CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
図一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　物理化学的性質 5
2.7.1.1.1.1　セフトロザン硫酸塩の物理化学的性質 5
2.7.1.1.1.2　タゾバクタムナトリウムの物理化学的性質 6
2.7.1.1.2　製剤開発の概要 7
2.7.1.1.3　生物学的分析法 8
2.7.1.1.3.1　ヒト血漿中濃度の分析法 8
2.7.1.1.3.2　ヒト尿中濃度の分析法 12
2.7.1.1.3.3　ヒト肺上皮被覆液中濃度の分析法 13
2.7.1.1.3.4　ヒト透析液中濃度の分析法 14
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.1.4　付録 16

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.1-1　臨床試験に用いた製剤及び市販予定製剤.....7

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.1-1　セフトロザン硫酸塩の構造式 6
図 2.7.1-2　タゾバクタムナトリウムの構造式 6
図 2.7.1-3　セフトロザン／タゾバクタムの製造方法 8

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
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
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
PCF	Propyl chloroformate	クロロギ酸プロピル
SPE	Solid phase extraction	固相抽出

C Confidential

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩）は、新規のセファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンにβ-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムを組み合わせた配合剤である。セフトロザンは他のセファロスポリン系薬剤と同様に、ペニシリン結合蛋白を阻害して、細胞壁合成を抑制し、細胞死をもたらすことにより、殺菌作用を発揮する。セフトロザンは、カルバペネム系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系薬剤に耐性を有する *Pseudomonas aeruginosa* をはじめ、基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生腸内細菌などのグラム陰性菌に効果を示す。タゾバクタムは、細菌の染色体性又はプラスミド介在性でクラス A 及びクラス C のβ-ラクタマーゼを共有結合により阻害し、セフトロザンの加水分解を抑制する。したがって、セフトロザンはタゾバクタムと併用することで、ESBL 産生 *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae* などの腸内細菌に対してより効果を発揮しやすくなる。

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（タゾバクタム 500 mg 及びセフトロザン 1000 mg）を1日3回60分かけて点滴静注する。なお、腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50 mL/min 以下）に対しては用量を減量する[1.8 項]、[2.7.2 項]。

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、製剤間の生物学的同等性及び食事の影響に関する試験は実施していない。本項[2.7.1 項]では、セフトロザン及びタゾバクタムの物理化学的性質を[2.7.1.1.1 項]に、臨床試験で使用した点滴用注射製剤の概要を[2.7.1.1.2 項]に、ヒトの血漿、尿、肺上皮被覆液（ELF）及び透析液中のセフトロザン、タゾバクタム及びその他様々な分析対象化合物の生物学的分析法をそれぞれ[2.7.1.1.3.1 項]、[2.7.1.1.3.2 項]、[2.7.1.1.3.3 項]、[2.7.1.1.3.4 項]に示す。第 I 相試験の薬物動態の結果は[2.7.2 項]に要約した。

2.7.1.1.1　物理化学的性質

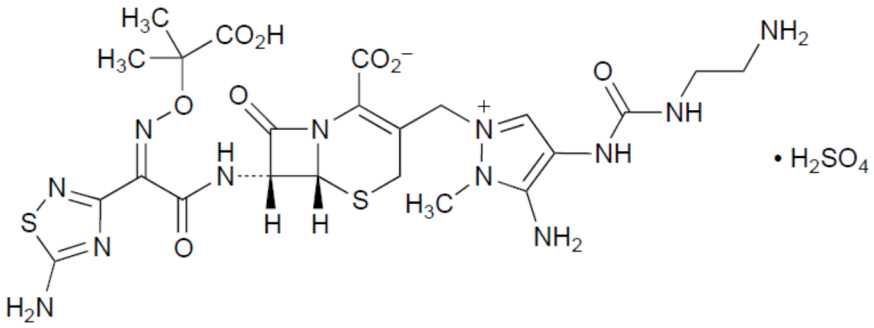
2.7.1.1.1.1　セフトロザン硫酸塩の物理化学的性質

セフトロザン硫酸塩は、半合成の非経口セファロスポリン系抗菌薬である。セフトロザン硫酸塩の構造式を[図 2.7.1-1]に示す。セフトロザン硫酸塩の分子式は $C_{23}H_{30}N_{12}O_8S_2 \cdot H_2SO_4$（分子量：764.77）で、化学名は(6*R*,7*R*)-3-[(5-アミノ-4-{[(2-アミノエチル)カルバモイル]アミノ}-1-メチル-1*H*-ピラゾール-2-イウム-2-イル)メチル]-7-[(2*Z*)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-{[(2-カルボキシプロパン-2-イル)オキシ] イミノ}アセトアミド]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸 一硫酸塩である。セフトロザン硫酸塩は白色の粉末で、25°C での溶解度は、水では27.0 mg/mL、pH [redacted] の [redacted] mmol/L [redacted] 溶液では35.0 mg/mL、pH [redacted] の [redacted] mmol/L [redacted] 溶液では32.3 mg/mL である。また、2-プロパノール、アセトニトリル、ジクロロメタン及び t-ブチルメチルエーテルにはほとんど溶けず、N-メチルピロリドンには溶けにくい[3.2.S.1.3 項]。約170°C で分

Confidential

解するため、融点はない。吸湿性を示し、種々の湿度下で水分は増加する。

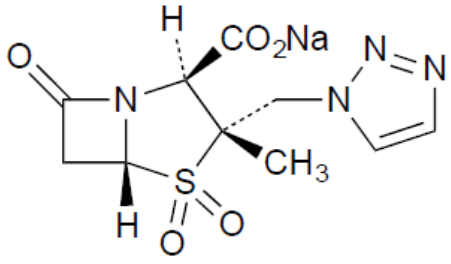
図 2.7.1-1　　セフトロザン硫酸塩の構造式



2.7.1.1.1.2　　タゾバクタムナトリウムの物理化学的性質

タゾバクタムはペニシラン酸スルホンの誘導体である。タゾバクタムナトリウムの構造式を[図 2.7.1-2]に示す。タゾバクタムナトリウムの分子式は $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$（分子量：322.27）で、化学名は(2*S*,3*S*,5*R*)-3-メチル-7-オキソ-3-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 4,4-ジオキシド一ナトリウムである。タゾバクタムナトリウムは白色の粉末で、水に溶けやすい。

図 2.7.1-2　　タゾバクタムナトリウムの構造式



C Confidential

2.7.1.1.2　　製剤開発の概要

本剤は、セフトロザン硫酸塩と添加剤（塩化ナトリウム、無水クエン酸及びL-アルギニン）を凍結乾燥により無菌の凍結乾燥粉末にしたセフトロザン中間製品と、添加剤を含まない無菌のタゾバクタムナトリウムの混合物である。

臨床試験に用いた製剤と市販予定製剤の概要を[表 2.7.1-1]に、製造方法の概要を[図 2.7.1-3]にそれぞれ示す。また、各臨床試験に用いた製剤の一覧を[付録 2.7.1-1]に示したが、以下に概要を示す。初期の第Ⅰ相試験及び複雑性尿路感染症（cUTI）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験では、セフトロザン硫酸塩のみを粉末充てんバイアル（製剤A）として供給した。後期の第Ⅰ相試験では、セフトロザン硫酸塩単剤の粉末充てんバイアル（製剤B）及びタゾバクタムナトリウム単剤をそれぞれ供給したが、開発後期に実施した第Ⅰ相試験、複雑性腹腔内感染症（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、セフトロザンとタゾバクタムを2:1の割合で混合し、セフトロザン遊離塩基として1000 mg、タゾバクタム遊離酸として500 mgをそれぞれ含有する粉末充てんバイアル（製剤C）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。なお、市販予定製剤の処方は製剤Cと同一である[表 2.7.1-1]、[2.3.P.2項]。

表 2.7.1-1　　臨床試験に用いた製剤及び市販予定製剤

	1バイアル中の分量（mg）			
	製剤A （第Ⅰ相）	製剤B （第Ⅰ相、 海外第Ⅱ相）	製剤C （第Ⅰ相、 海外第Ⅱ相、 海外第Ⅲ相）	市販予定製剤 （国内第Ⅲ相）
セフトロザン中間製品				
セフトロザン硫酸塩	574 †	1147 ‡	1147 ‡	1147 ‡
塩化ナトリウム	[redacted]	[redacted]	487	487
[redacted] §	[redacted]	[redacted]	0	0
無水クエン酸	[redacted]	[redacted]	21	21
L-アルギニン‖	適量	適量	適量	適量
タゾバクタムナトリウム	0	0	537 ¶	537 ¶

† セフトロザン遊離塩基500 mgに相当
‡ セフトロザン遊離塩基1000 mgに相当
§ [redacted]は第Ⅱ相試験実施前に除去[3.2.P.2.2項]
‖ L-アルギニンはpH調整のため必要に応じて添加
¶ タゾバクタム遊離酸500 mgに相当

C Confidential

図 2.7.1-3　　セフトロザン／タゾバクタムの製造方法

製剤 A	製剤 B	タゾバクタム ナトリウム製剤 （第 I 相）	製剤 C	
セフトロザン 硫酸塩 ↓ セフトロザン 中間製品 ↓ バイアル充てん	セフトロザン 硫酸塩 ↓ セフトロザン 中間製品 ↓ バイアル充てん	タゾバクタム ナトリウム ↓ バイアル充てん	セフトロザン 硫酸塩 ↓ セフトロザン 中間製品 ↓ セフトロザンとタゾバクタムを 2:1の割合で混合 ↓ バイアル充てん	タゾバクタム ナトリウム ↓
セフトロザン遊離塩基として500 mg 含有	セフトロザン遊離塩基として1000 mg 含有	タゾバクタム遊離酸として500 mg 含有	セフトロザン遊離塩基として1000 mg、タゾバクタム遊離酸として500 mg 含有	

2.7.1.1.3　　生物学的分析法

第 I 相試験10試験、海外第 II 相試験2試験及び国内第 III 相試験2試験では、セフトロザン、タゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1をはじめ、対照薬として用いたピペラシリン、ヒト ELF 中の薬物濃度算出のための内因性標準物質として尿素、薬物相互作用を評価するため併用したカフェイン、フロセミド及びミダゾラムなど、様々な分析対象化合物の分析用生体試料を採取し、生体試料中濃度を測定した。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[資料5.4: 3]に基づき、バリデーションを実施した[付録 2.7.1-2]。

2.7.1.1.3.1　　ヒト血漿中濃度の分析法

2.7.1.1.3.1.1　　ヒト血漿中セフトロザン

セフトロザンを投与した臨床試験では、ヒト血漿（抗凝血剤としてヘパリンナトリウムを使用）試料中のセフトロザン濃度を、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）により測定した。

最初の分析法（MN[redacted]035）は、[redacted]（米国[redacted]）が開発し、バリデーションを実施した[資料5.3.1.4.1: 04D4N7]。ヒト血漿試料50.0 µL を用い、定量範囲は0.100～50.0 µg/mL であった[資料5.3.1.4.2: 04D42G]。セフトロザン及び内標準物質としてその類縁化合物（[redacted]）を含有するヒト血漿試料（抗凝血剤としてヘパリンナトリウムを使用）にクエン酸アンモニウム溶液を添加し、さらにアセトニトリル／メタノール溶液を添加することにより血漿蛋白を沈殿させた。上清の希釈溶液を、LC/MS/MS により分析した。ヒト血漿中のセフトロザンは、−70°C で

C Confidential

183日間[資料5.3.1.4.3: 04D4N9]、−20°C で7日間[資料5.3.1.4.4: 04D4NV]まで安定であることを確認した。凍結（−70°C）融解を4回実施した際の安定性も評価した[資料5.3.1.4.5: 04D4NC]。その後さらに、ヒト血漿中のセフトロザンは、−70°C で395日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.6: 04D4P0]。その後、当初のヒト血漿中セフトロザン濃度の分析法[資料5.3.1.4.2: 04D42G]について、試料の前処理方法の改良を行い、クロスバリデーションを実施した[資料5.3.1.4.7: 04D4P9]。

最終的なヒト血漿中セフトロザン分析法（MN[redacted]131）では、再現性を向上させるため、重水素標識した内標準物質を使用し、固相抽出法による前処理法[資料5.3.1.4.8: 04D42V]を採用した。本定量法における血漿試料20.0 µL を用いた際の定量範囲は0.250～150 µg/mL である[資料5.3.1.4.8: 04D42V]。日内再現性の精度及び真度、特異性、マトリックス効果、再注入時の再現性（5°C、6日間）、−20°C で35日間の保存安定性、5°C で17日間の保存安定性並びに室温で4時間の保存安定性を確認した[資料5.3.1.4.9: 04D4PH]。ヒト血漿試料中のセフトロザンは、−20°C で22日間[資料5.3.1.4.10: 04D4Q7]、−70°C で531日間[資料5.3.1.4.11: 04D4Q5]まで安定であることを確認した。

分析法間（[資料5.3.1.4.2: 04D42G]と[資料5.3.1.4.8: 04D42V]）で一貫した測定結果が得られることを確認するため、最終分析法のクロスバリデーション試験[資料5.3.1.4.12: 04D4PG]を実施した結果、最終分析法と以前の分析法の間に乖離は認められなかった。

また、薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）[資料5.3.3.4.1: 12-10]において、ヒト血漿中にセフトロザンと共に存在するタゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1、ミダゾラム、ヒドロキシミダゾラム、カフェイン及びフロセミドがセフトロザンの分析を妨害しないことを確認した[資料5.3.1.4.13: 04D4QB]。さらに、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1存在下でのヒト血漿中のセフトロザンの安定性について、LC/MS/MS により評価した。氷上安定性、−20°C 及び−70°C での2週間の保存安定性及び凍結融解安定性を評価した結果、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の存在下で、凍結融解5回、氷上保管24時間、−20°C 及び−70°C での14日間の凍結保存のいずれの評価でもセフトロザンが安定であることが示された[資料5.3.1.4.14: 04D4QH]、[資料5.3.1.4.8: 04D42V]。

2.7.1.1.3.1.2　　ヒト血漿中のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1

ヒト血漿（抗凝血剤としてヘパリンナトリウムを使用）試料中のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1濃度の分析法として、LC/MS/MS を用いた測定法[資料5.3.1.4.15: 04D42J]を開発し、バリデーションを実施した。タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1とそれぞれの内標準物質スルバクタム及びスルバクタムの加水分解物を含有するヒト血漿試料に、メタノール／アセトン溶液を添加することにより血漿蛋白を沈殿させ、上清を無水プロピオン酸と反応させて、タゾバクタム代謝物 M1とその内標準物質を誘導体化した。溶媒抽出により過剰な試薬を除去し、最終抽出物を LC/MS/MS により分析した。本分析法におけるヒト血漿試料50.0 µL でのタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の定量範囲は、それぞれ0.100～50.0 µg/mL 及び0.050～25.0 µg/mL である[資料5.3.1.4.16: 04D4NY]。ヒト血漿中のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1は、−70°C で542日間[資料5.3.1.4.17: 04D4NZ]、[資料

Confidential

5.3.1.4.18: 04D4PL]、−20℃ で14日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.19: 04D4Q8]。

また、薬物相互作用試験において、ヒト血漿中にタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1と共に存在するセフトロザン、ミダゾラム、ヒドロキシミダゾラム、カフェイン及びフロセミドが、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の分析を妨害しないことを確認した[資料5.3.1.4.20: 04D4QC]。さらに、ヒト血漿中におけるセフトロザン存在下でのタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の安定性について、LC/MS/MS により評価した。その結果、セフトロザンの存在下で、凍結融解5回、氷上保管24時間、−70℃ での14日間凍結保存のいずれの評価でも、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1が安定であることが示された[資料5.3.1.4.14: 04D4QH]、[資料5.3.1.4.15: 04D42J]。なお、−20℃ で14日間保存したところ、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の濃度は、真度の許容範囲である±15%以内に収まらなかった。この原因として、タゾバクタム代謝物 M1濃度の上昇に伴いタゾバクタム濃度が低下したこと、この試験に使用したヒトブランク血漿ロットでは pH がヒト血液の通常の値（約7.4）よりもアルカリ側に傾いていたこと（約8.0）から[資料5.4: 4]、アルカリ条件下でタゾバクタムがタゾバクタム代謝物 M1に加水分解された可能性が考えられる[資料5.4: 5]。しかし、臨床試験全体を通じて、タゾバクタム単剤を投与した際と、セフトロザンと併用した際の血漿中濃度－時間曲線下面積がほぼ同じであったこと、また in vitro データから、セフトロザンとタゾバクタムとの間で代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用が起こる可能性は低い[2.6.4.5 項]、[2.6.4.8.1 項]。さらに、別試験で、血漿試料中のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1はいずれも−20℃ で安定であることが確認されていることから[資料5.3.1.4.19: 04D4Q8]、−20℃ で14日間保存安定性を評価した際に真度が許容範囲を逸脱したという結果が、タゾバクタムの薬物動態の評価に及ぼす影響はごく小さいと考えられる。

2.7.1.1.3.1.3　　ヒト血漿中ピペラシリン

ヒト血漿中のピペラシリン濃度の分析法（LC/MS/MS 法）[資料5.3.1.4.21: 04D42L]のバリデーションを実施した。本分析法では、ヒト血漿試料25.0 µL で、0.050～50.0 µg/mL のピペラシリンの濃度が測定可能である。内標準物質としてアズロシリンを、抗凝血剤としてヘパリンナトリウムを使用し、[redacted] 96ウェル SPE プレートを用いて、ピペラシリンを抽出した。ヒト血漿中のピペラシリンは、−70℃ で196日間まで[資料5.3.1.4.22: 04D4P6]、[資料5.3.1.4.23: 04D4PM]、−20℃ で28日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.24: 04D4Q9]。

2.7.1.1.3.1.4　　ヒト血漿中尿素

CXA-ELF-10-03試験[資料5.3.3.1.6: 10-03]では、ヒト ELF 中の薬物濃度計算の際に尿素希釈法を用いて ELF の体積を算出するため、血漿中及び ELF 中の尿素濃度を測定した。ヒト血漿中の尿素濃度を測定するため、マイクロプレート法を用いた生物学的分析法[資料5.3.1.4.25: 04D42M]を開発し、バリデーションを実施した[資料5.3.1.4.26: 04D4P7]。本分析法では、[redacted]（米国[redacted]

Confidential

[redacted]）の[redacted]を用いた比色法により、尿素濃度を測定した。ヒト血漿試料10.0 µL での本分析法の定量範囲は、2.50～50.0 mg/dL である。測定試料、検量線試料及び QC 試料をそれぞれオルトフタルアルデヒド発色溶液と混合し、マイクロプレートでインキュベートし、オルトフタルアルデヒドと尿素の発色複合体を形成させ、吸光度マイクロプレートリーダーを用いて尿素量に対する発色率を測定した。ヒト血漿中の尿素は−70°C で87日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.27: 04D4PF]。

2.7.1.1.3.1.5　　ヒト血漿中のカフェイン、フロセミド及びミダゾラム

臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）[資料5.3.3.4.1: 12-10]において、[redacted]でバリデーション済みのヒト血漿中のカフェイン、フロセミド及びミダゾラム濃度の分析法を使用した。

ヒト血漿試料中のカフェイン濃度の測定には、バリデーション済みの分析法[資料5.3.1.4.28: 04D42D]を用いた。ヒト血漿（抗凝血剤としてヘパリンナトリウムを使用）試料中のカフェイン濃度を LC/MS/MS 法により測定した。ヒト血漿試料50.0 µL での本分析法の定量範囲は20.0～20000 ng/mL である。検量線用標準試料及び QC 試料の調製には、活性炭処理したブランクのヒト血漿を用いた。ヒト血漿試料中のカフェインは、−70°C 以下で290日間まで安定であることを確認した。また、薬物相互作用試験で、ヒト血漿中にカフェインと共に存在するセフトロザン、ミダゾラム塩酸塩、1′-ヒドロキシミダゾラム、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1がカフェインの分析を妨害しないことを確認した[資料5.3.1.4.29: 04D4BS]。

ヒト血漿試料中のフロセミド濃度の測定には、バリデーション済みの分析法[資料5.3.1.4.30: 04D42C]を用いた。ヒト血漿（抗凝血剤としてヘパリンナトリウムを使用）試料中のフロセミド濃度を LC/MS/MS 法により測定した。本分析法では、ヒト血漿試料100 µL を用い、定量範囲は5.00～5000 ng/mL である。ヒト血漿試料中のフロセミドは、−20°C で40日間、−70°C で32日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.31: 04D4QM]。また、薬物相互作用試験で、ヒト血漿中にフロセミドと共に存在するセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1がフロセミドの分析を妨害しないことを確認した[資料5.3.1.4.32: 04D4QN]。

ヒト血漿試料中のミダゾラム濃度の測定には、バリデーション済みの分析法[資料5.3.1.4.33: 04D42F]を用いた。ヒト血漿（抗凝血剤としてヘパリンナトリウムを使用）試料中のミダゾラム濃度を LC/MS/MS 法により測定した。本分析法では、ヒト血漿試料250 µL を用い、ミダゾラム及び1′-ヒドロキシミダゾラム濃度の定量範囲は、それぞれ0.100～100 ng/mL 及び0.100～50.0 ng/mL であった[資料5.3.1.4.34: 04D4QT]。ヒト血漿試料中のミダゾラムは、−20°C で363日間、−70°C で42日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.35: 04D4QK]、[資料5.3.1.4.36: 04D4QL]。また、薬物相互作用試験で、ヒト血漿中にミダゾラムと共に存在する1,7-ジメチルキサンチン、カフェイン、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1がミダゾラムの分析を妨害しないことを確認した[資料

Confidential

5.3.1.4.37: 04D4BT]。

2.7.1.1.3.2　　ヒト尿中濃度の分析法

ヒト尿中のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の測定方法（LC/MS/MS 法）を[redacted]が開発し、バリデーションを実施した。

2.7.1.1.3.2.1　　ヒト尿中セフトロザン

ヒト尿中のセフトロザン分析法[資料5.3.1.4.38: 04D42H]では、ヒト尿試料50.0 µL を用い、定量範囲は5.00～5000 µg/mL である。セフトロザンと内標準物質[redacted]を含有するヒト尿試料をギ酸アンモニウム、クエン酸及びギ酸の緩衝液とアセトニトリルの混液で段階希釈し、この尿希釈液を LC/MS/MS により分析した。ヒト尿試料中のセフトロザンは、当初−20°C 及び−70°C で27日間まで安定であることを確認していたが[資料5.3.1.4.39: 04D4N8]、その後フルバリデーション実施後にさらなる長期保存時の安定性を評価し、−70°C で195日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.40: 04D4NB]。

また、ヒト尿中にセフトロザンと共に存在するタゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1、ミダゾラム、ヒドロキシミダゾラム、カフェイン及びフロセミドがセフトロザンの分析を妨害しないことを確認した[資料5.3.1.4.41: 04D4QD]。さらに、ヒト尿中におけるタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1存在下でのセフトロザンの安定性について、LC/MS/MS により評価した。その結果、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の存在下で、凍結融解6回、氷上保管24時間、−20°C 及び−70°C での14日間の凍結保存のいずれの評価でもセフトロザンが安定であることが示された[資料5.3.1.4.42: 04D4QJ]、[資料5.3.1.4.38: 04D42H]。

2.7.1.1.3.2.2　　ヒト尿中のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1

ヒト尿中のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1を測定するため、LC/MS/MS を用いた分析法[資料5.3.1.4.43: 04D42K]を開発し、バリデーションを実施した[資料5.3.1.4.44: 04D4NW]。タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1とそれぞれの内標準物質となるスルバクタム及びスルバクタムの加水分解物を含有するヒト尿試料を希釈し、無水プロピオン酸と反応させ、タゾバクタム代謝物 M1とその内標準物質を誘導体化した。溶媒抽出により過剰な試薬を除去し、最終抽出物を LC/MS/MS により分析した。測定にはヒト尿試料20.0 µL を用い、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の定量範囲はそれぞれ10.0～5000 µg/mL 及び5.00～2500 µg/mL である。ヒト尿試料中のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1は、−20°C で31日間[資料5.3.1.4.44: 04D4NW]、−70°C で106日間[資料5.3.1.4.45: 04D4NX]まで安定であることを確認した。

また、ヒト尿中にタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1と共に存在するセフトロザン、ミダゾ

Confidential

ラム、ヒドロキシミダゾラム、カフェイン及びフロセミドがタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物M1の分析を妨害しないことを確認した[資料5.3.1.4.46: 04D4QF]。さらに、ヒト尿中におけるセフトロザン存在下でのタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の安定性について、LC/MS/MS により評価した。その結果、セフトロザンの存在下で、凍結融解5回、氷上保管24時間、−70°C での14日間の凍結保存のいずれの評価でも、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1が安定であることが示された。また、タゾバクタムは−20°C で14日間、凍結融解6回実施後も安定であることを確認した[資料5.3.1.4.42: 04D4QJ]、[資料5.3.1.4.43: 04D42K]。なお、−20°C で14日間保存したところ、タゾバクタム代謝物 M1の濃度は、真度の許容範囲の±15%の範囲内に収まらなかったが、上述のとおり、尿試料中のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1は−20°C で31日間安定であることが確認されている[資料5.3.1.4.44: 04D4NW]。

2.7.1.1.3.3　　ヒト肺上皮被覆液中濃度の分析法

ヒト ELF 中のセフトロザン、タゾバクタム、ピペラシリン及び尿素の測定方法（LC/MS/MS 法）を [redacted] が開発し、バリデーションを実施した。

2.7.1.1.3.3.1　　ヒト肺上皮被覆液中セフトロザン

ヒト ELF 中のセフトロザン分析法[資料5.3.1.4.47: 04D42S]では、ヒト ELF 試料500 µL を用い、定量範囲は1.00～1000 ng/mL である。ヒト ELF 中のセフトロザン及びその内標準物質として重水素標識体をクロロギ酸プロピル（PCF）により誘導体化し、抽出物を [redacted] 96ウェル SPE プレートにより処理し、LC/MS/MS により分析した。ヒト ELF 試料中のセフトロザンは、−70°C で132日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.48: 04D4PB]、[資料5.3.1.4.49: 04D4PN]。

