 12]、[資料5.4: 82]。適切な処置を怠った場合、これらの感染の予後は悪く、診断、手術における手技、補助的療法が進歩し、広域な抗菌スペクトルを有する抗菌薬が開発されたにも関わらず、罹患率及び死亡率が高い[資料5.4: 83]、[資料5.4: 84]。cIAI の原因菌は感染源の臓器によって異なるが、一般的に、一次性腹膜炎は単一の起炎菌による感染症で、主な原因菌は、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*Enterococcus* 属、*Streptococcus pneumoniae*（*S. pneumoniae*）である[資料5.4: 12]。また、二次性及び三次性腹膜炎は好気性菌及び嫌気性菌の混合型で、複数菌による感染症であり[資料5.4: 86]、[資料5.4: 85]、[資料5.4: 31]、主な原因菌は、*E. coli*、*Enterobacteriaceae*、*B. fragilis* など、好気性又は嫌気性のグラム陽性又はグラム陰性菌等、広範な菌が含まれる[資料5.4: 32]。

cIAI は一般外科で最も一般的な感染症である[資料5.4: 87]。2005～2007年の Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends（SMART）調査では、世界中で収集した腹腔内検体から得られた原因菌のうち ESBL 産生菌は *E. coli* で18.0%であった[資料5.4: 16]。また、*K. pneumoniae* では、13.3%（2002年）から30.9%（2007年）と5年間で著しく増加している[資料5.4: 17]。日本を含む全世界で実施された cIAI 患者の原因菌の疫学調査（CIAOW study : 2014）では、cIAI による死亡率は10.5%であった[資料5.4: 14]。これは、2012年に欧州で実施された同調査よりも高かった（死亡率7.5%）[資料5.4: 88]。手術直後の臨床経過は死亡の重要な予測因子であり、術後の臨床的に安定している患者の死亡率に対して重篤な患者の死亡率は急増している[資料5.4: 14]。さらに、National Hospital Discharge Survey（NHDS）によると、虫垂炎の入院だけで年間約31万件を占め、虫垂炎による一人あたりの平均入院日数は3.1日であり、これを換算するとのべ約100万日の入院日数となる[資料5.4: 89]。集中治療室（ICU）で最も一般的な感染源の一つは腹部である[資料5.4: 90]。近年、診断、手術及び補助療法等の進歩、さらに広範囲のスペクトルの抗菌薬治療の選択肢があるにもかかわらず、cIAI による死亡率は依然として高い[資料5.4: 91]、[資料5.4: 92]、[資料5.4: 93]、[資料5.4: 84]、[資料5.4: 94]。また、三次性腹膜炎を発症した患者の死亡率は、全体と比較しさらに高くなる（35%～50%超）ことが報告されている[資料5.4: 95]、[資料5.4: 96]。

#### 2.5.1.2.3.2 診断及び治療

本邦における腹腔内感染症の診断は、抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン（2017年）[資料5.4: 77]に示されている。主に、臨床症状（炎症所見、腹部所見）及び検査所見（腹部 CT、腹腔内検体、培養等）により腹腔内感染の証拠の有無に基づき診断される。炎症所見及び腹部所見として、発熱、悪寒、腹痛、腹膜刺激症状等が認められる。検査として、腹部 CT 又は腹部超音波、グラム染色、腹水又は血液培養を実施する[資料5.4: 12]。

海外における腹腔内感染症の主なガイドラインの一つである IDSA ガイドライン[資料5.4: 97]、[資料5.4: 98]では、既往歴、身体所見（食欲減退、嘔気、嘔吐、腫脹、便秘）、血液検査の結果として主に炎症所見（疼痛、圧痛、発熱、頻脈、頻呼吸）により診断される。患者に顕著な身体所見が認められれば、画像診断なく外科的処置を行う場合もある。このように、腹腔内感染症の診断基準は、国内外で概して同様であった。

国内外の腹膜炎、肝胆管道系感染症に対する推奨治療又は治療薬について、それぞれ[表 2.5.1-4]及び[表 2.5.1-5]に示す。

cIAI は予後不良となることが多く、重要な死因の一つにもなっている。そのため、cIAI を管理する上で重要なのは、早期診断後、汚染の継続を停止させ、生理機能を回復させるために十分な感染源管理を行い、適切な empiric therapy を速やかに開始することで死亡率の低下に繋げることである[資料5.4: 99]。一般的に、一次性腹膜炎は典型的に単一の原因菌（*Streptococcus*、*E. coli*、*Staphylococcus* 等）で生じるが、二次性及び三次性腹膜炎は好気性菌と嫌気性菌の複数の原因菌の混合型であり、三次性腹膜炎では真菌性の場合もある。市中発症二次性腹膜炎では、感染が胃、十二指腸、胆管系及び小腸近位に由来する場合、グラム陽性及びグラム陰性の好気性菌が原因菌であることが多い。一方、院内感染腹膜炎では、過去の手術部位に特異的な分離株並びに、病院及び病棟で特異的な分離株から原因菌を特定できる場合もある。

本邦では、JAID/JSC 感染症治療ガイド2014において、腹膜炎の分類、程度、原因菌に基づき、ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、モノバクタム系又はニューキノロン系の薬剤を基本とした治療が推奨されている[資料5.4: 12]。

海外における急性胆管炎・急性胆嚢炎の治療では、日本の JAID/JSC 感染症治療ガイドラインのように感染部位別に治療方針が分かれていないガイドラインも多いが、その中で IDSA (Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America) は診断及び管理を含む複雑性腹腔内感染症の臨床ガイドラインが確立している[資料5.4: 97]。海外の専門家を含めて日本で作成された東京国際ガイドライン[資料5.4: 100]では、抗菌薬ごとの適切な使用法を定義するとともに、抗菌薬の選択法が提示されている。また、地域ごとの微生物所見をもとに、各地域の抗菌薬感受性パターンに基づいて治療法を修正することも推奨されている。胆道感染症で分離された病原性微生物のデータから、メトロニダゾールを併用する選択肢も含め、ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、モノバクタム系、ニューキノロン系の薬剤を基本としており、本邦と概して同様の治療が推奨されている。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-4 腹膜炎に対する推奨治療／治療薬

| CTD 資料名     | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン (2014)、(2015)<br>[資料5.4: 12]、[資料5.4: 82]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | IDSA (2010)<br>[資料5.4: 97]、[資料5.4: 98]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 推奨される治療／治療薬 | <p>(1) 腹膜炎：市中発症<br/>軽症～中等症<br/>CMZ：1 g/回 (IV)、1日3回 (最大4 g/日)<br/>SBT/ABPC：3 g/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：最大12 g/日)<br/>CTRX：2 g/回 (IV)、1日1回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回<br/>PAPM/BP：0.5 g/回 (IV)、1日3回<br/><u>β-ラクタムアレルギーがある場合 (軽度)</u><br/>CPFX：300 mg/回 (IV)、1日2～3回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：CPFX は最大300 mg/回を1日2回)<br/>PZFX：500～1000 mg/回 (IV)、1日2回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：PZFX は最大1000 mg/日)<br/>AZT：2 g/回 (IV)、1日3回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：AZT は最大4 g/日)<br/><u>重症</u><br/>TAZ/PIPC：4.5 g/回 (IV)、1日3回<br/>CZOP：1 g/回 (IV)、1日3回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回<br/>MEPM：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (1 g/回、1日3回も可)<br/><u>β-ラクタムアレルギーがある場合 (重度)</u><br/>CPFX：300 mg/回 (IV)、1日2～3回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：CPFX は最大300 mg/回を1日2回まで)<br/>PZFX：500～1000 mg<sup>1</sup>/回 (IV)、1日2回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：PZFX は最大1000 mg/日)<br/>AZT：2 g/回 (IV)、1日3回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：AZT は最大4 g/日)</p> <p>(2) 腹膜炎：院内発症<br/>TAZ/PIPC：4.5 g/回 (IV)、1日3回<br/>CFPM：1 g/回 (IV)、1日3回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回<br/>MEPM：500 mg/回 (IV)、1日3～4回、(1 g/回、1日3回も可)<br/><u>β-ラクタムアレルギーがある場合 (重度)</u><br/>CPFX：300 mg/回 (IV)、1日2～3回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：CPFX は最大300 mg/回を1日2回まで)<br/>PZFX：500～1000 mg<sup>1</sup>/回 (IV)、1日2回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：PZFX は最大1000 mg/日)<br/>AZT：2 g/回 (IV)、1日3回 + MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (添付文書：AZT は最大4 g/日)</p> | <p>市中感染 (成人)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Empiric therapy として、グラム陰性球菌／桿菌及びグラム陽性球菌 (腸内) に対して活性のある抗菌薬を使用すること (A-I)。</li> <li>遠位の小腸、虫垂及び大腸由来の感染、並びに閉塞又は麻痺性イレウスを伴う、より近位の胃腸感染に対しては、嫌気性桿菌をカバーする抗菌薬を使用すること (A-I)。</li> <li>軽度～中等度では、以下の抗菌薬使用を推奨する (A-I)：Pseudomonas に対する抗菌活性を有する抗菌薬として、主に CFIX、CAZ、LVFX 又は CPFX 等の使用が好ましい (A-I)。</li> <li>Enterococcus に対する empiric なカバーは不要である (A-I)。</li> </ul> <p><u>ハイリスクな市中感染 (成人)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>グラム陰性菌に対する広域スペクトル活性を有する抗菌薬の empiric therapy は (MEPM、IPM/CS、DRPM、TAZ/PIPC、CPFX 又は LVFX を含む MNZ、CAZ 又は CFPM と MNZ との併用)、APACHE II スコア&gt;15又は他の変数により定義された、重症度の高い IAI 患者に対して推奨される (A-I)。</li> <li>キノロン耐性の <i>E. coli</i> は一部の地域で一般的になっており、施設調査でキノロン耐性の <i>E. coli</i> に対する薬剤感受性が&gt;90%を示していない限り、キノロン系薬は使用しないこと (A-II)。</li> <li>AZT 及び MNZ は代替薬ではあるものの、グラム陽性球菌に対して有効な薬剤の追加が推奨される (B-III)。</li> <li>成人において、AGs 又はグラム陰性及び好気性桿菌に対して有効な他の選択薬の日常的な使用は、患者がそのような治療法を必要とする耐性菌保有の可能性が高いという証拠がない場合は推奨されない (A-I)。</li> </ul> <p><u>院内感染</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療関連の腹腔内感染に対する empiric therapy は、地域の微生物学的検査の結果により推奨されるべきである (A-II)。</li> <li>可能性のある原因菌を empiric にカバーするために、グラム陰性好気性及び通性桿菌に対する活性スペクトルを拡大した薬剤を含む多剤耐性レジメンが必要とされる。これらの薬剤としては、MEPM、IPM/CS、DRPM、TAZ/PIPC、CAZ 又は CFPM と MNZ との併用があげられる。AGs 又はコリスチンが必要とされる場合もある (B-III)。</li> <li>広域スペクトラム抗菌薬療法を行う場合、投与薬剤の数及びスペクトルを減少させるために、培養及び感受性検査を実施し菌の特定ができ次第、治療を開始すること (B-II)。</li> </ul> |

2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-4 腹膜炎に対する推奨治療／治療薬（続き）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン（2014）、（2015）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | IDSA（2010） |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 推奨される治療／治療薬（続き）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ＜治療期間＞<br>適切な手術が行われれば、通常は術後5～7日間。臨床的反応や重症度、末梢白血球数の正常化などが参考になる。虫垂炎や胆嚢炎など、感染臓器が切除され腹腔内は無菌と判明した場合は24時間程度。                                                                                                                                                                                                                                                                                 | —          |
| 推定される原因微生物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 消化管に関連する場合は、Enterobacteriaceae（ <i>E. coli</i> など）、Enterococcus 属、 <i>B. fragilis</i> 、その他の嫌気性菌が問題となる。院内発症、抗菌薬使用例では、耐性傾向の強いグラム陰性桿菌（Enterococcus 属、Serratia 属、Acinetobacter 属、 <i>P. aeruginosa</i> ）、Enterococcus 属、Candida 属の関与を想定する必要がある。女性生殖器に関連する場合は、嫌気性菌（ <i>B. fragilis</i> 、嫌気性 streptococci）、Enterobacteriaceae（ <i>E. coli</i> など）、streptococci、Neisseria gonorrhoeae が問題となる。 | —          |
| <p>† 1日1000 mg の使用は敗血症合併例に限り保険適応。<br/> IV = 点滴静注<br/> AGs = アミノグリコシド系、AZT = アズトレオナム、CAZ = セフトアジジム、CFIX = セフィキシム、CFPM = セフェピム、CMZ = セフメタゾール、CPFX = シプロフロキサシン、CTRX = セフトリアキソン、CZOP = セフォゾプラン、DRPM = ドリベネム、IPM/CS = イミペネム／シラスタチン、LVFX = レボフロキサシン、MEPM = メロペネム、MNZ = メトロニダゾール、PAPM/BP = パニペネム／ベタミプロン、PZFX = パズフロキサシン、SBT/ABPC = スルバクタム／アンピシリン、TAZ/PIPC = タゾバクタム／ピペラシリン<br/> ＜推奨グレード＞ A：強く推奨する、B：一般的な推奨、C：主治医による総合的判断<br/> ＜文献エビデンスレベル＞ I：無作為化比較試験、II：非無作為化比較試験、III：症例報告、IV：専門家の意見</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |

## 2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-5 肝胆道系感染症に対する推奨治療／治療薬

| CTD 資料名     | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン (2014)、(2015)<br>[資料5.4: 12]、[資料5.4: 82]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | IDSA (2010)<br>[資料5.4: 97]、[資料5.4: 98]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 推奨される治療／治療薬 | <p>(1) 胆嚢炎・胆管炎<br/>市中発症で軽症～中等症<br/>CTM：1 g/回 (IV)、1日3回<br/>CEZ：1 g/回 (IV)、1日3回<br/>PIPC：2 g/回 (IV)、1日4回<br/>LVFX：500 mg/回 (PO)、1日1回 (外来治療の場合)<br/>市中発症で重症<br/>第一：TAZ/PIPC：4.5 g/回 (IV)、1日3回<br/>第二：IPM/CS：0.5 g/回 (IV)、1日3～4回<br/>院内発症<br/>CFPM：1 g/回 (IV)、1日3回＋ MNZ：500 mg/回 (IV)、1日3～4回<br/>TAZ/PIPC：4.5 g/回 (IV)、1日3回<br/>IPM/CS：0.5 g/回 (IV)、1日3～4回<br/>＜推奨される治療薬＞<br/>高齢者、急性閉塞性化膿性胆管炎、胆管空腸吻合術後などの場合は嫌気性菌のカバーも行う。<br/>＜治療期間＞<br/>速やかにドレナージが得られ、周囲への感染の波及がなければ術後24時間。ドレナージが遅れた場合、5～7日間程度。ただし、膿瘍などの合併症の有無により治療期間は長期になる可能性がある。</p> <p>(2) 肝膿瘍<br/>市中発症<br/>TAZ/PIPC：4.5 g/回 (IV)、1日3回<br/>院内発症<br/>TAZ/PIPC：4.5 g/回 (IV)、1日3回<br/>MEPM：500 mg/回 (IV)、1日3～4回 (1 g/回、1日3回でも可)<br/>＜推奨される治療薬＞<br/>重症例が多いので、SBT/ABPC、CMZ、CLDM の使用は推奨しない。<br/>＜治療期間＞<br/>ドレナージが終了し、画像的に膿瘍が消失あるいは縮小し、変化がみられなくなるまで。通常経口薬への変更も含め、6～8週間程度。</p> | <p>胆嚢炎及び胆管炎 (成人)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>急性胆嚢炎又は胆管炎が疑われた場合、最初に腹部超音波検査を行うこと (A-I)。</li> <li>胆汁瘻が認められない限り、嫌気性菌療法は不要だが、腹腔内感染が疑われ、急性胆嚢炎又は胆管炎を発症している患者に対して、推奨抗菌薬を投与すること (B-II)。</li> <li>急性胆嚢炎により胆嚢摘出術を受けた患者は、胆嚢壁外に感染源が認められない限り、24時間以内に抗菌薬療法を中止すること (B-II)。</li> <li>市中感染による胆道感染症では、腸球菌の病原性が証明されていないため、腸球菌に対する抗菌活性は必要ない。一部の免疫抑制患者、特に肝臓移植患者では、腸球菌感染が重大であり、適切な治療が必要である (B-III)。</li> </ul> <p>＜治療期間：cIAI 成人患者＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>感染源の適切な管理が困難な場合を除き、感染源が確立されている場合の抗菌薬投与期間は4～7日にとどめること。投与期間の延長と状態の改善 (転帰) に関連性は示されていない (B-III)。</li> <li>急性胃穿孔及び近位空腸穿孔において、術後24時間以内に感染が制御され悪性腫瘍が認められない場合又は胃酸抑制剤治療を行っている場合、好気性グラム陽性球菌に対する予防的抗菌薬投与は24時間以内とすること (B-II)。</li> <li>急性胃穿孔及び近位空腸穿孔で手術が遅延した場合、悪性腫瘍が認められる場合又は胃酸抑制剤治療を行っている場合、混合叢 (例：複雑な結腸感染症) をカバーする抗菌薬を投与すること (B-III)。</li> <li>術後12時間以内に修復された鋭的、鈍的又は医原性外傷に起因する腸損傷及び腸に関連した術中感染に対する抗菌薬投与は24時間以内とすること (A-I)。</li> <li>穿孔、膿瘍又は局所腹膜炎の徴候がない急性虫垂炎患者に対して、好気性菌及び通性偏性嫌気性菌に対して有効な狭域スペクトルな抗菌薬のみ予防投与すること。その場合、投与から24時間以内とすること (A-I)。</li> <li>感染源の特定前に、重篤な壊死性膵炎患者に予防的抗菌薬投与は推奨されない (A-I)。</li> </ul> |

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-5 肝胆道系感染症に対する推奨治療／治療薬（続き）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン（2014）、（2015）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IDSA（2010） |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 推定される原因微生物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>胆嚢炎、胆管炎：</b>胆嚢炎、胆管炎、胆道系感染症由来の敗血症、総胆管閉塞：<br/> <i>Enterobacteriaceae</i> 68%、<i>Enterococcus</i> 属4%、<i>Bacteroides</i> 属10%、<i>Clostridium</i> 属7%、<i>Candida</i> 属はまれ。日本からの報告によると、<i>Enterococcus</i> 属（21.8%）、<i>E. coli</i>（14.1%）、<i>Klebsiella</i> 属（15.0%）、<i>Enterobacter</i> 属（7.7%）、<i>Bacteroides</i> 属（7.7%）、嫌気性グラム陽性菌（7.7%）、術後の肝・胆道系感染症では、<i>Enterococcus</i> 属（35.5%）、<i>Enterobacter</i> 属（16.1%）、<i>Klebsiella</i> 属（9.7%）、<i>P. aeruginosa</i>（9.7%）、<i>E. coli</i>（9.7%）。</p> <p><b>肝膿瘍：</b><i>Enterobacteriaceae</i>（特に <i>Klebsiella</i> 属）、<i>Bacteroides</i> 属、<i>Enterococcus</i> 属の混合感染が多い。</p> | —          |
| <p>IV = 点滴静注、PO = 経口<br/>           CEZ = セファゾリン、CFPM = セフェピム、CLDM = クリンダマイシン、CMZ = セフメタゾール、CTM = セフォチアム、IPM/CS = イミペネム／シラスタチン、LVFX = レボフロキサシン、MEPM = メロペネム、PIPC = ピペラシリン、SBT/ABPC = スルバクタム／アンピシリン、TAZ/PIPC = タゾバクタム／ピペラシリン<br/>           ＜推奨グレード＞ A：強く推奨する、B：一般的な推奨、C：主治医による総合的判断<br/>           ＜文献エビデンスレベル＞ I：無作為化比較試験、II：非無作為化比較試験、III：症例報告、IV：専門家の意見</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |

2.5 臨床に関する概括評価

#### 2.5.1.2.4 敗血症

##### 2.5.1.2.4.1 疾患及び疫学

cUTI 及び cIAI の状態が悪化し全身に炎症反応を伴う敗血症の対処が遅れると、種々の臓器不全（循環不全、急性呼吸促迫症候群、汎血管内凝固症候群等）を併発し、さらに重症化した場合、最悪死に至る場合がある[資料5.4: 101]、[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。近年では、さらに臓器障害そのものの進展に着眼し、敗血症を感染に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害と定義し、診断基準に SOFA スコアを導入している[資料5.4: 102]。敗血症の原因となる感染部位は、腹腔内、呼吸器、血流（カテーテル関連を含む）、皮膚・軟部組織、尿路などが多く、院内／市中発症患者に共通する主な原因菌は、*E. coli*、*S. pneumoniae* 又は *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) であり、そのほか *P. aeruginosa*、*Klebsiella* 属等の頻度が高い[資料5.4: 102]、[資料5.4: 12]。

敗血症は、中心静脈カテーテル挿入、侵襲性の高い処置又は入院患者の重症化等に伴い年々増加傾向にある。厚生労働省の人口動態統計（確定数）によると、2015年の「敗血症（死因簡単分類コード:01300）」による死亡者数は、11,357人（10万人あたり9.1人）となっている[資料5.4: 103]。これは10年前（2005年）の敗血症による死亡者数8,504人（10万人あたり6.7人）と比較して33.5%の増加となっている[資料5.4: 104]。

海外においては、Jawad ら[資料5.4: 105]によると、10万人あたり56～91件の敗血症が発症していると推定され、敗血症による死亡率は約30%、重症敗血症による死亡率は50%、さらに敗血症ショックによる死亡率は80%に至ると報告されている。このように、海外と比較して本邦における敗血症患者の割合は少ないものの、敗血症に罹患すると死亡率は急激に上昇する。

##### 2.5.1.2.4.2 診断及び治療

本邦における敗血症の診断は、以前から体内の感染病巣から細菌又は真菌などの微生物又はその代謝産物が持続的に血中に移行している状態とされ、septicemia に近いものであった[資料5.4: 102]、[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。また、JAID/JSC の抗菌薬使用ガイドライン（2005）では、敗血症は「感染症を伴う SIRS」であるという概念が記載されている[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。さらに、2017年に抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインが改訂され、「敗血症」はカテーテルを介さない血管から得られた血液の培養又はグラム染色により、菌が1回以上証明された心内膜炎非合併症例の患者を対象とするとされている[資料5.4: 77]。主な診断基準は、全身所見（発熱、低体温、頻脈、頻呼吸等）、炎症所見（白血球上昇又は低下、CRP 上昇等）、循環所見（血圧低下等）、臓器障害所見（低酸素血症、急性の乏尿、クレアチニンの増加等）とされている[資料5.4: 12]、[資料5.4: 102]。

海外では、カテーテル関連の血液感染の Guidance for Industry (Draft) が Food and Drug Administration (FDA) により示されている[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。主な診断基準は、臨床所見（発熱、低体温、頻脈、頻呼吸及び低血圧）及び細菌学的所見（血液培養）に基づく診断基準が示されており、診断基準及び診断方法については本邦と概して同様であった。

国内外の敗血症に対する推奨治療又は治療薬について、[表 2.5.1-6]に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

本邦では、通常、診断後1時間以内に **empiric therapy** として抗菌薬投与を開始することが推奨されている[資料5.4: 12]。その際、原因菌を推定し、その感染症で疫学的に頻度の高い原因菌をカバーできる広域スペクトル抗菌薬の投与が推奨される。重症敗血症又は敗血症性ショックの早期診断及び初期治療の遅延は、重症に陥ると敗血症性ショックに至る可能性があり、症状が重いほど致死率が高くなることから、想定される微生物を広くカバーする抗菌薬投与が望ましい。原因菌が確定した場合、感受性結果を評価し抗菌薬を決めることが推奨されている[資料5.4: 12]、[資料5.4: 78]、[資料5.4: 102]、[資料5.4: 19]。

欧米では、敗血症の新しい定義が発表され、ガイドラインが大きく改訂された[資料5.4: 78]、[資料5.4: 24]、[資料5.4: 19]。主な抗菌薬治療に関する留意点及び考え方は本邦と類似している[表2.5.1-6]。

表 2.5.1-6 敗血症／ウロセプシスに対する推奨治療／治療薬

| CTD 資料名         | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン (2014)<br>[資料5.4: 12]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | European Association of Urology (2015)<br>[資料5.4: 78]                                                                                                                                                                                                                          | Surviving Sepsis Campaign (2012)<br>[資料5.4: 19]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 推奨される治療<br>／治療薬 | <p>市中発症患者<br/>＜第一選択薬＞<br/>CTRX : 2 g/回 (IV)、1日1～2回<br/>CTX : 2 g/回 (IV)、1日3回<br/>TAZ/PIPC : 4.5 g/回 (IV)、1日3～4回<br/>＜第二選択薬＞<br/>MEPM : 1 g/回 (IV)、1日3回<br/>IPM/CS : 0.5 g/回 (IV)、1日4回<br/>DRPM : 0.5～1 g/回 (IV)、1日3回<br/>PAPM/BP : 1 g/回 (IV)、1日2回<br/>BIPM : 0.3 g/回 (IV)、1日4回<br/>VCM : 1 g/回 (又は15 mg/kg)、1日2回+ PZFX : 1,000 mg/回、1日2回 (IV)<br/>腎排泄型の薬剤で抗菌スペクトルが広く、抗菌力に優れている β-ラクタム系薬やキノロン系薬を選択することが推奨される (A-II)。<br/>セブシス患者に対する抗菌薬の投与量は、腎機能障害の患者を除いて一般的には高用量を用いるべきである (A-II)。<br/>原因菌が薬剤耐性の場合も少なくないため、血液培養と薬剤感受性検査成績の判明後はその結果に基づいて薬剤選択を行う de-escalation 療法とする (B-IV)。<br/>静注抗菌薬の投与期間は、一般に解熱後又は合併症（膿腎症などの尿路閉塞や腎膿瘍など）のコントロール後3～5日とするが、病態により長期間の投与が必要な場合がある (B-IV)。<br/>院内発症患者・免疫不全患者<br/>＜第一選択薬＞<br/>CFPM : 1 g/回 (IV)、1日3～4回<br/>CZOP : 1 g/回 (IV)、1日3～4回<br/>CAZ : 1 g/回 (IV)、1日3～4回<br/>TAZ/PIPC : 4.5 g/回 (IV)、1日3～4回<br/>MEPM : 1 g/回 (IV)、1日3回<br/>IPM/CS : 0.5 g/回 (IV)、1日4回<br/>DRPM : 0.5～1 g/回 (IV)、1日3回<br/>BIPM : 0.3 g/回 (IV)、1日4回 (MRSA が否定できない場合)</p> | <p>Empiric 初期治療 (耐性パターン &lt;20%)<br/>フルオロキノロン系薬 : 7～14日間<br/>Aminopenicillin + BLI : 7～14日間<br/>CEPs : 7～14日間<br/>AGs : 3～5日間<br/>TMP-SMX : 3～5日間<br/><br/>初期治療で効果が認められなかった場合 (&lt;3日間)<br/>ニューキノロン系薬 (初期治療として使用しなかった場合)、PIPC + BLI、第三世代 CEPs 抗菌薬、カルバペネム + AGs、FLCZ、AMPH-B</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症又は敗血症ショックであれば、認知して1時間以内に可能な限り早く抗菌薬投与を開始することを推奨する。</li> <li>敗血症又は敗血症ショックの患者では、すべての可能性のある原因微生物を（細菌を含め、潜在的に真菌又はウイルスである可能性を考え）カバーするため、1種類以上の empiric な広域スペクトルな抗菌薬を投与することを推奨する。</li> <li>Empiric therapy は原因微生物が特定され、感受性が特定できる又は十分な臨床的改善が得られれば、狭域抗菌薬に変更することを推奨する。</li> <li>非感染性の重度の炎症反応状態にある患者（例えば重症肺炎又は熱傷）に対して、予防的な全身性抗菌薬投与は行わないことを推奨する。</li> <li>敗血症又は敗血症ショック患者の抗菌薬の投与戦略は PK/PD 理論の基本と各薬剤の特性に基づき適切に設定することを推奨する。</li> <li>敗血症ショック患者の初期治療として、最も可能性の高い起因菌に対して、empiric な併用療法 (combination therapy : 2つ以上の機序の異なる抗菌薬) を行うことを推奨する。</li> <li>ショックを伴わない敗血症又は菌血症のほとんどの重症感染症では、併用療法をルーチンに行うことを推奨しない。</li> <li>好中球減少状態の敗血症又は菌血症に対して、ルーチンの併用療法を行わないことを推奨する。</li> <li>敗血症性ショックに対して併用療法を行った場合、臨床的改善又は感染の改善の根拠をもって最初の数日以内に併用療法を中止、de-escalation することが推奨される。起因菌がある場合（培養が陽性）も、empiric に治療している場合（培養が陰性）でもこれは適用される。</li> </ul> |

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-6 敗血症／ウロセプシスに対する推奨治療／治療薬（続き）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | JAID/JSC 感染症治療ガイドライン（2014）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | European Association of Urology（2015）                                                                                                                                                                                                                        | Surviving Sepsis Campaign（2012）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 推奨される治療／治療薬                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>VCM：1 g/回（又は15 mg/kg）（IV）、1日2回<br/>TEIC：初日400 mg/回、1日2回、2日目以降400 mg/回、1日1回（IV）<br/>ABK：200 mg/回（IV）、1日1回<br/>＜第二選択薬＞<br/>PZFX：1 g/回（IV）、1日2回（MRSA が否定できない場合）<br/>VCM：1 g/回（又は15 mg/kg）（IV）、1日2回<br/>TEIC：初日400 mg/回、1日2回、2日目以降400 mg 1日1回（IV）<br/>ABK：200 mg/回（IV）、1日1回<br/>＜多剤耐性グラム陰性桿菌感染症が危惧される場合＞<br/>CPFX：300 mg/回（IV）、1日2回<br/>PZFX：1 g/回（IV）、1日2回<br/>かつ<br/>GM 又は TOB：5～7 mg/kg/回（IV）、1日1回<br/>AMK：15 mg/kg/回（IV）、1日1回<br/>＜重症時、若しくは患者が好中球減少、細胞性免疫障害などの免疫不全状態にある場合＞<br/>Candida による感染を考慮し、下記のいずれかの併用を検討<br/>MCFG：100 mg/回（IV）、1日1回<br/>CPFG：初日70 mg/回、1日1回、2日目以降50 mg/回、1日1回（IV）<br/>L-AMB：3～5 mg/kg/回（IV）、1日1回</p> | —                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症又は敗血症性ショックを含むほとんどの重症感染症において、抗菌薬治療期間として7～10日間が推奨される。</li> <li>臨床的な反応が緩慢な患者又はドレナージ不能な感染巣がある患者、<i>S. aureus</i>、真菌、ウイルス感染症、好中球減少症を含む免疫不全患者では長期の抗菌薬投与が適切である。</li> <li>腹腔内又は尿路敗血症で有効なコントロールがされ、早期に臨床的改善が得られた場合、解剖学的に非複雑性腎盂腎炎ではより短い抗菌薬投与期間が適切である。</li> <li>敗血症又は敗血症性ショック患者にて、抗菌薬の de-escalation が可能か毎日評価を行うことを推奨する。</li> <li>敗血症患者に対して、抗菌薬投与期間短縮の補助としてプロカルシトニンを測定すること。</li> <li>初期に敗血症の臨床像を呈していたが、その後、臨床的に感染の根拠が乏しい場合に、経験的抗菌薬治療の中止の判断の補助としてプロカルシトニンを測定することを推奨する。</li> </ul> |
| 推定される主な原因微生物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><i>E. coli</i> が最も多く、<i>Klebsiella</i> 属、<i>Proteus</i> 属、<i>Serratia</i> 属などのグラム陰性桿菌が約8割で、<i>Enterococcus</i> 属、<i>Staphylococcus</i> 属などのグラム陽性球菌が約2割。<br/>宿主防御能が低下している場合は、<i>Candida</i> 属や <i>P. aeruginosa</i> がウロセプシスの病原微生物になる場合がある。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><i>E. coli</i>、<i>Klebsiella</i> 属、<i>Proteus</i> 属、<i>Enterobacter</i> 属、<i>Serratia</i> 属、<i>Other</i>、<i>Enterobacteriaceae</i>、<i>Pseudomonas</i> 属、ハイリスクな Multi-resistant strains、<i>Enterococcus</i> 属、<i>Staphylococcus</i> 属、<i>Candida</i> 属</p> | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>†2g・3回は保険適応外、‡重症度に応じて2回よりも3回を推奨する、IV＝点滴静注<br/> ABK＝アルベカシン、AGs＝アミノグリコシド系薬剤、AMK＝アミカシン、AMPH-B＝アムホテリシン B、BIPM＝ビアペネム、BLI＝β-ラクタマーゼ阻害薬、CAZ＝セフトジジム、CEPs＝セファロsporin系薬剤、CFPM＝セフェピム、CPFG＝カスポファンギン、CPFX＝シプロフロキサシン、CTRX＝セフトリアキソン、CTX＝セフトキシム、CZOP＝セフォゾプララン、DRPM＝ドリベネム、FLCZ＝フルコナゾール、GM＝ゲンタマイシン、IPM/CS＝イミペネム／シラスタチン、L-AMB＝リボソーマルアムホテリシン B、MCFG＝ミカファンギン、MEPM＝メロペネム、PAPM/BP＝パニペネム／ベタミプロン、PIPC+BLI＝ピペラシリン+BLI、PZFX＝パズフロキサシン、TAZ/PIPC＝タゾバクタム／ピペラシリン、TEIC＝ティコブラニン、TOB＝トブラマイシン、VCM＝バンコマイシン<br/> ＜推奨グレード＞ A：強く推奨する、B：一般的な推奨、C：主治医による総合的判断<br/> ＜文献エビデンスレベル＞ I：無作為化比較試験、II：非無作為化比較試験、III：症例報告、IV：専門家の意見、V：ケーススタディ、非対照試験及び専門家の意見</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1.3 本剤の開発意義

1940年代後半以降、国内外で様々な細菌感染症及び薬剤耐性菌に対応可能な新規抗菌薬の開発が進められ、臨床で使用されてきた。その中で、cUTI 及び cIAI に対する治療薬としても様々な抗菌薬が開発され使用されてきた。しかしながら、今日、cUTI ではフルオロキノロン系及びセファロスポリン系の抗菌薬に対する耐性菌の増加、また、cIAI では第二世代又は第三世代セファロスポリン、ペニシリン系及びカルバペネム系抗菌薬に対する耐性菌の増加が本邦を含め世界的に深刻な問題となっている[資料5.4: 31]、[資料5.4: 16]、[資料5.4: 27]、[資料5.4: 106]、[資料5.4: 76]、[資料5.4: 70]。特に *E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* に強い抗菌活性を示すカルバペネム系抗菌薬は最後の治療選択肢になるものの、使用頻度の増加によりカルバペネム耐性 Enterobacteriaceae (CRE) が高頻度で報告されている[資料5.4: 106]、[資料5.4: 76]、[資料5.4: 107]、[資料5.4: 108]。そのため、これらの感染症に対して有効性が期待できる抗菌薬はほとんどなく深刻な事態となっている[資料5.4: 1]、[資料5.4: 109]、[資料5.4: 110]。耐性菌による cUTI 及び cIAI の治療の遅延は、入院期間の延長に繋がり、さらには入院費用の増加と悪循環を招く結果になりかねない[資料5.4: 111]、[資料5.4: 112]、[資料5.4: 113]。

このような状況にもかかわらず、国内外で新規に開発された抗菌薬の数は顕著に減少しているのが現状である。本邦では、様々な学会で新規抗菌薬の開発の必要性について、また、抗微生物薬適正使用推進委員会では抗菌薬の適正使用の推進について提言されるなど積極的な取組みがされている[資料5.4: 1]、[資料5.4: 2]。

以上のように、cIAI 及び cUTI の治療を含め多くの抗菌薬が既に承認されているものの、抗菌薬に対する新たな耐性菌の出現により、満たされない医療ニーズは高まり、新たに安全かつ有効な抗菌薬の開発が望まれている。

#### 2.5.1.4.1.1 本邦規制当局（PMDA）の助言

本邦における本剤の臨床開発にあたり、医薬品医療機器総合機構（機構）相談（[REDACTED]：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 [REDACTED]相談）を実施し、当局の助言を求めた[1.13 項]。主な相談内容を「表 2.5.1-7」に要約する。

表 2.5.1-7 機構相談における助言内容<sup>†</sup>

| 相談内容 | 機構からの助言／見解内容 |
|------|--------------|
|      |              |

#### 2.5.1.4.1.2 海外の開発・承認状況

本剤の開発プログラムに関して、FDA 及び Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) から得られた助言に基づき、cUTI 及び cIAI 患者を対象とした大規模で同一デザインの国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照の第Ⅲ相試験をそれぞれ2試験ずつ実施した。本剤の耐性菌感染症を含む重篤及び生命を脅かす感染症に対する開発が支持され、FDA によ

り cIAI 及び cUTI の適応に基づく認定感染症医薬品（Qualified Infectious Disease Product：QIDP）に指定された。さらに、FDA から優先承認審査対象医薬品にも指定され、2014年12月に米国及び2015年9月に欧州にて、cUTI 及び cIAI に対する本剤1.5 g（タゾバクタムとして0.5 g 及びセフトロザンとして1.0 g）1日3回の用法・用量で承認を取得した。2018年9月時点で、66の国又は地域で承認されており、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成人患者の治療に用いられている。また、人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした、本剤の静脈内投与による安全性及び有効性についてメロペネムと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相国際共同試験（008試験）が実施され、日本もこれに参画している。

#### 2.5.1.4.2 臨床試験の概要

本剤の臨床開発では、第Ⅰ相試験（10試験）、第Ⅱ相試験（2試験）及び第Ⅲ相試験（4試験）を実施した[2.5.1.4.3 項]。本製造販売承認申請のために利用及び実施した臨床試験の概要を以下に示す。

##### 2.5.1.4.2.1 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験として10試験を実施した。非日本人健康被験者を対象とした3試験（101-01試験、201-01試験、11-07試験）[資料5.3.3.1.1: 101-01]、[資料5.3.3.1.2: 201-01]、[資料5.3.3.1.4: 11-07]、腎機能障害者を対象とした3試験（101-02試験、201-02試験、11-01試験）[資料5.3.3.3.1: 101-02]、[資料5.3.3.3.2: 201-02]、[資料5.3.3.3.4: 11-01]、薬物相互作用試験（12-10試験）[資料5.3.3.4.1: 12-10]、非日本人健康被験者を対象とした肺への移行性試験（10-03試験）[資料5.3.3.1.6: 10-03]、非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 試験（10-02試験）[資料5.3.4.1.1: 10-02]、及び日本人、中国人及び白人健康被験者を対象とした単回投与試験（13-05試験）[資料5.3.3.1.5: 13-05]を実施し、セフトロザン単独投与又はタゾバクタムとセフトロザンを併用投与した場合の薬物動態並びに安全性及び忍容性を評価した[2.7.2 項]、[2.7.6.2 項]。

##### 1) 薬物動態の結果の概要

セフトロザン（250 mg～2 g）、タゾバクタム（250 mg～1 g）又は本剤（750 mg～4.5 g）を単回又は本剤（最大3 g）を8時間ごとに最長10日間反復投与した際の忍容性は概して良好であった。すべての第Ⅰ相試験で認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度で、死亡した被験者はいなかった。タゾバクタム及びセフトロザンの  $C_{max}$  及び AUC は用量比例性を示し、反復投与時のタゾバクタム及びセフトロザンの血漿中濃度に蓄積性はみられなかった。また、セフトロザンの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）に用量に依存した変化はみられなかった。タゾバクタム及びセフトロザンの単回投与時と反復投与時の薬物動態パラメータは、類似しており、反復投与による蓄積や薬物動態学的な相互作用は認められなかった[2.7.2.3.1.1 項]、[2.7.2.3.2.1 項]。

## 2.5 臨床に関する概括評価

## 2) 人種及び腎機能の影響

日本人（10例）、中国人（9例）及び白人（10例）健康被験者を対象に本剤1.5 g 及び3 g を単回投与した結果（13-05試験）、人種間で薬物動態プロファイルは類似しており、人種による用量調整は不要と判断した[2.7.2.3.2.4 項]。

また、腎機能障害者を対象とした3試験（101-02試験、201-02試験、11-01試験）を実施した結果、軽度の腎機能障害者に対しては本剤の用量調整は不要であることが示された。一方、中等度の腎機能障害者では、腎機能正常被験者と比較し曝露量が約2倍になることから、中等度の腎機能障害患者には本剤投与量は通常の半量である750 mg（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）に調整する必要性が示された。さらに、重度の腎機能障害者では、用量補正した曝露量が正常被験者の約3～5倍に増加し、 $t_{1/2}$ の延長が認められたことから、重度の腎機能障害者には通常の1/4（タゾバクタム125 mg／セフトロザン250 mg）に減量する必要性が示された。また、血液透析を必要とする末期腎不全被験者では、半量である750 mg（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）を初回のみ負荷投与し、その後維持用量として1/10の用量（タゾバクタム50 mg／セフトロザン100 mg）を投与することが適切だと考えられた[2.7.2.3.2.6 項]。

## 3) 薬物相互作用

非日本人健康成人被験者を対象に MK-7625A がチトクロム P450（CYP）1A2（カフェイン）、CYP3A4（ミダゾラム）及び有機アニオントランスポーター（OAT）1／OAT3（フロセミド）のプローブ基質の薬物動態に及ぼす影響の可能性を評価した薬物相互作用試験（12-10試験）の結果、CYP1A2及びCYP3A4の基質薬並びに OAT 1及び OAT3によって輸送される薬剤と臨床的に意味のある薬物相互作用は起こらないことが示された[2.7.2.3.3 項]。

## 4) 肺組織への移行性及び QTc への影響

非日本人健康成人被験者を対象に本剤及びタゾバクタム／ピペラシリンを反復静脈内投与した際の肺組織への移行性試験（10-03試験）の結果、本剤は肺上皮被覆液（ELF）移行性が高く、臨床的に有効性が示されると考えられる濃度に到達していることが示された[2.7.2.2.3.4 項]。

非日本人健康成人被験者を対象に本剤1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）及び高用量4.5 g（タゾバクタム1.5 g／セフトロザン3 g）の単回投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響（10-02試験）を評価した結果、QTc 間隔に延長は認められず、心電図パラメータに臨床的に意味のある影響は認められなかった[2.7.2.4.1 項]。

## 2.5.1.4.2.2 第Ⅱ相試験

一般的な第Ⅱ相試験と同様に、非日本人の cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした第Ⅱ相試験を実施し、安全性プロファイルの評価及び有効性の予備的な評価を行った。また、cUTI 及び cIAI

集団での薬物動態データも得られた。第Ⅱ相試験のデザインは第Ⅲ相試験のデザインと類似しており、セフトロザン単独投与又は本剤投与を評価した多施設共同、プロスペクティブ、二重盲検、実薬対照試験であった。

非日本人 cUTI 患者129例を対象に、セフトロザン1 g (86例) 又はセフトラジジム1 g (43例) を8時間ごとに7～10日間静脈内投与し比較した (101-03試験 [資料5.3.5.1.3: 101-03]) 結果、セフトロザンは Test of cure (TOC) 時点のセフトラジジムと同程度の高い細菌学的効果及び臨床効果を示し、安全性は概して良好であった。なお、本試験は、セフトロザン単独投与の有効性及び安全性を評価する試験として、初めて患者集団に投与された試験であったものの、第Ⅲ相試験の開発計画中にタゾバクタムとの併用投与が支持されたため、セフトロザン単独の開発は中止された[2.7.6.3.5 項]。

また、非日本人 cIAI 患者122例を対象に、本剤1.5 g (83例) 又はメロペネム1 g (39例) を8時間ごとに4～7日間静脈内投与し比較した (10-01試験 [資料5.3.5.1.4: 10-01]) 結果、本剤の臨床効果の有効率よりメロペネム群で高かったものの、いずれの集団でも臨床効果の有効率の95%CI の幅は広く重なりがみられた。また、安全性は概して良好であった[2.7.6.3.6 項]。

#### 2.5.1.4.2.3 海外第Ⅲ相試験 (10-04/05試験、10-08/09試験)

cUTI 及び cIAI の非日本人患者での MK-7625A の安全性及び有効性は、大規模で同一デザインの国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照の第Ⅲ相試験で得られたデータに基づき評価した (10-04/05試験<sup>1</sup>及び10-08/09試験<sup>2</sup>)。これらのデータを適応症ごとに併合し、治験総括報告書にそれぞれまとめた[表 2.5.1-8]、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]。海外第Ⅲ相試験では合計2,076例が無作為化され、2,025例が治験薬の投与を受けた。海外第Ⅲ相試験は主に北米、南米、東欧、西欧、オーストラリア及び南アフリカの医療機関で実施された海外試験であったことから、様々な集団及び地域を対象とした広範な評価が可能であった。被験者の多くは欧州で組み入れられたことから、cUTI 及び cIAI 試験の診断及び細菌学を含むベースライン時の疾患特性、並びに cIAI 試験の外科的治療は、欧州の疫学データと類似していた[資料5.4: 76]、[資料5.4: 114]、[資料5.4: 115]、[資料5.4: 27]、[資料5.4: 31]、[資料5.4: 116]。海外第Ⅲ相試験で設定した対照群は、cUTI ではレボフロキサシン750 mg の1日1回静脈内投与、cIAI ではメロペネム1 g の8時間ごとの静脈内投与とした。本剤は一部の嫌気性細菌に対して良好であるものの、cIAI 患者における嫌気性細菌を全体的にカバーする必要があることから、cIAI 患者を対象とした試験の MK-7625A 群ではメトロニダゾールを併用投与した。メトロニダゾールは既に承認されており、嫌気性細菌感染の治療で幅広く併用されている (特にセファロスポリン系) [資料5.4: 117]。また、in vitro 試験で MK-7625A との拮抗作用は認められていない[2.6.2.2.7 項]。

<sup>1</sup> 同一デザインでほぼ同数の被験者が組み入れられた 2 つの試験 (CXA-cUTI-10-04 試験及び CXA-cUTI-10-05 試験) が実施され、盲検解除前に両試験のデータを併合し、cUTI の適応症で 1 つの試験 (10-04/05 試験) として治験総括報告書を作成した。なお、データの品質保証の点から、治験実施医療機関 (1 施設) に組み入れられた 6 例をすべての解析集団から除外した。

<sup>2</sup> 同一デザインでほぼ同数の被験者が組み入れられた 2 つの試験 (CXA-cIAI-10-08 試験及び CXA-cIAI-10-09 試験) が実施され、盲検解除前に両試験のデータを併合し、cIAI の適応症で 1 つの試験 (10-08/09 試験) として治験総括報告書を作成した。なお、データの品質保証の点から、治験実施医療機関 (2 施設) に組み入れられた 23 例をすべての解析集団から除外した。

海外第Ⅲ相試験の詳細は、[2.7.3.2.1.2 項]、[2.7.3.2.2.2 項]、[2.7.4 項]、[2.7.6.3.3 項]、[2.7.6.3.4 項]にそれぞれ示す。全般的に、cUTI 患者に対する7日間投与及び cIAI 患者に対する4～14日間投与（メトロニダゾール500 mg の8時間間隔の点滴静注との併用投与）での、MK-7625A 1.5 g の8時間間隔の1時間の点滴静注は、頑健かつ一貫した有効性及び良好な安全性プロファイルを示した。

#### 2.5.1.4.2.4 国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

cUTI 及び cIAI の日本人患者を対象とした MK-7625A の安全性及び有効性は、機構相談[2.5.1.4.1.1 項]に基づいて実施した2つの多施設共同、非盲検の第Ⅲ相試験のデータに基づき評価した[資料5.3.5.2.1: 014]、[資料5.3.5.2.2: 013]。有効性は、cUTI 及び cIAI のデータを適応症ごとにそれぞれ海外試験と比較した。安全性データについては、海外試験と同様に2つの試験を併合した。国内第Ⅲ相試験では、cUTI（115例）及び cIAI（100例）の合計215例が組み入れられた。国内第Ⅲ相試験の開発プログラムでは、海外試験と同様 MK-7625A の1つの用量レジメン（MK-7625A 1.5 g を8時間ごと）のみを評価した。本剤の投与期間は、cUTI 試験では7日間、cIAI 試験では4～14日間とした。いずれの試験も全投与期間中にわたって静脈内投与とした。

国内第Ⅲ相試験の詳細は、[2.7.3.2.1.1 項]、[2.7.3.2.2.1 項]、[2.7.4 項]、[2.7.6.3.1 項]、[2.7.6.3.2 項]にそれぞれ示す。全般的に、cUTI 患者に対して7日間及び cIAI 患者（メトロニダゾール500 mg の8時間間隔の点滴静注との併用投与）に対して4～14日間の MK-7625A 1.5 g の8時間間隔の1時間の点滴静注の結果は、海外第Ⅲ相試験の結果と類似しており、一貫した有効性及び良好な安全性プロファイルが確認された。なお、欧米の適応には含まれていないが、国内試験で *Citrobacter* 属を起炎菌とする症例での有効性が示されたことから、本邦の適応菌種には *Citrobacter* 属を追加し、本剤における製造販売承認申請を行うこととした。

#### 2.5.1.4.3 臨床データパッケージ

機構との相談で得られた助言[2.5.1.4.1 項]を踏まえ、本剤の製造販売承認申請のために構築した臨床データパッケージを[表 2.5.1-8]に示す。

臨床データパッケージには、評価資料として2つの第Ⅰ相試験（13-05試験、10-02試験）、4つの国内外第Ⅲ相試験（014試験、013試験、10-04/05試験、10-08/09試験）を含めた。また、参考資料として8つの第Ⅰ相試験及び2つの第Ⅱ相試験を含めた。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-8 製造販売承認申請の臨床データパッケージ

| 分類   | 相   | 試験名（試験番号）                                 | 試験デザイン                                    | 投与方法／経路                                                                                                                                  | 対象者                  |
|------|-----|-------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 評価資料 | I   | 日本人、中国人及び白人健康被験者を対象とした単回投与試験（13-05試験）（海外） | 単施設、非盲検、並行群間比較                            | MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を1時間かけて単回 IV                                                                                                       | 日本人及び非日本人健康成人男女      |
|      |     | 非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 試験（10-02試験）（海外）    | 単施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、4期クロスオーバー | MK-7625A 1.5 g 1時間かけて単回 IV+プラセボ単回 PO<br>MK-7625A 4.5 g 1時間かけて単回 IV+プラセボ単回 PO<br>プラセボ単回 IV+プラセボ単回 PO<br>プラセボ単回 IV+モキシフロキサシン 400 mg 錠単回 PO | 非日本人健康成人男女           |
|      | III | 国内第III相試験－複雑性尿路感染症－（014試験）                | 多施設共同、非盲検、非対照                             | MK-7625A 1.5 g<br>MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて IV                                                                                        | 腎盂腎炎及び cUTI の日本人患者   |
|      |     | 国内第III相試験－複雑性腹腔内感染症－（013試験）               | 多施設共同、非盲検、非対照                             | MK-7625A 1.5 g + MNZ 500 mg<br>MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて IV し、その後 MNZ 500 mg を8時間ごとに1時間かけて IV                                         | cIAI の日本人患者          |
|      |     | 海外第III相試験－腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症－（10-04/05試験）    | 多施設共同、実薬対照、二重盲検、無作為化                      | MK-7625A、LVFX<br>MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて IV<br>LVFX 750 mg を1日1回、1.5時間かけて IV                                                        | 腎盂腎炎を含む cUTI の非日本人患者 |
|      |     | 海外第III相試験－複雑性腹腔内感染症－（10-08/09試験）          | 多施設共同、実薬対照、二重盲検、無作為化                      | MK-7625A+ MNZ、MEPM<br>MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて IV し、その後 MNZ 500 mg を8時間ごとに1時間かけて IV<br>MEPM 1 g を8時間ごとに1時間かけて IV                     | cIAI の非日本人患者         |

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-8 製造販売承認申請の臨床データパッケージ（続き）

| 分類   | 相 | 試験名（試験番号）                               | 試験デザイン                    | 投与方法／経路                                                                                                                                                                                                                                   | 対象者                        |
|------|---|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 参考資料 | I | 非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回及び反復投与試験（101-01試験） | 単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増 | パート1<br>セフトロザン0.25、0.5、1、1.5又は2 g<br>プラセボ（生理食塩液）<br>1時間かけて単回 IV<br>パート2<br>セフトロザン0.5、1 g 又はプラセボを8時間ごと若しくはセフトロザン1.5 g 又はプラセボ（生理食塩液）を12時間ごとに1時間かけて反復 IV                                                                                     | 非日本人健康成人男女                 |
|      |   | 非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回及び反復投与試験（201-01試験） | 単施設、無作為化、二重盲検、用量漸増        | パート1<br>セフトロザン0.5、1又は2 g<br>タゾバクタム0.25、0.5又は1 g<br>MK-7625A 0.5/0.25、1/0.5又は2/1 g<br>1時間かけて単回 IV<br>パート2<br>セフトロザン1 g 8時間ごと又は1.5 g 12時間ごと<br>タゾバクタム0.5 g 8時間ごと又は0.75 g 12時間ごと<br>MK-7625A 1/0.5 g 8時間ごと又は1.5/0.75 g 12時間ごと<br>1時間かけて反復 IV | 非日本人健康成人男女                 |
|      |   | 非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（11-07試験）          | 単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照      | MK-7625A 1.5 g 8時間ごと<br>MK-7625A 3 g 8時間ごと<br>プラセボ（生理食塩液）<br>1時間かけて反復 IV                                                                                                                                                                  | 非日本人健康成人男女                 |
|      |   | 非日本人健康被験者を対象とした肺への移行性試験（10-03試験）        | 単施設、無作為化、非盲検、実薬対照         | MK-7625A 1.5 g 8時間ごと<br>ピペラシリン／タゾバクタム4.5 g 6時間ごと<br>1時間かけて反復 IV                                                                                                                                                                           | 非日本人健康成人男女                 |
|      |   | 非日本人軽度腎機能障害者を対象とした単回投与試験（101-02試験）      | 単施設、非盲検                   | セフトロザン1 g 1時間かけて単回 IV                                                                                                                                                                                                                     | 非日本人健康被験者及び軽度腎機能障害者男女      |
|      |   | 非日本人軽度及び中等度腎機能障害者を対象とした単回投与試験（201-02試験） | 多施設共同、非盲検                 | MK-7625A 1.5 g 1時間かけて単回 IV                                                                                                                                                                                                                | 非日本人健康被験者及び軽度又は中等度腎機能障害者男女 |