2.7.1.1.3.3.2　　ヒト肺上皮被覆液中タゾバクタム

ヒト ELF 中のタゾバクタム濃度の LC/MS/MS を用いた生物学的分析法を開発し[資料5.3.1.4.50: 04D42R]、バリデーションを実施した[資料5.3.1.4.51: 04D4PC]。本分析法では、ヒト ELF 試料200 µL で1.00～250 ng/mL のタゾバクタム濃度が測定可能である。ヒト ELF 試料中のタゾバクタム及び内標準物質スルバクタムを、オンライン SPE-LC/MS/MS を用いて分析した。ヒト ELF 試料中のタゾバクタムは、−20°C で36日間[資料5.3.1.4.51: 04D4PC]、−70°C で163日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.52: 04D4PP]。

2.7.1.1.3.3.3　　ヒト肺上皮被覆液中ピペラシリン

ヒト ELF 中のピペラシリン濃度の LC/MS/MS を用いた生物学的分析法を開発し[資料5.3.1.4.53: 04D42Q]、バリデーションを実施した[資料5.3.1.4.54: 04D4PD]。本分析法では、クエン酸アンモニウ

Confidential

ムを添加したヒト ELF 試料0.800 mL を用い、定量範囲は1.00～500 ng/mL である。内標準物質としてアズロシリンを使用し、ELF 試料を緩衝液で希釈後、オンライン SPE-LC/MS/MS で希釈液の一部を分析した。ヒト ELF 試料中のピペラシリンは、−70°C で224日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.54: 04D4PD]、[資料5.3.1.4.55: 04D4PQ]。

2.7.1.1.3.3.4　　ヒト肺上皮被覆液中尿素

CXA-ELF-10-03試験[資料5.3.3.1.6: 10-03]では、ヒト ELF 中の薬物濃度計算の際に尿素希釈法を用いて ELF の体積を算出するため、血漿中及び ELF 中の尿素濃度を測定した。ヒト ELF 中の尿素を測定するため、マイクロプレート法を用いた生物学的分析法を開発し[資料5.3.1.4.56: 04D42P]、バリデーションを実施した。本分析法では、[redacted] の [redacted] を用いた比色法により、尿素濃度を測定する。定量範囲は、当初ヒト ELF 測定用試料150 µL を用いて0.150～2.50 mg/dL であったが[資料5.3.1.4.57: 04D4P8]、改良によりヒト ELF 測定用試料300 µL を用いて0.0500～1.00 mg/dL となった[資料5.3.1.4.58: 04D4PS]。測定試料、検量線試料、QC 試料及び0.9%生理食塩水（ブランク）をそれぞれオルトフタルアルデヒド発色溶液と混合し、60分間インキュベートし、オルトフタルアルデヒドと尿素の発色複合体を形成させ、吸光度マイクロプレートリーダーを用いて尿素量に対する発色率を測定した。ヒト ELF 中の尿素は、−70°C で、279日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.59: 04D4PW]。

2.7.1.1.3.4　　ヒト透析液中濃度の分析法

ヒト透析液中のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の分析法（LC/MS/MS 法）を [redacted] が開発し[資料5.3.1.4.60: 04D42W]、バリデーションを実施した[資料5.3.1.4.61: 04D4PT]、[資料5.3.1.4.62: 04D4PV]。本分析法ではヒト透析液試料800 µL を用い、定量範囲は1.00～500 ng/mL である。ヒト透析液試料を非標識 PCF と反応させ、セフトロザン及びタゾバクタム代謝物 M1を誘導体化した。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の内標準物質にはそれぞれ、セフトロザン-d_7-PCF、スルバクタム及びタゾバクタム M1-d_7を使用した。最終抽出物を2種類の LC/MS/MS で分析した。ヒト透析液中のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1のいずれも−70°C で79日間まで安定であることを確認した[資料5.3.1.4.63: 04D4Q6]。

Confidential

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

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及び製剤間の生物学的同等性に関する試験は実施していない。第 I 相試験の薬物動態の結果は[2.7.2 項]に要約した。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

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及び製剤間の生物学的同等性に関する試験は実施していない。第 I 相試験の薬物動態の結果は[2.7.2 項]に要約した。各生体試料中の様々な分析対象化合物を測定するために使用した分析法のバリデーションの要約を[付録 2.7.1-2]に示す。

Confidential

2.7.1.4　　付録

付録 2.7.1-1　臨床試験で用いた製剤

Phase	Study Number	Clinical Formulation Type†
Phase 1	CXA-101-01 [資料5.3.3.1.1: 101-01]	A
	CXA-101-02 [資料5.3.3.3.1: 101-02]	A
	CXA-201-01 [資料5.3.3.1.2: 201-01]	B, C
	CXA-201-02 [資料5.3.3.3.2: 201-02]	B, C
	CXA-REN-11-01 [資料5.3.3.3.4: 11-01]	C
	CXA-QT-10-02 [資料5.3.4.1.1: 10-02]	C
	CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03]	C
	CXA-MD-11-07 [資料5.3.3.1.4: 11-07]	C
	CXA-DDI-12-10 [資料5.3.3.4.1: 12-10]	C
	CXA-EB-13-05 [資料5.3.3.1.5: 13-05]	B
Phase 2	CXA-101-03 [資料5.3.5.1.3: 101-03]	B
	CXA-IAI-10-01 [資料5.3.5.1.4: 10-01]	C
Phase 3	CXA-cUTI-10-04, CXA-cUTI-10-05 [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]	C
	CXA-cIAI-10-08, CXA-cIAI-10-09 [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]	C
	P014 [資料5.3.5.2.1: 014]	Commercial Formulation
	P013 [資料5.3.5.2.2: 013]	Commercial Formulation
Note: Ceftolozane/tazobactam single vial product (filled with blended bulk powder) was used in the Phase 3 studies. †[表 2.7.1-1] describes formulations.		

C Confidential

付録 2.7.1-2　ヒト血漿、尿、肺上皮被覆液及び透析液試料中のセフトロザン、タゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1 及びその他の分析対象化合物の測定に使用した分析法のバリデーションの要約

Matrix	Analyte	Method ID	Clinical Studies Supported
Plasma	Ceftolozane	MN[redacted]035 [資料5.3.1.4.2: 04D42G]	CXA-101-01 [資料5.3.3.1.1: 101-01] CXA-101-02 [資料5.3.3.3.1: 101-02] CXA-201-01 [資料5.3.3.1.2: 201-01] CXA-201-02 [資料5.3.3.3.2: 201-02] CXA-QT-10-02 [資料5.3.4.1.1: 10-02] CXA-101-03 [資料5.3.5.1.3: 101-03]
		MN[redacted]131 [資料5.3.1.4.8: 04D42V]	CXA-QT-10-02 [資料5.3.4.1.1: 10-02] CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03] CXA-REN-11-01 [資料5.3.3.3.4: 11-01] CXA-MD-11-07 [資料5.3.3.1.4: 11-07] CXA-DDI-12-10 [資料5.3.3.4.1: 12-10] CXA-IAI-10-01 [資料5.3.5.1.4: 10-01] CXA-EB-13-05 [資料5.3.3.1.5: 13-05] P013 [資料5.3.5.2.2: 013] P014 [資料5.3.5.2.1: 014]
		MN[redacted]121 [資料5.3.1.4.64: 04D42T]	Not applicable – method not utilized
	Tazobactam/ Tazobactam M1 Metabolite	MN[redacted]054 [資料5.3.1.4.15: 04D42J]	CXA-201-01 [資料5.3.3.1.2: 201-01] CXA-201-02 [資料5.3.3.3.2: 201-02] CXA-QT-10-02 [資料5.3.4.1.1: 10-02] CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03] CXA-REN-11-01[資料5.3.3.3.4: 11-01] CXA-MD-11-07[資料5.3.3.1.4: 11-07] CXA-DDI-12-10 [資料5.3.3.4.1: 12-10] CXA-IAI-10-01 [資料5.3.5.1.4: 10-01] CXA-EB-13-05 [資料5.3.3.1.5: 13-05] P013 [資料5.3.5.2.2: 013] P014 [資料5.3.5.2.1: 014]
	Piperacillin	MN[redacted]110 [資料5.3.1.4.21: 04D42L]	CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03]
	Urea	MN[redacted]111 [資料5.3.1.4.26: 04D4P7]	CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03]
	Caffeine/ 1,7-Dimethylxanthine	LCMSC 207 Version 2.01 [資料5.3.1.4.28: 04D42D]	CXA-DDI-12-10 [資料5.3.3.4.1: 12-10]
	Furosemide	LCMS 317.1 Version 1.00 [資料5.3.1.4.30: 04D42C]	
	Midazolam/ 1'-Hydroxymidazolam	LCMSC 97 Version 1.00 [資料5.3.1.4.33: 04D42F]	
Urine	Ceftolozane	MN[redacted]036 [資料5.3.1.4.38: 04D42H]	CXA-101-01 [資料5.3.3.1.1: 101-01] CXA-101-02 [資料5.3.3.3.1: 101-02] CXA-201-01 [資料5.3.3.1.2: 201-01] CXA-201-02 [資料5.3.3.3.2: 201-02] CXA-REN-11-01 [資料5.3.3.3.4: 11-01] CXA-MD-11-07 [資料5.3.3.1.4: 11-07] CXA-DDI-12-10 [資料5.3.3.4.1: 12-10]
	Tazobactam/ Tazobactam M1 Metabolite	MN[redacted]055 [資料5.3.1.4.43: 04D42K]	CXA-201-01 [資料5.3.3.1.2: 201-01] CXA-201-02 [資料5.3.3.3.2: 201-02] CXA-REN-11-01 [資料5.3.3.3.4: 11-01] CXA-MD-11-07 [資料5.3.3.1.4: 11-07] CXA-DDI-12-10 [資料5.3.3.4.1: 12-10]

Confidential

付録 2.7.1-2　ヒト血漿、尿、肺上皮被覆液及び透析液試料中のセフトロザン、タゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1 及びその他の分析対象化合物を測定に使用した分析法のバリデーションの要約（続き）

Matrix	Analyte	Method ID	Clinical Studies Supported
Dialysate	Ceftolozane Tazobactam/ Tazobactam M1 Metabolite	MN[redacted]038 [資料5.3.1.4.60: 04D42W]	CXA-REN-11-01 [資料5.3.3.3.4: 11-01]
Epithelial lining fluid	Ceftolozane	MN[redacted]120 [資料5.3.1.4.47: 04D42S]	CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03]
	Tazobactam	MN[redacted]119 [資料5.3.1.4.50: 04D42R]	CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03]
	Piperacillin	MN[redacted]118 [資料5.3.1.4.53: 04D42Q]	CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03]
	Urea	MN[redacted]112 [資料5.3.1.4.56: 04D42P], [資料5.3.1.4.58: 04D4PS], [資料5.3.1.4.59: 04D4PW]	CXA-ELF-10-03 [資料5.3.3.1.6: 10-03]

Confidential

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 8
付録一覧 11
略号及び用語の定義 12
2.7.2　臨床薬理試験 14
2.7.2.1　背景及び概観 14
2.7.2.1.1　臨床薬理の概要 15
2.7.2.1.2　非臨床薬物動態試験の結果に基づく臨床での薬物動態の評価の概要 22
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 23
2.7.2.2.1　ヒト生体試料試験 23
2.7.2.2.2　臨床薬物動態試験 23
2.7.2.2.3　健康被験者を対象とした試験 24
2.7.2.2.3.1　セフトロザンの薬物動態プロファイルを評価する試験 24
2.7.2.2.3.2　タゾバクタム／セフトロザンの薬物動態プロファイルを評価する試験 26
2.7.2.2.3.3　薬物相互作用を評価する試験 44
2.7.2.2.3.4　組織分布を評価する試験 49
2.7.2.2.3.5　薬力学及び安全性評価試験 50
2.7.2.2.4　特別な集団を対象とした試験 55
2.7.2.2.4.1　非日本人軽度腎機能障害者を対象とした単回投与試験（CXA-101-02試験） 55
2.7.2.2.4.2　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（CXA-201-02試験） 56
2.7.2.2.4.3　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（CXA-REN-11-01試験） 61
2.7.2.2.5　患者を対象とした試験 64
2.7.2.2.5.1　日本人複雑性尿路感染症患者を対象とした MK-7625A の有効性及び安全性を評価した国内第Ⅲ相試験（014試験） 64
2.7.2.2.5.2　日本人複雑性腹腔内感染症患者を対象としたメトロニダゾールと併用時の MK-7625A の有効性及び安全性を評価した国内第Ⅲ相試験（013試験） 65
2.7.2.2.5.3　非日本人複雑性尿路感染症患者を対象としたセフトロザンの有効性及び安全性をセフタジジムと比較した海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03試験） 66
2.7.2.2.5.4　非日本人複雑性腹腔内感染症患者を対象としたメトロニダゾールと併

Confidential

用時の MK-7625A の有効性及び安全性をメロペネムと比較した海外第Ⅱ相試験（CXA-IAI-10-01試験）.....67
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....71
2.7.2.3.1　薬物動態プロファイル.....71
2.7.2.3.1.1　薬物動態及び用量比例性.....71
2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態解析.....77
2.7.2.3.1.3　分布.....80
2.7.2.3.1.4　代謝.....80
2.7.2.3.1.5　排泄.....81
2.7.2.3.2　内因性要因.....84
2.7.2.3.2.1　年齢.....86
2.7.2.3.2.2　性別.....86
2.7.2.3.2.3　体重.....86
2.7.2.3.2.4　人種.....87
2.7.2.3.2.5　感染の有無.....89
2.7.2.3.2.6　腎機能障害.....89
2.7.2.3.2.7　肝機能障害.....100
2.7.2.3.3　外因性要因.....100
2.7.2.3.3.1　チトクロム P450を介した薬物相互作用.....100
2.7.2.3.3.2　トランスポーターを介した薬物相互作用.....103
2.7.2.3.4　承認申請用量の設定根拠.....105
2.7.2.3.4.1　概要.....105
2.7.2.3.4.2　セファロスポリン系抗菌薬で報告されている薬物動態／薬力学のターゲット値.....105
2.7.2.3.4.3　MK-7625A の薬物動態／薬力学のターゲット値の設定.....106
2.7.2.3.4.4　非日本人健康被験者及び患者の薬物動態に基づくセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲット値の達成確率.....107
2.7.2.3.4.5　日本人患者のセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲット値の達成割合.....112
2.7.2.3.4.6　曝露－応答関係.....113
2.7.2.3.4.7　結論.....114
2.7.2.4　特別な試験.....115
2.7.2.4.1　QTc 間隔に対する影響.....115
2.7.2.5　付録.....118

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.2-1　臨床薬理の検討に用いた試験 16
表 2.7.2-2　非日本人健康被験者にセフトロザン250、500、1,000、1,500及び2,000 mg を1時間かけて単回静脈内投与した際の セフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（変動係数)］（パート1、CXA-101-01試験） 25
表 2.7.2-3　非日本人健康被験者にセフトロザン500 mg 及び1,000 mg を8時間ごと並びに1,500 mg を12時間ごとに1時間かけて10日間反復静脈内投与した際の 投与10日目のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（変動係数)］（パート2、CXA-101-01試験） 26
表 2.7.2-4　コホートごとの投与方法（パート2、CXA-201-01試験） 27
表 2.7.2-5　非日本人健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を1時間かけて 単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約 （パート1、CXA-201-01試験） 28
表 2.7.2-6　非日本人健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を1時間かけて10日間反復静脈内投与した際の 投与1日目及び投与10日目のセフトロザンの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの要約（パート2、CXA-201-01試験） 34
表 2.7.2-7　非日本人健康被験者にタゾバクタム又は MK-7625A を1時間かけて10日間反復静脈内投与した際の投与1日目及び投与10日目のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの要約（パート2、CXA-201-01試験） 35
表 2.7.2-8　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与した際の投与1、5及び10日目の 血漿中セフトロザンの薬物動態パラメータの要約［算術平均（変動係数%)］（CXA-MD-11-07試験） 37
表 2.7.2-9　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を単回静脈内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の血漿中薬物動態パラメータの要約（CXA-EB-13-05試験） 43
表 2.7.2-10　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g の静脈内投与の併用又は非併用下でフロセミド20 mg 又はカフェイン200 mg 及び ミダゾラム2 mg を単回経口投与した際の血漿中フロセミド、カフェイン及びミダゾラムの薬物動態パラメータの要約（CXA-DDI-12-10試験） 46
表 2.7.2-11　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回又は 反復静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの要約（CXA-DDI-12-10試験） 47
表 2.7.2-12　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回又は反復静脈内投

C Confidential

与 した際のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの 要約（CXA-DDI-12-10試験）.....48
表 2.7.2-13　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を8時間ごと及び タゾバクタム／ピペラシリン 4.5 g を6時間ごとにそれぞれ3回反復静脈内投与した際の 血漿中 AUC_T に対する ELF 中 AUC_T の比の要約（CXA-ELF-10-03試験）.....50
表 2.7.2-14　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g及び4.5 g を1時間かけて静脈内投与した際の血漿中セフトロザンの薬物動態パラメータの要約（CXA-QT-10-02試験）.....52
表 2.7.2-15　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g及び4.5 g を1時間かけて静脈内投与した際の血漿中タゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（CXA-QT-10-02試験）.....53
表 2.7.2-16　非日本人軽度腎機能障害者及び腎機能正常被験者にセフトロザン1 g を1時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約（CXA-101-02試験）.....56
表 2.7.2-17　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を 1時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中薬物動態パラメータの要約 ［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%)］（CXA-201-02試験）.....59
表 2.7.2-18　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A1.5 g を 1時間かけて単回静脈内投与した際に腎機能障害がセフトロザンの定常状態の薬物動態に及ぼす影響の評価（CXA-201-02試験）.....59
表 2.7.2-19　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を 1時間かけて単回静脈内投与した際のタゾバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約 ［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%)］（CXA-201-02試験）.....60
表 2.7.2-20　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を 1時間かけて単回静脈内投与した際に腎機能障害がタゾバクタムの定常状態の薬物動態に及ぼす影響の評価（CXA-201-02試験）.....60
表 2.7.2-21　非日本人重度腎機能障害者に MK-7625A 750 mg を1時間かけて 単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の 薬物動態パラメータの要約［幾何平均（変動係数%)］（CXA-REN-11-01試験）.....62
表 2.7.2-22　血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者に1日目の透析終了直後に MK-7625A 750 mg を1時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム 及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータの要約［幾何平均（変動係数%)］（CXA-REN-11-01試験）.....62
表 2.7.2-23　血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者に4日目の透析開始2時間前に

C Confidential

2回目の MK-7625A 750 mg を1時間かけて静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータの要約 ［幾何平均（変動係数%)］（CXA-REN-11-01試験） 63
表 2.7.2-24　血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者に4日目の透析開始2時間前に2回目の MK-7625A 750 mg を1時間かけて静脈内投与した際の投与開始から透析終了時までの 血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータの要約 ［幾何平均（変動係数%)］（CXA-REN-11-01試験） 63
表 2.7.2-25　血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者に MK-7625A 750 mg を 1時間かけて単回静脈内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の透析除去率（CXA-REN-11-01試験） 64
表 2.7.2-26　日本人 cUTI 患者に MK-7625A 1.5 g 又は750 mg を1時間かけて 8時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザン及びタゾバクタムの 薬物動態パラメータの要約（014試験） 65
表 2.7.2-27　日本人 cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g 又は750 mg を1時間かけて 8時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザン及びタゾバクタムの 薬物動態パラメータの要約（013試験） 66
表 2.7.2-28　非日本人 cUTI 患者にセフトロザン 1 g を1時間かけて8時間ごとに反復静脈内 投与した際の定常状態におけるセフトロザンの薬物動態パラメータの要約（CXA-101-03試験） 67
表 2.7.2-29　非日本人 cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の 薬物動態パラメータの要約（CXA-IAI-10-01試験） 69
表 2.7.2-30　非日本人 cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザンの薬物動態パラメータの腎機能別の評価 （CXA-IAI-10-01試験） 69
表 2.7.2-31　非日本人 cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるタゾバクタムの薬物動態パラメータの腎機能別の評価 （CXA-IAI-10-01試験） 70
表 2.7.2-32　MK-7625A の承認申請用量（1.5 g）及び承認申請用量を上回る用量（4.5 g）を 1時間かけて単回投与した際のセフトロザンの曝露量の用量比例性の評価 （CXA-QT-10-02試験、51例） 73
表 2.7.2-33　第 I 相試験において健康被験者にセフトロザン単剤1 g 又は MK-7625A 1.5 g（セフトロザンとして1 g）を1時間かけて単回静脈内投与した際の各試験のセフトロザンの 薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%） 74
表 2.7.2-34　第 I 相試験において健康被験者にセフトロザン単剤1 g 又は MK-7625A 1.5 g

C Confidential

（セフトロザンとして1 g）を1時間かけて反復静脈内投与した際の各試験のセフトロザンの 薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）.....74
表 2.7.2-35　MK-7625A の承認申請用量（1.5 g）及び承認申請用量を上回る用量（4.5 g）を 1時間かけて単回投与した際のタゾバクタムの曝露量の用量比例性の評価 （CXA-QT-10-02試験、51例）.....75
表 2.7.2-36　第 I 相試験において健康被験者にタゾバクタム単剤0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g （タゾバクタムとして0.5 g）を1時間かけて単回静脈内投与した際の各試験のタゾバクタムの 薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）.....76
表 2.7.2-37　第 I 相試験において健康被験者にタゾバクタム単剤0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g （タゾバクタムとして0.5 g）を1時間かけて反復静脈内投与した際の各試験のタゾバクタムの 薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）.....76
表 2.7.2-38　母集団薬物動態解析の最終モデルのパラメータ値.....79
表 2.7.2-39　第 I 相試験において健康被験者にセフトロザン単剤1 g 又は MK-7625A 1.5 g （セフトロザンとして1 g）を1時間かけて単回静脈内投与した際の各試験のセフトロザンの 薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）.....82
表 2.7.2-40　第 I 相試験において健康被験者にセフトロザン単剤1 g 又は MK-7625A 1.5 g （セフトロザンとして1 g）を1時間かけて反復静脈内投与した際の各試験のセフトロザンの 薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）.....83
表 2.7.2-41　第 I 相試験において健康被験者にタゾバクタム単剤0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g （タゾバクタムとして0.5 g）を1時間かけて単回静脈内投与した際の各試験のタゾバクタムの 薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）.....83
表 2.7.2-42　第 I 相試験において健康被験者にタゾバクタム単剤0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g （タゾバクタムとして0.5 g）を1時間かけて反復静脈内投与した際の各試験のタゾバクタムの 薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）.....84
表 2.7.2-43　クレアチニンクリアランスが50 mL/min 超の患者に MK-7625A 1.5 g を 1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際の日本人患者（014及び013試験）と 非日本人患者（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）のセフトロザン及びタゾバクタムの 定常状態時の薬物動態パラメータの比較.....88
表 2.7.2-44　軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常被験者にセフトロザン単剤又は MK-7625A を腎機能に基づく用量で 1時間かけて単回静脈内投

Confidential

与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）.....91
表 2.7.2-45　重度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A を各用法・用量で1時間 かけて静脈内投与した際の薬物動態パラメータの比較［算術平均（変動係数%)］.....92
表 2.7.2-46　母集団薬物動態解析から推定された MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{\tau,ss}$ の腎機能別の要約統計量 （幾何平均及び90%信頼区間）.....93
表 2.7.2-47　日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に MK-7625A を腎機能に基づく用量で 1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの 定常状態時の薬物動態パラメータの腎機能別の比較（014及び013試験）［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%)］.....95
表 2.7.2-48　腎機能障害のある患者における用量調整.....100
表 2.7.2-49　好中球減少症マウス大腿部感染モデルにセファロスポリン系抗菌薬投与後24時間における各薬剤の静菌に必要な%T>MIC.....106
表 2.7.2-50　セフトロザンを腎機能に基づく用量で1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与 した際の各腎機能群の PK-PD ターゲットの目標達成確率.....109
表 2.7.2-51　調査及び海外第Ⅲ相試験（10-04/05及び10-08/09試験）で得られた MIC のデータで重み付けした cummulative fraction of response（CFR）.....109

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.2-1　非日本人健康被験者にセフトロザン又はMK-7625Aを1時間かけて 単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中濃度推移（対数尺度）　（パート1、CXA-201-01試験）.....29
図 2.7.2-2　非日本人健康被験者にタゾバクタム又はMK-7625Aを1時間かけて 単回静脈内投与した際のタゾバクタムの血漿中濃度推移（対数尺度）　（パート1、CXA-201-01試験）.....30
図 2.7.2-3　非日本人健康被験者にタゾバクタム又はMK-7625Aを1時間かけて 単回静脈内投与した際のタゾバクタム代謝物M1の血漿中濃度推移（対数尺度）（パート1、CXA-201-01試験）.....31
図 2.7.2-4　非日本人健康被験者にセフトロザン又はMK-7625Aを1時間かけて 10日間反復静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中濃度推移（対数尺度）　（パート2、CXA-201-01試験）.....33
図 2.7.2-5　日本人、中国人及び白人健康被験者にMK-7625A 1.5 g又は3 gを1時間かけて 単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中濃度推移（対数尺度）（CXA-EB-13-05試験）.....40
図 2.7.2-6　日本人、中国人及び白人健康被験者にMK-7625A 1.5 g又は3 gを1時間かけて 単回静脈内投与した際のタゾバクタムの血漿中濃度推移（対数尺度）（CXA-EB-13-05試験）.....41
図 2.7.2-7　日本人、中国人及び白人健康被験者にMK-7625A 1.5 g又は3 gを1時間かけて 単回静脈内投与した際のタゾバクタム代謝物M1の血漿中濃度推移（対数尺度）　（CXA-EB-13-05試験）.....42
図 2.7.2-8　非日本人健康被験者にMK-7625A 1.5 g及び4.5 gを1時間かけて静脈内投与した際のセフトロザンの平均血漿中濃度推移（CXA-QT-10-02試験）.....52
図 2.7.2-9　非日本人健康被験者にMK-7625A 1.5 g及び4.5 gを1時間かけて静脈内投与した際のタゾバクタムの血漿中濃度推移（CXA-QT-10-02試験）.....53
図 2.7.2-10　非日本人健康被験者にMK-7625A 1.5 gを1時間かけて静脈内投与した際のセフトロザン（上図）及びタゾバクタム（下図）の男女別の体重で補正したクリアランス値の個別値及び算術平均（CXA-QT-10-02試験）.....54
図 2.7.2-11　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者にMK-7625A 1.5 gを 1時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの平均血漿中濃度推移　（CXA-201-02試験）.....58
図 2.7.2-12　セフトロザンを1時間かけて単回投与した際のセフトロザンの各用量（250、500、1,000、1,500及び2,000 mg）に対する曝露量の個体別値（CXA-101-01試験、30例）.....72