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-8 製造販売承認申請の臨床データパッケージ（続き）

| 分類                                                                                    | 相  | 試験名（試験番号）                                             | 試験デザイン               | 投与方法／経路                                                                                                                                                                                                                                               | 対象者                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 参考資料                                                                                  | I  | 非日本人重度腎機能障害者及び血液透析を必要とする末期腎不全被験者を対象とした単回投与試験（11-01試験） | 多施設共同、プロスペクティブ、非盲検   | 重度腎機能障害者：<br>MK-7625A 0.75 g<br>血液透析を要する末期腎不全の被験者：<br>MK-7625A 0.75 g（1日目の血液透析直後及び4日目の血液透析2時間前からの2回）<br>1時間かけて単回 IV                                                                                                                                   | 非日本人腎機能障害者及び末期腎不全の男女 |
|                                                                                       |    | 非日本人健康被験者を対象とした薬物度相互作用試験（12-10試験）                     | 非盲検、投与順序固定、5期クロスオーバー | 第1期：フロセミド20 mg を単回 PO<br>第2期：カフェイン200 mg 及びミダゾラム2 mg を単回 PO<br>第3期：MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回 IV<br>第4期：フロセミド20 mg を単回 PO 及び MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回 IV、併用<br>第5期：12日目及び15日目にカフェイン200 mg 及びミダゾラム2 mg を単回 PO、9日目から15日目まで MK-7625A 1.5 g を1時間かけて7日間反復 IV | 非日本人健康成人男女           |
|                                                                                       | II | 海外第Ⅱ相試験－腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症－（101-03試験）                    | 多施設共同、二重盲検、無作為化      | セフトロザン硫酸塩、セフトラジジム<br>セフトロザン1 g を8時間ごとに1時間かけて IV<br>セフトラジジム1 g を8時間ごとに1時間かけて IV                                                                                                                                                                        | 腎盂腎炎を含む cUTI の非日本人患者 |
|                                                                                       |    | 海外第Ⅱ相試験－複雑性腹腔内感染症－（10-01試験）                           | 多施設共同、二重盲検、無作為化      | MK-7625A + MNZ、MEPM<br>MK-7625A 1.5g + MNZ 500 mg を8時間ごとに1時間かけて IV<br>MEPM 1 g を8時間ごとに1時間かけて IV                                                                                                                                                       | cIAI の非日本人患者         |
| MK-7625A=タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩、MEPM=メロペネム、MNZ=メトロニダゾール、LVFX=レボフロキサシン、IV＝静脈内投与、PO＝経口投与 |    |                                                       |                      |                                                                                                                                                                                                                                                       |                      |

## 2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本剤の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、デザイン、実施、解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、ICH-GCP 及びヘルシンキ宣言に基づき実施した。また、2つの国内臨床試験（014試験及び013試験）は、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準、及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」を遵守して実施した。

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

MK-7625A は点滴静注製剤であるため、*in vitro* 溶出性、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び食事の影響を評価する試験は実施していない。

[2.7.1 項]では、タゾバクタム及びセフトロザンの物理化学的性質、臨床試験で使用した点滴用注射剤の概要並びにヒトの血漿、尿、ELF 及び透析液中のタゾバクタム、セフトロザン及びその他様々な分析対象化合物の生物学的分析法を示した。臨床試験で用いた生体試料中濃度の分析法は、いずれも試験実施時の規制当局のガイドラインに基づき、バリデーションを実施した。

臨床試験に用いた製剤開発の概要を[2.7.1.1.2 項]に示す。初期の第 I 相試験及び cUTI 患者を対象とした海外第 II 相試験では、タゾバクタムナトリウム単剤の粉末充てんバイアル及び／又はセフトロザン硫酸塩単剤の粉末充てんバイアルを供給した。開発後期に実施した第 I 相試験、cIAI 患者を対象とした海外第 II 相試験並びに cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした海外第 III 相試験では、混合したタゾバクタムナトリウム及びセフトロザン硫酸塩を1バイアル中に含有する粉末充てんバイアルを供給した。cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした国内第 III 相試験では市販予定製剤を用いた。市販予定製剤の処方海外第 III 相試験に用いたものと同一で、無菌的にバイアル充てんした無菌粉末であり、無菌のピロジェンフリー溶液として静脈内投与される。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者、腎機能障害者を含む特別な集団並びに cUTI 患者及び cIAI 患者にセフトロザン単剤又は MK-7625A を投与した際の臨床薬理の概要を[2.7.2 項]に示す。要約を以下に示した。

#### 2.5.3.1 薬物動態

腎機能正常の健康被験者にセフトロザン単剤又は MK-7625A を1時間かけて静脈内投与したとき、単回投与時ではセフトロザンの用量が250 mg～3 g の範囲で、8時間ごとに反復投与時ではセフトロザンの用量が500 mg～2 g の範囲で、セフトロザンの  $C_{max}$  及び AUC は用量に比例して増加した[2.7.2.2.3 項]、[2.7.2.3.1.1.1 項]。MK-7625A を反復投与したとき、タゾバクタム及びセフトロザンの  $t_{1/2}$  はそれぞれ約1時間及び約2～3時間であった。これら短い  $t_{1/2}$  と矛盾せず、タゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータは単回投与と反復投与で類似しており、反復投与による蓄積はほぼ認められなかった[2.7.2.2.3.2.1 項]、[2.7.2.3.1.1 項]。タゾバクタム単剤投与時と MK-7625A 投与時でタゾバクタムの薬物動態パラメータは類似しており、また、セフトロザン単剤投与時と MK-7625A 投与時でセフトロザンの薬物動態パラメータは類似しており、タゾバクタムとセフトロザンの間に薬物動態学的な相互作用は認められなかった[2.7.2.2.3.2.1 項]。

#### 2.5.3.2 分布

ヒトでの血漿蛋白結合率は、タゾバクタム及びセフトロザンのいずれも低く、タゾバクタムが約30%、セフトロザンが約16%～21%であった[2.7.2.3.1.3 項]。

健康被験者に MK-7625A 1.5 g を反復静脈内投与した際の、タゾバクタム及びセフトロザンの定常状態時の分布容積 ( $V_{ss}$ ) はそれぞれ約14～19 L 及び約12～17 L であり、細胞外液量と同程度であったことから、タゾバクタム及びセフトロザンの血管外への分布が示唆された[2.7.2.3.1.3 項]。 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の分布容積は腹腔内感染症の患者で大きくなることが報告されているが[資料 5.4: 47]、実際にセフトロザンの  $V_{ss}$  は、健康被験者に比べて cIAI 患者 (約22 L) の方が高い傾向がみられた[2.7.2.3.1.3 項]。

また、タゾバクタム及びセフトロザンはいずれも ELF への移行率が高く、MK-7625A が肺の感染菌に対して効果を発揮できる可能性が示された[2.7.2.2.3.4.1 項]。

#### 2.5.3.3 代謝及び排泄

セフトロザンは、ヒトに静脈内投与したときほとんど代謝されず、投与量の95%超が未変化体として尿中に排泄された[2.7.2.3.1.5 項]。したがって、セフトロザンの主な消失経路は腎排泄であり、CYP などの薬物代謝酵素の基質ではないと考えられた[2.7.2.3.3.1.1 項]。セフトロザンの腎クリアランス ( $CL_R$ ) 値は、全身血漿クリアランス ( $CL$ ) 値及び非結合型薬物の糸球体ろ過量のいずれとも類似していたことから[2.7.2.3.1.5 項]、セフトロザンは主に糸球体ろ過により排泄され、尿細管分泌過程に関連した薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

タゾバクタムは、糸球体ろ過及び尿細管分泌を介する腎排泄により、投与量の80%超が未変化

体として、残りが加水分解により生成するタゾバクタム代謝物 M1 として排泄された[2.7.2.3.1.5 項]。セフトロザンと同様にタゾバクタムも CYP により代謝されないと考えられた[2.7.2.3.3.1.2 項]。

タゾバクタム代謝物 M1 は、タゾバクタムの  $\beta$ -ラクタム環が加水分解することで生成されるが、薬理活性を持たない[2.7.2.3.1.4 項]。

#### 2.5.3.4 内因性要因

タゾバクタム及びセフトロザンは主に腎排泄により消失するため、海外第 I 相試験で軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに血液透析を必要とする末期腎不全被験者におけるタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態を評価した[2.7.2.2.4 項]、[2.7.2.3.2.6 項]。その結果、クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) の低下に伴い、タゾバクタム及びセフトロザンのいずれの AUC も増加する傾向がみられた。海外第 I 相試験 (101-02試験及び201-02試験) の結果から、軽度腎機能障害者では腎機能正常被験者に比べてタゾバクタム及びセフトロザンのいずれも AUC の増加の程度はわずかであり、MK-7625A の用量調整は必要ないと考えられた[2.7.2.3.2.6.1 項]。一方で、中等度及び重度腎機能障害者では、海外第 I 相試験 (202-02試験及び11-01試験) の結果から、タゾバクタム及びセフトロザンのいずれの用量もそれぞれ1/2 (MK-7625A 750 mg) 及び1/4 (MK-7625A 375 mg) に減量し、1日3回投与することとした[表 2.5.3-1]、[2.7.2.3.2.6.1 項]、[2.7.2.3.2.6.3 項]。

米国及び欧州においても承認されたこの用量調整[表 2.5.3-1]に基づき、国内第Ⅲ相試験 (014試験及び013試験) では、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に対して、 $CL_{CR}$  が50 mL/min 超の患者では MK-7625A 1.5 g を投与することとしたが、 $CL_{CR}$  が50 mL/min 以下の患者では用量を1/2に減量した (ただし、治験実施計画書に基づき  $CL_{CR}$  が30 mL/min 未満の患者は除外)。その結果、予想されたとおり、 $CL_{CR}$  が50 mL/min 以下の患者では50 mL/min 超の患者に比べて、タゾバクタム及びセフトロザンの CL の幾何平均は顕著に低かった。しかし、用量調整により、定常状態における投与間隔の AUC ( $AUC_{\tau,ss}$ ) の幾何平均はタゾバクタム及びセフトロザンのいずれも  $CL_{CR}$  が50 mL/min 以下の患者と50 mL/min 超の患者間で同程度であり、 $AUC_{\tau,ss}$  の分布も両集団で大部分が重なった[2.7.2.3.2.6.1 項]。したがって、日本人患者においても、非日本人腎機能障害者のデータに基づいて設定された用量調整を用いることは適切であると考えられた。

末期腎不全被験者では、海外第 I 相試験 (11-01試験) において、投与したタゾバクタムの約56% 及びセフトロザンの約66%が血液透析により除去された[2.7.2.3.2.6.2 項]。MK-7625A が有効性を発揮するために必要と考えられる曝露量を考慮し、血液透析を必要とする末期腎不全患者では、1/2 の用量 (MK-7625A 750 mg) を初回に負荷投与し、その後維持用量として1/10の用量 (MK-7625A 150 mg) を8時間ごとに投与することとした[表 2.5.3-1]、[2.7.2.3.2.6.3 項]。血液透析実施日には、透析完了後可能な限り速やかに MK-7625A を投与する。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.3-1 腎機能障害のある患者における用量調整

| 腎機能障害の程度                                                                                                                                                                                           | 本剤投与量 <sup>†</sup>                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 腎機能正常及び軽度腎機能障害<br>(CL <sub>CR</sub> : >50 mL/min)                                                                                                                                                  | 1回1.5 g <sup>‡</sup> を1日3回投与                                                             |
| 中等度腎機能障害<br>(CL <sub>CR</sub> : 30～50 mL/min)                                                                                                                                                      | 1回750 mg <sup>§</sup> を1日3回投与                                                            |
| 重度腎機能障害<br>(CL <sub>CR</sub> : 15～29 mL/min)                                                                                                                                                       | 1回375 mg <sup>  </sup> を1日3回投与                                                           |
| 血液透析中の末期腎不全患者                                                                                                                                                                                      | 1回150 mg <sup>¶</sup> を1日3回投与。ただし、初回のみ750 mg <sup>§</sup> とすること<br>(血液透析実施日は透析終了後速やかに投与) |
| <sup>†</sup> いずれの用量も60分かけて投与する<br><sup>‡</sup> タゾバクタム0.5 g、セフトロザン1 g<br><sup>§</sup> タゾバクタム250 mg、セフトロザン500 mg<br><sup>  </sup> タゾバクタム125 mg、セフトロザン250 mg<br><sup>¶</sup> タゾバクタム50 mg、セフトロザン100 mg |                                                                                          |

腎機能以外の内因性要因について、母集団薬物動態解析によりタゾバクタム及びセフトロザンの曝露量への影響を検討した。母集団薬物動態解析では、第Ⅰ相試験11試験並びに cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験2試験のデータを用いた[2.7.2.3.1.2 項]。第Ⅰ相試験11試験のうち、7試験は健康被験者（日本人、中国人及び白人で評価した1試験を含む）、3試験は様々な重症度の腎機能障害者、1試験は小児患者を対象とした試験であった。なお、血漿中薬物濃度を測定しなかったため、海外第Ⅲ相試験のデータは母集団薬物動態解析には含まれなかった。

母集団薬物動態解析の結果、タゾバクタム及びセフトロザンの曝露量への腎機能の影響が認められたが、年齢、性別、人種、体重、感染の有無による臨床的に意味のある影響はみられなかった[2.7.2.3.2 項]。なお、肝代謝はタゾバクタム及びセフトロザンの消失に寄与しないため、肝機能障害者におけるタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態は評価しなかった[2.7.2.3.2.7 項]。

さらに、人種（日本人）の影響を健康被験者及び患者で評価した[2.7.2.3.2.4 項]。13-05試験において日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A を単回投与した際に、タゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態パラメータは人種間で類似していた[2.7.2.3.2.3 項]。また、国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）の日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者の薬物動態パラメータを母集団薬物動態モデルにより推定し、海外第Ⅱ相試験（101-03試験及び10-01試験）の非日本人患者と比較した結果、患者においても日本人及び非日本人でセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に明らかな違いは認められなかった[2.7.2.3.2.4 項]

以上より、腎機能以外の内因性要因による用量調整は必要ないと考えられた。

## 2.5.3.5 外因性要因

## CYP を介した薬物相互作用

In vitro 及び臨床のデータから、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び3A4 に対する臨床的に意味のある阻害並びに CYP1A2、2B6 及び3A4 に対する臨床的に意味のある誘導は認められなかった[2.7.2.3.3.1 項]。したがって、

## 2.5 臨床に関する概括評価

MK-7625A は、これらの CYP の基質の消失に影響を及ぼさないと考えられる。

また、タゾバクタム及びセフトロザンは主に未変化体として腎排泄され、ほとんど代謝されないことから[2.7.2.3.1.4 項]、タゾバクタム及びセフトロザンの消失は、CYP 阻害剤又は誘導剤による臨床的に意味のある影響を受けないと考えられる。

#### トランスポーターを介した薬物相互作用

タゾバクタムは有機アニオントランスポーター（OAT1/OAT3）の基質であり、OAT1/OAT3の阻害剤であるプロベネシドと併用した際に、タゾバクタムの  $t_{1/2}$  が71%延長することが報告されている[2.7.2.3.3.2.2 項]。一方で、セフトロザンはタゾバクタムの薬物動態に影響を及ぼさなかったことから、セフトロザンは他剤の尿細管分泌に影響を及ぼす可能性は低い。

なお、*in vitro* 及び *in vivo* のデータから、MK-7625A の臨床用量を投与した際のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の血漿中濃度では、タゾバクタムが OAT1/OAT3 の基質であることを除き、トランスポーターの基質又は阻害剤となる可能性は低いことが示された[2.7.2.3.3.2 項]。

#### 2.5.3.6 承認申請用量の設定根拠

通常、成人にはタゾバクタム・セフトロザンとして、1回1.5 g を1日3回60分かけて点滴静注する。以下にその設定根拠を示す。

他の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬と同様に、セフトロザンの有効性と最も強い相関がみられた PK/PD パラメータは、総薬物濃度が感染菌の最小発育阻止濃度（MIC）を超えている時間の投与間隔に対する割合（%T>MIC）であった[2.7.2.3.4.2 項]。好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて、静菌作用及び1-log 殺菌作用に必要な%T>MIC の平均（中央値）はそれぞれ25.2%（24.8%）及び31.5%（32.2%）であったことから、セフトロザンの PK-PD パラメータ（%T>MIC）のターゲット値を30%以上として、臨床用量を検討した[2.7.2.3.4.3 項]。

非日本人第 I 相試験（10-02試験及び11-07試験）の結果、MK-7625A の単回投与時で4.5 g、8時間ごとの反復投与時で3 g の用量まで、概して安全で、忍容性が良好であることが確認された[2.7.2.3.4.6.2 項]。また、非日本人第 I 相試験のデータを用いてモンテカルロシミュレーションを実施し、血漿中遊離型薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合（%T>MIC）を評価した。その結果、MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与した際に、8  $\mu\text{g/mL}$  までの MIC の菌に対してセフトロザンの%T>MIC 値が30%を上回る患者の割合は90%以上と予測され、有効性を示すために必要な曝露量が十分に得られると考えられた[2.7.2.3.4.4 項]。これらの結果から、海外第 II 相試験（10-01試験）及び海外第 III 相試験（10-04/05試験及び10-08/09試験）では、cUTI 患者及び cIAI 患者に対する用法・用量として MK-7625A 1.5 g、1日3回の静脈内投与を選択した。その結果、有効率は高く[2.5.4.2 項]、概して安全であり、忍容性は良好であった[2.5.5.10 項]。さらに、海外第 II 相試験の血漿中薬物濃度データを加えて得られた母集団薬物動態パラメータモデルによるモンテカルロシミュレーションの結果からも、多くの菌種で8  $\mu\text{g/mL}$  までの MIC の菌に対してセフトロザンの%T>MIC 値が約30%を上回る患者の割合は90%以上と予測

され、非日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に対して MK-7625A 1.5 g を1日3回投与することは適切であると考えられた[2.7.2.3.4.4 項]。

国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）では、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に対して、非日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者と同一の用法・用量で投与した。[2.5.3.4 項]で述べたとおり、健康被験者及び患者のいずれにおいても、日本人と非日本人の間でタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態に明らかな違いは認められず、非日本人被験者で得られた臨床薬理試験の結果を、日本人患者にも適用可能であると考えられた。有効性及び安全性についても非日本人患者と同様に、日本人患者においても有効率は高く[2.5.4.2 項]、概して安全であり、忍容性は良好であった[2.5.5.10 項]。さらに、014試験及び013試験で得られた日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者の血漿中セフトロザン濃度を基に推定した $\%fT > MIC$  値は、8  $\mu\text{g/mL}$  までの MIC の菌に対してすべての患者で30%を上回った[2.7.2.3.4.5 項]。また、in vivo のデータから、タゾバクタムが効果を十分に発揮するためには、血漿中遊離型タゾバクタム濃度が投与間隔の20%以上の時間で1  $\mu\text{g/mL}$  を超えていることが重要だと考えられたが[2.7.2.3.4.3 項]、014試験及び013試験の日本人患者ではすべての患者でこの基準を達成していたと推定された[2.7.2.3.4.5 項]。以上の結果から、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者においても MK-7625A 1.5 g を1日3回投与することは適切であると考えられた。

#### 2.5.3.7 特別な試験：QTc 間隔に対する影響

非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（10-02試験）で、承認申請用量である MK-7625A 1.5 g 及び承認申請用量を上回る用量である MK-7625A 4.5 g を単回静脈内投与した際の心電図を測定し、プラセボ投与時と比較した[2.7.2.4.1 項]。被験者ごとに補正した QTc (QTcI) のベースライン値からの変化量について、プラセボ投与時との差の平均を各時点で評価した。その結果、最大値は MK-7625A 4.5 g 投与開始後1時間に得られた4.16 msec であり、その時点の片側95%信頼区間の上限の最大値は6.25 msec であった。また、曝露量－QTc 間隔関係の解析の結果、QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボ投与時との差と、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度との間に臨床的に意味のある関連性はみられなかった。

以上より、MK-7625A は QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

#### 2.5.3.8 臨床薬理のまとめ

タゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態は用量比例性を示し、投与期間に依存せず、8時間ごとに反復投与したときに蓄積はほとんど認められなかった。血漿蛋白結合率は低く、代謝はほとんど受けなかった。V<sub>ss</sub>は細胞外液量と同程度であったことから、薬理活性のある、遊離型のタゾバクタム及びセフトロザンが組織内に移行していることが示唆された。

CL<sub>CR</sub> が50 mL/min 以下の中等度及び重度の腎機能障害患者並びに血液透析中の末期腎不全患者では用量調整が必要であるが、軽度腎機能障害及びその他の内因性要因〔年齢、性別、人種（日本人を含む）、体重〕による用量調整は必要ないと考えられた。

以上の薬物動態的な特徴に加え、有効性及び安全性の結果並びに有効性を示すために必要と考

## 2.5 臨床に関する概括評価

えられる曝露量、すなわちセフトロザンの%fT>MIC が30%以上となる曝露量の観点から、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に対して MK-7625A 1.5 g を1日3回60分かけて投与することは適切であると考えられた。

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 有効性評価対象試験及び評価方法

MK-7625A の有効性評価対象試験の一覧を[表 2.7.3-1]に示す。本項では、評価資料である複雑性尿路感染症 (cUTI) †患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (014試験)、複雑性腹腔内感染症 (cIAI) 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (013試験)、cUTI†患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [CXA-cUTI-10-04試験及び CXA-cUTI-10-05試験 (10-04/05試験)] 及び cIAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [CXA-cIAI-10-08試験及び CXA-cIAI-10-09試験 (10-08/09試験)] のデータに基づき、MK-7625A の有効性を考察する。なお、参考資料である cUTI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 [CXA-101-03試験 (101-03試験)] 及び cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 [CXA-IAI-10-01試験 (10-01試験)] の結果は[2.7.3.2.1.3 項]及び[2.7.3.2.2.3 項]に、国内と海外試験の有効性成績の比較については[2.7.3.3 項]に示す。

† 単純性腎盂腎炎を含む

#### 2.5.4.1.1 cUTI

cUTI 患者を対象とした国内及び海外第Ⅲ相試験 (014試験及び10-04/05試験、評価資料) のデザイン及び有効性の評価方法を[表 2.5.4-1]に示す。両試験共に有効性の主要評価項目は、ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果 (被験者別) の有効率であった。014試験及び10-04/05試験における主要評価項目は同様であったが、細菌学的効果の消失の定義には差異がある (014試験での「すべてのベースラインの原因菌が、 $10^4$  CFU/mL 未満に減少」に対し、10-04/05試験では「 $10^3$  CFU/mL 未満に減少」) ため、国内外の試験結果は若干異なる。

大規模国際共同試験である10-04/05試験では、MK-7625A の対照薬であるレボフロキサシンに対する非劣性を検討した。また、非盲検非対照試験である014試験は、国内で日本人の有効性及び安全性データを収集するために実施した。対象患者、用法・用量並びに主要評価項目の評価時点及び対象集団の定義は両試験で同様であった。

014試験では、以下の副次評価項目を設けた。

- ME 集団における EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果 (被験者別) の有効率
- ME 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の細菌学的効果 (原因菌別) の有効率
- CE 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果の有効率
- ME 集団における TOC 時点の複合効果の有効率

10-04/05試験では主要評価項目 [ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果 (被験者別) の有効率] を mMITT 集団でも評価し、これを「重要な副次評価項目」(Key secondary endpoint) とした。この他に以下の副次評価項目を設けたが、014試験と異なり、複合効果は評価しなかった。

- EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果 (被験者別) の有効率
- EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果の有効率
- 細菌学的効果 (原因菌別) の有効率

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4-1 第Ⅲ相試験のデザイン及び有効性評価方法 (cUTI)

|                                                                                                                                                                                                      | 014試験                                                                | 10-04/05試験                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| デザイン                                                                                                                                                                                                 | 非盲検、非対照                                                              | 二重盲検、実薬対照                                                                                                                                     |
| 対象患者                                                                                                                                                                                                 | 日本人 cUTI 患者                                                          | 非日本人 cUTI 患者                                                                                                                                  |
| 被験者数                                                                                                                                                                                                 | 115例 (MK-7625A 群のみ)                                                  | 1,077例 <sup>‡</sup> (MK-7625A 群及びレボフロキサシン群)                                                                                                   |
| 用法・用量<br>(正常腎機能被験者)                                                                                                                                                                                  | MK-7625A 1.5 g (タゾバクタム500 mg/セフトロザン1 g) を8時間ごとに静脈内投与                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MK-7625A 1.5 g (タゾバクタム500 mg/セフトロザン1 g) を8時間ごとに静脈内投与</li> <li>・ レボフロキサシン750 mg を1日1回静脈内投与</li> </ul> |
| 投与期間                                                                                                                                                                                                 | 7日間                                                                  | 7日間                                                                                                                                           |
| 有効性解析対象集団                                                                                                                                                                                            | mMITT 集団、CE 集団、ME 集団                                                 | ITT 集団、MITT 集団、mMITT 集団、TOC 時点/LFU 時点の CE 集団、TOC 時点/LFU 時点の ME 集団                                                                             |
| 主要評価項目                                                                                                                                                                                               | ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果 (被験者別) の有効率                                  | ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果 (被験者別) の有効率                                                                                                           |
| 主要評価項目の解析対象集団 (ME 集団 <sup>†</sup> ) の定義                                                                                                                                                              | 適切に尿検体が採取され、該当する来院時に判定できる尿培養結果を有する CE 集団の部分集団                        | 適切に尿検体が採取され、TOC 時点に判定できる尿培養結果を有する CE 集団の部分集団                                                                                                  |
| 主要評価項目の評価時点の定義                                                                                                                                                                                       | 治験薬の最終投与後7日±2日                                                       | 治験薬の最終投与後7日±2日                                                                                                                                |
| 細菌学的効果 (被験者別) の有効率の定義                                                                                                                                                                                | 細菌学的効果が消失となった被験者の割合                                                  | 細菌学的効果が消失となった被験者の割合                                                                                                                           |
| 消失の定義 <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                   | 尿培養においてベースラインで $10^5$ CFU/mL 以上確認されたすべての原因菌が、 $10^4$ CFU/mL 未満に減少した。 | 尿培養においてベースラインで $10^5$ CFU/mL 以上確認されたすべての原因菌が $10^3$ CFU/mL 未満に減少した。                                                                           |
| <sup>†</sup> 014試験の ME 集団の定義は各時点 (EOT、TOC 及び LFU 時点) で共通、10-04/05試験は TOC 時の ME 集団の定義のみを示した。他の集団の定義は2.7.3項に示した[表 2.7.3-2]、[表 2.7.3-3]。<br><sup>‡</sup> データの品質保証の点から、治験実施医療機関 (1施設) に組み入れられた6例を除外した例数。 |                                                                      |                                                                                                                                               |

Data source : [2.7.3.1.3 項]

## 2.5.4.1.2 cIAI

cIAI 患者を対象とした国内及び海外第Ⅲ相試験 (013試験及び10-08/09試験、評価資料) のデザイン及び有効性の評価方法を[表 2.5.4-2]に示す。両試験共に主要評価項目は、CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率とした。013試験及び10-08/09試験における主要評価項目及び評価方法は同様であった。

大規模国際共同試験である10-08/09試験では、対照薬であるメロペネムに対する非劣性を検討した。また、非盲検非対照試験である013試験は、国内で日本人の有効性及び安全性データを収集するために実施した。対象患者、用法・用量及び主要評価項目の評価時点の定義は両試験で同様であった。また、主要評価項目の CE 集団の定義は実質的に同様であった。

013試験では、以下の副次評価項目を設けた。

- CE 集団における EOT 及び LFU 時点の臨床効果の有効率
- EME 集団における EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果の有効率 (被験者別)
- EME 集団における EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果の有効率 (原因菌別)

## 2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5 臨床に関する概括評価

10-08/09試験では主要評価項目（CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率）を ITT 集団でも評価し、これを「重要な副次評価項目」（Key secondary endpoint）とした。この他に以下の副次評価項目を設けた。

- ME、MITT 及び EME 集団における TOC 時点の臨床効果
- CE、ITT、ME、MITT 及び EME 集団における EOT 及び LFU 時点の臨床効果
- ME、EME 及び MITT 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）
- ME、EME 及び MITT 集団における TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）
- MITT 及び ME 集団における再発及び新規感染