Confidential

図 2.7.2-13　タゾバクタム代謝物 M1の化学構造式 81
図 2.7.2-14　各共変量（年齢、体重、性別、人種、感染の有無）が セフトロザン（上図）及びタゾバクタム（下図）の $AUC_{\tau,ss}$ に及ぼす影響の程度 （基準集団に対する幾何平均比及びその90%信頼区間） 85
図 2.7.2-15　クレアチニンクリアランスが50 mL/min 超の患者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際の日本人患者（014及び013試験）と非日本人患者（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）のセフトロザン（左図）及びタゾバクタム（右図）の $AUC_{\tau,ss}$ の比較（対数軸） 88
図 2.7.2-16　母集団薬物動態解析から推定された MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン（左図）及びタゾバクタム（右図）の 腎機能別の $AUC_{\tau,ss}$ の比較（対数軸） 93
図 2.7.2-17　母集団薬物動態解析から予測された MK-7625A を腎機能に基づく用量で1時間 かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン（左図）及びタゾバクタム（右図）の $AUC_{\tau,ss}$ の腎機能別の比較（対数軸） 94
図 2.7.2-18　日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に MK-7625A を腎機能に基づく用量で1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン（左図）及びタゾバクタム（右図）の $AUC_{\tau,ss}$ の腎機能別の比較（対数軸）（014及び013試験） 95
図 2.7.2-19　血液透析を必要とする ESRD 患者に MK-7625A を初回に負荷用量750 mg 投与し その後維持用量150 mg を8時間ごとに1時間かけて点滴静注した場合のセフトロザンの 血漿中濃度推移の予測［個体間変動50%（対数尺度）で5000回のシミュレーション］ 97
図 2.7.2-20　血液透析を必要とする ESRD 患者に MK-7625A を初回に負荷用量750 mg 投与し その後維持用量150 mg を8時間ごとに1時間かけて点滴静注した場合のタゾバクタムの 血漿中濃度推移の予測［個体間変動50%（対数尺度）で5000回のシミュレーション］ 98
図 2.7.2-21　血液透析を必要とする ESRD 患者に MK-7625A を初回に負荷用量750 mg 投与し その後維持用量150 mg を8時間ごとに1時間かけて点滴静注した場合の投与3日目における 各 MIC に対するセフトロザンの PK-PD ターゲットの達成確率 99
図 2.7.2-22　腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランス >90～150 mL/min）に MK-7625A 1.5 g を投与したときの各 MIC に対する MK-7625A の PK-PD ターゲットの 達成確率及び海外第Ⅲ相試験における ESBL 産生及び非産生 Enterobacteriaceae に対する MK-7625A の MIC の分布 112
図 2.7.2-23　国内第Ⅲ相試験の日本人 cUTI 及び cIAI 患者における腎機能に基づく用量で MK-7625A を投与したときの各 MIC に対するセフトロザンの PK-PD ターゲットの達成割合及び各菌種に対する MK-7625A の MIC の分布（014及び013

C Confidential

試験）.....113
図 2.7.2-24　非日本人健康被験者にMK-7625A 1.5 g及び4.5 gを1時間かけて単回静脈内投与した際の対数変換した血漿中セフトロザン濃度に対するQTcIのベースライン値からの変化量のプラセボとの差（CXA-QT-10-02試験）.....116
図 2.7.2-25　非日本人健康被験者にMK-7625A 1.5 g及び4.5 gを1時間かけて単回静脈内投与した際の対数変換した血漿中タゾバクタム濃度に対するQTcIのベースライン値からの変化量のプラセボとの差（CXA-QT-10-02試験）.....116
図 2.7.2-26　非日本人健康被験者にMK-7625A 1.5 g及び4.5 gを1時間かけて単回静脈内投与した際の対数変換した血漿中タゾバクタム代謝物M1濃度に対するQTcIのベースライン値からの変化量のプラセボとの差（CXA-QT-10-02試験）.....117

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表 118
付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約 121
付録 2.7.2-3　薬物相互作用試験の薬物動態パラメータ 135
付録 2.7.2-4　海外第Ⅱ相試験の非日本人 cUTI 患者（セフトロザン 1 g を8時間ごとに反復投与）及び cIAI 患者（MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復投与）でセフトロザンの曝露量（AUC 及び C_{max}）の四分位を基に4群に分類した際の各群の臨床効果 （CXA-IAI-10-01及び CXA-101-03試験） 137
付録 2.7.2-5　海外第Ⅱ相試験の非日本人 cUTI 患者（セフトロザン 1 g を8時間ごとに反復投与）及び cIAI 患者（MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復投与）でセフトロザンの曝露量（AUC 及び C_{max}）の四分位を基に4群に分類した際の各群の細菌学的効果 （CXA-IAI-10-01及び CXA-101-03試験） 138

Confidential

略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
%*f*T>MIC	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the MIC	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
%*f*T>threshold	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration remains above the threshold	遊離型薬物濃度が threshold 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
%T>threshold	Time as percentage of the dosing interval that the drug concentration remains above the threshold	総薬物濃度が threshold を超えている時間の投与間隔に対する割合
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration	投与後0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-t}}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to time t hours postdose	投与後0から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve over a dosing interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area under the 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
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CFR	Cumulative fraction of response	－
CFU	Colony-forming unit	コロニー形成単位
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁のヒト用医薬品委員会
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL	Total body clearance from plasma	全身血漿クリアランス
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_r	Renal clearance from plasma	腎クリアランス
CL_{SS}	Total body clearance from plasma at steady state	定常状態における全身血漿クリアランス
C_{max}	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中薬物濃度
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
ESBL	Extended-spectrum β-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
ESRD	End stage renal disease	末期腎不全
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f_e	Fraction of parent drug excreted into the urine	未変化体の尿中排泄率
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

C Confidential

略号（又は用語）	定義	
K_i	Inhibition constant	阻害定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MATE	Multidrug and toxic extrusion	－
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
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連蛋白
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OprD	Outer membrane protein D	外膜蛋白質ポーリン
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK-PD	Pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
Q	Inter-compartment clearance	コンパートメント間のクリアランス
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
ΔΔQTcI	Time-matched placebo-subtracted differences in changes from predose baseline in QTcI intervals	各時点における QTcI のベースラインからの変化量のプラセボとの差
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VPC	Visual predictive check	－
V_{dSS}	Volume of distribution at steady state based on the terminal phase	消失速度定数に基づいて算出した定常状態時の分布容積
Vss	Volume of distribution at steady state based on the mean residence time	平均滞留時間に基づいて算出した定常状態時の分布容積

C Confidential

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩）は、新規のセファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンに β-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムを組み合わせた配合剤である。MK-7625A は複雑性尿路感染症（cUTI）患者及び複雑性腹腔内感染症（cIAI）患者を対象として、通常、成人には1回1.5 g（タゾバクタムとして0.5 g／セフトロザンとして1 g）を1日3回60分かけて点滴静注することが推奨される。

セフトロザンは他のセファロスポリン系薬剤と同様に、ペニシリン結合蛋白を阻害して、細胞壁の合成阻害とそれに続く細胞死を引き起こすことにより、カルバペネム系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系抗菌薬に耐性の *Pseudomonas aeruginosa*（*P. aeruginosa*）をはじめ、基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生 Enterobacteriaceae などのグラム陰性菌に対して効果を示す。また、タゾバクタムは、細菌の染色体性又はプラスミド介在性でクラス A 及びクラス C の β-ラクタマーゼを共有結合により阻害し、セフトロザンの加水分解を抑制する。したがって、セフトロザンはタゾバクタムと併用することで、ESBL 産生 *Escherichia coli*（*E. coli*）、*Klebsiella pneumoniae*（*K. pneumoniae*）などの Enterobacteriaceae に対してより効果を発揮しやすくなる。

MK-7625A は、cUTI 及び cIAI の主な原因菌である *E. coli* 等の Enterobacteriaceae、多剤耐性株も含む *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌に対して、時間依存的な抗菌作用を示した[2.6.2 項]。In vitro における一段階及び多段階継代培養による耐性菌選択試験並びに10日間の中空糸モデルにおいて、*P. aeruginosa* 及び ESBL 産生 *E. coli* の MK-7625A 耐性菌が出現する可能性は低いことが示された[2.6.2.2.2.1 項]。さらに、*P. aeruginosa* のカルバペネム系抗菌薬に対する最も一般的な耐性機構のひとつとして、外膜蛋白質ポーリン（OprD）の欠損又はその変化が報告されているが、セフトロザンは *P. aeruginosa* の菌体 OprD の欠損による影響を受けなかった[2.6.2.2.2.3 項]。好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいても、多剤耐性株を含む *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生株を含む Enterobacteriaceae に対して、MK-7625A 及びセフトロザン単剤は殺菌効果を示した[2.6.2.2.9 項]。また、セフトロザン及び MK-7625A は、敗血症、肺炎、尿路感染症、熱傷及び大腿部感染の感染症モデルにおいて、試験対象とした多剤耐性 *P. aeruginosa* を含むすべての病原菌に対して、全般的に対照薬と同程度又はそれ以上の優れた有効性を示した[2.6.2.2.9 項]。

C Confidential

2.7.2.1.1　　臨床薬理の概要

MK-7625A の臨床薬理の検討には、第 I 相試験10試験並びに cUTI 患者及び cIAI 患者において薬物動態を評価した海外第 II 相試験2試験及び国内第III相試験2試験から得られたデータを用い[表 2.7.2-1]、主に以下の項目について評価した。

- セフトロザン及び／又はタゾバクタムを単回又は反復投与後のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態
- セフトロザン及びタゾバクタムの肺への移行性
- セフトロザン及びタゾバクタムが QTc 間隔に及ぼす影響
- 内因性要因（特に腎機能及び人種）がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響
- 外因性要因がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響
- セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態／薬力学（PK-PD）関係及び曝露－応答関係

なお、各試験のデザイン及び薬物動態パラメータの一覧は[付録 2.7.2-1]及び[付録 2.7.2-2]に示す。

セフトロザン単剤又は MK-7625A は計287例の健康被験者に投与された。初期の第 I 相試験2試験では、セフトロザン単剤を投与した。計60例を対象に、セフトロザン 2 g までの用量を単回投与、若しくはセフトロザン 1 g までの用量を8時間ごと又は1.5 g を12時間ごとに最長10日間まで反復投与した。その後の第 I 相試験8試験では、セフトロザンをタゾバクタムと併用で、すなわち MK-7625A を投与した。日本人健康被験者も含む計227例を対象に、MK-7625A 4.5 g までの用量を単回投与、又は MK-7625A 3 g までの用量を8時間ごとに最長10日間まで反復投与した。

さらに、cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした海外第 II 相試験（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）及び国内第III相試験（014及び013試験）においても、薬物動態を評価した。なお、海外第III相試験（10-04/05及び10-08/09試験）は、セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中薬物濃度を測定しなかったため、薬物動態の評価には含まれていない。

C Confidential

表 2.7.2-1　　臨床薬理の検討に用いた試験

試験の種類	試験名	試験の概要 （セフトロザン及び／又はタゾバクタムを投与した例数）
第 I 相試験		
用量漸増単回及び反復投与試験	CXA-101-01試験 [資料5.3.3.1.1: 101-01]	非日本人健康被験者を対象としたセフトロザン単剤の用量漸増単回及び反復投与試験（n=48）
	CXA-201-01試験 [資料5.3.3.1.2: 201-01]	非日本人健康被験者を対象としたセフトロザン及び／又はタゾバクタムの用量漸増単回及び反復投与試験（n=58）
	CXA-MD-11-07試験 [資料5.3.3.1.4: 11-07]	非日本人健康被験者を対象とした MK-7625A 1.5 g 及び3 g の8時間ごとの反復投与試験（n=12）
	CXA-EB-13-05試験 [資料5.3.3.1.5: 13-05]	日本人、中国人及び白人健康被験者を対象とした MK-7625A 1.5 g 及び3 g の単回投与試験（n=29）
薬物相互作用試験	CXA-DDI-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 MK-7625A が CYP1A2、CYP3A4及び OAT1／OAT3のプローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験（n=16）
組織移行性試験	CXA-ELF-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 MK-7625A の肺への移行性試験（n=25）
QT/QTc 評価試験	CXA-QT-10-02試験 [資料5.3.4.1.1: 10-02]	非日本人健康被験者を対象とした臨床用量及び高用量の MK-7625A の単回投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価する試験（n=51）
特別な集団を対象とした試験	CXA-101-02試験 [資料5.3.3.3.1: 101-02]	非日本人軽度腎機能障害者及び腎機能正常被験者を対象としたセフトロザン単剤の単回投与試験（n=12）
	CXA-201-02試験 [資料5.3.3.3.2: 201-02]	非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者を対象とした MK-7625A の単回投与試験（n=24）
	CXA-REN-11-01試験 [資料5.3.3.3.4: 11-01]	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 MK-7625A の単回投与試験（n=12）
第 II 相試験		
患者を対象とした試験（非日本人）	CXA-101-03試験 [資料5.3.5.1.3: 101-03]	非日本人 cUTI 患者を対象としたセフトロザン1 g を8時間ごとに反復投与した際の有効性及び安全性をセフタジジムと比較・検討した試験（n=85）
	CXA-IAI-10-01試験 [資料5.3.5.1.4: 10-01]	非日本人 cIAI 患者を対象としたメトロニダゾールの併用下で MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復投与した際の有効性及び安全性をメロペネムと比較・検討した試験（n=82）
第Ⅲ相試験		
患者を対象とした試験（日本人）	014試験 [資料5.3.5.2.1: 014]	日本人 cUTI 患者を対象とした MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復投与した際の有効性及び安全性を評価した試験（n=114）
	013試験 [資料5.3.5.2.2: 013]	日本人 cIAI 患者を対象としたメトロニダゾールの併用下で MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復投与した際の有効性及び安全性を評価した試験（n=100）

Confidential

セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態

非日本人及び日本人健康成人を対象に、セフトロザン 250 mg～3 g、タゾバクタム 250 mg～1.5 g の用量範囲でセフトロザン及び／又はタゾバクタムを投与した際の薬物動態を評価した[2.7.2.2 項]。以下に結果の要約を示す。

- 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、セフトロザンの最高血漿中薬物濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（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、セフトロザン及びタゾバクタムの消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ約2～3時間及び約1時間であった。また、これら短い $t_{1/2}$と矛盾せず、セフトロザン及びタゾバクタム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]。
- 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、また、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、セフトロザンとタゾバクタム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]。
- ヒトでの血漿蛋白結合率は、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれも低く、セフトロザンが約16%～21%、タゾバクタムが約30%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セフトロザン及びタゾバクタムの定常状態時の分布容積（V_{SS}）は、それぞれ約12～17 L 及び約14～19 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]。
- 海外第 I 相試験（CXA-ELF-10-03試験）においてセフトロザン及びタゾバクタムの肺への移行性について評価した結果、肺上皮被覆液（ELF）／血漿比はセフトロザンが0.48、タゾバクタムが0.44といずれも 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]。
- セフトロザンは、ヒトにおいて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、チトクロム P450（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 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として排泄される[2.7.2.3.1.5 項]。セフトロザンと同様に代謝には CYP の寄与はないと考えられた

C Confidential

[2.7.2.3.3.1 項]。タゾバクタム代謝物 M1は、タゾバクタムの β-ラクタム環が加水分解することで生成し、薬理活性を持たない[2.7.2.3.1.4 項]、[資料5.4: 5]。

- 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、陽性（モキシフロキサシン）及びプラセボ対照、クロスオーバーの thorough QT（QT/QTc）評価試験（CXA-QT-10-02試験）において、MK-7625A の承認申請用量である1.5 g 及び承認申請用量を上回る用量である4.5 g を単回静脈内投与後、被験者ごとに補正した QT（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、その時点の片側95%信頼区間の上限の最大値は6.25 msec であり、MK-7625A による QT/QTc 間隔への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]。

内因性要因がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響

セフトロザン及びタゾバクタム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（ESRD）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し、用量調整の必要性を検討した[2.7.2.2.4 項]、[2.7.2.3.2.6 項]。なお、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は線形性を示し、投与期間に依存しなかったことから、いずれの試験も単回投与後の薬物動態を評価した。また、これらの結果に基づいて設定した、米国及び欧州で既に承認された用量調整に従い、国内第Ⅲ相試験においてもクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が50 mL/min 以下の患者では用量を調整した。以下にこれらの試験結果の要約を示す。

- CL_{CR} の低下に伴い、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれの AUC も増加する傾向がみられた[2.7.2.3.2.6.1 項]。
- 海外第 I 相試験（CXA-101-02及び CXA-201-02試験）において、軽度腎機能障害者では腎機能正常被験者に比べてセフトロザン及びタゾバクタムのいずれも 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]。
- 海外第 I 相試験（CXA-201-02及び CXA-REN-11-01試験）において、中等度及び重度腎機能障害者では、AUC が顕著に増加したことから、セフトロザン及びタゾバクタム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回投与することが適切であると考えられた[2.7.2.3.2.6.1 項]、[2.7.2.3.2.6.3 項]。
- 国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者において、通常用量（MK-7625A 1.5 g）を投与した CL_{CR} が50 mL/min 超の患者と、用量を1/2に減量（MK-7625A 750 mg）した CL_{CR} が30～50 mL/min の患者との間で、セフトロザン及びタゾバクタムの AUC の推定値の幾何平均はいずれも同程度であり、各患者の AUC の分布は両集団で大部分が重なった。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[2.7.2.3.2.6.1 項]。
- 海外第 I 相試験（CXA-REN-11-01試験）において、ESRD 被験者では、投与したセフトロザンの約66%及びタゾバクタムの約56%が血液透析により除去された[2.7.2.3.2.6.2 項]。

Confidential

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 ESRD 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[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。

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セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量への影響を検討した[2.7.2.3.1.2.1 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]。以下に結果の要約を示す。

- 母集団薬物動態解析の結果、セフトロザン及びタゾバクタム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、肝代謝はセフトロザン及びタゾバクタムの消失に寄与しないため、肝機能障害者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は評価しなかった[2.7.2.3.2.7 項]。
- 第 I 相試験（CXA-EB-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、セフトロザン及びタゾバクタムのノンコンパートメント解析に基づく薬物動態パラメータは人種間で類似していた[2.7.2.2.3.2.3 項]。
- 国内第Ⅲ相試験（014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（CXA-101-03及び CXA-IAI-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[2.7.2.3.2 項]。

外因性要因がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響

In vitro、in vivo 及び臨床薬物相互作用試験の結果に基づいて、MK-7625A が他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性並びにセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態が他剤から影響を受ける可能性について検討した[2.7.2.3.3 項]。以下に薬物相互作用の要約を示す。

- In vitro 及び臨床のデータから、代表的な CYP に対するセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1による臨床的に意味のある阻害及び誘導は認められなかった[2.7.2.3.3.1 項]。したがって、MK-7625A は、CYP の基質の消失に影響を及ぼさないと考えられる。
- セフトロザン及びタゾバクタム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]、セフトロザン及びタゾバクタムの消失は、CYP 阻害剤又は誘導剤により臨床的に意味のある影響を受けないと考えられる。
- 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

C Confidential

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 OAT1/OAT3を介した尿細管分泌に影響を及ぼす可能性は低い。

- 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]。

セフトロザンの PK-PD 関係

他の β-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、セフトロザンの静菌作用及び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、血漿中遊離型セフトロザン濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合（%*f*T>MIC）を予測し、目標達成確率（PTA）、すなわち%*f*T>MIC 値が30%を上回る確率を算出した。その結果、MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに反復静脈内投与した際に、8 μg/mL までの MIC の菌に対して PTA 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（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）及び海外第Ⅲ相試験（10-04/05及び10-08/09試験）では、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。

さらに、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）において、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に対して MK-7625A を承認申請用法・用量（通常、MK-7625A 1.5 g を1日3回投与）で反復静脈内投与した際の200例の血漿中セフトロザン濃度を基に、これらの試験に参加した患者でターゲット値を達成した割合、すなわち%*f*T>MIC が30%を上回った患者の割合を推定した。その結果、8 μg/mL までの MIC の菌に対してすべての患者でターゲット値を達成した[2.7.2.3.4.5 項]。したがって、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。

タゾバクタムの PK-PD 関係

In vitro 及び in vivo の結果から、タゾバクタム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 threshold を超えている時間の投与間隔に対する割合（%T>threshold）であった[2.6.2 項]。Threshold の値はセフトロザンの用量及び菌株の耐性メカニズムに依存したが、0.25～1 μg/mL のとき有効性との相関が高く、1 μg/mL で最も高かった。また、セフトロザン及びタゾバクタムを併用したとき、様々な菌株で静菌作用を示したタゾバクタムの%T>1 μg/mL は平均約

C Confidential

20%だった。したがって、タゾバクタムの PK-PD パラメータ（%T>threshold、threshold=1 μg/mL）のターゲット値を20%以上とした[2.7.2.3.4.3 項]。

非日本人第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ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、血漿中遊離型タゾバクタム濃度が1 μg/mL を超えている時間の投与間隔に対する割合（%*f*T>threshold）を予測し、PTA として%*f*T>threshold（threshold=1 μg/mL）が20%を上回る確率を算出した[資料5.4: 42]。その結果、MK-7625A 1.5 g を投与した際に、タゾバクタムの PTA は約97%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]。

さらに、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）において、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に対して MK-7625A を承認申請用法・用量（通常、MK-7625A 1.5 g を1日3回投与）で反復静脈内投与した際の200例の血漿中タゾバクタム濃度を基に、これらの試験に参加した患者でターゲット値を達成した割合、すなわち%*f*T>threshold（threshold=1 μg/mL）が20%を上回った患者の割合を推定した。その結果、すべての患者でターゲット値を達成した[2.7.2.3.4.5 項]。したがって、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。

結論

セフトロザン及びタゾバクタム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_{SS} 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、遊離型のセフトロザン及びタゾバクタムが組織内に移行していることが示唆された。

CL_{CR} 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 ESRD 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。

また、cUTI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03試験）でセフトロザン単剤 1 g を、cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CXA-IAI-10-01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（10-04/05及び10-08/09試験）及び国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）で MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与した際に、有効率は高く[2.7.3 項]、概して安全であり、忍容性は良好であった[2.7.4 項]。

以上の有効性、安全性及び薬物動態の結果に加えて、PK-PD 解析の結果から、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60分かけて投与することは適切であると考えられた。

C Confidential

2.7.2.1.2　　非臨床薬物動態試験の結果に基づく臨床での薬物動態の評価の概要

非臨床薬物動態試験から得られた結果に基づき、臨床試験において内因性要因及び外因性要因による用量調整の必要性の検討も含め、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態を評価した。非臨床薬物動態試験から得られた結果の要約を以下に示す[2.6.4 項]。

- 各動物種においてセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態はいずれも、用量比例性を示し、性差はなく、反復投与による蓄積も認められなかった。
- マウス、ラット及びイヌにおいて、セフトロザン及びタゾバクタムの血清蛋白結合率は低く、分布容積は細胞外液量と同程度であり、血管外への分布が示唆された。
- セフトロザンの $t_{1/2}$は短く、マウス、ラット及びイヌでは0.18～1.35時間であった。
- セフトロザンとタゾバクタムをラット及びイヌに併用投与したとき、両化合物の間に薬物動態学的な相互作用は認められなかった。
- セフトロザンは、ラットに静脈内投与したときほとんど代謝されなかった。
- In vitro 試験の結果から、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1が臨床用量での血漿中薬物濃度で CYP を誘導又は阻害する可能性は低いことが示された。また、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質にも阻害剤にもならないことが示された。

なお、セフトロザンはヒト初代肝細胞を用いた in vitro での CYP の誘導の検討において、臨床用量での血漿中薬物濃度よりも十分に高い濃度ではあるものの、CYP1A2と CYP2B6の活性及び mRNA 発現量並びに CYP3A4の mRNA 発現量を減少させた。したがって、臨床薬物相互作用試験により、CYP1A2及び CYP3A4を介した薬物相互作用の可能性について検討した[2.7.2.2.3.3.1 項]。また、in vitro データから、タゾバクタムが OAT1及び OAT3の基質となるほか、臨床用量での血漿中薬物濃度よりも高い濃度では阻害剤にもなることが示唆されたため、臨床薬物相互作用試験でタゾバクタムによるこれらのトランスポーターの阻害についても評価した[2.7.2.2.3.3.1 項]。CYP1A2及び CYP3A4のプローブ基質としてそれぞれカフェイン及びミダゾラム、OAT1/OAT3のプローブ基質としてフロセミドを用い、MK-7625A は承認申請用量である1.5 g を投与した。その結果、MK-7625A はこれらのプローブ基質の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2.7.2.2.3.3.1 項]。