表 2.5.4-2 第Ⅲ相試験のデザイン及び有効性評価方法（cIAI）

|                                                                                                                                                      | 013試験                                                                                                                                                                                                                     | 10-08/09試験                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| デザイン                                                                                                                                                 | 非盲検、非対照                                                                                                                                                                                                                   | 二重盲検、実薬対照                                                                                                                                                                                                |
| 対象患者                                                                                                                                                 | 日本人 cIAI 患者                                                                                                                                                                                                               | 非日本人 cIAI 患者                                                                                                                                                                                             |
| 被験者数                                                                                                                                                 | 100例（MK-7625A 群のみ）                                                                                                                                                                                                        | 970例 <sup>‡</sup> （MK-7625A 群及びメロペネム群）                                                                                                                                                                   |
| 用法・用量 <sup>†</sup><br>（正常腎機能被験者）                                                                                                                     | MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム500 mg/セフトロザン1 g）及びメトロニダゾール500 mg を8時間ごとに静脈内投与                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム500 mg/セフトロザン1 g）及びメトロニダゾール500 mg を8時間ごとに静脈内投与</li> <li>• メロペネム1 g を8時間ごとに静脈内投与</li> </ul>                                                 |
| 投与期間                                                                                                                                                 | 4～14日間                                                                                                                                                                                                                    | 4～10日間、ただし Day 10に治験実施計画書に規定された中止基準に抵触せず、投与延長の基準に合致した場合は Day 14まで投与可能。                                                                                                                                   |
| 有効性解析対象集団                                                                                                                                            | CE 集団、MITT 集団、EME 集団                                                                                                                                                                                                      | ITT 集団、MITT 集団、CE 集団、ME 集団、EME 集団、LFU 時点の CE 集団、LFU 時点の ME 集団                                                                                                                                            |
| 主要評価項目                                                                                                                                               | CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率                                                                                                                                                                                                 | CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率                                                                                                                                                                                |
| 主要評価項目の解析対象集団（CE 集団）の定義                                                                                                                              | 以下を満たす組み入れられたすべての被験者： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3日間以上治験薬を投与される</li> <li>• 治験薬の投薬率が80%～120%</li> <li>• 治験実施計画書にて規定された cIAI の疾患定義に合致</li> <li>• 試験手順を遵守</li> <li>• 規定された来院範囲内に該当する来院時の臨床効果の結果を有する</li> </ul> | 以下を満たす ITT 集団（無作為化されたすべての被験者）の部分集団： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬が規定どおり投与される</li> <li>• 治験実施計画書にて規定された cIAI の疾患定義に合致</li> <li>• 試験手順を遵守</li> <li>• 規定された来院範囲内に TOC 時点の評価結果を有する</li> </ul> |
| 主要評価項目の評価時点の定義                                                                                                                                       | Day 28±2日                                                                                                                                                                                                                 | Day 26～30                                                                                                                                                                                                |
| 臨床効果の有効率の定義                                                                                                                                          | 臨床効果が臨床的治癒となった被験者の割合                                                                                                                                                                                                      | 臨床効果が臨床的治癒となった被験者の割合                                                                                                                                                                                     |
| 臨床的治癒の定義                                                                                                                                             | 感染の徴候及び症状の完全な消失又は顕著な改善を認め、当該感染に対する抗菌薬療法の追加、外科的処置又はドレナージを必要としない。                                                                                                                                                           | 感染の徴候及び症状の完全な消失又は顕著な改善を認め、当該感染に対する抗菌薬療法の追加、外科的処置又はドレナージを必要としない。                                                                                                                                          |
| <sup>†</sup> MK-7625A と併用するメトロニダゾール注射液は、CL <sub>CR</sub> にかかわらず、500 mg を8時間ごとに静脈内投与した。<br><sup>‡</sup> データの品質保証の点から、治験実施医療機関（2施設）に組み入れられた23例を除外した例数。 |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                          |

Data source : [2.7.3.1.4 項]

### 2.5.4.1.3 敗血症

014試験及び013試験は敗血症の評価を行うデザインではなかった。しかしながら、これらの試験で敗血症を合併した被験者が報告されたこと、さらに国内の疫学調査では、尿路及び腹腔内は敗血症の主な感染源としてあげられていることから[資料5.4: 33]、国内第Ⅲ相試験においてMK-7625A の敗血症に対する有効性及び安全性を評価することとした。なお、人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした、本剤の静脈内投与による安全性及び有効性についてメロペネムと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相国際共同試験（008試験）で、高用量（3g）での敗血症評価対象集団における有効性及び安全性を評価している。

敗血症は、米国の Guidance for Industry の Catheter-Related Bloodstream Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment (draft guidance; October 1999) [資料5.4: 41]を参考に定義し、敗血症に関する評価計画書[資料5.3.5.3.1: Sepsis]を作成し、敗血症における有効性及び安全性の解析を行った[2.7.3.3.2.3 項]。

### 2.5.4.2 有効性の成績

#### 2.5.4.2.1 cUTI

##### 2.5.4.2.1.1 国内第Ⅲ相試験（014試験）

ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率（主要評価項目）は、80.7%（71/88例）であった。一方、EOT 及び LFU 時点で細菌学的効果（被験者別）の有効率（副次評価項目）は、それぞれ100.0%（87/87例）及び61.0%（50/82例）であった[2.7.3.2.1.1.2 項]。

ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）の有効率（副次評価項目）は、*E. coli* 82.9%（63/76例）、*K. pneumoniae* 42.9%（3/7例）、*P. mirabilis* 100%（3/3例）、*P. vulgaris* 100%（2/2例）、*Citrobacter koseri*、*Enterobacter aerogenes* 及び *P. aeruginosa* はそれぞれ100%（1/1例）であった[2.7.3.2.1.1.2 項]。また、ESBL 産生 Enterobacteriaceae（大部分が *E. coli*）を有する被験者の細菌学的効果の有効率は38.5%（5/13例）であり、すべての Enterobacteriaceae の有効率 [80.5%（70/87例）] と比べ低かったものの、ベースライン時に最も多く認められた *E. coli* の ESBL 産生株に対するMK-7625A の MIC<sub>90</sub>は0.25 µg/mL（範囲：0.12～0.5 µg/mL）と低く、本試験で分離された ESBL 産生 *E. coli* は本剤に感性であった[2.7.3.2.1.1.2 項]。

CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率（副次評価項目）は、96.6%（86/89例）であった。また、EOT 及び LFU 時点の臨床効果の有効率（副次評価項目）は、それぞれ97.8%（87/89例）及び78.2%（68/87例）であった [2.7.3.2.1.1.3 項]。

ME 集団における TOC 時点の複合評価の有効率（副次評価項目）は、80.7%（71/88例）であった[2.7.3.2.1.1.4 項]。

##### 2.5.4.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）

ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率（主要評価項目）は、MK-7625A

群で84.7% (288/340例) 及びレボフロキサシン群で75.4% (266/353例) であった。両投与群の有効率の差 ([MK-7625A]－[レボフロキサシン]) 及びその両側99%CI は9.4% (1.54%, 17.12%) であり、両側99%CI の下限は非劣性マージンの-10%を上回ったことから、MK-7625A はレボフロキサシンに対して非劣性であることが検証された。さらに、両投与群の有効率の差の両側99%CI の下限は0を超えており、MK-7625A のレボフロキサシンに対する優越性も示された。また、mMITT 集団における TOC 時点の細菌学的効果 (重要な副次評価項目) においても、MK-7625A のレボフロキサシンに対する非劣性及び優越性が示され、主要評価項目の結果の頑健性が確認された[2.7.3.2.1.2.2 項]。

ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果 (原因菌別) の有効率 (副次評価項目) は、MK-7625A 群及びレボフロキサシン群でそれぞれ *E. coli* 88.9% (232/261例) 及び77.1% (219/284例)、*K. pneumoniae* 84.0% (21/25例) 及び60.9% (14/23例)、*P. mirabilis* 100% (10/10例) 及び72.7% (8/11例)、*Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 33.3% (2/6例) 及び85.7% (6/7例) 並びに *P. aeruginosa* 85.7% (6/7例) 及び50.0% (6/12例) であった。MK-7625A 群では *E. coli* を含む Enterobacteriaceae 及び *P. aeruginosa* に対して高い細菌学的効果が認められた[2.7.3.2.1.2.2 項]。

ME 集団における TOC 時点のレボフロキサシン耐性菌に対する細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群及びレボフロキサシン群でそれぞれ *E. coli* 71.2% (42/59例) 及び41.2% (28/68例)、*K. pneumoniae* 81.8% (9/11例) 及び30.0% (3/10例)、並びに *P. aeruginosa* 100% (3/3例) 及び25.0% (2/8例) であった[2.7.3.2.1.2.2 項]。一方、MK-7625A の腸球菌 (*E. faecalis* 及び *Enterococcus faecium*) に対する細菌学的効果の有効率 [それぞれ31.3% (5/16例) 及び50.0% (1/2例)] は、レボフロキサシン [それぞれ75.0% (12/16例) 及び100% (3/3例)] よりも低かった[2.7.3.2.1.2.2 項]。また、ESBL 産生 Enterobacteriaceae (大部分が *E. coli* 及び *K. pneumoniae*) を有する被験者の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群で70.4% (38/54例)、レボフロキサシン群で43.5% (20/46例) であった。さらに、有効率の差の99%CI は0を含まず、MK-7625A はレボフロキサシンに対する優越性を示した[2.7.3.2.1.2.2 項]。

ME 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A 群が95.9% (326/340例) 及びレボフロキサシン群が93.2% (329/353例) であった。両投与群の有効率の差 ([MK-7625A]－[レボフロキサシン]) 及び95%CI は2.7% (-0.77%, 6.21%) であり、MK-7625A はレボフロキサシンに対して非劣性であった[2.7.3.2.1.2.3 項]。

#### 2.5.4.2.1.3 cUTI に対する有効性のまとめ

cUTI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験 (014試験及び10-04/05試験) の主要評価項目は、ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果 (被験者別) の有効率である。2試験の主要評価項目の結果及び診断名別の細菌学的効果の有効率を比較した結果を[表 2.5.4-3]に示す。主要評価項目の結果は014試験と10-04/05試験で同程度であった。診断名別 (単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎) の MK-7625A の細菌学的効果の有効率は、014試験及び10-04/05試験で同程度であった。また、10-04/05試験で MK-7625A のレボフロキサシンに対する非劣性及び優越性が示され、この結果が頑健であったことから、日本人 cUTI 患者に対する MK-7625A の有効性が期待

## 2.5 臨床に関する概括評価

される。

また、014試験の原因菌別の細菌学的効果において、MK-7625A は *Enterobacteriaceae* 及び *P. aeruginosa* に対して全般的に高い有効性を示した[2.7.3.2.1.1.2 項]。10-04/05試験でも、MK-7625A は *Enterobacteriaceae* 及び *P. aeruginosa* に対して全般的に高い細菌学的効果の有効率を示したほか、レボフロキサシン耐性菌に対しても高い有効率を示した[2.7.3.2.1.2.2 項]。

014試験及び10-04/05試験の MK-7625A 群の臨床効果（014試験：CE 集団、10-04/05試験：ME 集団）の有効率はいずれも90%を超えた[2.7.3.3.2.1.2 項]。

臨床効果及び細菌学的効果に基づく複合効果は014試験のみで評価した（副次評価項目）。014試験の MK-7625A 群の複合効果の有効率は80.7%であり、細菌学的効果（被験者別）の有効率（80.7%）と一致していた[2.7.3.3.2.1.3 項]。

表 2.5.4-3 cUTI 患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果の比較：TOC 時点の細菌学的効果  
(被験者別) (全体及び診断名別) (ME 集団) (014 試験及び 10-04/05 試験)

| Indication                                                                                                                                                                                                                                          | cUTI                          |                                |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Study                                                                                                                                                                                                                                               | P014                          | P10-04/05                      |                                    |
| Treatment                                                                                                                                                                                                                                           | MK-7625A<br>(N=88)<br>% (n/N) | MK-7625A<br>(N=340)<br>% (n/N) | Levofloxacin<br>(N=353)<br>% (n/N) |
| Success                                                                                                                                                                                                                                             | 80.7 (71/88)                  | 84.7(288/340)                  | 75.4 (266/353)                     |
| Microbiological success by baseline diagnosis                                                                                                                                                                                                       |                               |                                |                                    |
| Baseline diagnosis                                                                                                                                                                                                                                  | % (n/N1)                      | % (n/N1)                       | % (n/N1)                           |
| Pyelonephritis                                                                                                                                                                                                                                      | 80.6 (50/62)                  | 86.4 (242/280)                 | 80.5 (231/287)                     |
| Uncomplicated pyelonephritis                                                                                                                                                                                                                        | 90.0 (36/40)                  | 90.6 (211/233)                 | 83.6 (199/238)                     |
| Complicated pyelonephritis                                                                                                                                                                                                                          | 63.6 (14/22)                  | 66.0 (31/47)                   | 65.3 (32/49)                       |
| Complicated cystitis                                                                                                                                                                                                                                | 80.8 (21/26)                  | 76.7 (46/60)                   | 53.0 (35/66)                       |
| N = Number of subjects included in the analysis.<br>N1 = Number of subjects within a specific category.<br>n (%) = Number of subjects who have per-subject microbiological response of success.<br>Percentages are calculated as 100 x (n/N or N1). |                               |                                |                                    |

Data source : [表2.7.3-12]、[表2.7.3-16]、[表2.7.3-33]

#### 2.5.4.2.2 cIAI

##### 2.5.4.2.2.1 国内第Ⅲ相試験（013試験）

CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率（主要評価項目）は、92.0%（81/88例）であった[表 2.7.3-21]。一方、EOT 及び LFU 時点の臨床効果の有効率（副次評価項目）は、それぞれ94.6%（87/92例）及び90.6%（77/85例）であった[2.7.3.2.2.1.2 項]。また、ESBL 産生 Enterobacteriaceae（すべて *E. coli*）を有する被験者の臨床効果の有効率は、100%（5/5例）であった[2.7.3.2.2.1.2 項]。

EME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率（副次評価項目）は、90.2%（55/61例）であった。また、EOT 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率（副次評価項目）は、93.8%（61/65例）であった[2.7.3.2.2.1.3 項]。

EME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）の有効率（副次評価項目）では、ベースライン時に比較的多くみられた原因菌のうち好気性グラム陰性菌の有効率は、*E. coli* 90.2%（37/41例）、*K. pneumoniae* 91.7%（11/12例）及び *P. aeruginosa* 88.9%（8/9例）であった。また、好気性グラム陽性菌では *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*) 100.0%（11/11例）、*Streptococcus constellatus* (*S. constellatus*) 90.0%（9/10例）、嫌気性グラム陰性菌では *B. fragilis* 95.2%（20/21例）、*Bacteroides thetaiotaomicron* (*B. thetaiotaomicron*) 87.5%（7/8例）、*Bacteroides* spp. 100%（7/7例）であり、いずれの腹腔内原因菌に対しても、MK-7625A は高い有効率を示した[2.7.3.2.2.1.3 項]。その他の原因菌に対しても細菌学的効果はおおむね良好であった[表 2.7.3-23]。

## 2.5.4.2.2.2 海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）

CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率（主要評価項目）は、MK-7625A＋メトロニダゾール群94.1%（353/375例）及びメロペネム群94.0%（375/399例）であった。両投与群の有効率の差（[MK-7625A＋メトロニダゾール]－[メロペネム]）及びその両側99%CIは0.0%（-4.16%, 4.30%）であった。この結果、両側99%CIの下限が非劣性マージンの-12.5%を上回ったことから、MK-7625A＋メトロニダゾールはメロペネムに対して非劣性であることが示された。また、ITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率（重要な副次評価項目）においても、MK-7625A＋メトロニダゾールはメロペネムに対して非劣性であることが示され、主要評価項目の結果の頑健性が確認された。さらに、ESBL 産生 Enterobacteriaceae（大部分が *E. coli* 及び *K. pneumoniae*）を有する被験者における臨床効果の有効率は、MK-7625A 群100%（22/22例）及びメロペネム群88.5%（23/26例）であった[2.7.3.2.2.2 項]。

ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率（副次評価項目）は、MK-7625A＋メトロニダゾール群96.0%（264/275例）及びメロペネム群95.6%（307/321例）であった[2.7.3.2.2.3 項]。

ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果において、MK-7625A は、好気性グラム陰性菌（*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* 等）、嫌気性グラム陰性菌（*B. fragilis* 等）、好気性グラム陽性菌（*S. anginosus* 等）及び嫌気性グラム陽性菌（*Clostridium perfringens*）に対しメロペネムと同程度の高い細菌学的効果の有効率を示した。これらの原因菌に対する細菌学的効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群で85.7%～100.0%、メロペネム群で88.0%～100.0%であった[表 2.7.3-26]。

好気性グラム陰性菌に対する ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群96.3%（234/243例）及びメロペネム群95.4%（269/282例）であった。また、両投与群で最も多く認められた原因菌は、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* であった。これらの原因菌に対する細菌学的効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群及びメロペネム群でそれぞれ *E. coli* では96.0%（193/201例）及び95.1%（214/225例）、*K. pneumoniae* では100%（28/28例）及び88.0%（22/25例）であった。なお、*P. aeruginosa* に対する細菌学的効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群100%（25/25例）及びメロペネム群100%（28/28例）であった[2.7.3.2.2.3 項]。

## 2.5.4.2.2.3 cIAI に対する有効性のまとめ

cIAI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験（013試験及び10-08/09試験）の主要評価項目は、CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率である。2試験の主要評価項目の結果の比較を[表 2.5.4-4]に示す。両試験の MK-7625A 群の臨床効果の有効率はいずれも90%を超えた[2.7.3.3.2.1.2 項]。10-08/09試験で MK-7625A＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が示され、この結果の頑健性が確認された。国内及び海外試験の結果が類似していたことから、日本人 cIAI 患者に対する MK-7625A の有効性が期待される。

013試験及び10-08/09試験の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）はいずれも90%を超え、高い有効性を示した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

また、013試験及び10-08/09試験の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）では、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* 等の好気性グラム陰性菌及び *B. fragilis* 等の嫌気性グラム陰性菌、さらには一部のグラム陽性菌に対しても高い細菌学的効果を示した。

国内の抗菌薬臨床評価のガイドライン（1998年）[資料5.4: 40]では、胆嚢炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍及び肝膿瘍の患者について規定された症例数以上を臨床試験に組み入れるよう推奨されているため、013試験については診断名（1例で複数の診断名を有する場合もある）を基に疾患別の臨床効果を解析したところ、胆嚢炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍及び肝膿瘍被験者における臨床効果は、90%～100%であり、疾患にかかわらず MK-7625A の高い有効性が示された。また、013試験における原発感染部位別の臨床効果（虫垂、胆嚢、胆管、大腸、肝臓、膵臓、小腸、胃・十二指腸、その他）は71%～100%、10-08/09試験では83%～97%であり、いずれの臓器感染においても MK-7625A は良好な臨床効果を示した[2.7.3.3.2.2.2 項]。

表 2.5.4-4 cIAI 患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果の比較：

TOC 時点の臨床効果（全体及び診断名別）（CE 集団）（013 試験及び 10-08/09 試験）

| Indication                                                                                                                                                                                                                                                                | cIAI                                            |                                                   |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|
| Study                                                                                                                                                                                                                                                                     | P013                                            | P10-08/09                                         |                                  |
| Treatment                                                                                                                                                                                                                                                                 | MK-7625A<br>/Metronidazole<br>(N=88)<br>% (n/N) | MK-7625A<br>/ Metronidazole<br>(N=375)<br>% (n/N) | Meropenem<br>(N= 399)<br>% (n/N) |
| Success                                                                                                                                                                                                                                                                   | 92.0 (81/88)                                    | 94.1 (353/375)                                    | 94.0 (375/399)                   |
| Clinical success by disease type                                                                                                                                                                                                                                          |                                                 |                                                   |                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                           | % (n/N1)                                        |                                                   |                                  |
| Cholecystitis                                                                                                                                                                                                                                                             | 92.3 (24/26)                                    |                                                   |                                  |
| Liver abscess                                                                                                                                                                                                                                                             | 100.0 (6/6)                                     |                                                   |                                  |
| Intra-abdominal abscess                                                                                                                                                                                                                                                   | 93.5 (58/62)                                    |                                                   |                                  |
| Peritonitis                                                                                                                                                                                                                                                               | 90.2 (55/61)                                    |                                                   |                                  |
| N = Number of subjects included in the analysis.<br>N1 = Number of subjects in that specific category.<br>n (%) = Number of subjects who have a response of clinical cure.<br>Percentages are calculated as 100 x (n/N1).<br>Subject may have more than one disease type. |                                                 |                                                   |                                  |

Data source：[表2.7.3-21]、[表2.7.3-24]、[表2.7.3-34]

## 2.5.4.2.3 敗血症

## 2.5.4.2.3.1 国内第Ⅲ相試験

血液培養は014試験の ME 集団及び013試験の EME 集団の51.6%の被験者で行われた [014試験：74.4%（67/90例）、013試験：20.0%（13/65例）]。014試験では、ME 集団の26.7%（24/90例）がベースライン時に菌血症（ベースライン時の血液培養が陽性）を併発した。一方、013試験では、EME

## 2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5 臨床に関する概括評価

集団の65例のうちベースライン時に菌血症を併発した被験者はいなかった。014試験の菌血症被験者における血液検体の細菌学的効果の有効率は95.7% (22/23例) であった。014試験では菌血症被験者のうち、14例が敗血症の定義に合致した。敗血症被験者の原因菌の内訳は、*E. coli* が9例 (64.3%)、*K. pneumoniae* が3例 (21.4%)、*P. vulgaris* 及び *Staphylococcus capitis* はいずれも1例 (7.1%) であった。血液培養で判定した敗血症被験者における細菌学的効果の有効率 (全身性抗菌薬の使用により有効性解析対象集団から除外された1例を除く) は、100% (13/13例) であった[2.7.3.3.2.2.3 項]。また、敗血症被験者における臨床効果の有効率は、57.1% (8/14例) であった。臨床効果が「無効」であった6例の理由の内訳は、4例が TOC 時点の呼吸数が20回/分超、1例が TOC 時点の体温が36.0℃未満、1例が全身性抗菌薬の使用であった。臨床効果の無効例においても TOC 時点に体温 (38.0℃以上)、脈拍数 (>100回/分)、収縮期血圧 (<90 mmHg)、白血球数 (>12,000又は<4,000個/μL) が敗血症の基準に達した被験者はいなかった[付録 2.7.3-8]。

## 2.5.4.2.3.2 海外第Ⅲ相試験

10-04/05試験及び10-08/09試験では敗血症に対する評価は行わなかった。血液培養は10-04/05試験の TOC 時の ME 集団及び10-08/09試験の CE 集団の50.6%の被験者で行われた [10-04/05試験：79.1% (548/693例)、10-08/09試験：25.2% (195/774例)]。ベースライン時点の菌血症被験者の割合は10-04/05試験 (ME 集団) で7.2% (50/693例)、10-08/09試験 (CE 集団) で2.7% (21/774例) であった[2.7.3.6 項]。

## 2.5.4.2.3.3 敗血症のまとめ

腹腔内及び尿路は国内の疫学調査において敗血症の主要な感染源としてあげられていることから、国内第Ⅲ相試験 (014試験及び013試験) に組み入れられた被験者のうち、敗血症に該当する被験者での有効性を事後的に検討した。

敗血症の診断基準は、米国のガイダンスを参考に規定し、あらかじめ敗血症に関する評価計画書を作成した上で、敗血症被験者における有効性及び安全性の解析を行った。

血液培養を行った被験者の割合は国内試験と海外試験で同程度であったが、海外試験における菌血症被験者の割合は、国内試験に比較して低かった。

敗血症被験者での細菌学的効果及び臨床効果の有効率は、それぞれ100%及び57.1%であった。臨床効果が「有効」となるのは、敗血症の定義に用いた臨床所見基準のすべての項目に該当しない場合に限定した[2.5.4.1.3 項]。以上より、今回解析した敗血症はすべて尿路感染症の合併症であるが、細菌学的効果は良好で、さらに大部分の敗血症被験者で MK-7625A 投与後に体温及び白血球数が速やかに低下し、全般的な臨床症状の改善も認められたため[2.7.3.6 項]、日本人敗血症患者に対する MK-7625A の有効性が期待される。

## 2.5.4.3 有効性のまとめ

国内第Ⅲ相試験 (014試験及び013試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (10-04/05試験及び10-08/09試験)

## 2.5 臨床に関する概括評価

では、cUTI 被験者に対する MK-7625A 1.5 g 投与及び cIAI 被験者に対する MK-7625A 1.5 g とメトロニダゾールの併用投与は高い有効率を示した。日本人被験者での MK-7625A の細菌学的効果及び臨床効果の有効率は、非日本人被験者と同程度であった。さらに、MK-7625A は、014試験の敗血症被験者においても高い細菌学的効果の有効率及び全般的な臨床症状の改善効果を示した。以上より、MK-7625A は日本人 cUTI、cIAI 及び敗血症患者において有効性が期待される。

### cUTI

- 細菌学的効果（被験者別）において、014試験では日本人 cUTI 被験者への MK-7625A の有効性が認められ、その有効率は10-04/05試験と同程度であった。
- 細菌学的効果（被験者別）において、10-04/05試験では MK-7625A のレボフロキサシンに対する非劣性及び優越性が示された。
- 細菌学的効果（原因菌別）において、014試験及び10-04/05試験では主な原因菌である *Enterobacteriaceae* 及び *P. aeruginosa* に対する MK-7625A の有効性が示された。
- 臨床効果において、014試験では日本人 cUTI 被験者への MK-7625A の有効性が認められ、その有効率は10-04/05試験と同程度であった。
- 診断名別（単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）の細菌学的効果の有効率は、014試験及び10-04/05試験で同程度であった。

### cIAI

- 臨床効果において、013試験では日本人 cIAI 被験者への MK-7625A の有効性が認められ、その有効率は10-08/09試験と同程度であった。
- 臨床効果において、10-08/09試験では MK-7625A のメロペネムに対する非劣性が示された。
- 細菌学的効果（被験者別）において、013試験では日本人 cIAI 被験者への MK-7625A の有効性が認められ、その有効率は10-08/09試験と同程度であった。
- 細菌学的効果（原因菌別）において、013試験及び10-08/09試験では主な原因菌である *Enterobacteriaceae*、*P. aeruginosa*、一部のグラム陽性菌、*B. fragilis* 等の嫌気性グラム陰性菌に対して MK-7625A の有効性が示された。
- 013試験では、診断名別（胆嚢炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍及び肝膿瘍）の臨床効果の有効率はいずれも高く、原発感染部位別の有効率は、013試験と10-08/09試験で同程度であった。

### 敗血症

- 日本人敗血症被験者における細菌学的効果の有効率は高かった。臨床効果の有効率は細菌学的効果の有効率より低かったものの、全般的な臨床症状の改善がみられた。

## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 臨床試験における安全性評価の概要

MK-7625A の安全性評価対象試験の一覧を[表 2.7.4-1]及び[表 2.7.4-2]に示す。

本項では、cUTI<sup>†</sup>患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（014試験）、cIAI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（013試験）、cUTI<sup>†</sup>患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）及び cIAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）の計4試験のデータに基づき、MK-7625A の安全性について考察する。なお、cUTI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（101-03試験）及び cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（10-01試験）のデータについては、[2.7.4.1 項]、[2.7.4.2 項]、[2.7.4.3 項]及び[2.7.4.4 項]に詳細を記載した。

<sup>†</sup> 単純性腎盂腎炎を含む

### 2.5.5.2 安全性評価方法

#### 安全性解析対象集団

国内第Ⅲ相試験では、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団（All Subjects as Treated : ASaT）に含めた。海外第Ⅲ相試験は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。なお、海外第Ⅱ相試験では、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

#### 安全性評価項目

国内第Ⅲ相試験の安全性評価項目は、バイタルサイン、有害事象及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、直接クームス試験、凝固系検査及び尿検査）とした。

海外第Ⅲ相試験の安全性評価項目は、バイタルサイン、有害事象、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、直接クームス試験、凝固系検査及び尿検査）とした。なお、海外第Ⅱ相試験の安全性評価項目については、[表2.7.4-1]に示した。

#### 安全性データ

国内外第Ⅲ相試験の安全性評価は、以下に示す国内の個々の試験データ及び併合データ並びに海外の個々の試験データ及び併合データを用いて行った。併合データは、国内外それぞれの試験間で、治験薬の投与期間や安全性データの収集期間に若干の違いはあるものの、MK-7625A の投与方法や安全性評価方法は同様であることから、国内試験又は海外試験の安全性データを併合し、それぞれ国内第Ⅲ相併合データ及び海外第Ⅲ相併合データとして評価可能と考えた。

なお、海外第Ⅱ相試験の安全性は、個々の試験のデータを基に評価した。

- 国内第Ⅲ相試験013試験（100例）又は014試験（114例）の個々の試験データ
- 国内第Ⅲ相併合データ [013試験 + 014試験（計214例）]
- 海外第Ⅲ相試験10-04/05試験（1,062例：MK-7625A 群530例、対照群532例）又は10-08/09試験（957例：MK-7625A 群472例、対照群485例）の個々の試験データ

## 2.5 臨床に関する概括評価

- 海外第Ⅲ相併合データ<sup>†</sup> [10-04/05試験 + 10-08/09試験 (計2,019例)]

<sup>†</sup>MK-7625A 群：10-04/05試験の MK-7625A 群及び10-08/09試験の MK-7625A+メトロニダゾール群  
 対照薬群：10-04/05試験のレボフロキサシン群及び10-08/09試験のメロペネム群

## 2.5.5.3 対象被験者集団

MK-7625A の全般的な曝露状況及び被験者の内訳の詳細を[2.7.4.1.2 項]に示す。

国内第Ⅲ相試験の cUTI 患者を対象とした014試験及び cIAI 患者を対象とした013試験の治験薬の曝露期間の中央値は、それぞれ7.0日及び6.5日であった。両試験とも、ほとんどの被験者が LFU 時点までの試験期間を完了した [014試験：97.4% (112/115例)、013試験：98.0% (98/100例)]。また、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、013試験 [4.0% (4/100例)] と比較して014試験 [20.2% (23/114例)] で高かった。これは、治験実施計画書で規定しているように、014試験ではベースライン時の尿培養の結果が判明する前に被験者を組み入れ、治験薬による治療を開始することが可能であったが、治験薬投与後にベースライン時の尿培養結果が投与中止基準に該当することが判明したためであった。

海外第Ⅲ相試験の cUTI 患者を対象とした10-04/05試験の治験薬の曝露期間の中央値は、MK-7625A 群で6.7日、レボフロキサシン群で6.7日と同程度であった。また、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験の治験薬の曝露期間の中央値は、MK-7625A + メトロニダゾール群で7.0日、メロペネム群で7.0日と同程度であった。LFU 時点までの試験期間を完了した被験者の割合は、両試験のいずれの投与群でも90%以上であった。また、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、10-04/05試験 [MK-7625A 群22.6% (122/540例)、レボフロキサシン群24.8% (133/537例)] と比較して、10-08/09試験 [MK-7625A + メトロニダゾール群で6.3% (30/476例)、メロペネム群で5.9% (29/494例)] で低かった。これは、10-04/05試験では、ベースライン時の尿検体の原因菌量不足が認められた被験者は、治験薬の投与を中止することを治験実施計画書に規定したためであった。

## 2.5.5.4 人口統計学的特性及びその他の特性

国内第Ⅲ相試験 (014試験及び013試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (10-04/05試験及び10-08/09試験) の人口統計学的特性及びその他の特性を[2.7.4.1.3 項]に示す。人口統計学的特性及びその他の特性のうち、65歳以上の高齢被験者が海外第Ⅲ相試験より国内第Ⅲ相試験で多く組み入れられたが、これ以外では両疾患とも国内外の試験間では大きな違いはみられなかった[2.7.4.1.3 項]。

## 2.5.5.5 有害事象

## 2.5.5.5.1 比較的良好にみられる有害事象

国内第Ⅲ相試験 (014試験及び013試験) で発現割合2%以上の有害事象及び副作用を試験別、SOC 及び PT 別に[表 2.5.5-1]に示す。

国内第Ⅲ相併合データでは、有害事象の発現割合は60.3% (129/214例)、副作用の発現割合は18.2% (39/214例) であった。国内第Ⅲ相併合データの SOC 別では「胃腸障害」及び「臨床検査」の有害事象が多く発現し、発現割合はそれぞれ25.7% (55/214例) 及び16.4% (35/214例) であった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

た。国内第Ⅲ相併合データで発現割合が高かった有害事象（発現割合5%以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（9.3%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（9.3%）、下痢（7.5%）、不眠症（7.5%）及び便秘（7.0%）であった。

cUTI 患者を対象とした014試験では、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」の有害事象が多く発現し、発現割合はそれぞれ21.1%（24/114例）及び16.7%（19/114例）であった。発現割合が高かった有害事象（発現割合5%以上）は、便秘（7.9%）、下痢（7.9%）、ALT 増加（7.9%）及びAST 増加（6.1%）であった。

cIAI 患者を対象とした013試験では、「胃腸障害」及び「臨床検査」の有害事象が多く発現し、発現割合はそれぞれ31.0%（31/100例）及び20.0%（20/100例）であった。発現割合が高かった有害事象（発現割合5%以上）は、AST 増加（13.0%）、ALT 増加（11.0%）、不眠症（11.0%）、下痢（7.0%）、便秘（6.0%）及び悪心（5.0%）であった。

また、国内第Ⅲ相併合データで発現割合が高かった副作用（発現割合5%以上）は、ALT 増加（7.0%）及びAST 増加（7.0%）であった。これらの事象はいずれも軽度で、ほとんどの事象が発現後速やかに回復傾向を示し、いずれの事象も試験期間中に回復した。

海外第Ⅲ相試験でいずれかの投与群で発現割合1%以上の有害事象を、試験別、SOC 及び PT 別に[付録 2.5.5-1]に示す。

海外第Ⅲ相併合データでは、有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で38.8%（389/1,002例）、対照薬群で38.4%（391/1,017例）と両投与群で同程度であった。SOC 別では、「胃腸障害」の有害事象が多く発現し、MK-7625A 群で15.8%（158/1,002例）、対照薬群で14.1%（143/1,017例）であった。MK-7625A 群で発現割合が高かった有害事象（発現割合5%以上）は、悪心（MK-7625A 群：5.2%、対照薬群：3.7%）であった。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験の MK-7625A 群で、発現割合の高かった有害事象（発現割合5%以上）は、頭痛 [MK-7625A 群：5.8%（31/530例）、レボフロキサシン群：4.7%（25/532例）] であった。MK-7625A 群とレボフロキサシン群で有害事象の発現割合及び種類に大きな違いはなかった。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験の MK-7625A + メトロニダゾール群で発現割合の高かった有害事象（発現割合5%以上）は、悪心 [MK-7625A + メトロニダゾール群：7.8%（37/472例）、メロペネム群：6.0%（29/485例）]、下痢 [MK-7625A + メトロニダゾール群：6.4%（30/472例）、メロペネム群：4.9%（24/485例）] 及び発熱 [MK-7625A + メトロニダゾール群：5.5%（26/472例）、メロペネム群：3.9%（19/485例）] であった。MK-7625A + メトロニダゾール群とメロペネム群で有害事象の発現割合及び種類に大きな違いはなかった。

10-04/05試験及び10-08/09試験共に、「胃腸障害」の有害事象の発現割合が高かった。

また、海外第Ⅲ相併合データでは、副作用の発現割合及び種類において両投与群で大きな違いはなかった。対照薬群と比較して MK-7625A 群でより発現割合が高かった副作用（いずれかの投与群で発現割合1%以上）は、悪心、頭痛及び AST 増加であった。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度で、試験期間中に回復した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

なお、海外第Ⅱ相試験での副作用、重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、海外第Ⅲ相試験と同様に、腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした101-03試験及び cIAI 患者を対象とした10-01試験の各投与群間で同程度であった。また、海外第Ⅲ相試験と同様に、「胃腸障害」の有害事象及び副作用の発現割合は、101-03試験及び10-01試験共に高かった[2.7.4.2.1.1.3 項]。

MK-7625A における有害事象及び副作用の発現割合は、海外第Ⅲ相併合データ (MK-7625A 群) (有害事象: 38.8%、副作用: 9.3%) より国内第Ⅲ相併合データ (有害事象: 60.3%、副作用: 18.2%) で数値的に高かったが、これは、国内第Ⅲ相試験では、65歳以上の高齢被験者が多く組み入れられ、被験者の基礎疾患や加齢に伴う生理機能低下が影響していると考えられた。また、有害事象及び副作用の種類は、全般的に国内外で類似しており、日本人特有の事象は認められなかった。また、国内試験及び海外試験共に、cUTI と cIAI を対象とした2試験の有害事象及び副作用の発現割合及び種類に、顕著な違いはみられなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-1 有害事象及び副作用の発現例数 (%) (発現割合 2%以上) (ASaT 集団)

(014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合)

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related

(Incidence  $\geq$  2% in One or More Treatment Groups)

Treatment Period and Follow-Up Days

(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

|                                 | P014<br>(cUTI) |        |                           |        | P013<br>(cIAI) |        |                           |        | P014 + P013 |        |                           |        |
|---------------------------------|----------------|--------|---------------------------|--------|----------------|--------|---------------------------|--------|-------------|--------|---------------------------|--------|
|                                 | Overall        |        | Drug-Related <sup>†</sup> |        | Overall        |        | Drug-Related <sup>†</sup> |        | Overall     |        | Drug-Related <sup>†</sup> |        |
|                                 | n              | (%)    | n                         | (%)    | n              | (%)    | n                         | (%)    | n           | (%)    | n                         | (%)    |
| Subjects in population          | 114            |        | 114                       |        | 100            |        | 100                       |        | 214         |        | 214                       |        |
| with one or more adverse events | 67             | (58.8) | 20                        | (17.5) | 62             | (62.0) | 19                        | (19.0) | 129         | (60.3) | 39                        | (18.2) |
| with no adverse events          | 47             | (41.2) | 94                        | (82.5) | 38             | (38.0) | 81                        | (81.0) | 85          | (39.7) | 175                       | (81.8) |
| 血液およびリンパ系障害                     | 3              | (2.6)  | 2                         | (1.8)  | 1              | (1.0)  | 0                         | (0.0)  | 4           | (1.9)  | 2                         | (0.9)  |
| 耳および迷路障害                        | 3              | (2.6)  | 0                         | (0.0)  | 1              | (1.0)  | 0                         | (0.0)  | 4           | (1.9)  | 0                         | (0.0)  |
| 胃腸障害                            | 24             | (21.1) | 9                         | (7.9)  | 31             | (31.0) | 6                         | (6.0)  | 55          | (25.7) | 15                        | (7.0)  |
| 腹痛                              | 0              | (0.0)  | 0                         | (0.0)  | 3              | (3.0)  | 0                         | (0.0)  | 3           | (1.4)  | 0                         | (0.0)  |
| 便秘                              | 9              | (7.9)  | 1                         | (0.9)  | 6              | (6.0)  | 0                         | (0.0)  | 15          | (7.0)  | 1                         | (0.5)  |
| 下痢                              | 9              | (7.9)  | 6                         | (5.3)  | 7              | (7.0)  | 3                         | (3.0)  | 16          | (7.5)  | 9                         | (4.2)  |
| 胃食道逆流性疾患                        | 0              | (0.0)  | 0                         | (0.0)  | 2              | (2.0)  | 0                         | (0.0)  | 2           | (0.9)  | 0                         | (0.0)  |
| イレウス                            | 1              | (0.9)  | 0                         | (0.0)  | 4              | (4.0)  | 0                         | (0.0)  | 5           | (2.3)  | 0                         | (0.0)  |
| 悪心                              | 1              | (0.9)  | 1                         | (0.9)  | 5              | (5.0)  | 2                         | (2.0)  | 6           | (2.8)  | 3                         | (1.4)  |
| 嘔吐                              | 0              | (0.0)  | 0                         | (0.0)  | 4              | (4.0)  | 1                         | (1.0)  | 4           | (1.9)  | 1                         | (0.5)  |

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related  
(Incidence  $\geq$  2% in One or More Treatment Groups)  
Treatment Period and Follow-Up Days  
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

|                   | P014<br>(cUTI) |               |                           |              | P013<br>(cIAI) |               |                           |              | P014 + P013 |               |                           |              |
|-------------------|----------------|---------------|---------------------------|--------------|----------------|---------------|---------------------------|--------------|-------------|---------------|---------------------------|--------------|
|                   | Overall        |               | Drug-Related <sup>†</sup> |              | Overall        |               | Drug-Related <sup>†</sup> |              | Overall     |               | Drug-Related <sup>†</sup> |              |
|                   | n              | (%)           | n                         | (%)          | n              | (%)           | n                         | (%)          | n           | (%)           | n                         | (%)          |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | <b>7</b>       | <b>(6.1)</b>  | <b>1</b>                  | <b>(0.9)</b> | <b>8</b>       | <b>(8.0)</b>  | <b>1</b>                  | <b>(1.0)</b> | <b>15</b>   | <b>(7.0)</b>  | <b>2</b>                  | <b>(0.9)</b> |
| 注入部位浮腫            | 0              | (0.0)         | 0                         | (0.0)        | 2              | (2.0)         | 1                         | (1.0)        | 2           | (0.9)         | 1                         | (0.5)        |
| 発熱                | 1              | (0.9)         | 0                         | (0.0)        | 2              | (2.0)         | 0                         | (0.0)        | 3           | (1.4)         | 0                         | (0.0)        |
| 肝胆道系障害            | <b>3</b>       | <b>(2.6)</b>  | <b>2</b>                  | <b>(1.8)</b> | <b>3</b>       | <b>(3.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>6</b>    | <b>(2.8)</b>  | <b>2</b>                  | <b>(0.9)</b> |
| 感染症および寄生虫症        | <b>19</b>      | <b>(16.7)</b> | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>15</b>      | <b>(15.0)</b> | <b>1</b>                  | <b>(1.0)</b> | <b>34</b>   | <b>(15.9)</b> | <b>1</b>                  | <b>(0.5)</b> |
| 肺炎                | 0              | (0.0)         | 0                         | (0.0)        | 2              | (2.0)         | 0                         | (0.0)        | 2           | (0.9)         | 0                         | (0.0)        |
| 術後創感染             | 0              | (0.0)         | 0                         | (0.0)        | 3              | (3.0)         | 0                         | (0.0)        | 3           | (1.4)         | 0                         | (0.0)        |
| 腎盂腎炎              | 4              | (3.5)         | 0                         | (0.0)        | 0              | (0.0)         | 0                         | (0.0)        | 4           | (1.9)         | 0                         | (0.0)        |
| 急性腎盂腎炎            | 4              | (3.5)         | 0                         | (0.0)        | 0              | (0.0)         | 0                         | (0.0)        | 4           | (1.9)         | 0                         | (0.0)        |
| ウイルス性上気道感染        | 3              | (2.6)         | 0                         | (0.0)        | 3              | (3.0)         | 0                         | (0.0)        | 6           | (2.8)         | 0                         | (0.0)        |
| 傷害、中毒および処置合併症     | <b>9</b>       | <b>(7.9)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>6</b>       | <b>(6.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>15</b>   | <b>(7.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> |
| 挫傷                | 4              | (3.5)         | 0                         | (0.0)        | 0              | (0.0)         | 0                         | (0.0)        | 4           | (1.9)         | 0                         | (0.0)        |
| 術後譫妄              | 1              | (0.9)         | 0                         | (0.0)        | 2              | (2.0)         | 0                         | (0.0)        | 3           | (1.4)         | 0                         | (0.0)        |

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related  
(Incidence  $\geq 2\%$  in One or More Treatment Groups)  
Treatment Period and Follow-Up Days  
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

|                                    | P014<br>(cUTI) |               |                           |              | P013<br>(cIAI) |               |                           |               | P014 + P013 |               |                           |              |
|------------------------------------|----------------|---------------|---------------------------|--------------|----------------|---------------|---------------------------|---------------|-------------|---------------|---------------------------|--------------|
|                                    | Overall        |               | Drug-Related <sup>†</sup> |              | Overall        |               | Drug-Related <sup>†</sup> |               | Overall     |               | Drug-Related <sup>†</sup> |              |
|                                    | n              | (%)           | n                         | (%)          | n              | (%)           | n                         | (%)           | n           | (%)           | n                         | (%)          |
| 傷害、中毒および処置合併症                      | <b>9</b>       | <b>(7.9)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>6</b>       | <b>(6.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b>  | <b>15</b>   | <b>(7.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> |
| 処置による疼痛                            | 0              | (0.0)         | 0                         | (0.0)        | 3              | (3.0)         | 0                         | (0.0)         | 3           | (1.4)         | 0                         | (0.0)        |
| 臨床検査                               | <b>15</b>      | <b>(13.2)</b> | <b>8</b>                  | <b>(7.0)</b> | <b>20</b>      | <b>(20.0)</b> | <b>12</b>                 | <b>(12.0)</b> | <b>35</b>   | <b>(16.4)</b> | <b>20</b>                 | <b>(9.3)</b> |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                 | 9              | (7.9)         | 6                         | (5.3)        | 11             | (11.0)        | 9                         | (9.0)         | 20          | (9.3)         | 15                        | (7.0)        |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加              | 7              | (6.1)         | 4                         | (3.5)        | 13             | (13.0)        | 11                        | (11.0)        | 20          | (9.3)         | 15                        | (7.0)        |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加                 | 2              | (1.8)         | 2                         | (1.8)        | 3              | (3.0)         | 1                         | (1.0)         | 5           | (2.3)         | 3                         | (1.4)        |
| 酸素飽和度低下                            | 0              | (0.0)         | 0                         | (0.0)        | 2              | (2.0)         | 0                         | (0.0)         | 2           | (0.9)         | 0                         | (0.0)        |
| 代謝および栄養障害                          | <b>5</b>       | <b>(4.4)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>4</b>       | <b>(4.0)</b>  | <b>1</b>                  | <b>(1.0)</b>  | <b>9</b>    | <b>(4.2)</b>  | <b>1</b>                  | <b>(0.5)</b> |
| 高カリウム血症                            | 1              | (0.9)         | 0                         | (0.0)        | 2              | (2.0)         | 0                         | (0.0)         | 3           | (1.4)         | 0                         | (0.0)        |
| 筋骨格系および結合組織障害                      | <b>5</b>       | <b>(4.4)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>2</b>       | <b>(2.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b>  | <b>7</b>    | <b>(3.3)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) | <b>1</b>       | <b>(0.9)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>3</b>       | <b>(3.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b>  | <b>4</b>    | <b>(1.9)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> |

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related  
(Incidence  $\geq$  2% in One or More Treatment Groups)  
Treatment Period and Follow-Up Days  
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

|               | P014<br>(cUTI) |              |                           |              | P013<br>(cIAI) |               |                           |              | P014 + P013 |              |                           |              |
|---------------|----------------|--------------|---------------------------|--------------|----------------|---------------|---------------------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------|--------------|
|               | Overall        |              | Drug-Related <sup>†</sup> |              | Overall        |               | Drug-Related <sup>†</sup> |              | Overall     |              | Drug-Related <sup>†</sup> |              |
|               | n              | (%)          | n                         | (%)          | n              | (%)           | n                         | (%)          | n           | (%)          | n                         | (%)          |
| 神経系障害         | <b>8</b>       | <b>(7.0)</b> | <b>1</b>                  | <b>(0.9)</b> | <b>2</b>       | <b>(2.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>10</b>   | <b>(4.7)</b> | <b>1</b>                  | <b>(0.5)</b> |
| 頭痛            | 4              | (3.5)        | 1                         | (0.9)        | 1              | (1.0)         | 0                         | (0.0)        | 5           | (2.3)        | 1                         | (0.5)        |
| 精神障害          | <b>7</b>       | <b>(6.1)</b> | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>12</b>      | <b>(12.0)</b> | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>19</b>   | <b>(8.9)</b> | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> |
| 不眠症           | 5              | (4.4)        | 0                         | (0.0)        | 11             | (11.0)        | 0                         | (0.0)        | 16          | (7.5)        | 0                         | (0.0)        |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | <b>3</b>       | <b>(2.6)</b> | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>5</b>       | <b>(5.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>8</b>    | <b>(3.7)</b> | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> |
| 呼吸不全          | 0              | (0.0)        | 0                         | (0.0)        | 2              | (2.0)         | 0                         | (0.0)        | 2           | (0.9)        | 0                         | (0.0)        |
| 上気道の炎症        | 1              | (0.9)        | 0                         | (0.0)        | 2              | (2.0)         | 0                         | (0.0)        | 3           | (1.4)        | 0                         | (0.0)        |
| 皮膚および皮下組織障害   | <b>10</b>      | <b>(8.8)</b> | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>4</b>       | <b>(4.0)</b>  | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> | <b>14</b>   | <b>(6.5)</b> | <b>0</b>                  | <b>(0.0)</b> |

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related  
(Incidence  $\geq$  2% in One or More Treatment Groups)  
Treatment Period and Follow-Up Days  
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

|             | P014<br>(cUTI) |              | P013<br>(cIAI) |              | P014 + P013 |              |
|-------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-------------|--------------|
|             | Overall        |              | Overall        |              | Overall     |              |
|             | n              | (%)          | n              | (%)          | n           | (%)          |
| 皮膚および皮下組織障害 | <b>10</b>      | <b>(8.8)</b> | <b>0</b>       | <b>(0.0)</b> | <b>14</b>   | <b>(6.5)</b> |
| そう痒症        | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 3           | (1.4)        |

<sup>†</sup>Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA version 20.0

cUTI = complicated Urinary Tract Infection

cIAI = complicated Intra-Abdominal Infection

Treatment in P014 is MK-7625A, and Treatment in P013 is MK-7625A + Metronidazole

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

#### 2.5.5.5.2 死亡

国内第Ⅲ相試験で死亡した被験者の簡潔な叙述を[2.7.4.2.1.2.1 項]に記述する。

cIAI 患者を対象にした013試験では1例が、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫のため死亡した。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と治験薬との因果関係は否定された。cUTI 患者を対象にした014試験では、死亡例はなかった。

海外第Ⅲ相試験で死亡した被験者の簡潔な叙述を[2.7.4.2.1.2.2 項]に記述する。

cUTI 患者を対象にした10-04/05試験では、1例（MK-7625A 群）が膀胱癌のため死亡した。膀胱癌と治験薬及び cUTI との因果関係は否定された。cIAI 患者を対象にした10-08/09試験では、19例 [MK-7625A+ メトロニダゾール群2.3% (11/472例)、メロペネム群1.6% (8/485例)] が死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。10-04/05試験と比較して10-08/09試験で死亡例が多かったが、その要因として、cIAI では感染の重症度が高く、外科的介入に随伴する合併症又は有害事象の発現が多かったことが考えられる。

なお、2つの海外第Ⅱ相試験のうち、cUTI 患者を対象とした101-03試験では死亡はなかった。一方、cIAI 患者を対象とした10-01試験では、MK-7625A 群の3例（尿路性敗血症、肺塞栓症及び心肺停止を伴う腎不全）が死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された[2.7.4.2.1.2.3 項]。

#### 2.5.5.5.3 その他の重篤な有害事象

国内第Ⅲ相併合データでは、重篤な有害事象の発現割合は10.7% (23/214例) であった[付録 2.5.5-2]。重篤な有害事象のうち、特定の SOC 及び PT で発現割合が高いことはなかった。

cUTI 患者を対象とした014試験では、重篤な有害事象の発現割合は11.4% (13/114例) であった。すべての事象は、LFU 時点までに回復又は軽快した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

cIAI 患者を対象とした013試験では、重篤な有害事象の発現割合は10.0% (10/100例) であった。乳癌（未回復）を発現した1例及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（死亡）を発現した1例を除きいずれも、LFU 時点までに回復又は軽快した。いずれも治験薬との因果関係は否定された[2.7.4.2.1.3.1 項]。

海外第Ⅲ相併合データでは、重篤な有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で5.1% (51/1,002例)、対照薬群で5.2% (53/1,017例) と両投与群で同程度であった[付録 2.5.5-3]。SOC 別では「感染症および寄生虫症」の事象が最も多く発現した[2.7.4.2.1.3.2 項]。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験では、重篤な有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で2.5% (13/530例)、レボフロキサシン群で3.4% (18/532例) と両投与群で同程度であった。死亡した MK-7625A 群の1例（膀胱癌）及びその他の重篤な有害事象を発現した MK-7625A 群の3例（尿閉1例、糖尿病網膜症1例、膀胱癌1例）を除きいずれも、試験終了時に回復又は軽快していた。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎1件及び偽膜性大腸炎1件以外のすべての事象は、治験薬との因果関係は否定された。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験では、重篤な有害事象の発現割合は、MK-7625A+ メトロニ

ダゾール群で8.1% (38/472例)、メロペネム群7.2% (35/485例) と両投与群で同程度であった。2件のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の事象を除き、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡した被験者19例、並びにその他の重篤な有害事象を発現した MK-7625A + メトロニダゾール群2例及びメロペネム群1例を除きいずれも、試験終了時に回復又は軽快していた。

10-04/05試験 (MK-7625A 群2.5%、レボフロキサシン群3.4%) と比較して、10-08/09試験 (MK-7625A + メトロニダゾール群8.1%、メロペネム群7.2%) で重篤な有害事象の発現割合が高かった。cIAI の感染の重症度が高く、外科的介入が行われたためと考えられる[2.7.4.2.1.3.2 項]。

なお、2つの海外第Ⅱ相試験のうち、腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした101-03試験で報告された重篤な有害事象は、セフトロザン群の1例 (腎盂腎炎) のみであった。本事象と治験薬との因果関係は否定された。一方、cIAI 患者を対象とした10-01試験で報告された重篤な有害事象は、メロペネム群 [5.1% (2/39例)] と比較して MK-7625A 群 [17.1% (14/82例)] で多かったが、各事象とも1例での発現であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡した3例の被験者を除いて、すべての事象は、試験終了時に回復又は軽快した[2.7.4.2.1.3.3 項]。

以上より、国内外の重篤な有害事象の発現割合は総じて低く、特定の事象 (PT) や SOC に偏った発現は認められなかった。

#### 2.5.5.5.4 その他の重要な有害事象

国内第Ⅲ相併合データでは、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、cUTI 患者を対象とした014試験の2例 [頭痛及び肝機能異常 (各1例)] のみであった。いずれも治験薬投与中止後に回復し、治験薬との因果関係ありと判定された。cIAI 患者を対象とした013試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.4.1 項]。

海外第Ⅲ相併合データでは、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、また、MK-7625A 群で2.0% (20/1,002例)、対照薬群で2.0% (20/1,017例) と両投与群で同程度であった。このうち MK-7625A 群で0.6% (6/1,002例) 及び対照薬群で1.0% (10/1,017例) が治験薬との因果関係ありと判定されたが、その他の事象はすべて、治験薬との因果関係は否定された。海外第Ⅲ相併合データで2例以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、MK-7625A 群では腎機能障害 (PT: 腎機能障害、腎不全、急性腎不全を含む) のみであった (10-04/05試験: 2例、10-08/09試験: 3例)。腎機能障害により治験薬の投与を中止した5例は、ベースライン時に腎機能障害を有しており、治験薬投与期間中に CL<sub>CR</sub> が30 mL/min 未満になったため、治験薬の投与を中止した。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で1.3% (7/530例)、レボフロキサシン群で1.7% (9/532例) と、両投与群で同程度であった。MK-7625A 群で治験薬の投与中止に至った副作用は、嘔吐、注入部位血栓及び偽膜性大腸炎であり、いずれも静注抗菌薬治療によくみられる有害事象であった。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7625A + メトロニダゾール群で2.8% (13/472例)、メロペネム群で2.3% (11/485例) と、両投与群で同程度であった。MK-7625A + メトロニダゾール群で治験薬の投与中止に至った副作用は、