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ことから、様々な重症度の腎機能障害者を対象に薬物動態を評価したが[2.7.2.2.4 項]、ヒトを対象とした^{14}C 標識体を用いたマスバランス試験及び肝機能障害者を対象とした試験は実施しなかった[2.7.2.3.1.4 項]、[2.7.2.3.2.7 項]。

なお、タゾバクタム代謝物 M1は薬理活性を有さないこと、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として尿中に排泄され、タゾバクタム代謝物 M1として排泄される量は限定的であること及びタゾバクタム代謝物 M1の主要消失経路はタゾバクタムと同様に腎排泄であることから、タゾバクタム代謝物 M1に対する母集団薬物動態解析は実施しなかった[2.7.2.3.1.2 項]。

C Confidential

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の結果を[2.6.4 項]に示す。これらの in vitro 試験から得られた主要なデータの概要を本項の[2.7.2.3.1.3 項]及び[2.7.2.3.1.4 項]に示す。ヒト血漿蛋白結合率は、セフトロザンでは約16%～21%、タゾバクタムでは約30%であった[2.7.2.3.1.3 項]。In vitro 試験結果から、タゾバクタムと OAT1及び OAT3阻害薬であるプロベネシドとの間で薬物相互作用が認められたが、その他の薬物とタゾバクタム／セフトロザンとの間で薬物代謝酵素やトランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示されている[2.6.4.5 項]、[2.6.4.8 項]。

2.7.2.2.2　臨床薬物動態試験

本項では、臨床薬理試験の薬物動態データを個別に記載する。個々の試験の安全性及び忍容性を含む詳細な結果の概要を[2.7.6.2 項]及び[2.7.6.3 項]に、詳細を治験総括報告書[5.3.3.1 項]～[5.3.5.1 項]に示す。

1) 日本人及び非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験 [2.7.2.2.3.1 項]及び[2.7.2.2.3.2 項]
   CXA-101-01試験[資料5.3.3.1.1: 101-01]、CXA-201-01試験[資料5.3.3.1.2: 201-01]、CXA-MD-11-07試験[資料5.3.3.1.4: 11-07]、CXA-EB-13-05試験[資料5.3.3.1.5: 13-05]
2) 非日本人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験 [2.7.2.2.3.3 項]
   CXA-DDI-12-10試験[資料5.3.3.4.1: 12-10]
3) 非日本人健康被験者を対象とした肺への移行性試験 [2.7.2.2.3.4 項]
   CXA-ELF-10-03試験[資料5.3.3.1.6: 10-03]
4) 非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験 [2.7.2.2.3.5.1 項]
   CXA-QT-10-02試験[資料5.3.4.1.1: 10-02]
5) 特別な集団（非日本人腎機能障害者）を対象とした試験 [2.7.2.2.4 項]
   CXA-101-02試験[資料5.3.3.3.1: 101-02]、CXA-201-02試験[資料5.3.3.3.2: 201-02]、CXA-REN-11-01試験[資料5.3.3.3.4: 11-01]
6) 日本人及び非日本人患者を対象とした試験 [2.7.2.2.5 項]
   014試験[資料5.3.5.2.1: 014]、013試験[資料5.3.5.2.2: 013]、CXA-101-03試験[資料5.3.5.1.3: 101-03]、CXA-IAI-10-01試験[資料5.3.5.1.4: 10-01]

各試験のデザインの概要を[付録 2.7.2-1]に、臨床薬理試験全体の主な薬物動態パラメータの要約を[付録 2.7.2-2]及び[付録 2.7.2-3]にそれぞれ示す。

C Confidential

2.7.2.2.3　健康被験者を対象とした試験

2.7.2.2.3.1　セフトロザンの薬物動態プロファイルを評価する試験

2.7.2.2.3.1.1　非日本人健康被験者を対象とした用量漸増試験（CXA-101-01試験）

試験デザインと目的：

本試験は、非日本人健康被験者を対象に、セフトロザンを用量漸増単回（パート1）及び用量漸増反復（パート2）静脈内投与する第Ⅰ相、無作為化、二重盲検、単施設、2パート、プラセボ対照試験であった。この試験の主要目的は、健康被験者にセフトロザンを最大10日間静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的はセフトロザンの薬物動態プロファイルを明らかにすることであった。

パート1では、5つのコホートに健康被験者各8例（実薬6例、プラセボ2例）を無作為に割り付け、各コホートでセフトロザン250、500、1,000、1,500及び2,000 mg 又はプラセボを1時間かけて単回静脈内投与した。

パート2では、3つのコホートに健康被験者各8例（実薬6例、プラセボ2例）を組み入れ、投与1日目にセフトロザンを1回静脈内投与後、投与2日目から9日目では1日2回又は3回で8日間静脈内投与し、投与10日目に1回静脈内投与した。各コホートで8時間ごとに500 mg 及び1,000 mg 並びに12時間ごとに1,500 mg 又はプラセボを1時間かけて投与した。

薬物濃度測定用血液及び尿検体を規定した時点で採取し、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS）によりセフトロザンの濃度を測定した。

薬物動態の結果：

合計64例（パート1：40例、パート2：24例）の健康被験者を組み入れ、治験薬を投与し、全被験者64例が試験を完了した。セフトロザンを投与した合計48例（パート1：30例、パート2：18例）から得たセフトロザンの薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。48例の内訳は、男性が30例及び女性が18例で、年齢が19～59歳であった。

健康被験者にセフトロザン250、500、1,000、1,500及び2,000 mg を1時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-2]、セフトロザン500 mg 及び1,000 mg を8時間ごと並びに1,500 mg を12時間ごとに1時間かけて10日間反復静脈内投与した際の投与10日目のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-3]に示す。

単回静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$及び反復静脈内投与時（投与10日目）の $AUC_{0\text{-last}}$ 並びに C_{max} は、検討した用量範囲内で用量に比例して増加した。セフトロザンのクリアランスは概して用量と時間に依存せず、一定であったことから、薬物動態は線形性を示した。V_{ss} の幾何平均は単回投与及び反復投与時で約15～16 L であったことから、血管外への分布が示唆された。CL_r 及びクリアランスの幾何平均はそれぞれ、単回投与時で94.8 mL/min 及び102 mL/min、反復投与時で109 mL/min 及び112 mL/min であり、CL_r 及びクリアランスが類似しており、セフトロザンは投与量の大部分（単回投与時で92.5%、反復投与時で95%）が未変化体として尿中に排泄された。

C Confidential

表 2.7.2-2　非日本人健康被験者にセフトロザン 250、500、1,000、1,500 及び 2,000 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（変動係数）］（パート 1、CXA-101-01 試験）

薬物動態パラメータ	セフトロザン 250 mg (n=6)	セフトロザン 500 mg (n=6)	セフトロザン 1,000 mg (n=6)	セフトロザン 1,500 mg (n=6)	セフトロザン 2,000 mg (n=6)	全体（n=30）
C_{max} (µg/mL)	16.5 (15.6%)	32.2 (12.1%)	58.4 (31.5%)	87.4 (8%)	128 (11.8%)	NA
T_{max} (hr)†	1.01 (1.00, 1.09)	1.02 (1.01, 1.08)	1.05 (1.01, 1.09)	1.02 (1.00, 1.08)	1.05 (1.00, 1.16)	NA
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	40.1 (8.5%)	84.1 (14.4%)	152 (19.7%)	243 (8.3%)	344 (22.5%)	NA
CL (mL/min)	104 (8.5%)	99.1 (14.4%)	110 (19.7%)	103 (8.3%)	96.9 (22.5%)	102 (15.2%)
CL_r (mL/min)	101 (11%)	90.4 (16.8%)	93.4 (47.6%)	96.2 (6.6%)	92.9 (29.9%)‡	94.8 (23.5%)
V_{SS} (L)	13.1 (14.9%)	14.8 (22%)	16.3 (25.5%)	17.6 (12.3%)	14.8 (9.2%)	15.2 (20%)
$t_{1/2}$ (hr)	1.86 (9.9%)	2.34 (35.4%)	2.25 (16.2%)	2.62 (13.8%)	2.45 (22.5%)	2.29 (23.7%)
f_e (%)	97.1 (7.9%)	91.2 (4.5%)	85.2 (26.4%)	93.4 (6.1%)	97.7 (5.2%)‡	92.5 (13%)

NA：該当せず。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は各群で投与量が異なるため、算出しなかった。
† 中央値（最小値、最大値）
‡ 2例の f_e が外れ値と考えられたため、記述統計量の計算から除外した。

Data source: [資料5.3.3.1.1: 101-01] Appendix18 Table 5、Appendix18 Appendix7.1、Appendix18 synopsis

Confidential

表 2.7.2-3　非日本人健康被験者にセフトロザン 500 mg 及び 1,000 mg を 8 時間ごと並びに 1,500 mg を 12 時間ごとに 1 時間かけて 10 日間反復静脈内投与した際の投与 10 日目のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（変動係数）］（パート 2、CXA-101-01 試験）

薬物動態パラメータ	セフトロザンの用法・用量			全体 (N=18)
	500 mg q8h (n=6)	1,000 mg q8h (n=6)	1,500 mg q12h (n=6)	
C_{max}（μg/mL）	33.3 (15.9%)	58.0 (10.3%)	82.6 (15.9%)	NA
T_{max}（hr）†	1.01 (0.60, 1.08)	1.02 (1.00, 1.25)	1.00 (1.00, 1.01)	NA
$AUC_{0\text{-}last}$（μg·hr/mL）	82.9 (20.6%)	143 (15.4%)	207 (15.9%)	NA
$t_{½}$（hr）	2.2 (17.7%)	2.69 (24%)	2.34 (4.9%)	2.4 (18.8%)
V_{SS}（L）	14 (19.6%)	17.1 (13.7%)	18.1 (14.2%)	16.3 (19.7%)
CL_{SS}(mL/min)	101 (20.6%)	116 (15.4%)	121 (15.9%)	112 (18.7%)
CLr (mL/min)	87.6 (21.8%)‡	111 (16.4%)‡	127 (17.4%)	109 (25.3%)
f_e (%)	84.6 (21.7%)‡	94.1 (4%)‡	105 (7.6%)	95 (15.7%)
累積係数	1.09 (3.5%)	1.16 (7.2%)	1.03 (0.5%)	1.09 (6.6%)

NA：該当せず。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は各群で投与量が異なるため、算出しなかった。
q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと
† 中央値（最小値、最大値）
‡ 1例の f_e が外れ値と考えられたため、記述統計量の計算から除外した。

Data source: [資料5.3.3.1.1: 101-01] Appendix18 Table 7、 Appendix18 Appendix7.2、Appendix18 synopsis

薬物動態の結論：

- 250 mg～2,000 mg の用量範囲でセフトロザンを単回投与した際の曝露量は用量に比例して増加した。
- 500 mg～1,500 mg の用量範囲でセフトロザンを反復投与した際の曝露量は用量に比例して増加し、時間依存性は認められなかった。
- 血漿中 $t_{1/2}$は用量に依存せず、約2～3時間であり、1日3回反復投与時の定常状態で蓄積はほとんど認められなかった。
- V_{SS} の幾何平均は約15～16 L であったことから、血管外への分布が示唆された。
- セフトロザンは、大部分が未変化体（単回投与時で92.5%、反復投与時で95%）として尿中に排泄され、CL_r がクリアランスと類似していることから、セフトロザンは腎排泄型の薬物であると考えられた。

2.7.2.2.3.2　タゾバクタム／セフトロザンの薬物動態プロファイルを評価する試験

2.7.2.2.3.2.1　非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（CXA-201-01試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、非日本人健康被験者を対象に、セフトロザン、タゾバクタム及び MK-7625A を単回（パート1）及び反復（パート2）静脈内投与する第 I 相、無作為化、二重盲検、単施設、用量漸増試験であった。

パート1では、コホート1～3に各6例の被験者を組み入れ、各コホート内で6つの投与順序（ABC、ACB、BCA、BAC、CBA、CAB）のうち1つに無作為に割り付け、セフトロザン、タゾバクタム

C Confidential

及び MK-7625A をコホート内クロスオーバーデザインで投与した。なお、A はセフトロザン（500、1,000及び2,000 mg）、B はタゾバクタム（250、500及び1,000 mg）、C は MK-7625A（タゾバクタム／セフトロザン250 mg/500 mg、500 mg/1,000 mg 及び1,000 mg/2,000 mg）であった。いずれの治験薬も1時間かけて静脈内投与した。各投与の間には3日間の休薬期間を設けた。

パート2ではコホート4及び5に各20例の被験者を組み入れ、各コホート内で3つの投与のうち1つに無作為に割り付けた [表 2.7.2-4]。いずれの治験薬も、1日目及び10日目には1回静脈内投与し、2～9日目には8時間ごと又は12時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与した。

表 2.7.2-4　　コホートごとの投与方法（パート 2、CXA-201-01 試験）

コホート	セフトロザン （各コホート n=5）	タゾバクタム （各コホート n=5）	MK-7625A（タゾバクタム／セフトロザン） （各コホート n=10）
4（n=20）	1,000 mg q8h	500 mg q8h	500 mg/1,000 mg q8h
5（n=20）	1,500 mg q12h	750 mg q12h	750 mg/1,500 mg q12h
q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと			

本試験の主要目的は、健康被験者にタゾバクタム／セフトロザンの用量比が1：2の MK-7625A を投与した際の安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的は健康被験者にセフトロザン、タゾバクタム又は MK-7625A を投与した際のセフトロザン及びタゾバクタム（タゾバクタム代謝物 M1を含む）の薬物動態プロファイルを評価することであった。

薬物濃度測定用血液及び尿検体を規定した時点で採取し、LC/MS/MS により、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中及び尿中濃度を測定した。

薬物動態の結果：

合計58例（パート1：18例、パート2：40例）の被験者を試験に組み入れ、治験薬を投与した。58例中57例が試験を完了した。パート2の被験者1例が緊急の家庭の事情により投与6日目に同意を撤回した。治験薬を投与した58例の内訳は、男性が38例及び女性が20例で、年齢は21～62歳であった。

単回投与（パート1）

健康被験者にセフトロザン500、1,000及び2,000 mg 又は MK-7625A 750、1,500及び3,000 mg（タゾバクタム／セフトロザン250 mg/500 mg、500 mg/1,000 mg 及び1,000 mg/2,000 mg）を1時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-5]、並びにセフトロザンの血漿中濃度推移を[図 2.7.2-1]に示す。

投与終了後、セフトロザンは二相性の消失を示した。セフトロザン500～2,000 mg をタゾバクタムと併用で単回投与した際のセフトロザンの薬物動態は、セフトロザンを投与した CXA-101-01

C Confidential

試験[2.7.2.2.3.1.1 項]と同様に、線形性を示した。セフトロザンの曝露量（C_{max} 及び AUC）、$t_{1/2}$、CL 及び V_{SS} の幾何平均は、タゾバクタム併用の有無にかかわらず同程度であったことから、タゾバクタムはセフトロザンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

タゾバクタムの併用の有無にかかわらず、セフトロザンの CL_r の幾何平均は用量に依存せず CL の幾何平均と同程度であり、セフトロザンの投与量のほぼ全量（98%超）が未変化体として尿中に排泄された。これらの結果から、セフトロザンが主に未変化体として腎臓より排泄されることが示された。

表 2.7.2-5　非日本人健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約（パート 1、CXA-201-01 試験）

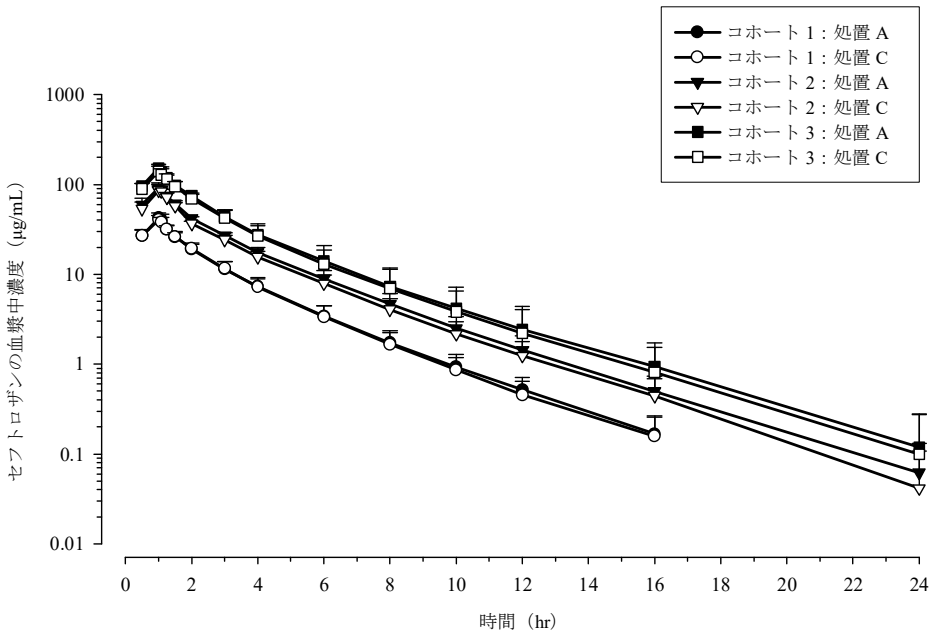
セフトロザンの薬物動態パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）					
	セフトロザン 500 mg (n=6)	MK-7625A 750 mg（タゾバクタム 250 mg/セフトロザン 500 mg）(n=6)	セフトロザン 1,000 mg (n=6)	MK-7625A 1,500 mg（タゾバクタム500 mg/セフトロザン 1,000 mg）(n=6)	セフトロザン 2,000 mg (n=6)	MK-7625A 3,000 mg（タゾバクタム 1,000 mg/セフトロザン 2,000 mg）(n=6)
C_{max} (μg/mL)	42.3 (13.4)	40.0 (12.8)	91.7 (12.8)	89.8 (10.2)	153 (10.8)	139 (14.7)
T_{max} (hr)†	1.00 (1.00, 1.09)	1.00 (1.00, 1.01)	1.01 (1.00, 1.08)	1.05 (1.00, 1.10)	1.01 (1.00, 1.09)	1.01 (1.00, 1.09)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	97.6 (15.8)	96.4 (14.1)	230 (5.9)	208 (9.7)	371 (15.1)	348 (16.8)
$t_{1/2}$ (hr)	2.47 (8.6)	2.39 (21.7)	2.59 (20.8)	2.54 (18.5)	2.59 (17.5)	2.58 (18.6)
V_{SS} (L)	11.7 (13.7)	11.7 (13.4)	10.9 (19.5)	11.6 (16.1)	13.1 (15.2)	13.8 (18.6)
CL (L/hr)	5.13 (15.8)	5.19 (14.1)	4.35 (5.9)	4.80 (9.7)	5.38 (15.1)	5.74 (16.8)
CL_r (L/hr)	5.50 (13.9)	5.37 (17.5)	4.61 (5.4)	5.07 (11.9)	5.45 (19.1)	5.66 (38.1)‡
f_e (%)	107 (7.3)	104 (7.1)	106 (2.2)	106 (4.8)	101 (10.8)	98.5 (20.0)‡

† 中央値（最小値, 最大値）
‡ n=5、尿の測定値が外れ値であったため、1例を記述統計量の算出から除外した。

Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.1.1、Table 14.1.4.1.2、Table 14.1.4.1.3、Table 14.1.4.1.4、Table 14.1.4.1.5、Table 14.1.4.1.6、Table 14.1.6.1.1、Table 14.1.6.1.2、Table 14.1.6.1.3、Table 14.1.6.1.4、Table 14.1.6.1.5、Table 14.1.6.1.6

C Confidential

図 2.7.2-1　　非日本人健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中濃度推移（対数尺度）（パート 1、CXA-201-01 試験）

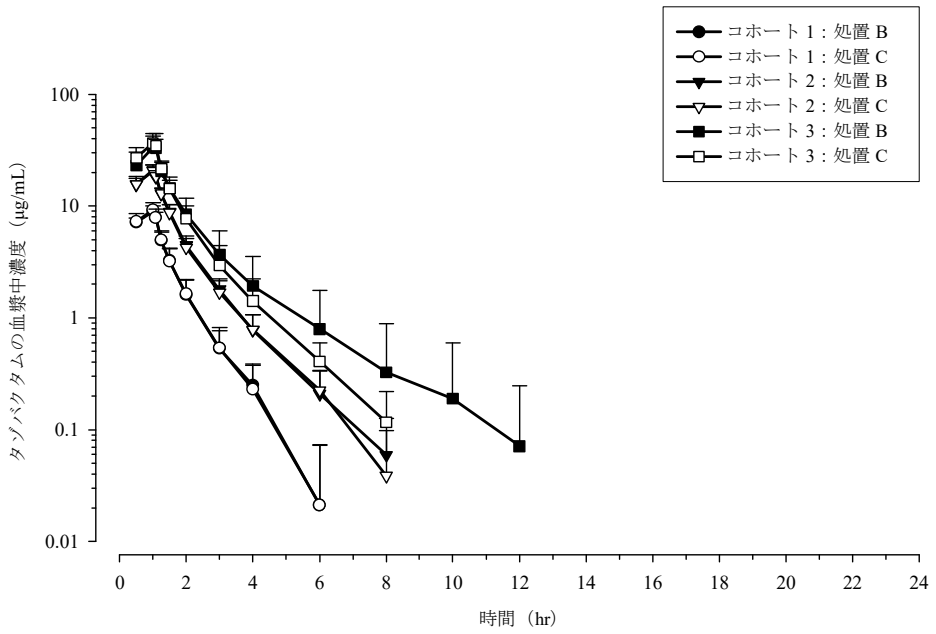


算術平均＋標準偏差
コホート1：処置 A=セフトロザン500 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 750 mg（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）(n=6)
コホート2：処置 A=セフトロザン1,000 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 1,500 mg（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1,000 mg）(n=6)
コホート3：処置 A=セフトロザン2,000 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 3,000 mg（タゾバクタム1,000 mg／セフトロザン2,000 mg）(n=6)
Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Figure 14.2.1.1.1、Table 14.1.3.1.1、Table 14.1.3.1.2、Table 14.1.3.1.3、Table 14.1.3.1.4、Table 14.1.3.1.5、Table 14.1.3.1.6

健康被験者にタゾバクタム又は MK-7625A を1時間かけて単回静脈内投与した際のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度推移をそれぞれ[図 2.7.2-2]及び[図 2.7.2-3]に示す。セフトロザンとタゾバクタムを併用しても、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態に変化は認められなかった。

Confidential

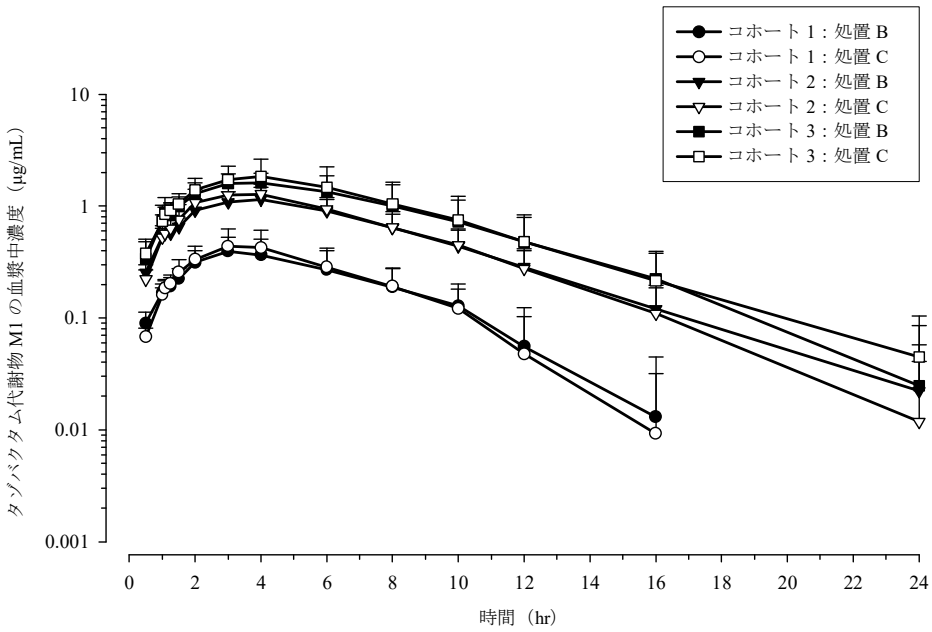
図 2.7.2-2　　非日本人健康被験者にタゾバクタム又は MK-7625A を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のタゾバクタムの血漿中濃度推移（対数尺度）
（パート 1、CXA-201-01 試験）



算術平均＋標準偏差
コホート1：処置 B=タゾバクタム250 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 750 mg（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg) (n=6)
コホート2：処置 B=タゾバクタム500 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 1,500 mg(タゾバクタム500 mg／セフトロザン1,000 mg) (n=6)
コホート3：処置 B=タゾバクタム1,000 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 3,000 mg(タゾバクタム1,000 mg／セフトロザン2,000 mg) (n=6)
Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Figure 14.2.1.1.2、Table 14.1.3.4.1、Table 14.1.3.4.2、Table 14.1.3.4.3、Table 14.1.3.4.4、Table 14.1.3.4.5、Table 14.1.3.4.6

Confidential

図 2.7.2-3　　非日本人健康被験者にタゾバクタム又は MK-7625A を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のタゾバクタム代謝物 M1 の血漿中濃度推移（対数尺度）（パート 1、CXA-201-01 試験）



算術平均＋標準偏差
コホート1：処置 B=タゾバクタム250 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 750 mg（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg) (n=6)
コホート2：処置 B=タゾバクタム500 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 1,500 mg(タゾバクタム500 mg／セフトロザン1,000 mg) (n=6)
コホート3：処置 B=タゾバクタム1,000 mg (n=6)
　　処置 C=MK-7625A 3,000 mg(タゾバクタム1,000 mg／セフトロザン2,000 mg) (n=6)
Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Figure 14.2.1.1.3、Table 14.1.3.7.1、Table 14.1.3.7.2、Table 14.1.3.7.3、Table 14.1.3.7.4、Table 14.1.3.7.5、Table 14.1.3.7.6