## 2.5 臨床に関する概括評価

腹痛、急性腎不全及び心不快感であり、いずれも非重篤で、治験薬投与中止後に回復した  
[2.7.4.2.1.4.2 項]。

以上より、国内外の治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は総じて低く、  
発現割合及び有害事象の種類に大きな違いはなかった。また、特定の事象（PT）や SOC に偏った  
発現は認められなかった。

#### 2.5.5.5.5 特に注目すべき有害事象

国内外第Ⅲ相試験において、以下に記載するセファロスポリン系抗菌薬との関連が知られている特定の有害事象を特に注目すべき有害事象と定義した。

##### アナフィラキシー

国内第Ⅲ相試験では、アナフィラキシーを示唆する有害事象は認められなかった。海外第Ⅲ相試験では、MK-7625A 群にアナフィラキシーを示唆する有害事象は認められなかったが、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験のメロペネム群の1例に、アナフィラキシー反応を示唆する有害事象として循環虚脱が発現した。当該被験者は循環虚脱により死亡したが、当該事象と治験薬との因果関係は否定された[2.7.4.2.1.6.1 項]。

以上より、MK-7625A 投与により、アナフィラキシーが発現する可能性は低いと考えられた。

##### 偽膜性大腸炎

国内第Ⅲ相試験では、偽膜性大腸炎を示唆する有害事象が2例に認められた。cUTI 患者を対象とした014試験で、中等度のクロストリジウム・ディフィシレ感染の悪化が1例に発現した。当該事象は治験薬との因果関係が否定された。cIAI 患者を対象とした013試験では、中等度のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が1例に発現した。当該事象は治験薬との因果関係ありとされ、治療により回復した。

海外第Ⅲ相試験では、偽膜性大腸炎を示唆する有害事象の発現割合は低く、cUTI 患者を対象とした10-04/05試験では、MK-7625A 群0.6% (3/530例) 及びレボフロキサシン群0.0% (0/532例) であった。cIAI 患者を対象とした10-08/09試験の偽膜性大腸炎を示唆する有害事象の発現割合は、MK-7625A + メトロニダゾール群0.2% (1/472例) 及びメロペネム群0.6% (3/485例) であった。MK-7625A を投与した群で発現した偽膜性大腸炎を示唆する有害事象の程度はいずれも中等度で、治療により回復した[2.7.4.2.1.6.2 項]。

以上より、MK-7625A 投与により、偽膜性大腸炎が発現する可能性は低いと考えられた。

##### 溶血性疾患

国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験では、溶血性疾患は発現しなかった。クームス試験において、ベースライン時の陰性から EOT 時点に抗体陽性（偽陽性を含む）を示した被験者の割合は、海外第Ⅲ相併合データ [0.2% (2/811例)] と比較して、国内第Ⅲ相試験 [16.0% (34/213例)] で数値的に高かった。しかし、これらの被験者のうち、治験担当医師が臨床的に溶血性貧血と判断した被験者はいなかった。以上より、MK-7625A 投与により、溶血性疾患が発現する可能性は低いと考えられた。

### 血栓性静脈炎及び注入に伴う事象

国内第Ⅲ相試験では、血栓性静脈炎を示唆する有害事象及び注入に伴う有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相併合データでは、血栓性静脈炎を示唆する有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で0.8% (8/1,002例)、対照薬群で1.1% (11/1,017例) と低かった。また、静脈刺激を発現する可能性のある注入に伴う有害事象の発現割合は両投与群とも1%未満と低かった[2.7.4.2.1.6.4 項]。

以上より、MK-7625A 投与により血栓性静脈炎及び注入に伴う有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

### 急性腎不全

タゾバクタム及びセフトロザンの主要な消失経路は腎排泄であるため、急性腎不全を示唆する有害事象を評価した。国内第Ⅲ相試験では、cUTI 患者を対象とした014試験で、軽度の腎機能障害が1例に認められた。当該事象と治験薬との因果関係はありと判定された。cIAI 患者を対象とした013試験では、急性腎不全を示唆する有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験では、急性腎不全を示唆する有害事象の発現割合は低く、海外第Ⅲ相併合データで、MK-7625A 群1.1% (11/1,002例) 及び対照薬群0.8% (8/1,017例) であった。概して、ベースライン時に腎機能異常を有していた被験者に認められた急性腎不全を示唆する有害事象に、臨床的に問題となるような CL<sub>CR</sub> の変動を伴う事象はなかった[2.7.4.2.1.6.5 項]。

#### 2.5.5.6 臨床検査値の評価

国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験とも、トランスアミナーゼを除き、臨床的に問題となる臨床検査値（血液学的検査及び生化学検査）の変動は認められなかった。血液学的検査値のベースライン時からの変動は、概して、各試験で対象とした疾患における診断から回復までのステージと連動していた。

### 肝機能検査値

β-ラクタム系抗菌薬の治療において、トランスアミナーゼの上昇はよく知られている[資料5.4: 118]、[資料5.4: 119]、[資料5.4: 120]。国内第Ⅲ相併合データにおいて、ベースライン後のいずれかの評価時点で、検査値のグレードがベースライン時から2グレード以上変動した被験者の割合は、AST で6.5%及びALT で5.6%であった。これらの被験者の検査値のほとんどは、治験薬投与開始後早期に増加し、投与期間中にベースライン値付近まで回復した[2.7.4.3.1 項]。海外第Ⅲ相併合データにおいて、ベースライン後のいずれかの評価時点で、検査値のグレードがベースラインから2グレード以上変動した被験者の割合は、両投与群で同程度であった [AST : MK-7625A 群5.3%及び対照薬群3.8%、ALT : MK-7625A 群4.7%及び対照薬群4.3%]。また、海外第Ⅲ相併合データでは、ALT 又はAST の ULN×3を超える上昇が認められた被験者の割合は、MK-7625A 群及び対照薬群共に低かった（いずれも約1%）[2.7.4.3.2 項]。

### 2.5.5.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験で、MK-7625A の投与に関連したバイタルサインの臨床的に重要な変動はみられなかった。詳細は[2.7.4.4.1 項]及び[2.7.4.4.2 項]を参照のこと。

### 2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の血漿中薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、年齢、性別、人種、体重及び腎機能によるタゾバクタム及びセフトロザンの薬物動態への影響を検討した。年齢、性別、人種及び体重は臨床的に問題となる重要な要因ではなかった。なお、中等度及び重度腎機能障害被験者、並びに血液透析を要する末期腎不全被験者ではタゾバクタム及びセフトロザンの曝露量が増加したため、腎機能が低下した患者では、腎機能の程度に基づき、MK-7625A の投与量を調整する必要がある[2.7.2.3.2 項]。

これを踏まえ、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験で、内因性要因及び外因性要因別の有害事象の部分集団解析を行った[2.7.4.5 項]。本項ではその結果を要約する。

#### 2.5.5.8.1 内因性要因

##### 年齢

国内第Ⅲ相併合データでは、有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合に、65歳未満の被験者と高齢被験者（65歳以上）で大きな差は認められなかった。また、75歳未満の被験者と75歳以上の被験者では、副作用の発現割合〔75歳未満：21.2%（32/151例）、75歳以上：11.1%（7/63例）〕が75歳未満で高く、重篤な有害事象の発現割合〔75歳未満：7.9%（12/151例）、75歳以上：17.5%（11/63例）〕が75歳以上で高かった。有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合には大きな差は認められなかった。

海外第Ⅲ相併合データでは、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の発現割合は、64歳以下（18歳～64歳）の被験者と比較して高齢被験者（65歳以上）で高く、さらに65～74歳の被験者と比較して75歳以上の被験者でより高い傾向がみられた。MK-7625A 群及び対照薬群共に有害事象の発現割合は高齢被験者で高かった。高齢被験者での有害事象の発現割合が総じて高かったのは、治験薬の投与によるものではなく、被験者の基礎疾患が影響していると考えられた[2.7.4.5.1.1 項]。

##### 性別

国内第Ⅲ相併合データでは、49.1%が男性、50.9%が女性であり、海外第Ⅲ相併合データでは、被験者の43.2%が男性、56.8%が女性で、国内第Ⅲ相併合データ及び海外第Ⅲ相併合データ共に、MK-7625A 投与の性別の安全性について適切な評価が可能であった。国内第Ⅲ相併合データ及び海外第Ⅲ相併合データで、有害事象の発現割合及び種類に性別による明確な差はみられなかった。また、国内第Ⅲ相併合データと海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）の間にも大きな違いはみられなかった[2.7.4.5.1.2 項]。

以上より、性別は、MK-7625A の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

#### Body Mass Index (BMI)

国内第Ⅲ相併合データでは、被験者の63.6% (136/214例) で BMI が25 kg/m<sup>2</sup>未満、35.5% (76/214例) で BMI が25 kg/m<sup>2</sup>以上であった。国内第Ⅲ相併合データで、有害事象の発現割合及び種類に、BMI による明確な差はみられなかった[2.7.4.5.1.3 項]。

海外第Ⅲ相併合データでは、被験者の23.4% (473/2,019例) で BMI が30 kg/m<sup>2</sup>以上であり、MK-7625A 投与の BMI 別の安全性について適切な評価が可能であった。高血圧以外では、有害事象の発現割合及び種類に BMI による明確な差はみられなかった。MK-7625A 群の高血圧の発現割合は、BMI が30 kg/m<sup>2</sup>未満の被験者では1.4%、BMI が30 kg/m<sup>2</sup>以上の被験者では6.0%と、BMI が30 kg/m<sup>2</sup>以上の被験者で高かった[2.7.4.5.1.3 項]。しかし、MK-7625A 群で認められたすべての高血圧の程度は軽度又は中等度で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、BMI は、MK-7625A の安全性プロファイルに、臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

#### 2.5.5.8.1.1 腎機能

国内第Ⅲ相併合データでは、ベースライン時の CL<sub>CR</sub> が50 mL/min 以下の被験者と CL<sub>CR</sub> が50 mL/min 超の被験者では、有害事象及び副作用の発現割合に大きな差はなかったが、重篤な有害事象の発現割合は、ベースライン時の CL<sub>CR</sub> が50 mL/min 以下の被験者で高かった [CL<sub>CR</sub> 50 mL/min 以下 : 21.4% (6/28例)、CL<sub>CR</sub> 50 mL/min 超 : 9.1% (17/186例)]。また、有害事象の種類に、腎機能による明確な違いは認められなかった[2.7.4.5.1.4 項]。

海外第Ⅲ相併合データでは、ベースライン時の腎機能が正常から中等度へと重症度が上がるのに伴い、MK-7625A 群及び対照薬群共に有害事象の発現割合が高くなった。また、腎機能別の有害事象の発現割合の差は「腎および尿路障害」の SOC で最も顕著であった。なお、「腎および尿路障害」の SOC のほとんどの有害事象は治験薬との因果関係が否定された[2.7.4.5.1.4 項]。

国内外の臨床試験の安全性結果から、CL<sub>CR</sub> が50 mL/min 超の腎機能障害被験者における MK-7625A の用量調整は不要と考えられた。ただし、薬物動態及び安全性の結果に基づくと、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに血液透析を要する末期腎不全被験者に対する MK-7625A の用量を減量する必要性が示唆された。

#### 2.5.5.8.1.2 肝機能

##### 肝機能に関連する副作用

国内第Ⅲ相併合データでは、AST 増加7.0% (15/214例) 及び ALT 増加7.0% (15/214例) の副作用の発現割合が最も高かった[表 2.5.5-1]。また、ALT 増加及び AST 増加の副作用の発現割合は、cUTI 患者を対象とした014試験と比較して、cIAI 患者を対象とした013試験で高かった[表 2.5.5-1]。

海外第Ⅲ相併合データでは、肝機能に関連する副作用（発現割合0%超）は、AST 増加のみであり、MK-7625A 群で1.0%（10/1,002例）に認められた。

国内外の第Ⅲ相併合データを比較すると、国内第Ⅲ相併合データの肝機能に関連する副作用の発現割合の方が数値的に高かった。しかしながら、国内試験で認められた ALT 増加及び AST 増加の副作用は、すべて軽度で、被験者の肝機能検査値は、ほとんどがベースライン時から ULN を超えており、試験期間中に基準値内まで回復していた[2.7.4.5.1.5 項]。

#### 肝毒性のリスク評価

肝毒性のリスクを評価するため、国内第Ⅲ相試験では肝酵素の検査値が注目すべき事象（ECI）の基準（過量投与を除く）に合致した被験者[2.7.4.1.1.1.2.1 項]について分析し、海外第Ⅲ相試験では肝酵素の検査値が Hy の法則の基準に合致した被験者[2.7.4.1.1.1.2.1 項]について分析した。

国内第Ⅲ相試験で、肝機能に関連する ECI の基準（過量投与を除く）に合致した被験者は、cIAI 患者を対象とした013試験の1例のみであった。当該被験者は適格性確認後かつ治験薬初回投与直前のベースライン値で AST 及び ALT の上昇が認められ、肝機能に関連する ECI の基準に合致し、軽度の肝機能障害の有害事象として報告された。AST 及び ALT は治験薬投与開始後から速やかに低下し、試験期間中に回復した。肝機能障害と治験薬との因果関係は否定された。

海外第Ⅲ相試験で、Hy の法則の基準に合致した被験者は、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験で3例（MK-7625A + メトロニダゾール群1例、メロペネム群2例）認められた。これらの被験者ではいずれも投与期間中に肝機能検査値は低下しており、肝毒性を示す有害事象は認められなかった。

以上より、肝毒性のリスクは、臨床検査によりモニタリング及び検出が可能であり、早期に発見することで最小化できると考える。

#### 2.5.5.8.2 外因性要因

##### cUTI の国内及び海外第Ⅲ相試験におけるベースライン時の尿路感染症診断別の有害事象

国内第Ⅲ相014試験と海外第Ⅲ相10-04/05試験の間で、ベースライン時の尿路感染症の診断名別（単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）の有害事象の発現割合及び種類に、大きな違いは認められなかった。

以上より、ベースライン時に診断された尿路感染症は、MK-7625A の安全性プロファイルに、臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。[2.7.4.5.2.1 項]。

##### cIAI の国内及び海外第Ⅲ相試験における原発感染巣〔腸（小腸又は大腸）又はその他〕別の有害事象

国内013試験では、cIAI 患者のほとんど [89.0% (89/100例)] が、その他の原発感染巣であった。有害事象の発現割合は、腸（小腸又は大腸）の被験者で54.5%（6/11例）、その他の被験者で62.9%（56/89例）であった。

海外第Ⅲ相10-08/09試験も同様に、cIAI 患者のほとんど [MK-7625A + メトロニダゾール群：

82.4% (389/472例)、メロペネム群：82.3% (399/485例)] が、その他の原発感染巣であった。有害事象の発現割合は、MK-7625A + メトロニダゾール群では、腸（小腸又は大腸）の被験者で57.8% (48/83例)、その他の被験者で40.9% (159/389例) であった。同様に、メロペネム群では、腸（小腸又は大腸）の被験者で52.3% (45/86例)、その他の被験者で40.9% (163/399例) であった。013試験及び10-08/09試験共に、原発感染巣別の有害事象の発現割合に数値的な違いが認められたものの、有害事象の種類には顕著な違いは認められず、様々な器官で発現しており、特徴的な傾向はみられなかった[2.7.4.5.2.2 項]。

以上より、原発感染巣の違い〔腸（小腸又は大腸）又はその他〕が、MK-7625A の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

#### cIAI の国内及び海外第Ⅲ相試験における APACHE II スコア別の有害事象

国内第Ⅲ相013試験では、ほとんどの被験者（75.0%）は APACHE II スコア10未満であった。また、海外第Ⅲ相10-08/09試験も同様に、ほとんどの被験者（両投与群とも80.0%以上）は APACHE II スコアが10未満であった。

013試験及び10-08/09試験共に、APACHE II スコアが10未満の被験者と比較して、10以上の被験者で有害事象の発現割合が高かった。また、10-08/09試験では、MK-7625A + メトロニダゾール群及びメロペネム群共に、APACHE II スコアが10未満の被験者と比較して、10以上の被験者で有害事象の発現割合が高かった[2.7.4.5.2.3 項]。APACHE II スコアが高い被験者で発現割合が高かったのは、被験者の基礎疾患の重症度に起因しており、MK-7625A の投与によるものではないと考えられた。

#### 2.5.5.8.3 薬物相互作用

タゾバクタム及びセフトロザンの薬物相互作用については、[2.7.2.2.3.3 項]に詳述しているように、非日本人健康成人を対象に薬物相互作用に関する試験（DDI-12-10試験）を実施した結果、CYP1A2及び3A4並びに有機アニオントランスポーターを介した臨床的に意味のある薬物相互作用は認められず、忍容性は良好であった。

#### 2.5.5.8.4 敗血症に対する使用

国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）では、敗血症評価報告書[資料5.3.5.3.1: Sepsis]に基づき、敗血症の基準に合致した被験者に対する MK-7625A の安全性を評価した。

cUTI を対象とした014試験で敗血症の基準に合致した被験者は14例であった。このうち、有害事象を発現した被験者の割合は78.6% (11/14例) であった。ほとんどの有害事象が1例のみの発現であった。4例に5件の副作用が発現した。いずれの副作用も非重篤で、転帰は回復であった。また、3例に4件（慢性腎盂腎炎、腎盂腎炎、心不全及び高カリウム血症）の重篤な有害事象が報告された。いずれの事象も転帰は回復で、治験担当医師は、治験薬との因果関係はなしと判定した。cIAI を対象とした013試験では、敗血症の基準に合致した被験者はいなかった[2.7.4.5.4 項]。

## 2.5 臨床に関する概括評価

以上より、敗血症の基準に合致した被験者に MK-7625A を投与したときの安全性は概して良好であり、MK-7625A 特有の有害事象は認められなかった。

なお、海外第Ⅲ相試験では、敗血症患者に対する MK-7625A の安全性は評価していない。

### 2.5.5.8.5 妊娠及び授乳時の使用

日本人又は非日本人の cUTI 患者又は cIAI 患者を対象とした臨床試験において、妊娠中の女性、妊娠を計画している女性又は授乳中の女性は組入れ対象外とした。なお、国内及び海外試験では投与中に妊娠した被験者はおらず、妊娠及び授乳時の臨床データは得られていない。

マウスに最大2,000 mg/kg/日、ラットに最大1,000 mg/kg/日のセフトロザンを1日1回反復静脈内投与したところ、胚・胎児毒性又は催奇形作用は認められなかった[2.6.6.6.2 項]。また、最大3,000 mg/kg/日のタゾバクタムを妊娠ラットに反復静脈内投与したところ、胚・胎児発生又は催奇形作用は認められなかったという報告がある[2.6.6.6.2 項]。妊娠及び授乳期間中のラットにセフトロザンを反復静脈内投与したところ、300及び1,000 mg/kg/日の投与で生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められたが、その他に出生児の発生及び生殖能に及ぼす影響はみられなかった[2.6.6.6.3 項]。妊娠及び授乳期間中のラットに、タゾバクタムを反復腹腔内投与したところ、出生児の体重減少、死産児数の増加及び腎臓の発生に回復性がある遅延が認められた[2.6.6.6.3 項]。

### 2.5.5.9 海外での市販後の使用経験

MK-7625A は、18歳以上の患者での本剤感受性の微生物に起因する cIAI 又は腎盂腎炎などの cUTI を効能・効果として、2014年12月19日に米国で初めて承認され、2018年3月現在、米国、欧州を含む65の国及び地域で承認されている。安全性上の理由によって販売承認が取り消し又は取り下げられた記録はない。

本剤が世界で初めて販売されてから2018年3月18日までの累積出荷バイアル数に基づく使用患者数は、投与期間（通常4～14日：感染症の種類によって異なる）に応じて29,150人～102,026人と推定される。

定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）（調査単位期間：2017年9月19日から2018年3月18日）では、本剤のベネフィット・リスク評価が引き続き良好であることが示された[2.7.4.6 項]。

### 2.5.5.10 安全性評価のまとめ

国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-04/-05試験及び10-08/09試験）では、cUTI 患者に対する MK-7625A 1.5 g 投与及び cIAI 患者に対する MK-7625A 1.5 g とメトロニダゾールの併用投与は、概して安全であり、忍容性は良好であった。日本人での MK-7625A の安全性プロファイルは、非日本人での安全性プロファイルと大きな違いはないと考えられた。

- 国内第Ⅲ相併合データの有害事象及び副作用は60.3%（129/214例）及び18.2%（39/214例）に報告された。海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）の有害事象及び副作用は38.8%（389/1,002例）及び9.3%（93/1,002例）に報告された。海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）と比較して、国内第Ⅲ相併合データで有害事象及び副作用の発現割合が数値的に高かった。国内第Ⅲ相試験は非盲検、非対照試験であるため、海外第Ⅲ相試験の結果と直接的な比較はできないものの、これは、国内第Ⅲ相試験では65歳以上の高齢被験者が多く組み入れられ、被験者の基礎疾患や加齢に伴う生理機能低下が影響していると考えられた。有害事象及び副作用の種類は、全般的に国内第Ⅲ相併合データ及び海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）で類似しており、日本人特有の事象は認められなかった。また、国内試験及び海外試験共に、cUTI と cIAI を対象とした2試験の有害事象及び副作用の発現割合及び種類に、顕著な違いはみられなかった。
- 国内第Ⅲ相併合データの主な副作用（発現割合5%以上）は、AST 増加7.0%（15/214例）及び ALT 増加7.0%（15/214例）で、いずれも軽度であった。海外第Ⅲ相併合データでは、対照薬群と比較して MK-7625A 群で発現割合が高かった副作用（いずれかの投与群で発現割合1%以上）は、悪心、頭痛及び AST 増加であった。
- 海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）と比較して、国内第Ⅲ相併合データで肝機能に関連する副作用の発現割合が高かったが、これらの副作用を発現した被験者の肝機能検査値のほとんどは、ベースライン時から ULN を超えており、試験期間中に基準値内まで回復した。
- 国内第Ⅲ相併合データで、死亡に至った有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）が1例（013試験）に認められた。当該事象と治験薬との因果関係は否定された。海外第Ⅲ相併合データでは、死亡に至った有害事象は20例 [MK-7625A 群（12例）及び対照薬群（8例）] に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
- 国内第Ⅲ相併合データの重篤な有害事象は、10.7%（23/214例）に報告された。特定の SOC 及び PT で発現割合が顕著に高い事象はなかった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、cUTI 患者を対象とした014試験と cIAI 患者を対象とした013試験で同程度であった。海外第Ⅲ相併合データでは、重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった [MK-7625A 群（5.1%、51/1,002例）、対照薬群5.2%、（53/1,017例）]。ほとんどの重篤な有害事象は単発で、「感染症および寄生虫症」の SOC の事象が最も多く発現した。
- 国内第Ⅲ相併合データで、治験薬の投与中止に至った有害事象（頭痛及び肝機能異常）は0.9%（2/214例）に報告され、いずれも副作用による中止であった。いずれの事象も、投与

## 2.5 臨床に関する概括評価

中止後に回復した。海外第Ⅲ相併合データでは、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった [MK-7625A 群2.0% (20/1,002例)、対照薬群2.0% (20/1,017例)]。このうち副作用による中止は、MK-7625A 群0.6% (6/1,002例)、対照薬群1.0% (10/1,017例) であった。

- 国内第Ⅲ相併合データ及び海外第Ⅲ相併合データでは、性別、年齢、BMI、ベースライン時の診断、原発感染巣及び APACHE II スコアの各背景因子別の MK-7625A の安全性プロファイルに概して違いはみられなかった。腎機能の背景因子に関しては、国内外の臨床試験の安全性結果から、CL<sub>CR</sub> が50 mL/min 超の腎機能障害被験者における MK-7625A の用量調整は不要と考えられたが、薬物動態及び安全性の結果に基づくと、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びに血液透析を要する末期腎不全被験者に対する MK-7625A の用量を減量する必要性が示唆された。
- セファロsporin系抗菌薬との関連が知られているアナフィラキシー、偽膜性大腸炎、溶血性疾患、血栓性静脈炎及び注入に伴う事象及び急性腎不全を示唆する有害事象の発現割合は、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験共に非常に低かった。
- 国内第Ⅲ相試験で、敗血症の基準に合致した被験者 (14例) の有害事象の発現割合は、78.6% (11/14例) であった。ほとんどの有害事象が1例のみの発現であり、敗血症の基準に合致した被験者に特異的な有害事象はみられなかった。

#### 2.5.5.11 付録

2.5 臨床に関する概括評価

付録 2.5.5-1 有害事象の発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現割合 1%以上)

(安全性解析集団) 海外第Ⅲ相試験 (10-04/05 試験、10-08/09 試験、10-04/05 試験+10-08/09 試験併合)

| System Organ Class<br>Preferred Term | 10-04/05(cUTI)               |                                  | 10-08/09(cIAI)                                  |                               | 10-04/05 +10-08/09            |                                      |
|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
|                                      | MK-7625A<br>(N=530)<br>n (%) | Levofloxacin<br>(N=532)<br>n (%) | MK-7625A +<br>Metronidazole<br>(N=472)<br>n (%) | Meropenem<br>(N=485)<br>n (%) | MK-7625A<br>(N=1002)<br>n (%) | All Comparators<br>(N=1017)<br>n (%) |
| Any Treatment-emergent Adverse Event | 182 (34.3)                   | 183 (34.4)                       | 207 (43.9)                                      | 208 (42.9)                    | 389 (38.8)                    | 391 (38.4)                           |
| 胃腸障害                                 | 61 (11.5)                    | 61 (11.5)                        | 97 (20.6)                                       | 82 (16.9)                     | 158 (15.8)                    | 143 (14.1)                           |
| 悪心                                   | 15 (2.8)                     | 9 (1.7)                          | 37 (7.8)                                        | 29 (6.0)                      | 52 (5.2)                      | 38 (3.7)                             |
| 下痢                                   | 10 (1.9)                     | 23 (4.3)                         | 30 (6.4)                                        | 24 (4.9)                      | 40 (4.0)                      | 47 (4.6)                             |
| 便秘                                   | 19(3.6)                      | 17 (3.2)                         | 8 (1.7)                                         | 6 (1.2)                       | 27 (2.7)                      | 23 (2.3)                             |
| 嘔吐                                   | 6 (1.1)                      | 6 (1.1)                          | 16 (3.4)                                        | 20 (4.1)                      | 22 (2.2)                      | 26 (2.6)                             |
| 腹痛                                   | 3 (0.6)                      | 2 (0.4)                          | 6 (1.3)                                         | 2 (0.4)                       | 9 (0.9)                       | 4 (0.4)                              |
| 上腹部痛                                 | 6 (1.1)                      | 6 (1.1)                          | 2 (0.4)                                         | 1 (0.2)                       | 8 (0.8)                       | 7 (0.7)                              |
| 消化不良                                 | 1 (0.2)                      | 4 (0.8)                          | 2 (0.4)                                         | 7 (1.4)                       | 3 (0.3)                       | 11 (1.1)                             |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                    | 26 (4.9)                     | 21 (3.9)                         | 49 (10.4)                                       | 42 (8.7)                      | 75 (7.5)                      | 63 (6.2)                             |
| 発熱 <sup>†</sup>                      | 9 (1.7)                      | 5 (0.9)                          | 26 (5.5)                                        | 19 (3.9)                      | 35 (3.5)                      | 24 (2.4)                             |
| 注射部位反応 <sup>‡</sup>                  | 7 (1.3)                      | 11 (2.1)                         | 3 (0.6)                                         | 5 (1.0)                       | 10 (1.0)                      | 16 (1.6)                             |
| 末梢性浮腫                                | 2 (0.4)                      | 4 (0.8)                          | 9 (1.9)                                         | 4 (0.8)                       | 11 (1.1)                      | 8 (0.8)                              |
| 感染症および寄生虫症                           | 36 (6.8)                     | 41 (7.7)                         | 31 (6.6)                                        | 49 (10.1)                     | 67 (6.7)                      | 90 (8.8)                             |
| 尿路感染                                 | 9 (1.7)                      | 9 (1.7)                          | 4 (0.8)                                         | 2 (0.4)                       | 13 (1.3)                      | 11 (1.1)                             |
| 肺炎                                   | 2 (0.4)                      | 0                                | 5 (1.1)                                         | 6 (1.2)                       | 7 (0.7)                       | 6 (0.6)                              |
| 腎盂腎炎                                 | 0                            | 7 (1.3)                          | 0                                               | 0                             | 0                             | 7 (0.7)                              |
| 神経系障害                                | 41 (7.7)                     | 32 (6.0)                         | 27 (5.7)                                        | 20 (4.1)                      | 68 (6.8)                      | 52 (5.1)                             |
| 頭痛                                   | 31 (5.8)                     | 25 (4.7)                         | 12 (2.5)                                        | 9 (1.9)                       | 43 (4.3)                      | 34 (3.3)                             |

2.5 臨床に関する概括評価

付録 2.5.5-1 有害事象の発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現割合 1%以上)

(安全性解析集団) 海外第Ⅲ相試験 (10-04/05 試験、10-08/09 試験、10-04/05 試験+10-08/09 試験併合) (続き)

| System Organ Class<br>Preferred Term | 10-04/05(cUTI)               |                                  | 10-08/09(cIAI)                                  |                               | 10-04/05 +10-08/09            |                                         |
|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
|                                      | MK-7625A<br>(N=530)<br>n (%) | Levofloxacin<br>(N=532)<br>n (%) | MK-7625A +<br>Metronidazole<br>(N=472)<br>n (%) | Meropenem<br>(N=485)<br>n (%) | MK-7625A<br>(N=1002)<br>n (%) | All<br>Comparators<br>(N=1017)<br>n (%) |
| 浮動性めまい                               | 6 (1.1)                      | 1 (0.2)                          | 4 (0.8)                                         | 4 (0.8)                       | 10 (1.0)                      | 5 (0.5)                                 |
| 代謝および栄養障害                            | 12 (2.3)                     | 17 (3.2)                         | 39 (8.3)                                        | 33 (6.8)                      | 51 (5.1)                      | 50 (4.9)                                |
| 低カリウム血症 <sup>§</sup>                 | 4 (0.8)                      | 2 (0.4)                          | 16 (3.4)                                        | 10 (2.1)                      | 20 (2.0)                      | 12 (1.2)                                |
| 低アルブミン血症                             | 0                            | 2 (0.4)                          | 7 (1.5)                                         | 8 (1.6)                       | 7 (0.7)                       | 10 (1.0)                                |
| 低マグネシウム血症                            | 2 (0.4)                      | 0                                | 6 (1.3)                                         | 5 (1.0)                       | 8 (0.8)                       | 5 (0.5)                                 |
| 高血糖                                  | 1 (0.2)                      | 3 (0.6)                          | 6 (1.3)                                         | 3 (0.6)                       | 7 (0.7)                       | 6 (0.6)                                 |
| 低リン酸血症                               | 0                            | 0                                | 5 (1.1)                                         | 3 (0.6)                       | 5 (0.5)                       | 3 (0.3)                                 |
| 低カルシウム血症                             | 0                            | 0                                | 4 (0.8)                                         | 9 (1.9)                       | 4 (0.4)                       | 9 (0.9)                                 |
| 低血糖症                                 | 1 (0.2)                      | 3 (0.6)                          | 2 (0.4)                                         | 5 (1.0)                       | 3 (0.3)                       | 8 (0.8)                                 |
| 血管障害                                 | 22 (4.2)                     | 17 (3.2)                         | 24 (5.1)                                        | 23 (4.7)                      | 46 (4.6)                      | 40 (3.9)                                |
| 高血圧                                  | 16 (3.0)                     | 7 (1.3)                          | 9 (1.9)                                         | 10 (2.1)                      | 25 (2.5)                      | 17 (1.7)                                |
| 低血圧                                  | 2 (0.4)                      | 1 (0.2)                          | 7 (1.5)                                         | 4 (0.8)                       | 9 (0.9)                       | 5 (0.5)                                 |
| 静脈炎                                  | 2 (0.4)                      | 4 (0.8)                          | 2 (0.4)                                         | 5 (1.0)                       | 4 (0.4)                       | 9 (0.9)                                 |
| 精神障害                                 | 11 (2.1)                     | 18 (3.4)                         | 33 (7.0)                                        | 28 (5.8)                      | 44 (4.4)                      | 46 (4.5)                                |
| 不眠症                                  | 7 (1.3)                      | 14 (2.6)                         | 17 (3.6)                                        | 11 (2.3)                      | 24 (2.4)                      | 25 (2.5)                                |
| 不安                                   | 1 (0.2)                      | 4 (0.8)                          | 8 (1.7)                                         | 7 (1.4)                       | 9 (0.9)                       | 11 (1.1)                                |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                        | 6 (1.1)                      | 10 (1.9)                         | 32 (6.8)                                        | 34 (7.0)                      | 38 (3.8)                      | 44 (4.3)                                |
| 胸水                                   | 1 (0.2)                      | 0                                | 9 (1.9)                                         | 7 (1.4)                       | 10 (1.0)                      | 7 (0.7)                                 |
| 咳嗽                                   | 3 (0.6)                      | 5 (0.9)                          | 1 (0.2)                                         | 5 (1.0)                       | 4 (0.4)                       | 10 (1.0)                                |

付録 2.5.5-1 有害事象の発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現割合 1%以上)

(安全性解析集団) 海外第Ⅲ相試験 (10-04/05 試験、10-08/09 試験、10-04/05 試験+10-08/09 試験併合) (続き)

| System Organ Class<br>Preferred Term | 10-04/05(cUTI)               |                                  | 10-08/09(cIAI)                                  |                               | 10-04/05 +10-08/09            |                                         |
|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
|                                      | MK-7625A<br>(N=530)<br>n (%) | Levofloxacin<br>(N=532)<br>n (%) | MK-7625A +<br>Metronidazole<br>(N=472)<br>n (%) | Meropenem<br>(N=485)<br>n (%) | MK-7625A<br>(N=1002)<br>n (%) | All<br>Comparators<br>(N=1017)<br>n (%) |
| 呼吸困難                                 | 1 (0.2)                      | 2 (0.4)                          | 4 (0.8)                                         | 6 (1.2)                       | 5 (0.5)                       | 8 (0.8)                                 |
| 臨床検査                                 | 12 (2.3)                     | 13 (2.4)                         | 22 (4.7)                                        | 21 (4.3)                      | 34 (3.4)                      | 34 (3.3)                                |
| ALT 増加                               | 9 (1.7)                      | 5 (0.9)                          | 7 (1.5)                                         | 5 (1.0)                       | 16 (1.6)                      | 10 (1.0)                                |
| AST 増加                               | 9 (1.7)                      | 5 (0.9)                          | 5 (1.1)                                         | 3 (0.6)                       | 14 (1.4)                      | 8 (0.8)                                 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加                   | 0                            | 1 (0.2)                          | 3 (0.6)                                         | 5 (1.0)                       | 3 (0.3)                       | 6 (0.6)                                 |
| 血液およびリンパ系障害                          | 8 (1.5)                      | 10 (1.9)                         | 19 (4.0)                                        | 15 (3.1)                      | 27 (2.7)                      | 25 (2.5)                                |
| 血小板増加症                               | 2 (0.4)                      | 2 (0.4)                          | 9 (1.9)                                         | 5 (1.0)                       | 11 (1.1)                      | 7 (0.7)                                 |
| 傷害、中毒および処置合併症                        | 2 (0.4)                      | 2 (0.4)                          | 26 (5.5)                                        | 31 (6.4)                      | 28 (2.8)                      | 33 (3.2)                                |
| 貧血 <sup>II</sup>                     | 2 (0.4)                      | 5 (0.9)                          | 7 (1.5)                                         | 4 (0.8)                       | 9 (0.9)                       | 9 (0.9)                                 |
| 術後貧血                                 | 0                            | 0                                | 10 (2.1)                                        | 8 (1.6)                       | 10 (1.0)                      | 8 (0.8)                                 |
| 漿液腫                                  | 0                            | 0                                | 6 (1.3)                                         | 7 (1.4)                       | 6 (0.6)                       | 7 (0.7)                                 |
| 心臓障害                                 | 3 (0.6)                      | 5 (0.9)                          | 21 (4.4)                                        | 15 (3.1)                      | 24 (2.4)                      | 20 (2.0)                                |
| 心房細動                                 | 1 (0.2)                      | 0                                | 6 (1.3)                                         | 3 (0.6)                       | 7 (0.7)                       | 3 (0.3)                                 |
| 頻脈                                   | 0                            | 2 (0.4)                          | 7 (1.5)                                         | 9 (1.9)                       | 7 (0.7)                       | 11 (1.1)                                |
| 筋骨格系および結合組織障害                        | 9 (1.7)                      | 15 (2.8)                         | 6 (1.3)                                         | 12 (2.5)                      | 15 (1.5)                      | 27 (2.7)                                |

付録 2.5.5-1 有害事象の発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現割合 1%以上)

(安全性解析集団) 海外第Ⅲ相試験 (10-04/05 試験、10-08/09 試験、10-04/05 試験+10-08/09 試験併合) (続き)

| System Organ Class<br>Preferred Term                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 10-04/05(cUTI)               |                                  | 10-08/09(cIAI)                                  |                               | 10-04/05 +10-08/09            |                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | MK-7625A<br>(N=530)<br>n (%) | Levofloxacin<br>(N=532)<br>n (%) | MK-7625A +<br>Metronidazole<br>(N=472)<br>n (%) | Meropenem<br>(N=485)<br>n (%) | MK-7625A<br>(N=1002)<br>n (%) | All<br>Comparators<br>(N=1017)<br>n (%) |
| 関節痛                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 (0.2)                      | 6 (1.1)                          | 0                                               | 4 (0.8)                       | 1 (0.1)                       | 10 (1.0)                                |
| 皮膚および皮下組織障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 12 (2.3)                     | 7 (1.3)                          | 13 (2.8)                                        | 15 (3.1)                      | 25 (2.5)                      | 22 (2.2)                                |
| 発疹 <sup>¶</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5 (0.9)                      | 2 (0.4)                          | 8 (1.7)                                         | 7 (1.4)                       | 13 (1.3)                      | 9 (0.9)                                 |
| ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; cUTI = complicated urinary tract infection; cIAI =complicated intra-abdominal infection,<br>n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the safety population.<br><sup>†</sup> Pyrexia includes the following preferred terms : pyrexia, body temperature increased and hyperthermia.<br><sup>‡</sup> Infusion site reactions includes the following : infusion site erythema, infusion site oedema, infusion site induration, infusion site pain, infusion site phlebitis,<br>infusion site pruritus, infusion site thrombosis, infusion site infection, infusion site rash.<br><sup>§</sup> Hypokalemia includes the following preferred terms : hypokalemia and blood potassium decreased.<br><sup>  </sup> Anaemia includes the following preferred terms : anaemia, hemoglobin decreased and iron deficiency anaemia.<br><sup>¶</sup> Rash includes the following preferred terms : rash, rash generalised, rash maculo-papular, rash pruritic, rash macular and rash erythematousus.<br>MedDRA vers.14.1 |                              |                                  |                                                 |                               |                               |                                         |

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 7

## 付録 2.5.5-2 すべての重篤な有害事象の発現例数 (%) (発現割合 0%超) (ASaT 集団) 国内第

## Ⅲ相試験 (014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合)

## Subjects With Serious Adverse Events

## (Incidence &gt; 0% in One or More Treatment Groups)

## Treatment Period and Follow-Up Days

## (All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

|                                         | P014<br>(cUTI) |              | P013<br>(cIAI) |              | P014 + P013 |              |
|-----------------------------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-------------|--------------|
|                                         | n              | (%)          | n              | (%)          | n           | (%)          |
| Subjects in population                  | 114            |              | 100            |              | 214         |              |
| with one or more serious adverse events | 13             | (11.4)       | 10             | (10.0)       | 23          | (10.7)       |
| with no serious adverse events          | 101            | (88.6)       | 90             | (90.0)       | 191         | (89.3)       |
| 心臓障害                                    | <b>1</b>       | <b>(0.9)</b> | <b>0</b>       | <b>(0.0)</b> | <b>1</b>    | <b>(0.5)</b> |
| 心不全                                     | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 胃腸障害                                    | <b>3</b>       | <b>(2.6)</b> | <b>3</b>       | <b>(3.0)</b> | <b>6</b>    | <b>(2.8)</b> |
| 胃炎                                      | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 胃食道逆流性疾患                                | 0              | (0.0)        | 1              | (1.0)        | 1           | (0.5)        |
| イレウス                                    | 1              | (0.9)        | 2              | (2.0)        | 3           | (1.4)        |
| 直腸脱                                     | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 肝胆道系障害                                  | <b>1</b>       | <b>(0.9)</b> | <b>1</b>       | <b>(1.0)</b> | <b>2</b>    | <b>(0.9)</b> |
| 胆嚢炎                                     | 0              | (0.0)        | 1              | (1.0)        | 1           | (0.5)        |
| 胆石症                                     | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 感染症および寄生虫症                              | <b>6</b>       | <b>(5.3)</b> | <b>2</b>       | <b>(2.0)</b> | <b>8</b>    | <b>(3.7)</b> |
| 肺炎                                      | 0              | (0.0)        | 1              | (1.0)        | 1           | (0.5)        |
| 細菌性肺炎                                   | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 腎盂腎炎                                    | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 急性腎盂腎炎                                  | 3              | (2.6)        | 0              | (0.0)        | 3           | (1.4)        |
| 慢性腎盂腎炎                                  | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 敗血症                                     | 0              | (0.0)        | 1              | (1.0)        | 1           | (0.5)        |
| 傷害、中毒および処置合併症                           | <b>1</b>       | <b>(0.9)</b> | <b>0</b>       | <b>(0.0)</b> | <b>1</b>    | <b>(0.5)</b> |
| 膝蓋骨骨折                                   | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 代謝および栄養障害                               | <b>1</b>       | <b>(0.9)</b> | <b>0</b>       | <b>(0.0)</b> | <b>1</b>    | <b>(0.5)</b> |
| 高カリウム血症                                 | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| 筋骨格系および結合組織障害                           | <b>1</b>       | <b>(0.9)</b> | <b>0</b>       | <b>(0.0)</b> | <b>1</b>    | <b>(0.5)</b> |
| 筋力低下                                    | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |

## 2.5 臨床に関する概括評価

Subjects With Serious Adverse Events  
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)  
Treatment Period and Follow-Up Days  
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | P014<br>(cUTI) |              | P013<br>(cIAI) |              | P014 + P013 |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-------------|--------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n              | (%)          | n              | (%)          | n           | (%)          |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>1</b>       | <b>(0.9)</b> | <b>3</b>       | <b>(3.0)</b> | <b>4</b>    | <b>(1.9)</b> |
| 結腸腺癌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0              | (0.0)        | 1              | (1.0)        | 1           | (0.5)        |
| 乳癌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0              | (0.0)        | 1              | (1.0)        | 1           | (0.5)        |
| 結腸癌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1              | (0.9)        | 0              | (0.0)        | 1           | (0.5)        |
| びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0              | (0.0)        | 1              | (1.0)        | 1           | (0.5)        |
| 精神障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>0</b>       | <b>(0.0)</b> | <b>1</b>       | <b>(1.0)</b> | <b>1</b>    | <b>(0.5)</b> |
| 摂食障害                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0              | (0.0)        | 1              | (1.0)        | 1           | (0.5)        |
| Every subject is counted a single time for each applicable row and column.<br>A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.<br>MedDRA version 20.0<br>cUTI = complicated Urinary Tract Infection<br>cIAI = complicated Intra-Abdominal Infection<br>Treatment in P014 is MK-7625A, and Treatment in P013 is MK-7625A + Metronidazole |                |              |                |              |             |              |

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.5 臨床に関する概括評価

付録 2.5.5-3 重篤な有害事象の発現例数 (%) (併合データで2例以上に発現) (安全性解析集団) 海外第Ⅲ相試験

(10-04/05 試験、10-08/09 試験、10-04/05 試験+10-08/09 試験併合)

| Preferred Term                               | 10-04/05 (cUTI)              |                                  | 10-08/09 (cIAI)                                 |                               | 10-04/05 + 10-08/09           |                                      |
|----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
|                                              | MK-7625A<br>(N=530)<br>n (%) | Levofloxacin<br>(N=532)<br>n (%) | MK-7625A +<br>Metronidazole<br>(N=472)<br>n (%) | Meropenem<br>(N=485)<br>n (%) | MK-7625A<br>(N=1002)<br>n (%) | All Comparators<br>(N=1017)<br>n (%) |
| Any Serious Treatment-emergent Adverse Event | 13 (2.5)                     | 18 (3.4)                         | 38 ( 8.1)                                       | 35 (7.2)                      | 51 (5.1)                      | 53 (5.2)                             |
| 尿路感染                                         | 3 (0.6)                      | 2 (0.4)                          | 1 (0.2)                                         | 0                             | 4 (0.4)                       | 2 (0.2)                              |
| 腹部膿瘍                                         | 1 (0.2)                      | 0                                | 2 (0.4)                                         | 2 (0.4)                       | 3 (0.3)                       | 2 (0.2)                              |
| 多臓器不全                                        | 0                            | 0                                | 3 (0.6)                                         | 0                             | 3 (0.3)                       | 0                                    |
| 敗血症性ショック                                     | 0                            | 0                                | 3 (0.6)                                         | 2 (0.4)                       | 3 (0.3)                       | 2 (0.2)                              |
| 膀胱癌                                          | 2 (0.4)                      | 0                                | 0                                               | 0                             | 2 (0.2)                       | 0                                    |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎                           | 1 (0.2)                      | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 2 (0.2)                       | 1 (0.1)                              |
| 虚血性脳卒中                                       | 0                            | 0                                | 2 (0.4)                                         | 0                             | 2 (0.2)                       | 0                                    |
| 肺炎                                           | 2 (0.4)                      | 0                                | 0                                               | 2 (0.4)                       | 2 (0.2)                       | 2 (0.2)                              |
| 突然死                                          | 0                            | 0                                | 2 (0.4)                                         | 0                             | 2 (0.2)                       | 0                                    |
| 創部内臓脱出                                       | 0                            | 0                                | 2 (0.4)                                         | 0                             | 2 (0.2)                       | 0                                    |
| 急性呼吸窮迫症候群                                    | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| 吻合部漏出                                        | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| 心不全                                          | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| イレウス                                         | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| 肝膿瘍                                          | 0                            | 0                                | 0                                               | 3 (0.6)                       | 0                             | 3 (0.3)                              |
| 心筋梗塞                                         | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| 悪心                                           | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| 骨盤膿瘍                                         | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 2 (0.4)                       | 1 (0.1)                       | 2 (0.2)                              |

2.5 臨床に関する概括評価

付録 2.5.5-3 重篤な有害事象の発現例数（％）（併合データで2例以上に発現）（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験

（10-04/05 試験、10-08/09 試験、10-04/05 試験+10-08/09 試験併合）（続き）

| Preferred Term                                                                                                                                                                          | 10-04/05 (cUTI)              |                                  | 10-08/09 (cIAI)                                 |                               | 10-04/05 + 10-08/09           |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                         | MK-7625A<br>(N=530)<br>n (%) | Levofloxacin<br>(N=532)<br>n (%) | MK-7625A +<br>Metronidazole<br>(N=472)<br>n (%) | Meropenem<br>(N=485)<br>n (%) | MK-7625A<br>(N=1002)<br>n (%) | All Comparators<br>(N=1017)<br>n (%) |
| 偽膜性大腸炎                                                                                                                                                                                  | 1 (0.2)                      | 0                                | 0                                               | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| 呼吸窮迫                                                                                                                                                                                    | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| 呼吸不全                                                                                                                                                                                    | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 2 (0.4)                       | 1 (0.1)                       | 2 (0.2)                              |
| 小腸閉塞                                                                                                                                                                                    | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 2 (0.4)                       | 1 (0.1)                       | 2 (0.2)                              |
| 創し開                                                                                                                                                                                     | 0                            | 0                                | 1 (0.2)                                         | 1 (0.2)                       | 1 (0.1)                       | 1 (0.1)                              |
| 胆管結石                                                                                                                                                                                    | 0                            | 0                                | 0                                               | 2 (0.4)                       | 0                             | 2 (0.2)                              |
| 腎盂腎炎                                                                                                                                                                                    | 0                            | 6 (1.1)                          | 0                                               | 0                             | 0                             | 6 (0.6)                              |
| 敗血症                                                                                                                                                                                     | 0                            | 1 (0.2)                          | 0                                               | 1 (0.2)                       | 0                             | 2 (0.2)                              |
| 一過性脳虚血発作                                                                                                                                                                                | 0                            | 1 (0.2)                          | 0                                               | 1 (0.2)                       | 0                             | 2 (0.2)                              |
| cUTI =complicated urinary tract infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection; n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the safety population |                              |                                  |                                                 |                               |                               |                                      |
| MedDRA vers.14.1                                                                                                                                                                        |                              |                                  |                                                 |                               |                               |                                      |

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 16

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は病態

cUTI は、カテーテルの留置、尿閉、尿路での器具使用又はその他の尿路の機能的・解剖学的異常といった、感染を持続又は再発させる要因を伴う尿路感染による多様な臨床症候群である[2.5.1.2.2.1 項]。cIAI は重篤な感染症であり、虫垂膿瘍からびまん性便性腹膜炎を伴う腸管穿孔等の重度な疾患まで様々な感染症が含まれ、宿主の防御能によっては感染を腹腔局所で封じ込めることができず、感染が感染源の臓器を超えて進展し、腹部膿瘍とも呼ばれる限局性腹膜炎又はびまん性腹膜炎を引き起こす[2.5.1.2.3.1 項]。さらに、尿路及び腹腔内感染は、血流感染を引き起こすことも想定しなければならない。宿主の状態が悪化し敗血症に至った場合、最悪死に至る場合もある[2.5.1.2.4.1 項]。

#### 2.5.6.1.2 現行の抗菌薬治療

cUTI 及び cIAI の治療薬として様々な抗菌薬が承認されているものの、フルオロキノロン耐性菌及び ESBL 産生グラム陰性菌又は薬剤耐性緑膿菌は依然として抗菌薬の効力を妨げる最大の脅威である[2.5.1.2.2.2 項]、[2.5.1.2.3.2 項]及び[2.5.1.2.4.2 項]。また、cUTI 及び cIAI が悪化し敗血症に至った場合、予後が悪く最悪死に至る可能性がある。このため、敗血症の原疾患に対する抗菌薬投与が根本治療であり、できる限り早期に抗菌薬投与を開始することが重要である。これらの耐性菌に対して有効な治療薬は限られていることから、新たな抗菌薬の開発が望まれており、現在の抗菌薬治療以外の新たな治療の選択肢が必要とされている。

### 2.5.6.2 ベネフィット

本剤の期待される臨床上のベネフィットを以下に示す。

#### 1) cUTI に対する有効性

cUTI の日本人患者を対象に MK-7625A (1.5 g) を8時間ごとに静脈内投与した際の有効性及び安全性を検討する国内第Ⅲ相試験 (014試験) を実施した結果、ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果 (主要評価項目) の有効率は80.7%であった。これは、cUTI の非日本人患者を対象に MK-7625A (1.5 g) の静脈内投与による有効性及び安全性をレボフロキサシン (750 mg) と比較・検討した海外第Ⅲ相試験 (10-04/05試験) の結果と同様に高い有効率であった [ME 集団の TOC 時点の MK-7625A 群 (84.7%) の細菌学的効果 (主要評価項目) は、レボフロキサシン群 (75.4%) に対して非劣性であることが検証された]。また、診断名別 (単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎) においても、十分な有効率が得られた。全体を通して、cUTI の日本人患者に対して、海外と同様に本剤が有効であることが示された。

#### 2) cIAI に対する有効性

## 2.5 臨床に関する概括評価

cIAI の日本人患者を対象に MK-7625A (1.5 g) + メトロニダゾール (500 mg) を8時間おきに静脈内投与した際の有効性及び安全性を検討する試験 (013試験) を実施した結果、CE 集団の TOC 時点の臨床効果 (主要評価項目) の有効率は92.0%であった。これは、cIAI の非日本人患者を対象に MK-7625A (1.5 g) + メトロニダゾール (500 mg) の静脈内投与による有効性及び安全性をメロペネム (1.0 g) と比較・検討した海外第Ⅲ相試験 (10-08/09試験) の結果と同様に、高い有効率であった [CE 集団の TOC 時点の臨床効果 (主要評価項目) は、MK-7625A 群 (94.1%) はメロペネム群 (94.0%) に対して非劣性であることが検証された]。また、診断名別 (胆嚢炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍及び肝膿瘍) においても、高い有効率が得られた。全体を通して、cIAI の日本人患者に対して、海外と同様に本剤が有効であることが示された。

### 3) 敗血症に対する有効性

2つの国内第Ⅲ相試験 (014試験及び013試験) において、それぞれの試験の対象疾患に加えて敗血症を併発した患者を対象に、敗血症に対する本剤の抗菌薬としての有効性及び安全性を評価した。その結果、敗血症の基準に合致した14例の TOC 時点の臨床効果は57.1% (8/14例) 及び TOC 時点の細菌学的効果は100% (13/13例) と、細菌学的効果に比べ臨床効果が低かったものの、全般的な臨床症状の改善がみられたことから、本剤は敗血症に対しても効果が期待され、抗菌薬治療の新たな選択肢に繋がることを示された。

### 4) 本剤の忍容性及び安全性は良好であった。

- 国内第Ⅲ相試験 [013試験 + 014試験 (計215例)] 及び海外第Ⅲ相試験 [10-04/05試験 + 10-08/09試験 (計2,019例)] の、cUTI 及び cIAI 患者に対して MK-7625A は概して良好な忍容性を示した。全般的に、cUTI 及び cIAI の日本人患者における有害事象の発現割合は非日本人よりも高かったものの、発現した有害事象の分類は類似しており、特定な事象又は傾向は認められなかった。日本人患者に対する本剤の安全性プロファイルと、非日本人患者の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。
- 国内外のそれぞれの併合データで認められたほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。胃腸障害又は臨床検査値の有害事象が主な事象であり、これらは基礎疾患又は合併症に起因した事象と考えられた。海外試験の併合データで認められた MK-7625A 投与例の有害事象は、対照薬群と同様の事象であり、発現割合も同程度であった。また、重篤な有害事象の発現割合も総じて低く、国内外で特定の事象の発現又は傾向は認められなかった。国内第Ⅲ相試験では、ALT 増加及び AST 増加の副作用の発現割合が最も高かったものの、治験薬投与開始後早期に上昇した後、治験薬を中止することなく速やかに低下した。ALT 及び AST の増加は、投与期間中にベースライン値付近まで回復していたことから、一過性の上昇であると考えられた。
- 国内第Ⅲ相試験において、cIAI 患者を対象とした013試験でびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫により被験者1例が死亡した。本被験者は、治験薬投与終了後28日目に死亡したが、