反復投与（パート2）

健康被験者に、セフトロザン1,000 mg、タゾバクタム500 mg 又は MK-7625A 1,500 mg（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1,000 mg）を8時間ごと、並びにセフトロザン1,500 mg、タゾバクタム750 mg 又は MK-7625A 2,250 mg（タゾバクタム750 mg／セフトロザン1,500 mg）を12時間ごとに1時間かけて10日間反復静脈内投与（投与1日目及び投与10日目は1回投与）した際の投与1日目及び投与10日目のセフトロザンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-6]、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-7]に示す。

セフトロザン及びタゾバクタム（タゾバクタム代謝物 M1を含む）のいずれも併用投与による薬物動態パラメータへの影響は、概して認められなかった。セフトロザン及びタゾバクタム（タゾバクタム代謝物 M1を含む）は、投与1日目より後の最初の検体採取日である投与4日目の初回投与前までに、定常状態に到達していた[図 2.7.2-4]。1日総投与量が同じ場合、セフトロザンの定常状

C Confidential

態時における血漿中濃度のトラフ値は8時間ごとの投与の方が12時間ごとの投与よりも高かった。このことから、8時間ごとの投与の方がセフトロザンの%T>MIC が高くなると考えられ、8時間ごとの投与が支持された。

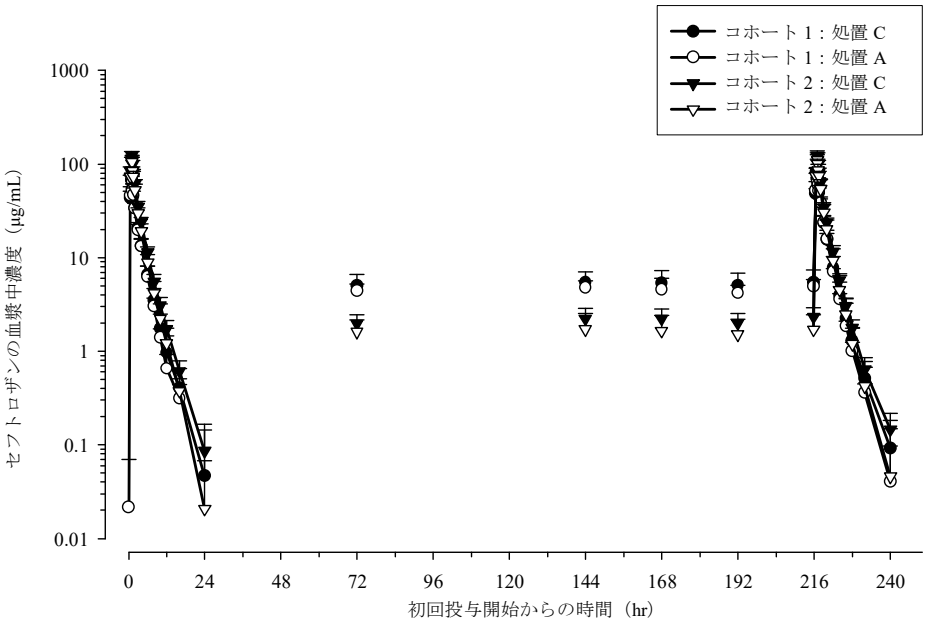
セフトロザンを投与した際、タゾバクタムの併用の有無にかかわらず、セフトロザンの $t_{1/2}$の幾何平均は約2～3時間であり、併用による影響はみられなかった。同様に、タゾバクタムの併用の有無にかかわらず、セフトロザンのいずれの用量においても、投与10日目のセフトロザンの CL_{SS} 及び V_{SS} の幾何平均に併用による影響はみられなかった。また、セフトロザンの CL_r は、CL_{SS} と類似していた。セフトロザンの $t_{1/2}$の幾何平均が約2～3時間であることから予想されたとおり、反復投与した際のセフトロザンの曝露量に臨床的に意味のある蓄積は認められなかった。

タゾバクタムを投与した際、セフトロザンとの併用の有無にかかわらず、$t_{1/2}$の幾何平均に変化はみられなかった（約1時間）。セフトロザンとタゾバクタムを併用した際に、いずれの化合物の未変化体の尿中排泄量（f_e）にほとんど影響はみられなかった。タゾバクタムの $t_{1/2}$から予想されたとおり、反復投与した際にタゾバクタムに蓄積は認められなかったものの、タゾバクタム代謝物 M1には、蓄積が認められた（投与1日目の $AUC_{0\text{-}8\ hr}$ 又は $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ と投与10日目の AUC_{τ} の比である累積係数 = 1.15～1.93）。タゾバクタム代謝物 M1の T_{max} の中央値は、投与終了後2～3時間であった。なお、タゾバクタム代謝物 M1には薬理活性及び抗菌作用はない。

MK-7625A 1,500 mg を投与した際、セフトロザンの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、パート1の単回投与時の方がパート2の反復投与1日目よりも高く、セフトロザンのクリアランスは単回投与時の方が反復投与1日目よりも低かった。また、CL_{CR} はパート2の被験者（中央値127 mL/min）の方が、パート1の被験者（中央値114 mL/min）よりも高かった。セフトロザンは主として腎排泄により消失することから、CL_{CR} が高い被験者では、セフトロザンのクリアランス及び CL_r も高くなる。このため、パート2では CL_{CR} が高かったことによって反復投与1日目に CL が高くなった結果、セフトロザンの曝露量が低くなった可能性が考えられる。

C Confidential

図 2.7.2-4　　非日本人健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を 1 時間かけて 10 日間反復静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中濃度推移（対数尺度）（パート 2、CXA-201-01 試験）



算術平均＋標準偏差、q8h=8時間ごと、q12h=12時間ごと
コホート1：処置 A=セフトロザン1,000 mg q8h (n=5)
　　処置 C=MK-7625A 1,500 mg（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1,000 mg）q8h（投与1日目 n=9、投与10日目 n=10）
コホート2：処置 A=セフトロザン1,500 mg q12h (n=5)
　　処置 C=MK-7625A 2,250 mg（タゾバクタム750 mg／セフトロザン1,500 mg）q12h (n=10)
Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Figure 14.2.1.2.1、Table 14.1.3.2.1、Table 14.1.3.2.2、Table 14.1.3.2.3、Table 14.1.3.2.4、Table 14.1.3.3.1、Table 14.1.3.3.2、Table 14.1.3.3.3、Table 14.1.3.3.4

Confidential

表 2.7.2-6　非日本人健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を 1 時間かけて 10 日間反復静脈内投与した際の投与 1 日目及び投与 10 日目のセフトロザンの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの要約（パート 2、CXA-201-01 試験）

セフトロザンの薬物動態パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）							
	セフトロザン 1,000 mg q8h		MK-7625A タゾバクタム500 mg/セフトロザン1,000 mg q8h		セフトロザン 1,500 mg q12h		MK-7625A タゾバクタム750 mg/セフトロザン1,500 mg q12h	
	投与1日目 (n=5)	投与10日目 (n=5)	投与1日目 (n=10)	投与10日目 (n=10)	投与1日目 (n=5)	投与10日目 (n=5)	投与1日目 (n=10)	投与10日目 (n=10)
C_{max} (μg/mL)	68.1 (15.8)	72.8 (14.0)	68.7 (11.7)†	73.8 (13.8)	109 (11.5)	110 (12.9)	121 (11.1)	123 (12.2)
T_{max} (hr)‡	1.03 (1.02, 1.09)	1.00 (1.00, 1.04)	1.02 (1.01, 1.10)†	1.07 (1.00, 1.10)	1.01 (1.00, 1.09)	1.01 (1.00, 1.03)	1.01 (1.00, 1.10)	1.02 (1.00, 1.11)
AUC (μg·hr/mL)§	167 (15.7)	182 (14.7)	171 (13.6)†	181 (13.6)	257 (12.2)	259 (18.6)	306 (10.1)	303 (9.9)
$t_{1/2}$ (hr)	2.27 (17.4)	2.67 (23.9)	2.67 (30.5)†	3.04 (26.4)	2.51 (9.6)	2.41 (25.7)	2.87 (13.9)	3.16 (14.9)
V_{SS} (L)	13.9 (20.4)	13.2 (20.5)	14.5 (14.7)†	14.0 (16.5)	12.9 (11.6)	12.9 (9.5)	11.9 (10.2)	12.1 (10.2)
CL (L/hr) ††	5.96 (15.5)	5.50 (14.7)	5.81 (13.7)†	5.54 (13.6)	5.81 (12.0)	5.80 (18.6)	4.88 (10.0)	4.94 (9.9)
CL_r (L/hr)	6.41 (3.2)‖	5.22 (17.4)‖	5.44 (25.0)†¶	6.40 (37.1)‖	5.82 (17.7)‖	4.29 (42.2)	4.74 (16.0)	4.68 (11.8)
f_e (%)	101 (4.5)‖	102 (16.5)‖	95.3 (16.9)¶	120 (39.5)‖	101 (7.0)‖	75.1 (23.6)	97.2 (14.4)	97.1 (15.5)
累積係数#	NA	1.15 (2.0)	NA	1.14 (5.7)†	NA	1.02 (7.6)	NA	1.01 (9.5)

q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと、NA：該当なし
† 血漿の測定値が外れ値であったため、1例を記述統計量の算出から除外した。
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 投与1日目における AUC は $AUC_{0\text{-last}}$、投与10日目における AUC は AUC_τを示す。
‖ 尿の測定値が外れ値であったため、1例を記述統計量の算出から除外した。
¶ 投与後24時間にわたり採取した尿量が不十分であったため、1例を算出から除外した。
# q8h の蓄積係数は AUC_τ（投与10日目）／$AUC_{0\text{-8 hr}}$（投与1日目）、q12h の蓄積係数は AUC_τ（投与10日目）／$AUC_{0\text{-12 hr}}$（投与1日目）から算出した。
†† 投与10日目における CL は CL_{SS}を示す。

Data source : [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.2.1、Table 14.1.4.2.2、Table 14.1.4.2.3、Table 14.1.4.2.4、Table 14.1.4.3.1、Table 14.1.4.3.2、Table 14.1.4.3.3、Table 14.1.4.3.4、Table 14.1.4.3.9、Table 14.1.4.3.10、Table 14.1.4.3.11、Table 14.1.4.3.12、Table 14.1.6.2.1、Table 14.1.6.2.2、Table 14.1.6.2.3、Table 14.1.6.2.4、Table 14.1.6.3.1、Table 14.1.6.3.2、Table 14.1.6.3.3、Table 14.1.6.3.4

C Confidential

表 2.7.2-7　非日本人健康被験者にタゾバクタム又は MK-7625A を 1 時間かけて 10 日間反復静脈内投与した際の投与 1 日目及び投与 10 日目のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの要約（パート 2、CXA-201-01 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）							
	タゾバクタム 500 mg q8h		MK-7625A タゾバクタム500 mg/ セフトロザン1,000 mg q8h		タゾバクタム 750 mg q12h		MK-7625A タゾバクタム750 mg/ セフトロザン1,500 mg q12h	
	投与1日目 (n=5)	投与10日目 (n=5)	投与1日目 (n=10)	投与10日目 (n=10)	投与1日目 (n=5)	投与10日目 (n=4)	投与1日目 (n=10)	投与10日目 (n=10)
タゾバクタム								
C_{max} (μg/mL)	17.7 (9.7)	18.0 (8.8)	18.2 (15.5)†	17.9 (7.8)	29.4 (21.2)	29.5 (15.0)	29.9 (12.9)	27.3 (14.8)
T_{max} (hr)‡	1.01 (1.01, 1.08)	1.00 (1.00, 1.03)	1.02 (0.99, 1.03)†	1.01 (1.00, 1.10)	1.00 (1.00, 1.03)	1.01 (1.00, 1.01)	1.01 (1.00, 1.03)	1.02 (1.00, 1.04)
AUC (μg·hr/mL)§	23.7 (19.9)	25.6 (12.0)	24.1 (17.4)†	24.7 (14.3)	38.0 (24.2)	41.2 (17.4)	39.6 (10.5)	36.0 (12.8)
$t_{1/2}$ (hr)	0.915 (41.0)	1.06 (34.1)	0.883 (28.2)†‖	1.01 (21.5)	0.968 (18.7)	0.932 (18.7)	0.986 (11.3)	1.02 (19.9)
V_{SS} (L)	18.6 (16.9)	18.6 (18.5)	18.0 (11.9)†‖	17.8 (9.9)	17.6 (23.0)	16.5 (18.3)	16.5 (14.3)	17.6 (12.2)
CL (L/hr)‡‡	20.8 (19.9)	19.5 (12.0)	20.3 (18.2)†‖	20.2 (14.3)	19.6 (24.1)	18.2 (17.4)	18.8 (10.4)	20.8 (12.8)
CL_r (L/hr)	14.5 (24.7)	14.2 (13.9)¶	12.0 (27.3)†‖#	16.2 (11.9)¶	12.1 (24.1)	12.5 (11.5)	11.9 (24.5)	14.9 (11.5)
f_e (%)	69.7 (21.0)	73.7 (1.9)¶	58.7 (29.4)#	77.4 (7.5)¶	61.9 (14.5)	68.8 (6.8)	63.2 (25.4)	71.4 (10.4)
累積係数††	NA	1.07 (9.4)	NA	1.03 (7.0)†	NA	1.02 (8.4)	NA	0.904 (6.4)
タゾバクタム代謝物 M1								
C_{max} (μg/mL)	0.756 (28.5)	1.30 (21.3)	0.675 (27.9)†	1.08 (17.1)	1.35 (14.6)	1.71 (10.7)	1.41 (26.9)	1.57 (26.1)
T_{max} (hr)‡	4.03 (3.01, 4.11)	3.00 (2.00, 4.01)	4.03 (3.01, 4.09)†	2.51 (1.25, 4.00)	4.02 (3.01, 4.03)	3.02 (3.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.01)	3.03 (3.00, 4.00)
AUC (μg·hr/mL)§	5.74 (25.5)	8.02 (25.7)	5.52 (22.0)†	6.80 (19.3)	9.85 (26.3)	12.0 (16.9)	11.2 (27.9)	11.4 (28.3)
$t_{1/2}$ (hr)	3.41 (14.2)	3.56 (19.6)	3.49 (32.4)†	4.39 (23.5)	3.34 (20.4)	4.39 (19.9)	3.61 (11.9)	4.01 (22.1)
累積係数††	NA	1.93 (14.2)	NA	1.73 (10.4)†	NA	1.38 (8.7)	NA	1.15 (7.1)

q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと、NA：該当なし
† 血漿の測定値が外れ値であったため、1例を記述統計量の算出から除外した。
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 投与1日目における AUC は $AUC_{0\text{-last}}$、投与10日目における AUC は AUC_τ を示す。
‖ 濃度推移に終末相の対数線形性の消失がみられず、$t_{1/2}$、CL、V_{SS} 及び CL_r が算出できなかったため、1例を記述統計量の算出から除外した。
¶ 尿の測定値が外れ値であったため、2例を記述統計量の算出から除外した。
# 1例は24時間にわたる尿の採取量が十分でなかったため、別の1例は尿の測定値が外れ値であったため、これら2例を記述統計量の算出から除外した。
†† q8h の蓄積係数は AUC_τ（投与10日目）／$AUC_{0\text{-8 hr}}$（投与1日目）、q12h の蓄積係数は AUC_τ（投与10日目）／$AUC_{0\text{-12 hr}}$（投与1日目）から算出した。
‡‡ 投与10日目における CL は CL_{SS} を示す。

Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.5.1、Table 14.1.4.5.2、Table 14.1.4.5.3、Table 14.1.4.5.4、Table 14.1.4.6.1、Table 14.1.4.6.2、Table 14.1.4.6.3、Table 14.1.4.6.4、Table 14.1.4.6.9、Table 14.1.4.6.10、Table 14.1.4.6.11、Table 14.1.4.6.12、Table 14.1.4.8.1、Table 14.1.4.8.2、Table 14.1.4.8.3、Table 14.1.4.8.4、Table 14.1.4.9.1、Table 14.1.4.9.2、Table 14.1.4.9.3、Table 14.1.4.9.4、Table 14.1.4.9.9、Table 14.1.4.9.10、Table 14.1.4.9.11、Table 14.1.4.9.12、Table 14.1.6.5.1、Table 14.1.6.5.2、Table 14.1.6.5.3、Table 14.1.6.5.4、Table 14.1.6.6.1、Table 14.1.6.6.2、Table 14.1.6.6.3、Table 14.1.6.6.4

C Confidential

薬物動態の結論：

- セフトロザンとタゾバクタムを併用投与した際、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態に併用による影響は認められなかった。
- セフトロザン500～2,000 mg の用量範囲で単回静脈内投与した際、セフトロザンの曝露量は、ほぼ用量に比例して増加した。
- セフトロザン500～1,500 mg の用量範囲で、単回及び反復静脈内投与した際、セフトロザンのクリアランス、$t_{1/2}$及び V_{SS} は、同程度であった。セフトロザンの $t_{1/2}$は用量に依存せず、約2～3時間であったことから、1日3回投与による蓄積はないと考えられる。
- セフトロザンは投与量のほぼ100%が未変化体として尿中に排泄された。
- タゾバクタムは、ほとんどが腎排泄され、$t_{1/2}$の幾何平均が約1時間であり、反復投与による蓄積は認められなかった。タゾバクタム代謝物 M1は、腎排泄され、$t_{1/2}$の幾何平均が約3～4時間であり、反復投与による蓄積（累積係数 ＝1.15～1.93）が認められた。

2.7.2.2.3.2.2　非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（CXA-MD-11-07試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、非日本人健康被験者を対象に、MK-7625A 3 g を8時間ごとに1時間かけて10日間（28回）静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。被験者を2:1:1の割合で、それぞれ MK-7625A 3 g（タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g）、MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）及びプラセボに無作為に割り付けた。本試験の主要目的は、健康被験者に MK-7625A 3 g を8時間ごとに反復投与した際の安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的は、健康被験者に反復投与した際の MK-7625A の薬物動態プロファイルの特徴を明らかにすることであった。

投与1、5、8及び10日目に規定した時点及び間隔で薬物濃度測定用血液検体及び尿検体を採取し、LC/MS/MS により、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中及び尿中濃度を測定した。

薬物動態の結果：

健康被験者合計16例を組み入れ、MK-7625A 3 g 群に8例、MK-7625A 1.5 g 群に4例及びプラセボ群に4例を無作為に割り付け、治験薬を投与した。15例が全28回の投与を完了したが、MK-7625A 3 g 群の1例が軽度の間欠性嘔吐の副作用のため、2回投与後に試験を中止した。16例の内訳は、全例が男性で、年齢が25～45歳であった。

健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに10日間反復静脈内投与した際の投与1、5及び10日目の血漿中セフトロザンの薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-8]に示す。セフトロザンの曝露量は用量比に応じて増加し、投与10日目の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（AUC_τ）の算術平均が、MK-7625A 1.5 g 投与では145 μg·hr/mL、3 g 投与では300 μg·hr/mL であった。投与1、5及び10日目のクリアランス及び V_{SS} に大きな差は認められなかった。反復投与時のセフトロザンに蓄積は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.2-8　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を 8 時間ごとに 1 時間かけて反復静脈内投与した際の投与 1、5 及び 10 日目の血漿中セフトロザンの薬物動態パラメータの要約［算術平均（変動係数%）］（CXA-MD-11-07 試験）

薬物動態パラメータ	MK-7625A 1.5 g（セフトロザン1 g）			MK-7625A 3 g（セフトロザン2 g）		
	投与1日目（n=4）	投与5日目（n=4）	投与10日目（n=4）	投与1日目（n=8）	投与5日目（n=7）	投与10日目（n=7）
$t_{1/2}$ (hr)	1.95 (6.5)	1.97 (12.1)	2.27 (13.1)	2.0 (7.3)	2.1 (7.7)	2.8 (14.2)
C_{max} (µg/mL)	46.5 (19.1)	61.3 (15.3)	59.0 (7.6)	104 (11.9)	127 (12.3)	112 (13.0)
T_{max} (hr)†	1.0 (0.5, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)
C_{last} (µg/mL)	2.9 (20.0)	3.3 (10.4)	0.6 (42.5)	7.3 (24.8)	7.3 (23.5)	0.6 (54.6)
T_{last} (hr)†	8.0 (8.0, 8.0)	8.0 (8.0, 8.0)	14.0 (12.0, 16.0)	8.0 (8.0, 8.0)	8.0 (8.0, 8.0)	16.0 (16.0, 24.0)
AUC_{τ} (µg·hr/mL)	129 (16.3)	113 (12.6)	145 (8.9)	272 (8.6)	314 (10.0)	300 (9.8)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	137 (16.8)	116 (12.3)	ND	293 (10.1)	ND	ND
Clearance (L/hr)	7.9 (14.6)	8.7 (11.1)	6.9 (8.8)	7.4 (8.7)	6.4 (10.0)	6.7 (10.6)
V_{SS} (L)	19.7 (14.5)	18.2 (19.5)	17.1 (9.3)	19.8 (6.2)	16.0 (7.1)	17.9 (11.0)
累積係数	ND	ND	1.1 (3.2)	ND	ND	1.2 (4.6)

C_{last}：最終測定可能時点の血漿中薬物濃度、ND：算出せず、T_{last}：最終測定可能時点
†　　中央値（最小値, 最大値）

Data source: [資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 14.3、Table 14.4、Table 14.5、Table 14.12、Table 14.13、Table 14.14

Confidential

タゾバクタムの曝露量は、用量比に応じて増加した。投与1、5及び10日目のクリアランス及びV_{SS}に大きな差は認められなかった。反復投与時のタゾバクタムに蓄積は認められなかった。

タゾバクタム代謝物M1の曝露量も、用量比に応じて増加した。MK-7625A 1.5 g及び3 gを投与した際の投与10日目のタゾバクタム代謝物M1の$t_{1/2}$の算術平均は、それぞれ3.4時間及び4.0時間であった。MK-7625A 1.5 g及び3 gを投与した際の投与1日目に対する投与10日目のタゾバクタム代謝物M1のAUC_{τ}の算術平均がそれぞれ2.10倍及び2.15倍であったことから、反復投与による蓄積が示唆された。

MK-7625A 1.5 gを投与した際の投与1、5及び10日目のセフトロザンのf_eの算術平均は、それぞれ66.8%、59.3%及び82.2%であった。投与1日目及び投与5日目の検体採取期間は0～8時間で、投与10日目（0～8、8～16及び16～24時間の合計）と比べ短く、排泄された投与薬物を十分に回収できなかった。MK-7625A 3 g投与時の投与1日目及び投与5日目のf_eの算術平均は1.5 g投与時と同様にそれぞれ投与量の60.1%及び66.4%で、投与10日目は58.6%であった。

MK-7625A 1.5 gを投与した際の投与1、5及び10日目の投与後8時間以内のタゾバクタムの未変化体のf_eの算術平均は類似していた（それぞれ72.9%、62.9%及び68.7%）。MK-7625A 3 gを投与した際の投与1、5及び10日目のタゾバクタムの未変化体のf_eの算術平均は、それぞれ70.5%、76.1%及び48.3%であった。

MK-7625A 1.5 g及び3 g投与時の投与5日目のタゾバクタム代謝物M1の尿中総排泄量の算術平均は、投与1日目と比べそれぞれ、約1.3倍及び1.4倍であった[資料5.3.3.1.4: 11-07]。MK-7625A 1.5 g及び3 g投与時の投与10日目のタゾバクタム代謝物M1の尿中総排泄量の算術平均は、投与1日目と比べいずれも約1.9倍であった。これは、投与10日目では血漿中にタゾバクタム代謝物M1が蓄積したこと、並びに、投与10日目の尿の採取期間は投与1日目及び投与5日目の8時間と比べて長く、24時間であったことから、投与10日目の排泄量が増加したと考えられた。

薬物動態の結論：

- セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物M1の曝露量は、MK-7625A 3 gの用量まで用量比に応じた増加を示した。
- MK-7625A 1.5 g及び3 gを投与した各群で、28回投与（投与10日目）後、セフトロザンの大きな蓄積はなく、タゾバクタムも蓄積性はみられなかった。
- MK-7625A 1.5 g及び3 gを10日間反復投与した際、タゾバクタム代謝物M1のAUC_{τ}の算術平均にそれぞれ2.10倍及び2.15倍の蓄積が認められた。

2.7.2.2.3.2.3　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（CXA-EB-13-05試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、日本人、中国人及び白人健康被験者を対象にMK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）及び3 g（タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g）を1時間かけて単回静脈内投与する非盲検、並行群間試験であった。本試験の主要目的は、日本人及び中国人健康被験者の薬物動

態プロファイルを白人健康被験者と比較することであり、副次目的は、各人種での尿中排泄、用量に比例する曝露量の増加、安全性及び忍容性を評価することであった。

血液及び尿検体を、1日目（MK-7625A 1.5 g 投与時）及び4日目（MK-7625A 3 g 投与時）に採取し、LC/MS/MS により、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の濃度を測定した。

薬物動態の結果：

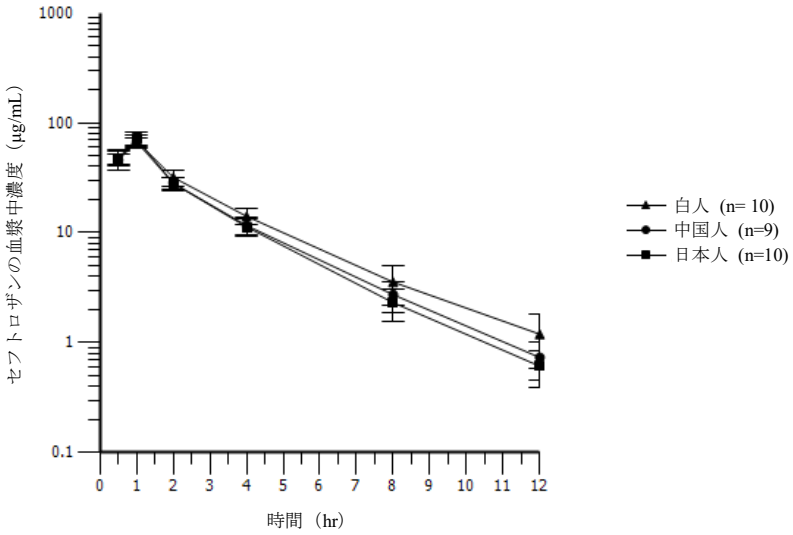
合計29例（日本人10例、中国人9例及び白人10例）の被験者を組み入れ、全被験者（29例）にMK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回静脈内投与した。第1期の治験薬投与後に2例の被験者（中国人1例及び日本人1例）が試験を中止した（治験薬投与後に発現した副作用1例、同意撤回1例）。休薬期間後、合計27例の被験者に MK-7625A 3 g を1時間かけて単回静脈内投与した。

日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を単回静脈内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の血漿中濃度推移をそれぞれ[図 2.7.2-5]、[図 2.7.2-6]及び[図 2.7.2-7]に、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-9]に示す。いずれの人種においても MK-7625A 1.5 g 及び3 g を単回静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、用量比に応じた増加を示し、人種間で類似していた。

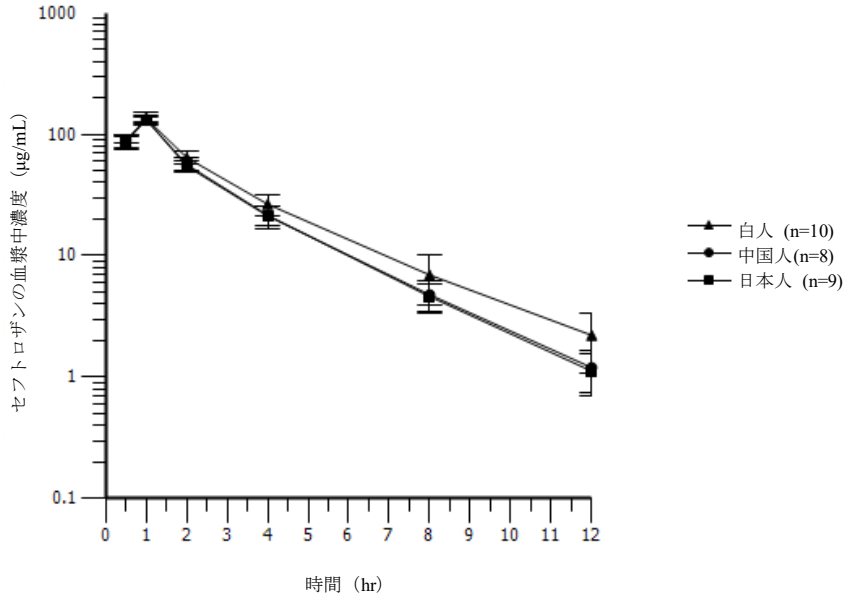
C Confidential

図 2.7.2-5　　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 又は 3 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中濃度推移（対数尺度）（CXA-EB-13-05 試験）

(a) MK-7625A 1.5 g 投与時



（b）MK-7625A 3 g 投与時

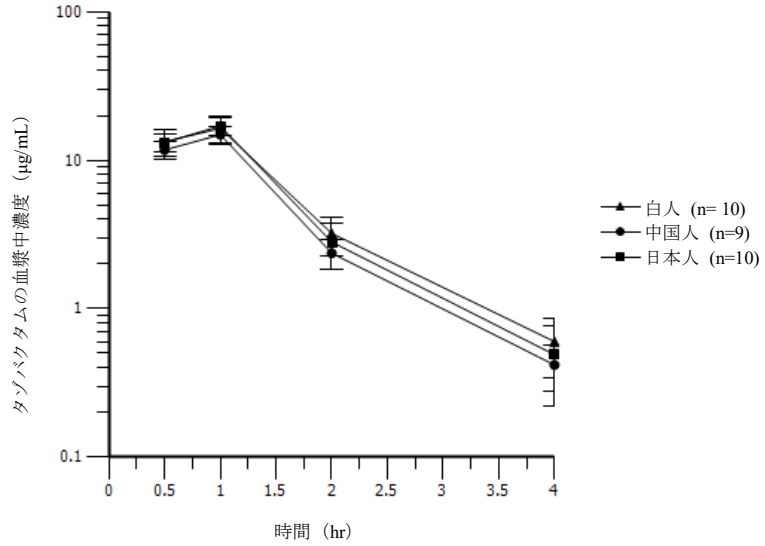


算術平均±標準偏差
Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Figure 2、Figure 5、Table 14.2.1.1a

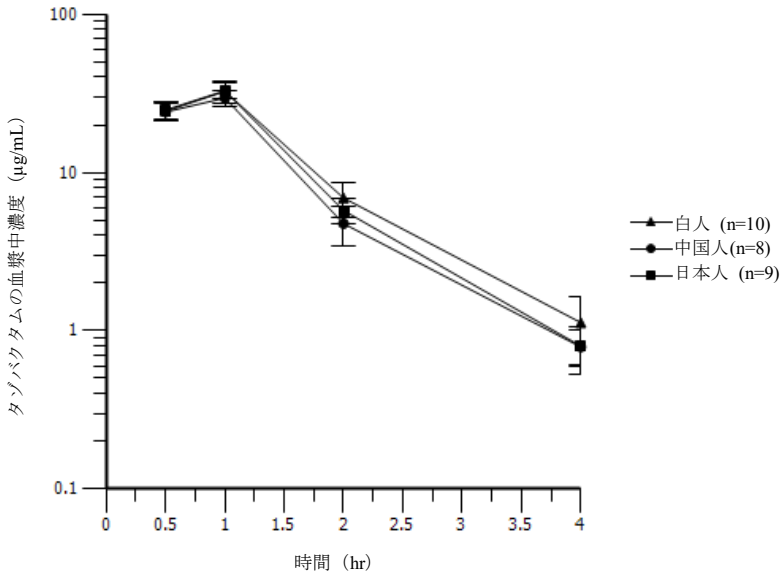
Confidential

図 2.7.2-6　　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 又は 3 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のタゾバクタムの血漿中濃度推移（対数尺度）（CXA-EB-13-05 試験）

(a) MK-7625A 1.5 g 投与時



（b）MK-7625A 3 g 投与時

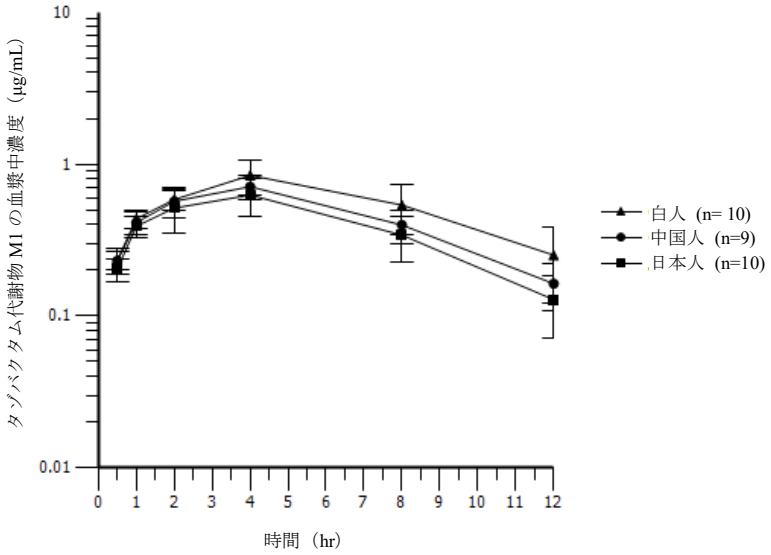


算術平均±標準偏差
Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Figure 3、Figure 6、Table 14.2.1.1b

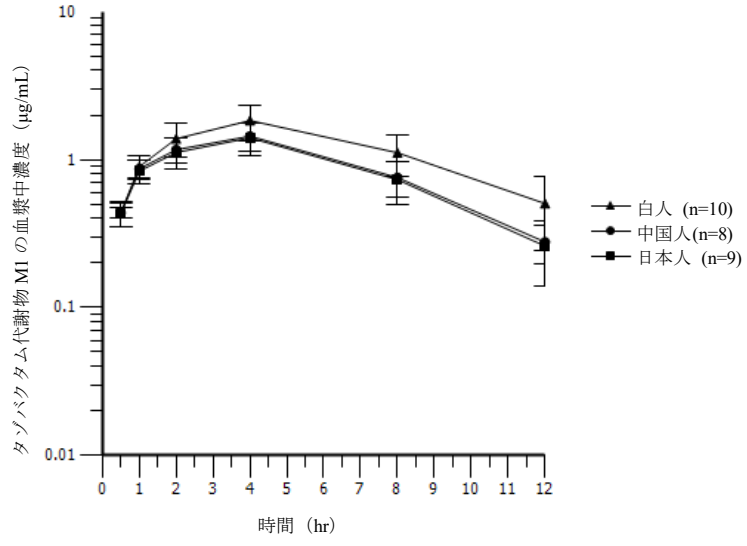
C Confidential

図 2.7.2-7　　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 又は 3 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のタゾバクタム代謝物 M1 の血漿中濃度推移（対数尺度）（CXA-EB-13-05 試験）

(a) MK-7625A 1.5 g 投与時



(b) MK-7625A 3 g 投与時



算術平均±標準偏差
Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Figure 4、Figure 7、Table 14.2.1.1c

Confidential

表 2.7.2-9　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を単回静脈内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 の血漿中薬物動態パラメータの要約（CXA-EB-13-05 試験）

薬物動態パラメータ	MK-7625A 1.5 g						MK-7625A 3 g					
	白人		中国人		日本人		白人		中国人		日本人	
n	10		9		10		10		8		9	
	幾何平均	GCV	幾何平均	GCV	幾何平均	GCV	幾何平均	GCV	幾何平均	GCV	幾何平均	GCV
セフトロザン												
C_{max} (µg/mL)	67.7	13.9	67.0	7.9	71.1	14.3	134	11.6	133	5.6	132	8.1
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	173	17.3	155	11.1	154	12.6	337	15.2	295	10.7	292	11.9
CL (L/hr)	5.80	17.3	6.47	11.1	6.50	12.6	5.94	15.2	6.79	10.7	6.84	11.9
V_{SS} (L)	14.4	16.2	14.3	7.3	13.3	13.0	14.7	13.0	14.2	6.1	14.2	7.9
$t_{1/2}$ (hr)	2.13	14.5	1.96	11.3	1.83	8.3	2.16	16.0	1.90	7.7	1.81	8.4
タゾバクタム												
C_{max} (µg/mL)	16.1	20.7	14.7	14.3	16.9	14.7	32.2	16.3	29.4	11.1	32.7	12.2
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	22.1	21.6	18.9†	16.6†	22.0	22.2	43.9	19.0	38.2	14.4	41.5	14.1
CL (L/hr)	22.7	21.6	26.4†	16.6†	22.7	22.2	22.8	19.0	26.2	14.4	24.1	14.1
V_{SS} (L)	18.3	20.0	19.3†	13.5†	20.1	49.2	19.3	15.1	19.5	13.8	18.1	13.0
$t_{1/2}$ (hr)	0.640	11.3	0.593†	8.8†	0.584	13.8	0.638	10.5	0.589	8.6	0.581	6.0
タゾバクタム代謝物 M1												
C_{max} (µg/mL)	0.818	27.6	0.700	20.0	0.607	26.7	1.79	25.2	1.41	21.7	1.37	23.3
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	6.53	35.4	5.12	18.8	4.41	25.7	14.6	30.6	10.1	16.7	9.76	28.6
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	10.9‡	34.1‡	NC	NC	NC	NC	17.5§	36.1§	NC	NC	NC	NC
$t_{1/2}$ (hr)	4.96‡	2.5‡	NC	NC	NC	NC	4.42§	16.9§	NC	NC	3.68‖	NA

GCV：幾何平均に基づく変動係数（%）、NC：　C_{max} 後の終末相の検体数が不十分であったため算出せず。NA：n=1のため該当せず。
† n=8
‡ n=2
§ n=4
‖ n=1

Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.2.1.3a、Table 14.2.1.3b、Table 14.2.1.3c

Confidential

人種を固定効果とする線形モデルにより C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ を比較した。その結果、白人に対する日本人及び中国人のすべての薬物動態パラメータの幾何平均比はいずれも約1であった。概して、タゾバクタム代謝物 M1以外の薬物動態は、日本人、中国人及び白人健康被験者間で類似しており、被験者間変動の範囲内にあると考えられた。以上の結果から、人種間で薬物動態が類似していたことを考慮すると、これらの人種間で臨床的に意味のある薬物動態の差はみられず、人種の違いによる用量調整は不要と考えられた。

薬物動態の結論：

日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を単回静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量は、いずれも用量比に応じた増加を示し、人種間で類似していた。

2.7.2.2.3.3　薬物相互作用を評価する試験

2.7.2.2.3.3.1　非日本人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、非日本人健康被験者を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定、5期クロスオーバー試験であった。試験の主要目的は、MK-7625A が CYP1A2（基質；カフェイン）及び CYP3A4（基質；ミダゾラム）による代謝に及ぼす影響並びに OAT1/OAT3（基質；フロセミド）により輸送されるプローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、MK-7625A の安全性及び忍容性を評価し、MK-7625A を単独投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの f_e を評価することであった。

第1期（1日目）にはフロセミド20 mg を、第2期（4日目）にはミダゾラム2 mg 及びカフェイン200 mg を単回経口投与した。第3期（7日目）には MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）を単回投与（1時間かけて静脈内投与）した。第4期（9日目）には、フロセミド20 mg の単回経口投与と MK-7625A 1.5 g の単回投与（1時間かけて静脈内投与）を併用した。第5期には、12日目及び15日目にミダゾラム2 mg 及びカフェイン200 mg の単回経口投与と MK-7625A 1.5 g（9日目から15日目まで8時間ごとに1時間かけて7日間反復静脈内投与）を併用した。In vitro 誘導試験で72時間後にセフトロザンによる CYP1A2及び3A4への影響（mRNA 発現量の低下）が認められたことから[2.6.4.5.1 項]、MK-7625A の反復投与4日目にミダゾラム及びカフェインを併用する試験デザインとした。

規定した時点及び間隔で採取した血漿検体及び尿検体の分析対象物質濃度は LC/MS/MS により測定した。

薬物相互作用に関するガイダンス[資料5.4: 43]に従い、MK-7625A の CYP に対する阻害作用を、弱い（1.25～2倍未満の上昇）、中程度（2～5倍未の上昇）、強い（5倍以上の上昇）に分類した。トランスポーターに及ぼす影響は、薬物動態パラメータの比（点推定値及び90%信頼区間）で示した。

C Confidential

薬物動態の結果：

合計16例（男性8例、女性8例）を組み入れ、治験薬を投与した。被験者は、11例が白人で、年齢は20～48歳、平均体格指数（BMI）が25.6 kg/m^2、平均 CL_{CR} が123 mL/min であった。

健康被験者に MK-7625A 1.5 g の静脈内投与の併用又は非併用下でフロセミド20 mg、又はカフェイン200 mg 及びミダゾラム2 mg を単回経口投与した際の血漿中フロセミド、カフェイン及びミダゾラムの薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-10]に示す。カフェインの代謝物1,7-ジメチルキサンチンを除き[付録 2.7.2-3]、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比の点推定値がいずれも1.25を下回ったため、MK-7625A がフロセミド、カフェイン及びミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼすような、臨床的に意味のある薬物相互作用を起こす可能性は非常に小さいと考えられた。

さらに、MK-7625A を1時間かけて単回投与（第3期、7日目）及び7日間反復投与（第5期、14日目）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の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ[表 2.7.2-11]及び[表 2.7.2-12]に示す。単回投与時と反復投与時でセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量に明らかな差はみられなかったことから、反復投与時のセフトロザン及びタゾバクタムに蓄積はないことが示唆された。反復投与した際のタゾバクタム代謝物 M1の C_{max} の幾何平均は、単回投与時と比べ32%高かった。MK-7625A 1.5 g を単回投与した際のセフトロザン及びタゾバクタム未変化体の総累積尿中排泄量（排泄率）の幾何平均は、975.6 mg（97.6%）及び435.4 mg（87.1%）で、タゾバクタム代謝物 M1の総累積尿中排泄量の幾何平均は49.8 mg であった。以上の結果から、セフトロザン及びタゾバクタムは主に尿中に排泄され、セフトロザンの代謝はわずかであることが示された。

C Confidential

表 2.7.2-10　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g の静脈内投与の併用又は非併用下でフロセミド 20 mg 又はカフェイン 200 mg 及びミダゾラム 2 mg を単回経口投与した際の血漿中フロセミド、カフェイン及びミダゾラムの薬物動態パラメータの要約（CXA-DDI-12-10 試験）

薬物動態パラメータ	投与期	比較	n	幾何平均	幾何平均比	比の90%信頼区間
フロセミド						
AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	1	-	16	1510	-	-
	4	第4期（併用）／第1期（非併用）	16	1330	0.877	0.756 - 1.02
C_{max}（ng/mL）	1	-	16	455	-	-
	4	第4期（併用）／第1期（非併用）	16	379	0.833	0.628 - 1.10
カフェイン						
AUC_{0-t}（μg·hr/mL）	2	-	16	47.5	-	-
	5	第5期の12日目（併用）／第2期（非併用）	16	54.8	1.15	1.09 - 1.22
	5	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	52.7	1.11	1.05 - 1.17
C_{max}（μg/mL）	2	-	16	5.52	-	-
	5	第5期の12日目（併用）／第2期（非併用）	16	5.36	0.970	0.908 - 1.04
	5	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	5.50	0.995	0.931 - 1.06
ミダゾラム						
AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	2	-	16	25.8	-	-
	5	第5期の12日目（併用）／第2期（非併用）	16	27.7	1.08	1.02 - 1.13
	5	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	31.6	1.23	1.17 - 1.29
C_{max}（ng/mL）	2	-	16	10.9	-	-
	5	第5期の12日目（併用）／第2期（非併用）	16	10.8	0.991	0.920 - 1.07
	5	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	12.4	1.15	1.06 - 1.23

第1期：フロセミド20 mg 経口投与
第2期：カフェイン200 mg 経口投与及びミダゾラム2 mg 経口投与
第4期：フロセミド20 mg 経口投与＋MK-7625A 1.5 g 静脈内投与
第5期：（カフェイン200 mg 経口投与及びミダゾラム2 mg 経口投与）＋MK-7625A 1.5 g 静脈内投与
薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた。

Data source: [資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 18、Table 19、Table 21

Confidential

表 2.7.2-11　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて単回又は反復静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの要約（CXA-DDI-12-10 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均（変動係数%）	
	単回投与 第3期、7日目（n=16）	反復投与 第5期、14日目（n=16）
C_{max}（μg/mL）	66.8（13.7）	68.2（12.2）
T_{max}（hr）†	1.00（1.00, 1.02）	1.00（1.00, 1.05）
AUC_{0-t}（μg·hr/mL）	179（15.9）	NA
$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）	181（16.4）	NA
AUC_{τ}（μg·hr/mL）	NA	168（14.7）
$t_{1/2}$（hr）	2.00（10.0）	1.79（11.8）
V_d（L）	15.9（9.8）	15.4（11.4）
V_{dss}（L）	NA	12.0（11.4）
CL（L/hr）	5.52（13.4）	NA
CL_{SS}（L/hr）	NA	5.95（13.9）
CL_r（L/hr）‡	5.42（20.1）	NA
f_e（%）‡	97.6（16.5）	NA

NA：該当せず。
†　中央値（最小値、最大値）
‡　n=15

Data source: [資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.6

C Confidential

表 2.7.2-12　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて単回又は反復静脈内投与した際のタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータの要約（CXA-DDI-12-10 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均（変動係数%）	
	単回投与 第3期、7日目（n=16）	反復投与 第5期、14日目（n=16）
タゾバクタム		
C_{max}（μg/mL）	18.7（13.1）	17.5（12.4）
T_{max}（hr）†	1.00（0.50, 1.02）	1.00（1.00, 1.05）
AUC_{0-t}（μg·hr/mL）	28.1（12.9）	NA
$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）	31.9‡	NA
AUC_{τ}（μg·hr/mL）	NA	31.9（12.3）§
$t_{1/2}$（hr）	1.18‡	1.21（8.8）§
V_d（L）	26.8‡	27.4（21.2）§
V_{dSS}（L）	NA	14.3（21.0）§
CL（L/hr）	15.7‡	NA
CL_{SS}（L/hr）	NA	15.7（12.6）§
CL_r（L/hr）	12.8‡	NA
f_e（%）	87.1（21.5）‖	NA
タゾバクタム代謝物 M1		
C_{max}（μg/mL）	0.74（21.7）	0.98（22.0）
T_{max}（hr）†	4.00（4.00, 4.03）	2.00（1.00, 4.00）
AUC_{0-t}（μg·hr/mL）	5.71（34.4）	NA
$AUC_{0-\infty}$（μg·hr/mL）	13.3‡	NA
AUC_{τ}（μg·hr/mL）	NA	6.19（25.2）
$t_{1/2}$（hr）	4.81‡	4.30‡
A_e（mg）	49.8（22.5）‖	NA

A_e：未変化体の累積尿中排泄量、NA：該当せず。
AUC_{τ}は投与後8時間まで血液検体が得られている値を用いた（τ=8時間）。
† 中央値（最小値、最大値）
‡ n=1、終末相の線形回帰が可能であったのは、1例のみであった。
§ n=4
‖ n=15

Data source: [資料5.3.3.4.1: 12-10] Table14.2.2.7、Table14.2.2.8

薬物動態の結論：

- MK-7625A が OAT1/OAT3のプローブ基質であるフロセミドに影響を及ぼすような、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。
- MK-7625A が CYP1A2のプローブ基質であるカフェインに影響を及ぼすような、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。
- MK-7625A が CYP3A4のプローブ基質であるミダゾラム及びその代謝物に影響を及ぼすような、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。
- セフトロザン及びタゾバクタムは、主に尿中に未変化体として排泄されたことから、いずれも主な消失経路は腎臓で、セフトロザンの代謝はわずかであることが示された。

Confidential

2.7.2.2.3.4　組織分布を評価する試験

2.7.2.2.3.4.1　非日本人健康被験者を対象とした肺への移行性試験（CXA-ELF-10-03試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、非日本人健康被験者に MK-7625A 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血漿中薬物濃度と ELF 中薬物濃度を比較し、MK-7625A の安全性及び忍容性を評価する第 I 相、無作為化、非盲検、実薬対照試験であった。本試験の主要目的は非日本人健康被験者に MK-7625A 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それぞれの血漿中薬物濃度と ELF 中薬物濃度を比較することであり、副次目的は MK-7625A を反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験のステージ1では、8時間ごとの MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）投与と6時間ごとのタゾバクタム／ピペラシリン 4.5 g（タゾバクタム0.5 g／ピペラシリン4 g）投与に男女それぞれ1:1の割合で無作為に割り付け、各被験者に治験薬を3回投与した。ステージ1でセフトロザンの（ELF／血漿）比の算術平均が0.1以下又はタゾバクタム／ピペラシリン投与後のセフトロザンの（ELF／血漿）比がピペラシリンの（ELF／血漿）比の25%未満となった場合のみ、ステージ2として被験者25例に MK-7625A 3 g（タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g）を8時間ごとに3回投与することと規定したが、基準を満たさなかったためステージ2は実施しなかった。

3回目（投与2日目）の投与開始前及び開始後、規定した時点で薬物動態評価用血液検体を採取した。気管支肺胞洗浄（BAL）により、ELF を採取した。LC/MS/MS を用いて、分析対象物質の血漿中濃度及び ELF 中濃度を測定した。

薬物動態の結果：

最初に50例の被験者を組み入れ、MK-7625A 群に25例、タゾバクタム／ピペラシリン群に25例を無作為に割り付けた。MK-7625A 群の25例全例が3回の治験薬投与を受け、BAL を完了した。タゾバクタム／ピペラシリン群の1例が初回投与中に発現した有害事象の1型（即時型）過敏反応のため試験を中止した。この中止した被験者に代わる被験者1例を組み入れたため、タゾバクタム／ピペラシリン群では25例の薬物動態及び ELF への移行率が評価可能となった。補充被験者1例を含む合計51例の内訳は、男性が29例、女性が22例で、年齢が21～49歳であった。

非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を8時間ごと及びタゾバクタム／ピペラシリン4.5 g を6時間ごとにそれぞれ3回反復静脈内投与した際の血漿中 AUC_{τ} に対する ELF 中 AUC_{τ} の比の要約を[表 2.7.2-13]に示す。

MK-7625A 1.5 g を3回投与後の血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの C_{max} の算術平均はそれぞれ、67.2 µg/mL 及び14.9 µg/mL、AUC_{τ} の算術平均はそれぞれ、159 µg·hr/mL 及び19.3 µg·hr/mL であった。タゾバクタム／ピペラシリン4.5 g を3回投与後の血漿中ピペラシリン及びタゾバクタムの C_{max} の算術平均はそれぞれ、315 µg/mL 及び35.0 µg/mL、AUC_{τ} の算術平均はそれぞれ、357 µg·hr/mL 及び46.1 µg·hr/mL であった。

MK-7625A のセフトロザンの ELF 中移行率は48%であったが、タゾバクタム／ピペラシリンの

C Confidential

ピペラシリンの移行率は26%であった。MK-7625A 及びタゾバクタム／ピペラシリンとして投与した際のタゾバクタムの移行率はそれぞれ、44%及び54%であった。

セフトロザンの ELF 中濃度は投与間隔の約60%で8 µg/mL（99%の *P. aeruginosa* 分離株の発育を阻止する濃度）を超えた。

表 2.7.2-13　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を 8 時間ごと及びタゾバクタム／ピペラシリン 4.5 g を 6 時間ごとにそれぞれ 3 回反復静脈内投与した際の血漿中 AUC_τ に対する ELF 中 AUC_τ の比の要約（CXA-ELF-10-03 試験）

投与群 測定対象	平均血漿中 AUC_τ (µg·hr/mL) (n=25)	平均 ELF 中 AUC_τ (µg·hr/mL) (n=5†)	比 （平均 ELF 中 AUC_τ／平均血漿中 AUC_τ）
MK-7625A			
セフトロザン	159	75.1	0.48
タゾバクタム	19.3	8.5	0.44
タゾバクタム／ピペラシリン			
ピペラシリン	357	94.5	0.26
タゾバクタム	46.1	24.7	0.54

ELF：肺上皮被覆液
† 各採取時点で5例の被験者から検体を採取した。

Data source: [資料5.3.3.1.6: 10-03] Table 11-5, Table 14.3.8.3, Table 14.3.8.4, Table 14.3.8.5, Table 14.3.8.6, Table 14.3.8.9

薬物動態の結論：

- セフトロザン及びタゾバクタムの ELF 移行率は高い（セフトロザン及びタゾバクタムの ELF 中曝露量の算術平均は、血漿中曝露量の算術平均の48%及び44%）ことから、MK-7625A 投与によりセフトロザン及びタゾバクタムの臨床的有効性の発現が期待される ELF 濃度が得られることが示された。

2.7.2.2.3.5　薬力学及び安全性評価試験

2.7.2.2.3.5.1　非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（CXA-QT-10-02試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、非日本人健康被験者を対象とした、MK-7625A の臨床用量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）の単回静脈内投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価する、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、モキシフロキサシン及びプラセボ対照、4期、クロスオーバー試験であった。本試験の感度を確認するため、陽性対照としてモキシフロキサシン400 mg を経口投与した。すべての被験者に1、5、9及び13日目に治験薬を投与し、投与間には3日間の休薬期間を設けた。1:1:1:1の比で、4つの投与順序のうち1つに被験者を無作為に割り付けた。

本試験の主要目的は、健康被験者への高用量の MK-7625A の単回静脈内投与が心室再分極（QTc

C Confidential

間隔）に及ぼす影響について、ベースラインで補正し各時間でプラセボ投与と比較すること、また、すべての投与群にわたり、被験者ごとの補正法（QTcI†）を用いた QT/QTc 間隔の各投与期の投与前の値（ベースライン値）からの変化量を評価することであった。また、主な副次目的は MK-7625A の薬物動態データを得ることであった。

† $QTcI = QT/RR^b$

QTcI で用いた指数 b は、被験者ごとに1日目での log QT 値と log RR 間隔の直線回帰により算出した。

12誘導ホルターモニターにより-1、1、5、9及び13日目に約24時間にわたり記録し、規定の時点で3回心電図を抽出した。投与日の心電図測定前後に規定の間隔で、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1濃度測定用の血液検体を採取した。LC/MS/MS により、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度を測定した。

薬物動態の結果：

合計52例の被験者を無作為化し、13例ずつを各投与順に割り付けた。このうち1例が MK-7625A1.5 g 及び4.5 g を投与後に、もう1例がモキシフロキサシンのみ投与後に、合計2例の被験者が中止した。後者の被験者は、薬物動態の解析対象としなかった。薬物動態の解析対象とした51例は、男性が28例及び女性が23例で、年齢は18～45歳であった。

MK-7625A が QTc 間隔に及ぼす影響に関するデータは[2.7.2.4.1 項]に示す。

非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザンの薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-14]に示す。

MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与した際、セフトロザンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均は用量に比例して増加した。セフトロザンの血漿中 $t_{1/2}$、CL 及び V_{SS} はいずれの用量でも同程度であった。セフトロザンの血漿中濃度推移を[図 2.7.2-8]に示す。

MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与した際、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均は、用量に比例して増加した。MK-7625A 1.5 g を投与した際のタゾバクタムの $t_{1/2}$、CL 及び V_{SS} の幾何平均は、MK-7625A 4.5 g を投与した際と類似していた [表 2.7.2-15]。タゾバクタムの血漿中濃度推移を[図 2.7.2-9]に示す。タゾバクタム代謝物 M1の T_{max} の中央値はいずれも3.67時間であった。MK-7625A 4.5 g を投与した際のタゾバクタム代謝物 M1の $t_{1/2}$の幾何平均は3.53時間で、1.5 g を投与した際（3.13時間）と類似していた。

C Confidential

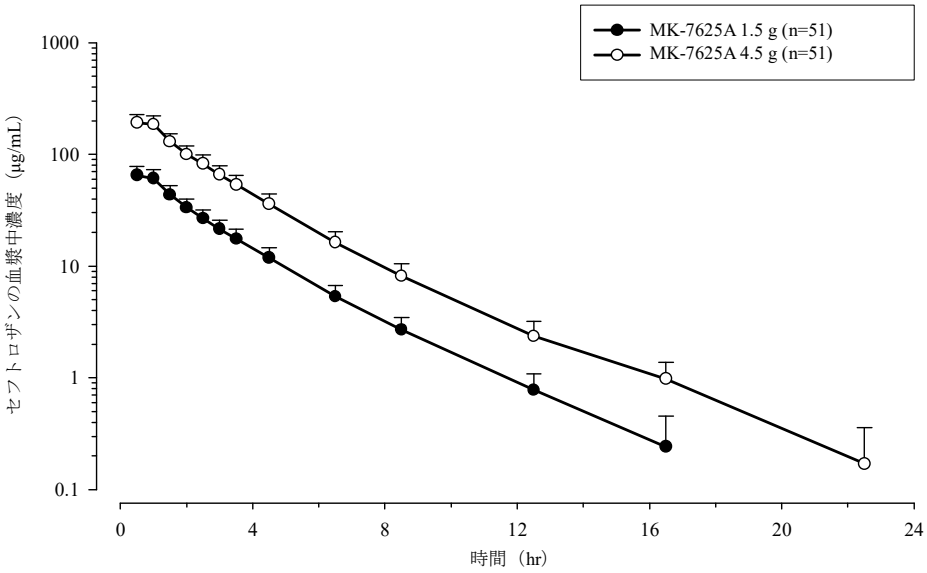
表 2.7.2-14　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g を 1 時間かけて静脈内投与した際の血漿中セフトロザンの薬物動態パラメータの要約（CXA-QT-10-02 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）	
	MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）n=51	MK-7625A 4.5 g（タゾバクタム1.5 g／セフトロザン3 g）n=51
C_{max}（μg/mL）	65.4 (18.9)	195 (19.7)
T_{max}（hr）†	0.67 (0.67, 1.17)	0.67 (0.67, 1.18)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	181 (18.2)	551 (17.4)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	183 (18.2)	553 (17.4)
$t_{1/2}$（hr）	2.27 (15.3)	2.67 (20.2)
V_{SS}（L）	13.2 (20.6)	13.4 (19.6)
CL（L/hr）	5.48 (18.2)	5.42 (17.4)

† 中央値（最小値, 最大値）

Data source: [資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Table 14.1.2.3.1、Table 14.1.2.3.2

図 2.7.2-8　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g を 1 時間かけて静脈内投与した際のセフトロザンの平均血漿中濃度推移（CXA-QT-10-02 試験）



算術平均＋標準偏差

Data source: [資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Figure 14.2.1.1

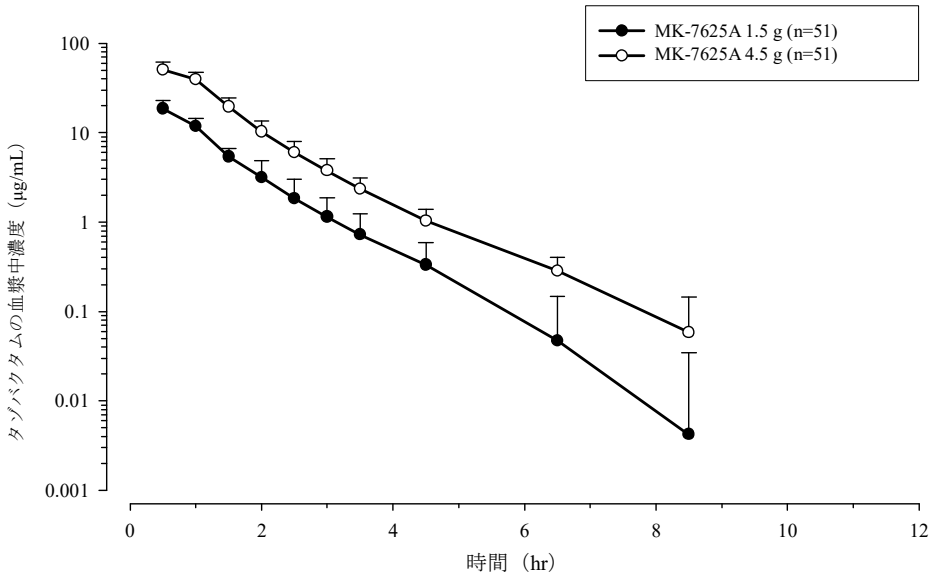
Confidential

表 2.7.2-15　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g を 1 時間かけて静脈内投与した際の血漿中タゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（CXA-QT-10-02 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）	
	MK-7625A 1.5 g （タゾバクタム0.5 g／ セフトロザン1 g） n = 51	MK-7625A 4.5 g （タゾバクタム1.5 g／ セフトロザン3 g） n = 51
C_{max}（μg/mL）	18.1 (23.0)	50.1 (20.7)
T_{max}（hr）†	0.67 (0.67, 1.17)	0.67 (0.67, 1.17)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	22.9 (22.4)	71.9 (19.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	23.2 (22.3)	72.2 (19.0)
$t_{1/2}$（hr）	0.856 (17.8)	1.03 (15.9)
V_{SS}（L）	17.7 (24.2)	18.8 (22.2)
CL（L/hr）	21.6 (22.3)	20.8 (19.0)
† 中央値（最小値, 最大値）		

Data source: [資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Table 14.1.2.3.5、Table 14.1.2.3.6

図 2.7.2-9　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g を 1 時間かけて静脈内投与した際のタゾバクタムの血漿中濃度推移（CXA-QT-10-02 試験）

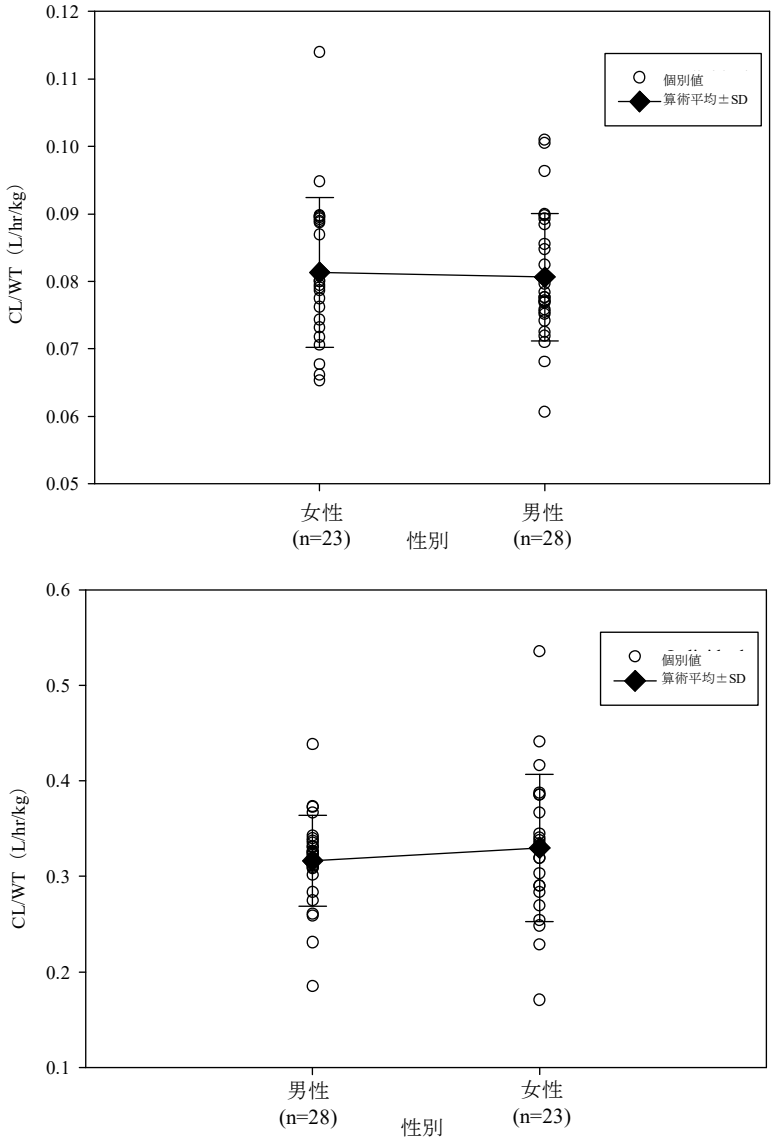


算術平均＋標準偏差
Data source: [資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Figure 14.2.1.2

本試験は比較的症例数が多い男女対象の試験であったため、性別が薬物動態に及ぼす影響を評価した。分散分析（ANOVA）の結果から、セフトロザンの AUC の幾何平均比（男性／女性）は82.3%～84.0%で、タゾバクタムの AUC の幾何平均比（男性／女性）は84.0%～87.6%であり、女性被験者の AUC の方が男性被験者より若干高かった。一方で、体重で補正した CL 値は [図

2.7.2-10]に示したとおり、MK-7625A 1.5 g 投与時のセフトロザン及びタゾバクタムの体重で補正した CL 値に性別による差は認められなかった。MK-7625A 4.5 g を投与した際及びタゾバクタム代謝物 M1にも性別による差は認められなかった。したがって、AUC の性別による差は、男女の体重の違いによる可能性が考えられた。

図 2.7.2-10　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて静脈内投与した際のセフトロザン（上図）及びタゾバクタム（下図）の男女別の体重で補正したクリアランス値の個別値及び算術平均（CXA-QT-10-02 試験）



CL/WT=体重で補正したクリアランス、SD=標準偏差
Data source: [資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Figure 14.2.2.8、Figure 14.2.2.12

Confidential

薬物動態の結論：

- MK-7625A の臨床用量1.5 g 及びその3倍の高用量4.5 g を投与した際、セフトロザン及びタゾバクタムの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。
- 性別がセフトロザンの薬物動態に臨床的に問題となるような影響を及ぼさない可能性が示された。

2.7.2.2.4　特別な集団を対象とした試験

2.7.2.2.4.1　非日本人軽度腎機能障害者を対象とした単回投与試験（CXA-101-02試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、軽度腎機能障害者（CL_{CR} 50～80 mL/min）及び腎機能正常被験者（CL_{CR} 80 mL/min 超）にセフトロザン1 g を1時間かけて単回静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 I 相、非盲検試験であった。腎機能の区分に使用した CL_{CR} のカットオフ値については、2004年のヒト用医薬品委員会（CHMP）及び1998年の米国食品医薬品局（FDA）の腎機能障害を有する被験者の薬物動態に関するガイダンス文書に準拠した[資料5.4: 8]、[資料5.4: 7]。腎機能正常被験者は、軽度腎機能障害者と性別、年齢（±10歳）及び BMI（±20%）でマッチングした。

規定した時点で検体を採取し、LC/MS/MS により血漿中及び尿中のセフトロザン濃度を測定した。

薬物動態の結果：

軽度腎機能障害者6例（男性1例、女性5例）とマッチングする腎機能正常被験者6例（男性1例、女性5例）の合計12例を組み入れ、12例全例が試験を完了した。12例の年齢は56～71歳で、BMI は19.2～30.3 kg/m^2であった。

軽度腎機能障害者及び腎機能正常被験者にセフトロザン1 g を1時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-16]に示す。軽度腎機能障害者の CL の幾何平均は68.6 mL/min で、腎機能正常被験者（76.2 mL/min）と比べて10.0%低かった。軽度腎機能障害者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、腎機能正常被験者と比べてそれぞれ5.7%及び11.1%高かった。軽度腎機能障害者の $t_{1/2}$の幾何平均は2.97時間で、腎機能正常被験者（2.74時間）と比べて8.4%長かった。V_{SS} に差はみられなかった。概して、軽度腎機能障害者と腎機能正常被験者の薬物動態パラメータの差はわずかであった。両群とも、セフトロザン投与後24時間以内に主に未変化体として尿中に排泄されていることから、腎排泄型の薬物であると考えられた。

C Confidential

表 2.7.2-16　非日本人軽度腎機能障害者及び腎機能正常被験者にセフトロザン１ｇを１時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約（CXA-101-02 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能障害の重症度				変化率†（%）
	軽度（n=6）		正常（n=6）		
	幾何平均	変動係数（%）	幾何平均	変動係数（%）	
C_{max} (μg/mL)	72.1	23.6	68.2	21.5	5.7
T_{max} (hr)	1.07	9.1	1.03	4.2	3.9
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	243	17.2	219	14.6	11.1
CL (mL/min)	68.6	17.2	76.2	14.6	-10.0
CL_r (mL/min)	68.7	27.1	69.4	13.6	-1.0
V_{SS} (L)	14.6	19.6	14.6	19.9	0.0
$t_{1/2}$ (hr)	2.97	14.1	2.74	7.1	8.4
fe（%）	100	13.2	91.2	5	9.8
† （軽度腎機能障害者－腎機能正常被験者）／腎機能正常被験者×100%					

Data source: [資料5.3.3.3.1: 101-02] Appendix 17 Table 3

薬物動態の結論：

- 軽度腎機能障害者では、マッチングさせた腎機能正常被験者と比較して、セフトロザンの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均の増加はわずか11.1%であり、臨床的に意味がある差ではなかった。したがって、軽度腎機能障害者に対して用量を調整する必要はないと考えられた。
- セフトロザンは投与後24時間以内に主に未変化体として尿中に排泄されたことから、腎排泄型の薬物であると考えられた。

2.7.2.2.4.2　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（CXA-201-02 試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、軽度及び中等度腎機能障害者並びにそれぞれにマッチングした腎機能正常被験者にMK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）を1時間かけて単回静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を比較する多施設共同、第 I 相、非盲検試験であった。

本試験では、4つのコホート（軽度腎機能障害者及びマッチングした腎機能正常被験者、中等度腎機能障害者及びマッチングした腎機能正常被験者）にそれぞれ6例を組み入れた。腎機能正常被験者は、軽度又は中等度腎機能障害者と、年齢（±10歳）、性別及び BMI（±20%）でマッチングした。

腎機能障害については、2004年の CHMP 及び1998年の FDA の腎機能障害者の薬物動態に関するガイダンスに基づき、被験者を腎機能別［腎機能正常（CL_{CR} 80 mL/min 超）、軽度腎機能障害（CL_{CR} 50～80 mL/min）、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～50 mL/min 未満）］に分類した[資料5.4: 8]、[資料5.4: 7]。なお、薬物動態データ解析時点では、2010年の FDA のドラフトガイダンスが入手可能であったことから、薬物動態の解析対象とした被験者をこれに従い再分類した［腎機能正常（CL_{CR}

C Confidential

90 mL/min 以上）、軽度腎機能障害（CL_{CR} 60～89 mL/min）、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～59 mL/min）[資料5.4: 9]。これは、2014年の CHMP の腎機能障害者の薬物動態に関するガイダンスの区分と一致している[資料5.4: 44]。

規定した時点でセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿検体及び尿検体を採取し、LC/MS/MS により各薬物濃度を測定した。

薬物動態の結果：

軽度腎機能障害者6例（及びマッチングした腎機能正常被験者5例）並びに中等度腎機能障害者7例（及びマッチングした腎機能正常被験者6例）の合計24例に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回静脈内投与した。各群の例数が6例でないのは、薬物動態解析時に最新のドラフトガイダンスに基づき再分類したためである。

24例全例が試験を完了した。24例の内訳は、男性10例及び女性14例で、年齢は51～79歳であった。

軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回静脈内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の血漿中薬物動態パラメータの要約をそれぞれ[表 2.7.2-17]及び[表 2.7.2-19]に示す。

MK-7625A 1.5 g を静脈内投与した際、セフトロザン[図 2.7.2-11]、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度推移は、軽度腎機能障害者と腎機能正常被験者で同程度であった。血漿中のセフトロザン及びタゾバクタムの T_{max} の中央値は投与終了時（1時間）で、タゾバクタム代謝物 M1の T_{max} の中央値は投与終了後3時間であった。

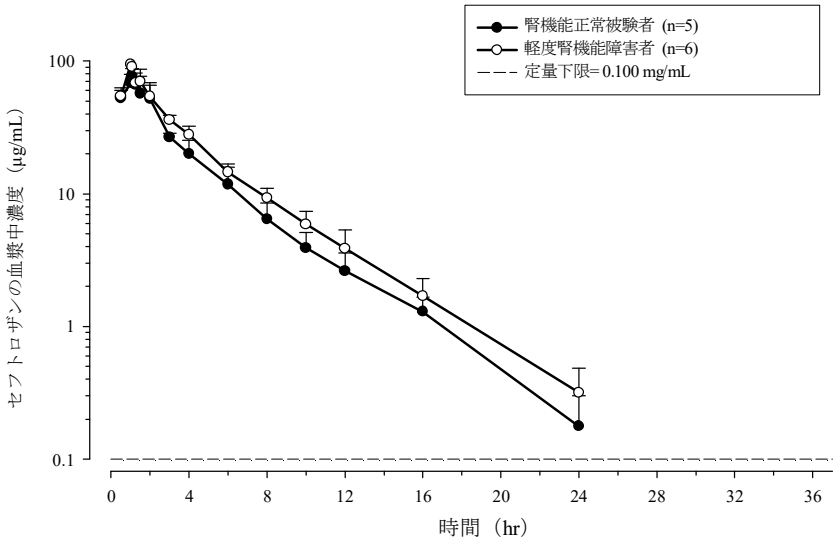
中等度腎機能障害者のセフトロザン[図 2.7.2-11]、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の平均血漿中濃度は腎機能正常被験者と比較して高かった。中等度腎機能障害者では、セフトロザン及びタゾバクタムの T_{max} の中央値は投与終了時（1時間）で、タゾバクタム代謝物 M1の T_{max} の中央値は、投与終了後約5.5時間であった。

軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回静脈内投与した際に腎機能障害がセフトロザンの定常状態の薬物動態に及ぼす影響を[表 2.7.2-18]に、タゾバクタムについては[表 2.7.2-20]に示す。セフトロザン及びタゾバクタムのいずれも、腎機能正常被験者に対する軽度腎機能障害者の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間の上限は、0.8～1.25をわずかに上回る程度であった。一方で、腎機能正常被験者に対する中等度腎機能障害者の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間の上限は、0.8～1.25を大幅に上回り、セフトロザン及びタゾバクタムの AUC の幾何平均比は約2以上であった。この結果から、腎機能に応じて、MK-7625A の用量の減量が必要と考えられた[2.7.2.3.2.6 項]。

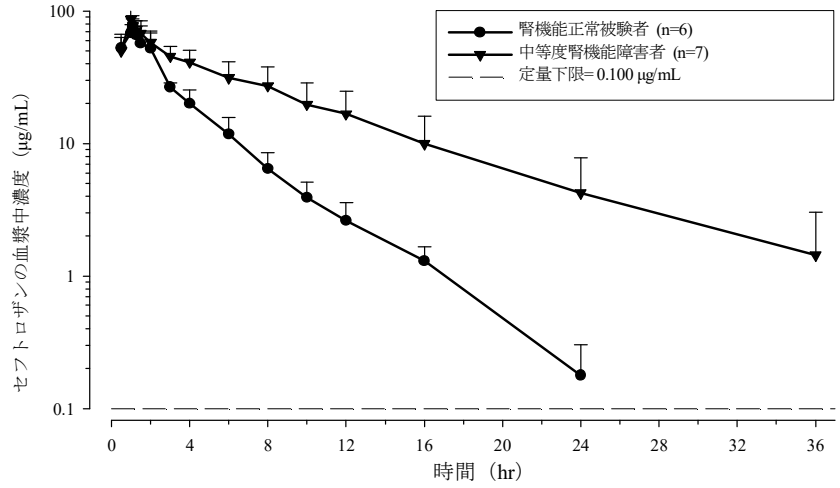
C Confidential

図 2.7.2-11　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの平均血漿中濃度推移（CXA-201-02 試験）

(a) 軽度腎機能障害者及びマッチングした腎機能正常被験者



(b) 中等度腎機能障害者及びマッチングした腎機能正常被験者



算術平均＋標準偏差
Data source: [資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Figure 1

Confidential

表 2.7.2-17　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザンの血漿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）］（CXA-201-02 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能障害の重症度			
	正常 CL_{CR}: ≥90 mL/min (n=5)	軽度 CL_{CR}: 60～89 mL/min (n=6)	正常 CL_{CR}: ≥90 mL/min (n=6)	中等度 CL_{CR}: 30～59 mL/min (n=7)
C_{max}（μg/mL）	76.0 (13.3)	98.7 (24.7)	76.1 (51.5)	85.0 (25.2)
T_{max}（hr）†	1.08 (1.08, 1.08)	1.00 (1.00, 1.08)	1.00 (0.52, 1.08)	1.00 (1.00, 1.25)
$AUC_{0\text{-last}}$（μg·hr/mL）	242 (20.9)	306 (10.7)	223 (26.1)	541 (35.8)
$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg·hr/mL）	244 (20.5)	307 (10.9)	224 (25.7)	556 (37.8)
$t_{1/2}$（hr）	3.21 (4.5)	3.24 (10.5)	2.92 (16.7)	5.85 (44.8)
V_{SS}（L）	13.6 (17.1)	11.8 (12.7)	14.6 (41.4)	13.9 (21.5)
CL（L/hr）	4.10 (20.5)	3.26 (10.9)	4.46 (25.7)	1.80 (37.8)
† 中央値（最小値, 最大値）				

Data source: [資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 14.1.2.4.1、Table 14.1.2.4.2、Table 14.1.2.4.3、Table 14.1.2.4.4

表 2.7.2-18　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A1.5 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際に腎機能障害がセフトロザンの定常状態の薬物動態に及ぼす影響の評価（CXA-201-02 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能障害	コホートの比較	幾何平均		幾何平均比（%）（90%信頼区間）（腎機能障害／腎機能正常）
			腎機能障害	腎機能正常	
C_{max}（μg/mL）	軽度 中等度	2 vs 1 3 vs 4	98.7 84.9	76.0 76.1	130（104– 162） 112（77 – 162）
$AUC_{0\text{-last}}$（μg·hr/mL）	軽度 中等度	2 vs 1 3 vs 4	306 541	242 223	126（106 – 151） 243（179 – 331）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg·hr/mL）	軽度 中等度	2 vs 1 3 vs 4	307 556	244 224	126（106 – 150） 248（180 – 341）
コホート1：軽度腎機能障害者にマッチングする腎機能正常被験者、コホート2：軽度腎機能障害者、コホート3：中等度腎機能障害者、コホート4：中等度腎機能障害者にマッチングする腎機能正常被験者					

Data source: [資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 6

C Confidential

表 2.7.2-19　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際のタゾバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）］（CXA-201-02 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能障害の重症度			
	正常 CL_{CR}: ≥90 mL/min (n=5)	軽度 CL_{CR}: 60～89 mL/min (n=6)	正常 CL_{CR}: ≥90 mL/min (n=6)	中等度 CL_{CR}: 30～59 mL/min (n=7)
C_{max} (µg/mL)	16.4 (9.3)	22.1 (15.9)	20.0 (27.9)	26.4 (6.9)
T_{max} (hr)†	1.00 (1.00, 1.08)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (1.00, 1.08)	1.00 (1.00, 1.08)
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	26.8 (17.3)	34.5 (13.5)	32.4 (15.7)	64.7 (20.8)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	27.0 (17.3)	34.8 (13.5)	32.8 (15.8)	65.1(20.9)
$t_{1/2}$ (hr)	1.04 (24.7)	1.16 (21.5)	1.12 (24.4)	1.78 (20.2)
V_{SS} (L)	21.4 (10.6)	16.3 (22.4)	18.8 (25.1)	16.6 (13.0)
CL (L/hr)	18.5 (17.3)	14.4 (13.5)	15.3 (15.8)	7.69 (20.9)
† 中央値（最小値, 最大値）				

Data source: [資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 14.1.2.5.1、Table 14.1.2.5.2、Table 14.1.2.5.3、Table 14.1.2.5.4

表 2.7.2-20　非日本人軽度又は中等度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際に腎機能障害がタゾバクタムの定常状態の薬物動態に及ぼす影響の評価（CXA-201-02 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能障害	コホートの比較	幾何平均		幾何平均比（%）（90%信頼区間）（腎機能障害／腎機能正常）
			腎機能障害	腎機能正常	
C_{max} (µg/mL)	軽度 中等度	2 vs 1 3 vs 4	22.1 26.3	16.4 20.0	135（117 – 157） 132（109 – 159）
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	軽度 中等度	2 vs 1 3 vs 4	34.5 64.7	26.8 32.4	129（109 – 152） 200（166 – 240）
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	軽度 中等度	2 vs 1 3 vs 4	34.8 65.1	27.0 32.8	129（109 – 152） 199（165 – 239）
コホート1=軽度腎機能障害者にマッチングする腎機能正常被験者、コホート2=軽度腎機能障害者、コホート3=中等度腎機能障害者、コホート4=中等度腎機能障害者にマッチングする腎機能正常被験者					

Data source: [資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 9

薬物動態の結論：

- 軽度腎機能障害者に MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与した際のセフトロザン又はタゾバクタムの曝露量に、腎機能正常被験者と比べて臨床的に意味のある増加はみられなかった。
- 中等度腎機能障害者に MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均は腎機能正常被験者と比べてそれぞれ約2.5倍及び2.0倍だったことから、腎機能に応じて用量の減量が必要と考えられた[2.7.2.3.2.6 項]。

C Confidential

2.7.2.2.4.3　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（CXA-REN-11-01試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、重度腎機能障害者（推定 CL_{CR}<30 mL/min）及び血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7625A 750 mg（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）を静脈内投与した際の薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性を評価する、非盲検、第 I 相試験であった。本試験の主要目的は、重度腎機能障害者及び血液透析を必要とする ESRD 被験者における MK-7625A の薬物動態及び MK-7625A のクリアランスに対する血液透析の影響を評価することであった。

重度腎機能障害者に1日目に MK-7625A 750 mg を1時間かけて単回静脈内投与した。血液透析を必要とする ESRD 被験者は、1回当たり4時間の間歇的高効率血液ろ過透析［1週間に3回（透析間隔は約72、48及び48時間）］を組み入れ前に少なくとも3ヵ月受けている者とした。被験者には1日目の1回目血液透析終了直後（次の2回目透析開始前約72時間）から MK-7625A 750 mg を1時間かけて静脈内投与した。2回目の MK-7625A 投与は、4日目の2回目血液透析開始前約2時間から1時間かけて静脈内投与し、血液透析開始前約1時間に投与を完了した。

両群の被験者から規定した時点で尿検体（無尿でない場合）及び血液検体を採取し、さらに血液透析を受けている ESRD 被験者群では、薬物濃度評価用透析液検体も採取して、血漿中、尿中及び透析液中のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の濃度を LC/MS/MS により測定した。

薬物動態の結果：

合計12例の被験者を組み入れ、重度腎機能障害者6例には単回で、ESRD 被験者6例には血液透析の前後にそれぞれ MK-7625A 750 mg を投与した。12例全例が試験を完了した。12例の内訳は、男性が5例及び女性が7例で、年齢は40～76歳であった。

セフトロザン及びタゾバクタムが主に腎排泄されることから予想されるとおり、これまでに実施した試験の健康被験者並びに軽度及び中等度腎機能障害者と比較して、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の曝露量は重度腎機能障害者[表 2.7.2-21]で高かった[2.7.2.2.4.2 項]。

C Confidential

表 2.7.2-21　非日本人重度腎機能障害者に MK-7625A 750 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約［幾何平均（変動係数%）］（CXA-REN-11-01 試験）

薬物動態パラメータ	セフトロザン (n=6)	タゾバクタム (n=6)	タゾバクタム代謝物 M1 (n=6)
C_{max} (μg/mL)	48.6 (27.8)	14.9 (22.2)	2.1 (20.0)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	501 (21.9)	48.7 (26.4)	52.3 (24.8)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	526 (23.1)	50.8 (26.5)	57.9 (29.9)
$t_{1/2}$ (hr)	10.9 (24.4)	2.5 (21.6)	11.6 (29.2)
V_{SS} (L)	13.5 (25.1)	16.0 (27.3)	ND
CL (L/hr)	1.0 (19.8)	4.9 (29.2)	ND
ND：算出せず			

Data source: [資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.2、Table 14.3.8.3、Table 14.3.8.4

血液透析を必要とする ESRD 被験者に1日目の血液透析終了直後に MK-7625A 750 mg を単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-22]に示す。タゾバクタム M1代謝物では、血漿中濃度の上昇により投与後24時間までに十分な消失相の評価ができず、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$が算出できなかった。

表 2.7.2-22　血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者に 1 日目の透析終了直後に MK-7625A 750 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約
［幾何平均（変動係数%）］（CXA-REN-11-01 試験）

薬物動態パラメータ	セフトロザン (n=6)	タゾバクタム (n=6)	タゾバクタム代謝物 M1 (n=6)
C_{max} (μg/mL)	43.4 (24.8)	20.6 (26.1)	9.0 (40.2)
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	849 (35.1)	91.8 (48.4)	326 (41.7)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	1490 (44)	94.1 (47.4)	ND
$t_{1/2}$ (hr)	37.8 (32.8)	4.90 (42.2)	ND
V_{SS} (L)	18.3 (36.1)	16.2 (35.2)	ND
CL (L/hr)	0.3 (81.6)	2.7 (54.5)	ND
ND：算出せず 薬物濃度測定用血液検体採取中、血液透析は未実施			

Data source: [資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.7、Table 14.3.8.8、Table 14.3.8.9

血液透析を必要とする ESRD 被験者に4日目の血液透析開始2時間前に2回目の MK-7625A 750 mg を静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-23]に示す。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度は投与開始後に上昇したが、透析開始後に速やかに低下した。血漿中濃度

C Confidential

はいずれも血液透析中に低下を続け、血液透析終了時にわずかに上昇し、その後の検体採取期間では緩徐に低下した。

表 2.7.2-23　血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者に 4 日目の透析開始 2 時間前に 2 回目の MK-7625A 750 mg を 1 時間かけて静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約

［幾何平均（変動係数%）］（CXA-REN-11-01 試験）

薬物動態パラメータ	セフトロザン (n=6)	タゾバクタム (n=6)	タゾバクタム代謝物 M1 (n=6)
C_{max} (μg/mL)	38.3 (35.2)	14.6 (37.0)	9.7 (45.5)
T_{max} (hr)‡	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.5 (0.5, 24.0)
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·hr/mL)	288 (34.9)	36.0 (37.0)	209 (39.9)
$t_{1/2}$ (hr)	42.9 (19.3)	4.7 (43.6)	368†

薬物濃度測定用血液検体採取中、血液透析を実施
† n=1。この1例の血漿中濃度に緩徐な低下が認められた。
‡ 中央値（最小値、最大値）

Data source: [資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.11、Table 14.3.8.12、Table 14.3.8.13

血液透析を必要とする ESRD 被験者に4日目に2回目の MK-7625A 750 mg を静脈内投与した際の投与開始から透析終了時までの血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-24]に示す。

表 2.7.2-24　血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者に 4 日目の透析開始 2 時間前に 2 回目の MK-7625A 750 mg を 1 時間かけて静脈内投与した際の投与開始から透析終了時までの血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約

［幾何平均（変動係数%）］（CXA-REN-11-01 試験）

薬物動態パラメータ	セフトロザン (n = 6)	タゾバクタム (n = 6)	タゾバクタム代謝物 M1‡ (n = 6)
C_{max} (μg/mL)	38.3 (35.2)	14.6 (37.0)	10.6 (49.2)
T_{max} (hr)†	1 (1, 1)	1.00 (1.00, 1.00)	1.50 (0.50, 1.50)
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·hr/mL)	83.0 (30.4)	27.3 (34.1)	23.8 (44.3)
$t_{1/2}$ (hr)	1.21 (29.5)	0.94 (31.5)	1.54 (48.3)§

† 中央値（最小値, 最大値）
‡ 算術平均
§ n=5

Data source: [資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.18、Table 14.3.8.19、Table 14.3.8.20

血液透析開始直後にセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の濃度が低下した。血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7625A 750 mg を単回静脈内投与した際のセフトロザン、

C Confidential

タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の透析除去率（中央値とその範囲）を[表 2.7.2-25]に示す。セフトロザンの約66%、タゾバクタムの約56%及びタゾバクタム代謝物 M1の約51%が血液透析により除去された。この結果から、定期的に透析を受けている場合には、透析により除去されたセフトロザン及びタゾバクタムを補うような用量調整、すなわち、血液透析後に MK-7625A を投与することが必要と考えられた。また、過量投与となった場合には、ハイフラックス膜による3～4時間の標準的な血液透析によってセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度を十分に低下させることが可能と考えられる。

表 2.7.2-25　血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者に MK-7625A 750 mg を 1 時間かけて単回静脈内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 の透析除去率（CXA-REN-11-01 試験）

測定対象	中央値（範囲） （μg·hr/mL）			
	透析後（1日目）	透析中（4日目）	比（4日目/1日目）	除去率（%）
セフトロザン	903 (372 – 1230)	298 (179 – 437)	0.34 (0.26 – 0.48)	66 (52 – 74)
タゾバクタム	107 (45.3 – 169)	37.1 (19.9 – 57.8)	0.44 (0.26 – 0.53)	56 (47 – 74)
タゾバクタム代謝物 M1	389 (99.8 – 538)	182 (78.0 – 255)	0.49 (0.38 – 0.78)	51 (22 – 63)

Data source: [資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.7, Table 14.3.8.8, Table 14.3.8.9, Table 14.3.8.11, Table 14.3.8.12, Table 14.3.8.13

薬物動態の結論：

- 腎機能正常被験者と比べ、重度腎機能障害者でセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータに大きな影響がみられたことから、用量調整が必要と考えられた[2.7.2.3.2.6.1 項]。
- 腎機能正常被験者と比べ、血液透析を必要とする ESRD 被験者でセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータに大きな影響がみられた。血液透析により、セフトロザン及びタゾバクタムがそれぞれ66%及び56%除去されたことから、血液透析後の MK-7625A の投与が推奨される[2.7.2.3.2.6.2 項]。

2.7.2.2.5　患者を対象とした試験

2.7.2.2.5.1　日本人複雑性尿路感染症患者を対象とした MK-7625A の有効性及び安全性を評価した国内第Ⅲ相試験（014試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、日本人の cUTI 患者に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、非対照、国内第Ⅲ相試験である[資料5.3.5.2.1: 014]。探索的目的として、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1

Confidential

の血漿中濃度を評価した。なお、治験実施計画書に基づき、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30～50 mL/min の患者では用量を1/2（750 mg）に減量した（CL_{CR} が30 mL/min 未満の患者は除外）[2.7.2.3.2.6 項]。

血漿中薬物濃度測定用の検体は、初回投与前1点及び投与3～5日目のいずれかで5点（投与前、投与終了直前、投与終了後30～90分、2.5～3.5時間及び5.5～7時間）で採取した。投与後に5点すべてを採取することが難しい場合は、少なくとも3点採取することとした。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度は、LC/MS/MS により測定した。セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度を用い、母集団薬物動態モデルにより薬物動態パラメータを推定した[2.7.2.3.1.2.2 項]。

薬物動態の結果：

日本人 cUTI 患者115例が試験に組み入れられ、114例で少なくとも1回以上 MK-7625A が投与された。そのうち103例で薬物動態パラメータを推定し、結果を[表 2.7.2-26]に示した。

表 2.7.2-26　日本人 cUTI 患者に MK-7625A 1.5 g 又は 750 mg を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（014 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）†	
	セフトロザン（n=103）	タゾバクタム（n=103）
C_{max} (μg/mL)	72.7 (32.8)	18.7 (36.5)
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·hr/mL)	215 (33.0)	32.7 (42.1)
$t_{1/2}$ (hr)	2.68 (28.3)	1.34 (22.3)
V_{SS} (L)	14.1 (31.4)	18.4 (36.1)
CL (L/hr)	4.25 (39.0)	14.0 (47.2)

† 投与3～5日目の薬物動態測定用検体採取直前の用量［MK-7625A 1.5 g（89例、CL_{CR}>50 mL/min）、750 mg（13例、CL_{CR} 30～50 mL/min）及び1.316 g（1例、CL_{CR}>50 mL/min：投与量間違い）］を投与した際の薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

Data source: [資料5.3.4.2: 04SQ2L] Table 5

2.7.2.2.5.2　日本人複雑性腹腔内感染症患者を対象としたメトロニダゾールと併用時の MK-7625A の有効性及び安全性を評価した国内第Ⅲ相試験（013試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、日本人の cIAI 患者にメトロニダゾールの併用下で MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに4～14日間反復静脈内投与した際の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、非対照、国内第Ⅲ相試験である[資料5.3.5.2.2: 013]。探索的目的として、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度を評価した。なお、治験実施計画書に基づき、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30～50 mL/min の患者では用量を1/2（750 mg）に減量した（CL_{CR} が30 mL/min 未満の患者は除外）[2.7.2.3.2.6 項]。

血漿中薬物濃度測定用の検体は、初回投与前1点及び投与3～5日目のいずれかで5点（投与前、

C Confidential

投与終了直前、投与終了後30～90分、2.5～3.5時間及び5.5～7時間）で採取した。投与後に5点すべてを採取することが難しい場合は、少なくとも3点採取することとした。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度は、LC/MS/MS により測定した。セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度を用い、母集団薬物動態モデルにより薬物動態パラメータを推定した[2.7.2.3.1.2.2 項]。

薬物動態の結果：

日本人 cIAI 患者100例が試験に組み入れられ、すべての患者で少なくとも1回以上 MK-7625A が投与された。そのうち97例で薬物動態パラメータを推定し、結果を[表 2.7.2-27]に示した。

表 2.7.2-27　日本人 cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g 又は 750 mg を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（013 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）†	
	セフトロザン（n=97）	タゾバクタム（n=97）
C_{max} (μg/mL)	63.0 (47.0)	17.8 (53.6)
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·hr/mL)	179 (49.2)	31.1 (68.8)
$t_{1/2}$ (hr)	2.40 (28.1)	1.35 (31.4)
V_{SS} (L)	16.3 (40.9)	20.8 (41.7)
CL (L/hr)	5.45 (49.4)	15.7 (69.3)

† 投与3～5日目の薬物動態測定用検体採取直前の用量［MK-7625A 1.5 g（94例、CL_{CR}>50 mL/min）及び750 mg（3例、CL_{CR} 30～50 mL/min）］を投与した際の薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

Data source: [資料5.3.4.2: 04SQ2L] Table 6

2.7.2.2.5.3　非日本人複雑性尿路感染症患者を対象としたセフトロザンの有効性及び安全性をセフタジジムと比較した海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、非日本人の cUTI 患者にセフトロザン1 g を1時間かけて8時間ごとに7～10日間反復静脈内投与した際の有効性及び安全性をセフタジジムと比較した、多施設共同、二重盲検、無作為化、海外第Ⅱ相試験である[資料5.3.5.1.3: 101-03]。被験者を2：1の割合でセフトロザン群又はセフタジジム群に無作為に割り付けた。副次目的として、セフトロザンの薬物動態を評価した。

なお、治験実施計画書では、1998年5月の FDA の腎機能障害者の薬物動態に関するガイダンス[資料5.4: 7]の中等度腎機能障害の基準に基づき、CL_{CR} が50 mL/min 未満の患者を除外することを規定していたため、これに基づき患者が組み入れられた。しかし、薬物動態解析時点では、2010年3月の FDA のドラフトガイダンス[資料5.4: 9]が入手可能であったため、これに基づき腎機能を以下のとおり再分類し［腎機能正常（CL_{CR} ≥90 mL/min）、軽度腎機能障害（CL_{CR} 60～89 mL/min）、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～59 mL/min）］、薬物動態を評価した。このため薬物動態の結果では、CL_{CR} 値が59 mL/min 以下であった患者（14例）は中等度腎機能障害として集計した。

Confidential

血漿中薬物濃度測定用の検体は、投与3日目に計4点（投与直前、投与終了時、投与終了後30分～2時間及び3～6時間）で採取した。セフトロザンの血漿中濃度は、LC/MS/MS により測定した。得られたデータを用い、母集団薬物動態解析を実施した[資料5.3.4.2: 04DDFQ]。

薬物動態の結果：

非日本人 cUTI 患者129例を無作為化し、86例がセフトロザン群に、43例がセフタジジム群に割り付けられ、85例が少なくとも1回以上セフトロザンの投与を受けた。

母集団薬物動態解析で得られた薬物動態パラメータを腎機能別に評価した結果、T_{max} の中央値はいずれの腎機能群でも投与終了時であったが、AUC_{τ} 及び C_{max} は腎機能障害の重症度が高くなるほど高くなった[表 2.7.2-28]。軽度腎機能障害（CL_{CR} 60～89 mL/min）の患者の AUC_{τ} 及び C_{max} の算術平均は、腎機能正常（CL_{CR} ≥90 mL/min）の患者と比べて高かったが、その変化率はそれぞれ28%及び16%であり、臨床的に意味がある差ではないと考えられた。一方で、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～59 mL/min）の患者では、腎機能正常（CL_{CR} ≥90 mL/min）の患者よりも AUC_{τ} 及び C_{max} の算術平均がそれぞれ83%及び52%高く、CL が低く、$t_{1/2}$も延長した。

表 2.7.2-28　非日本人 cUTI 患者にセフトロザン 1 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザンの薬物動態パラメータの要約（CXA-101-03 試験）

薬物動態パラメータ	算術平均（変動係数%）			腎機能正常患者からの算術平均の変化率（%）	
	腎機能正常（n=22）	軽度腎機能障害（n=38）	中等度腎機能障害（n=14）	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害
C_{max} (μg/mL)	57.7 (18.4)	66.9 (26.2)	87.5 (27.5)	16%	52%
T_{max} (hr)†	1.00 (0.58, 1.25)	1.00 (0.58, 1.50)	1.00 (0.92, 1.15)	NA	NA
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	158 (25.5)	203 (28.6)	289 (28.4)	28%	83%
$t_{1/2}$ (hr)	3.36 (25.9)	3.73 (21.1)	4.40 (19.5)	11%	31%
V_{SS} (L)	20.0 (30.4)	19.0 (26.6)	16.9 (26.1)	-5%	-16%
CL (L/hr)	6.54 (22.4)	5.10 (23.1)	3.63 (30.0)	-22%	-44%

腎機能正常：CL_{CR} ≥90 mL/min、軽度腎機能障害：CL_{CR} 60～89 mL/min、中等度腎機能障害：CL_{CR} 30～59 mL/min
NA：該当なし
† 中央値（最小値、最大値）

Data source: [資料5.3.4.2: 04DDFQ] Table 13.1.7、Table 13.1.8

2.7.2.2.5.4　非日本人複雑性腹腔内感染症患者を対象としたメトロニダゾールと併用時の MK-7625A の有効性及び安全性をメロペネムと比較した海外第Ⅱ相試験（CXA-IAI-10-01試験）

試験のデザインと目的：

本試験は、非日本人の cIAI 患者にメトロニダゾールの併用下で MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに4～7日間反復静脈内投与した際の有効性及び安全性をメロペネムと比較した、多施設共同、二重盲検、無作為化、海外第Ⅱ相試験である[資料5.3.5.1.4: 10-01]。被験者を2：1の割合で

C Confidential

MK-7625A 群又はメロペネム群に割り付けた。副次目的として、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態を評価した。

なお、治験実施計画書では、1998年5月の FDA の腎機能障害者の薬物動態に関するガイダンス[資料5.4: 7]の中等度腎機能障害の基準に基づき、CL_{CR} が50 mL/min 未満の患者を除外することを規定していたため、これに基づき患者が組み入れられた。しかし、薬物動態解析時点では、2010年3月の FDA のドラフトガイダンス[資料5.4: 9]が入手可能であったため、これに基づき腎機能を以下のとおり再分類し［腎機能正常（CL_{CR} ≥90 mL/min）、軽度腎機能障害（CL_{CR} 60～89 mL/min）、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～59 mL/min）］、薬物動態を評価した。このため薬物動態の結果では、CL_{CR} 値が59 mL/min 以下であった患者（13例）は中等度腎機能障害として集計した。

血漿中薬物濃度測定用の検体は、投与3日目に計5点（投与直前、投与終了時、投与終了後30～90分、2.5～3.5時間及び5.5～7時間）で採取した。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度は、LC/MS/MS により測定した。

薬物動態の結果：

非日本人 cIAI 患者122例を無作為化し、83例が MK-7625A＋メトロニダゾール群に、39例がメロペネム群に割り付けられ、82例が少なくとも1回以上 MK-7625A の投与を受けた。

セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を腎機能別に評価した結果を[表 2.7.2-29]に示す。軽度腎機能障害（CL_{CR} 60～89 mL/min）の患者の曝露量に、腎機能正常（CL_{CR} ≥90 mL/min）の患者と比べて臨床的に意味がある差はみられなかった。一方で、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～59 mL/min）の患者の曝露量は、腎機能正常（CL_{CR} ≥90 mL/min）の患者の曝露量の約2倍であった。さらに、腎機能障害がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響を、幾何最小二乗平均に基づき検討した。その結果、セフトロザン及びタゾバクタムの AUC_{τ} は、腎機能正常（CL_{CR} ≥90 mL/min）の患者に比べて軽度腎機能障害（CL_{CR} 60～89 mL/min）の患者でそれぞれ47%及び61%、中等度腎機能障害（CL_{CR} 30～59 mL/min）の患者で97%及び102%高かった[表 2.7.2-30]、[表 2.7.2-31]。これらの結果は、腎機能障害者を対象とした第 I 相試験[2.7.2.2.4 項]及び cUTI 患者を対象とした海外第 II 相試験[2.7.2.2.5.3 項]の結果とほぼ同様であった。

C Confidential

表 2.7.2-29　非日本人 cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約（CXA-IAI-10-01 試験）

化合物	薬物動態パラメータ	幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）		
		腎機能正常（n=48）	軽度腎機能障害（n=16）	中等度腎機能障害（n=13）†
セフトロザン	C_{max} (μg/mL)	44.3 (61.7)	55.6 (48.2)	67.5 (78.5)
	T_{max} (hr)‡	1.04 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.02)	1.00 (0.50, 2.05)
	AUC_{τ} (μg·hr/mL)	106 (37.8)§	156 (41.1)††	209 (50.1)§§
	$t_{1/2}$ (hr)	1.87 (24.7)‖	2.46 (45.6)††	2.93 (45.1)§§
	V_{SS} (L)	21.5 (61.6)‖	19.5 (56.4)††	16.8 (124.5)§§
	CL_{SS} (L/hr)	9.40 (37.8)§	6.41 (41.1)††	4.78 (50.1)§§
タゾバクタム	C_{max} (μg/mL)	13.7 (92.9)	18.7 (57.2)	20.7 (91.6)
	T_{max} (hr)‡	1.05 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.02)	1.00 (0.50, 2.05)
	AUC_{τ} (μg·hr/mL)	23.5 (53.0)¶	37.7 (50.8)‡‡	47.3 (72.5)§§
	$t_{1/2}$ (hr)	1.16 (31.3)#	1.43 (29.4)‡‡	1.63 (33.1)§§
	V_{SS} (L)	25.6 (116.2)#	20.8 (81.7)‡‡	18.5 (130.0)§§
	CL_{SS} (L