## 2.5 臨床に関する概括評価

治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。014試験では死亡は認められなかった。海外第Ⅲ相試験では、cUTI 患者を対象とした10-04/05試験で本剤群の1例が膀胱癌により死亡した。膀胱癌と本剤との因果関係は否定された。一方、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験での死亡は、19例（MK-7625A + メトロニダゾール群11例、メロペネム群8例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。ほとんどの患者は治験薬終了後に死亡した。これは、合併症又は治験中に発現した合併症の発現が死亡に繋がった可能性が考えられた。

## 2.5.6.3 リスク

本剤の懸念される臨床上的リスクを以下に示す。

## 1) アナフィラキシーショック

国内外すべての臨床試験において、MK-7625A を投与した際にアナフィラキシー又はその他の重度の過敏症反応を示唆する有害事象は認められなかった。しかしながら、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験のメロペネム群の1例に、アナフィラキシー反応を示唆する有害事象として循環虚脱が発現した。当該被験者は循環虚脱により死亡したが、当該事象と治験薬との因果関係は否定されている。[2.7.4.2.1.6.1 項]。

セフェム系抗菌薬又は他の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬では重篤な過敏症反応（ショック・アナフィラキシー等）が一般的に報告されている。また、市販後の調査期間中にこれらの過敏症の事象が認められていることから、本剤の成分が重篤な過敏症反応を誘発する可能性は否定できない。また、重篤な過敏症反応等が発現した場合、速やかに処置されなければ、重大な転帰をたどる可能性がある。

以上を踏まえ、本剤の添付文書の「禁忌」及び「使用上の注意」にアナフィラキシー反応に関する注意喚起を記載することとした。

## 2) 腎機能障害患者

セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの代謝物である M1は主に腎臓を介して排泄されることから、腎機能障害患者の用量を検討するため、軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに血液透析を必要とする末期腎不全の被験者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態を評価する3つの試験（101-02試験、201-02試験及び11-01試験）を実施した[2.7.2.2.4 項]。その結果、これらの第Ⅰ相試験で得られた薬物動態のデータに基づき、腎機能障害の程度（CL<sub>CR</sub> に基づく）別に本剤の推奨用量を設定した。この結果を踏まえ、2つの海外第Ⅲ相試験で腎機能障害の程度別に本剤の用量を設定し投与した結果、高い有効性が得られた。腎機能の重症度が上がるに従い有害事象の発現割合も高くなる傾向がみられたものの、その多くは治験薬との因果関係が否定された。全般的に良好な安全性プロファイルが得られたことから、欧米では既に承認されている。また、2つの国内第Ⅲ相試験でも同様に腎機能障害の程度別に CL<sub>CR</sub> に基づき本剤の用量を設定した結果、日本人の有効性は非日本人と同程度であった。日本人被験者の腎機能の重症度による有害事象及び副作用

## 2.5 臨床に関する概括評価

の発現割合に大きな差はなかったものの、重篤な有害事象の発現割合は、腎機能障害被験者（ベースライン時の  $CL_{CR}$  が 50 mL/min 以下）で高かった。

以上、腎機能障害の程度別に  $CL_{CR}$  に基づき本剤の用量を調整した際、 $CL_{CR}$  が 50 mL/min 超の腎機能障害患者における MK-7625A の安全性に問題はなかったものの、腎機能障害患者（ $CL_{CR}$  が 50 mL/min 以下）に本剤を投与する場合、投与期間中は腎機能の変化を注意深くモニタリングすることが必要であると考え、本剤の添付文書の「使用上の注意」に腎機能障害に関する注意喚起を記載することとした。

### 3) 相互作用

非日本人健康被験者を対象に薬物相互作用試験（12-10試験）を実施し、本剤が CYP1A2（カフェイン）及び CYP3A4（ミダゾラム）の代謝を受けるプローブ基質薬並びに OAT1/OAT3（フロセミド）が輸送するプローブ基質薬の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを評価した。その結果、基質となるカフェイン、ミダゾラム又はフロセミドの曝露量に臨床的に意味のある増加は認められなかったことから、本剤の反復投与により臨床的に問題となる CYP1A2、CYP3A4 又は OAT1/OAT3 の阻害が起こる可能性は低いと考えられた[2.7.2.2.3.3 項]。また、本試験では、本剤は概して安全で忍容性は良好であった。プロベネシドとの併用に関しては、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられるものの、タゾバクタムの消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) が 71% 延長することが報告されている[2.7.2.3.3.2 項]。

以上の結果を踏まえ、プロベネシドの併用が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられるものの、本剤でも同様に注意喚起を行うべきと考え、添付文書の「相互作用 [併用注意]」の項に記載することとした。

### 4) 偽膜性大腸炎

偽膜性大腸炎を示唆する有害事象として、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偽膜性大腸炎及びクロストリジウム感染について検討した。国内第Ⅲ相試験では、014試験で中等度のクロストリジウム・ディフィシレ感染症の悪化が1例に認められたものの、治験薬との因果関係なしと判定された。一方、013試験では中等度のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が1例に認められ、治験薬との因果関係ありと判定された。海外第Ⅲ相試験でも、偽膜性大腸炎を示唆する有害事象が報告されたが、これらの事象の発現割合は低く対照薬と同程度であった[2.7.4.2.1.6.2 項]。

以上、国内外の第Ⅲ相試験において、偽膜性大腸炎を示唆する事象がわずかに認められたものの、他の抗菌薬でも同様に認められている事象[資料5.4: 121]であることから、他の抗菌薬の添付文書と同様に「使用上の注意」に記載することで、注意喚起することとした。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

全般的な有効性及び安全性の検討の結果、cUTI 及び cIAI の成人患者に対する MK-7625A の投

与により良好なベネフィットが得られた。ESBL 産生 *Enterobacteriaceae* 及びレボフロキサシン耐性菌を含む *Enterobacteriaceae*、*P. aeruginosa* 及び *Bacteroides* 属等の cUTI 及び cIAI の主要原因菌に対する MK-7625A の効果を認めたことを踏まえ、MK-7625A は cUTI 及び cIAI に対する有効性を十分に発揮出来る薬剤であると考ええる。感染症治療においては、患者背景（既往歴、合併症、併用薬等）を把握した上で抗菌薬を選択することが重要である。本剤の安全性プロファイルを踏まえ、本剤のリスクについては、患者の病態を注意深く管理することで、リスクを軽減することが可能であると考えた。また、本剤の医薬品リスク管理計画書（RMP）にリスクを記載し、医薬品安全性監視活動を行うとともに、添付文書の「禁忌」又は「使用上の注意」に記載し注意喚起することで、リスク管理は可能と考えた。

cUTI 患者への7日間及び cIAI 患者（メトロニダゾール500 mg の8時間間隔の点滴静注との併用投与）への4～14日間の、MK-7625A 1.5 g の8時間間隔の1時間の点滴静注は、国内外で実施された臨床試験で頑健かつ一貫した有効性及び良好な安全性プロファイルを示したことから、当該用法・用量にて製造販売承認申請することとした。なお、腎機能障害者では、タゾバクタム及びセフトロザンの曝露量は腎機能障害の程度に応じ増加傾向を示し、また  $t_{1/2}$  が延長したことから、 $CL_{CR}$  の値に基づき減量することで適切な用量を選択できると考えた。

国内臨床試験において、本剤の敗血症患者に対する細菌学的効果は高く、全般的な臨床症状の改善が認められた。敗血症は、急速に症状が進行するため、全身症状が現れ重篤化してからの治療開始では遅く、適切な抗菌薬治療を早期に開始することが重要であり、本剤が有用な治療選択肢になると考えられた。なお、人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした、本剤の静脈内投与による安全性及び有効性についてメロペネムと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相国際共同試験（008試験）で、高用量（3g）での敗血症評価対象集団における有効性及び安全性を評価している。

以上のベネフィット・リスク評価の結果から、「膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び肝膿瘍」を適応症とすることにより、本剤は cUTI 及び cIAI に対する抗菌薬として治療の選択肢を広げると共に臨床的な有用性が期待されることから、重要かつ未だ満たされない医療ニーズに対応できるものと考えられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.6.5 補遺

特記すべき補遺はない。

## 2.5.7 参考文献

| 添付資料番号      | タイトル                                                                                                                                                                                                                                              | 著者                                                                   | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 1]  | 新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」.                                                                                                                                                                                                   | 日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会.                    | 日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会 [Internet]. 「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <a href="http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/souyakusokusin.html">http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/souyakusokusin.html</a> |
| [資料5.4: 2]  | 抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言「抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship : AS) プログラム推進のために」.                                                                                                                                                                        | 日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本薬学会、日本医療薬学会、日本 TDM 学会、日本医真菌学会. | 日本化学療法学会雑誌. 2016; 64: 379-85.                                                                                                                                                                                                                                         |
| [資料5.4: 10] | Trending Eight Years of In Vitro Activity of Ertapenem and Comparators against <i>Escherichia coli</i> from Intra-abdominal Infections in North America—SMART 2002-2009.                                                                          | Hawser SP, Badal RE, Bouchillon SK, et al.                           | J Chemother. 2011; 23(5): 266-72.                                                                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 11] | MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates.                                                                                                                                            | Turner PJ.                                                           | Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 63: 217-22.                                                                                                                                                                                                                      |
| [資料5.4: 12] | JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014.                                                                                                                                                                                                                           | 日本感染症学会・日本化学療法学会.                                                    | ライフサイエンス出版株式会社 2014.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| [資料5.4: 16] | In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study.                                                        | Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al.                           | Int J Antimicrob Agents. 2009; 34: 585-8.                                                                                                                                                                                                                             |
| [資料5.4: 17] | Epidemiologic Trends, Occurrence of Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase Production, and Performance of Ertapenem and Comparators in Patients with Intra-Abdominal Infections: Analysis of Global Trend Data from 2002-2007 from the SMART Study. | Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al.                           | Surg. Infect. 2010; 11: 371-8.                                                                                                                                                                                                                                        |
| [資料5.4: 19] | Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study.                                                                                                                              | Levy MM, Artigas A, Sohills GS, et al.                               | Lancet Infect Dis. 2012; 12: 919-24.                                                                                                                                                                                                                                  |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 添付資料番号      | タイトル                                                                                                                                                                                                                                                                      | 著者                                                                                                                        | 掲載誌                                                                                                                          |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 20] | JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 ―尿路感染症・男性性器感染症―                                                                                                                                                                                                                                    | 一般社団法人日本感染症学会、公益社団法人日本化学療法学会、JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会、尿路感染症・男性性器感染症ワーキンググループ。                                        | 日本化学療法学会雑誌. 2016; 64: 1-30.                                                                                                  |
| [資料5.4: 24] | Complicated UTI's Due to Urological Disorder.                                                                                                                                                                                                                             | Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al.                                                                           | Guidelines on urological infections. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU). 2012. Chapter 4: 28-32. |
| [資料5.4: 25] | Guidance for Industry-Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment DRAFT GUIDANCE.                                                                                                                                                                | U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). | February 2012. Clinical/Antimicrobial. Revision 1.                                                                           |
| [資料5.4: 27] | Surveillance Report: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012.                                                                                                                                                                                                | ECDC.                                                                                                                     | Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2012.                                |
| [資料5.4: 29] | Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009-2010. | Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE, et al.                                                                                   | Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 74: 62-7.                                                                                  |
| [資料5.4: 31] | Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.                                                                                    | Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.                                                                               | Clin Infect Dis. 2010; 50: 133-64.                                                                                           |
| [資料5.4: 32] | Ertapenem versus Piperacillin-Tazobactam for Treatment of Mixed Anaerobic Complicated Intra-Abdominal, Complicated Skin and Skin Structure, and Acute Pelvic Infections.                                                                                                  | Tellado J, Woods GL, Gesser R, et al.                                                                                     | Surg Infect. 2002; 3: 303-14.                                                                                                |
| [資料5.4: 33] | Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study.                                                                                                                                                                          | Ogura H, Gando S, Saito D, et al.                                                                                         | J Infect Chemother. 2014; 20: 157-62.                                                                                        |

2.5 臨床に関する概括評価

| 添付資料番号      | タイトル                                                                                                                                                                                             | 著者                                          | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 35] | Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter- Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. | Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al.  | Clin Infect Dis. 2010; 50: 625-63.                                                                                                                                                                                                 |
| [資料5.4: 40] | 抗菌薬臨床評価のガイドライン.                                                                                                                                                                                  | 砂川慶介、山口恵三、柴孝也、他.                            | 日本化学療法学会雑誌. 1998; 46: 410-37.                                                                                                                                                                                                      |
| [資料5.4: 47] | Pharmacokinetics of Beta-Lactam Antibiotics in Patients with Intra-Abdominal Disease: A Structured Review.                                                                                       | Adnan S, Peterson DL, Lipman J, et al.      | Surg Infect. 2012; 13: 9-17.                                                                                                                                                                                                       |
| [資料5.4: 63] | Pharmacodynamics of Ceftolozane Combined with Tazobactam against Enterobacteriaceae in a Neutropenic Mouse Thigh Model.                                                                          | Melchers MJ, Mavridou E, van Mil AC, et al. | Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(12): 7272-7279.                                                                                                                                                                              |
| [資料5.4: 64] | Impact of Extended-Spectrum $\beta$ - Lactamase-Producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella</i> Species on Clinical Outcomes and Hospital Costs: A Matched Cohort Study.                 | Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, et al.         | Infect Control Hosp Epidemiol. 2006; 27: 1226-32.                                                                                                                                                                                  |
| [資料5.4: 65] | Impact of Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing Organisms on Clinical and Economic Outcomes in Patients With Urinary Tract Infection.                                                   | MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP.          | Journal of Hospital Medicine. 2014; 9(4): 232-8.                                                                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 66] | Epidemiology, treatment and prevention of healthcare-associated urinary tract infections.                                                                                                        | Wagenlehner FME, Cek M, Naber KG, et al.    | World J Urol. 2012; 30: 59-67.                                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 67] | 厚生労働省による平成26年（2014）患者調査の概況一表1 年齢階級別にみた施設の種類の推計患者数.                                                                                                                                               | 厚生労働省.                                      | 厚生労働省[Internet]. 平成26年（2014）患者調査の概況[cited 2017 Nov 8]. Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20-kekka_gaiyou.html">http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20-kekka_gaiyou.html</a>                           |
| [資料5.4: 68] | 厚生労働省による平成26年（2014）人口動態統計（確定数）の概況一第7表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）.                                                                                                                               | 厚生労働省.                                      | 厚生労働省[Internet]. 平成26年（2014）人口動態統計（確定数）の概況[cited 2017 Aug 26]. Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html">http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html</a> |

2.5 臨床に関する概括評価

| 添付資料番号      | タイトル                                                                                                                                                                                                    | 著者                                             | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 69] | 厚生労働省による平成28年（2016）人口動態統計（確定数）の概況－第7表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）．                                                                                                                                      | 厚生労働省．                                         | 厚生労働省[Internet]. 平成28年（2016）人口動態統計（確定数）の概況[cited 2017 Nov 8]. Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/index.html">http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/index.html</a>                                                                                                                                                                                               |
| [資料5.4: 70] | 「検査部門公開情報2009年, 2013年, 2015年の年報」（厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業）．                                                                                                                                                 | JANIS.                                         | JANIS [Internet]. 検査部門 JANIS（一般向け）期報・年報[cited 2017 Nov 9]. Available from: <a href="https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html">https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html</a>                                                                                                                                                                                                                                                  |
| [資料5.4: 71] | The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy.                                                                 | Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, et al.      | J Infect Chemother. 2011; 17: 126-8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| [資料5.4: 72] | Prevalence of Hospital-Acquired Urinary Tract Infections in Urology Departments.                                                                                                                        | Bjerkklund Johansen TE, Çek M, Naber K, et al. | Eur Urol. 2007; 51: 1100-12.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| [資料5.4: 73] | Treatment of Bacterial Urinary Tract Infections: Presence and Future.                                                                                                                                   | Wagenlehner FME, Naber KG.                     | Eur urol. 2006; 49: 235-44.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 74] | Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from United States and European hospitals (2009-2011).  | Sader HS, Flamm RK, Jones RN.                  | Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from United States and European hospitals (2009-2011). J Chemother [Internet]. 2014 Jun [cited 2016 Dec 8]; 26(3): [7p.]. Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091000">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091000</a> |
| [資料5.4: 75] | Intravenous Doripenem at 500 Milligrams versus Levofloxacin at 250 Milligrams, with an Option To Switch to Oral Therapy, for Treatment of Complicated Lower Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. | Naber KG, Llorens L, Kaniga K, et al.          | Antimicrobial Agents Chemother. 2009; 53: 3782-92.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| [資料5.4: 76] | Fluoroquinolone Resistance Among Gram-Negative Urinary Tract Pathogens: Global Smart Program Results, 2009-2010.                                                                                        | Bouchillon S, Hoban DJ, Badal R, et al.        | The Open Microbiol J. 2012; 6: 74-8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

2.5 臨床に関する概括評価

| 添付資料番号      | タイトル                                                                                                                                                                                                                                                     | 著者                                                                          | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 77] | 抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて.                                                                                                                                                                                                                                | 厚生労働省.                                                                      | 厚生労働省[Internet]. 抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて [cited 2017 Dec 5]. Available from: <a href="http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T171024I0010.pdf">http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T171024I0010.pdf</a>                                                                                                         |
| [資料5.4: 78] | Guidelines on Urological Infections.                                                                                                                                                                                                                     | Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE.                               | European Association of Urology. 2015.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| [資料5.4: 79] | Guidelines on Urological Infections.                                                                                                                                                                                                                     | Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al.                             | Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on Urological Infections [Internet]. European Association of Urology; 2013 [cited 2016 Dec 8]. Available from: <a href="https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf">https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf</a> |
| [資料5.4: 80] | Complicated urinary tract infection in adults.                                                                                                                                                                                                           | Nicolle LE.                                                                 | Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005; 16: 349-60.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 81] | International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. | Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.                                        | CID. 2011; 52: e103-20.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| [資料5.4: 82] | JAID/JSC 感染症治療ガイド 2015 一腸管感染症一                                                                                                                                                                                                                           | 一般社団法人日本感染症学会, 公益社団法人日本化学療法学会、JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会、腸管感染症ワーキンググループ. | 感染症学雑誌. 2016; 90 : 31-65.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [資料5.4: 83] | Mortality for intra-abdominal infection is associated with intrinsic risk factors rather than the source of infection.                                                                                                                                   | Inui T, Haridas M, Claridge JA, et al.                                      | Surgery. 2009; 146: 654-62.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| [資料5.4: 84] | Prognosis in Intra-abdominal Infections: Multivariate Analysis on 604 Patients.                                                                                                                                                                          | Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, et al.                                  | Arch Surg. 1996; 131: 641-5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [資料5.4: 85] | Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy.                                                                                                                         | Goldstein EJ, Snyderman DR.                                                 | J Antimicrob Chemother. 2004; 53 Suppl S2: ii29-36.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 添付資料番号      | タイトル                                                                                                                                                                  | 著者                                               | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 86] | Antimicrobial Therapy of Intra-Abdominal Sepsis.                                                                                                                      | Sawyer MD, Dunn DL.                              | Infect Dis Clin North Am. 1992; 6: 545-70.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| [資料5.4: 87] | Ertapenem Versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections Results of a Double-Blind, Randomized Comparative Phase III Trial. | Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, et al.      | Ann Surg. 2003; 237: 235-45.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| [資料5.4: 88] | Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study.                                                                           | Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al.         | Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. World J Emerg Surg [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Dec 8]; 7(36): [9p.]. Available from: <a href="http://www.wjes.org/content/7/1/36">http://www.wjes.org/content/7/1/36</a>                         |
| [資料5.4: 89] | National Hospital Discharge Survey: 2006 Annual Summary.                                                                                                              | Buie VC, Owings MF, DeFrances CJ, et al.         | Vital Health Stat. 2010;13: 1-79.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| [資料5.4: 90] | Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. A Multicenter Prospective Study in Intensive Care Units.                            | Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al.        | JAMA. 1995;274: 968-74.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| [資料5.4: 91] | Risk of Infection Following Laparotomy for Penetrating Abdominal Injury.                                                                                              | Dellinger EP, Oreskovich MR, Wertz MJ, et al.    | Arch Surg. 1984; 119: 20-7.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| [資料5.4: 92] | Intra-abdominal Abscess After Blunt Abdominal Trauma.                                                                                                                 | Goins WA, Rodriguez A, Joshi M, et al.           | Ann Surg. 1990; 212(1): 60-5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| [資料5.4: 93] | Intra-abdominal Infection in Patients With Abdominal Trauma.                                                                                                          | Morales CH, Villegas MI, Villavicencio R, et al. | Morales CH, Villegas MI, Villavicencio R, et al. Intra-abdominal Infection in Patients With Abdominal Trauma. Arch Surg [Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Dec 8]; 139: [8p.]. Available from: <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/397658">https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/397658</a> |
| [資料5.4: 94] | Longitudinal Outcomes of Intra-abdominal Infection Complicated by Critical Illness.                                                                                   | Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR.                | Surg Infect. 2004; 365-73.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| [資料5.4: 95] | Infectiological diagnostic problems in tertiary peritonitis.                                                                                                          | Weiss G, Meyer F, Lippert H.                     | Langenbecks Arch Surg. 2006; 391: 473-82.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| [資料5.4: 96] | Intensive care unit management of intra-abdominal infection.                                                                                                          | Marshall JC, Innes M.                            | Crit Care Med. 2003; 31: 2228-37.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

2.5 臨床に関する概括評価

| 添付資料番号       | タイトル                                                                                                                                                                                                | 著者                                                                      | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 97]  | Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.              | Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.                             | Clinical Infectious Diseases. 2010; 50: 133-64.                                                                                                                                                                                                                              |
| [資料5.4: 98]  | Complicated Intra-Abdominal Infection In Adults 日本語版 成人における複雑性腹腔内感染症 (2010 Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America).                            | Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.<br>日本語版監修 慶應義塾大学 名誉教授 相川 直樹 | International Guidelines Center. 2011.                                                                                                                                                                                                                                       |
| [資料5.4: 99]  | 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections.                                                                                                                                  | Sartelli M, Viale P, Catena F.                                          | Sartelli M, Viale P, Catena F. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Dec 8]; 8(3): [29p.]. Available from <a href="http://www.wjes.org/content/8/1/3">http://www.wjes.org/content/8/1/3</a> |
| [資料5.4: 100] | Special Issue: TG13: Updated Tokyo Guidelines for acute cholangitis and acute cholecystitis.                                                                                                        | Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Springer.     | J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013; 20: 1-109.                                                                                                                                                                                                                               |
| [資料5.4: 101] | American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. | Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.                                      | Chest. 101; 1992: 1644-55.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 102] | 日本版敗血症診療ガイドライン2016.                                                                                                                                                                                 | 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会.                                             | 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会 [Internet]. 日本版敗血症診療ガイドライン2016 [cited 2017 Oct 30]. Available from: <a href="http://www.jaam.jp/html/info/2016/pdf/J-SSCG2016_ver2.pdf">http://www.jaam.jp/html/info/2016/pdf/J-SSCG2016_ver2.pdf</a>                                             |
| [資料5.4: 103] | 厚生労働省による平成27年(2015)人口動態統計(確定数)の概況－第7表 死因簡単分類にみた性別死亡数・死亡率(人口10万対)。                                                                                                                                   | 厚生労働省.                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 添付資料番号       | タイトル                                                                                                                                 | 著者                                               | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 104] | 厚生労働省による平成17年（2005）人口動態統計（確定数）の概況－第7表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）．                                                                   | 厚生労働省．                                           | 厚生労働省[Internet]. 平成17年 人口動態統計（確定数）の概況[cited 2017 Nov 9]. Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei05/index.html">http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei05/index.html</a>                               |
| [資料5.4: 105] | Assessing available information on the burden of sepsis: Global estimates of incidence, prevalence and mortality.                    | Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB.                  | J Glob Health. 2012 Jun; 2(1): 010404.                                                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 106] | Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013.                                                                            | Centers for Disease Control.                     | Centers for Disease Control[Internet]. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013[cited 2016 Dec 8]. Available from: <a href="http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013">http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013</a> |
| [資料5.4: 107] | Infections with Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae- Changing Epidemiology and Drug Treatment Choices. | Pitout JDD.                                      | Drugs. 2010; 70: 313-33.                                                                                                                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 108] | The Role of $\beta$ -Lactam Antimicrobials as Single Agents in Treatment of Intra-Abdominal Infection.                               | Powell LL, Wilson SE.                            | Surg Infect. Premier Issue 2000; 1: 57-63.                                                                                                                                                                                                                 |
| [資料5.4: 109] | Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention.                                                                | Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al.            | Clin Infect Dis. 2011; 53: 60-7.                                                                                                                                                                                                                           |
| [資料5.4: 110] | Carbapenem Resistance and Mortality in Institutionalized Elderly With Urinary Infection.                                             | Marinosci F, Zizzo A, Coppola A, et al.          | JAMDA. 2013; 14: 513-7.                                                                                                                                                                                                                                    |
| [資料5.4: 111] | Costs of Healthcare- and Community- Associated Infections With Antimicrobial-Resistant Versus Antimicrobial-Susceptible Organisms.   | Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, et al.            | Clin Infect Dis. 2012; 55: 807-15.                                                                                                                                                                                                                         |
| [資料5.4: 112] | Economic Consequences of Failure of Initial Antibiotic Therapy in Hospitalized Adults with Complicated Intra-Abdominal Infections.   | Edelsberg J, Berger A, Schell S, et al.          | Surg Infect. 2008; 9(3): 335-47.                                                                                                                                                                                                                           |
| [資料5.4: 113] | Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs.       | Sturkenboom MCJM, Goettsch WG, Picelli G, et al. | Br J Clin Pharmacol. 2005; 60: 438-43.                                                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 114] | Urinary Tract Infection Syndromes Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden.                            | Foxman B.                                        | Infect Dis Clin North Am. 2014; 28(1): 1-13.                                                                                                                                                                                                               |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 添付資料番号       | タイトル                                                                                                                                                                                                                                | 著者                                                       | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 115] | Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics Data from the PEP and PEAP-studies.                                                                             | Bjerkklund Johansen TE, Çek M, Naber KG, et al.          | Int J Antimicrobial Agents. 2006; 28 Suppl S: S91-107.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 116] | Antimicrobial Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections and the New IDSA Guidelines - A Commentary and an Alternative European Approach According to Clinical Definition.                                                 | Eckmann C, Dryden M, Montravers P, et al.                | Eur J Med Res. 2011; 16(3): 115-26.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [資料5.4: 117] | FLAGYL (metronidazole) tablets.                                                                                                                                                                                                     | G. D. Searle Division of Pfizer, Inc.                    | Prescribing Information. September 2013.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 118] | Package Insert -Zosyn (Piperacillin and Tazobactam for Injection, USPI).                                                                                                                                                            | Wyeth Pharmaceuticals, Inc. a subsidiary of Pfizer, Inc. | Prescribing Information. 5/2017.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [資料5.4: 119] | DORIBAX (doripenem for injection) for Intravenous Infusion.                                                                                                                                                                         | Janssen Pharmaceuticals, Inc.                            | Prescribing Information. 2007.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| [資料5.4: 120] | Package Insert - MAXIPIME (Cefepime Hydrochloride, USP) for Injection.                                                                                                                                                              | U.S. Food and Drug Administration.                       | U.S. Food and Drug Administration. Package Insert - MAXIPIME (Cefepime Hydrochloride, USP) for Injection. [Internet]. 2009 March [cited 2016 Dec 8]. Available from: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050679s032lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050679s032lbl.pdf</a> |
| [資料5.4: 121] | Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection. | Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, et al.                    | Clin Infect Dis. 2010; 51: 641-50.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |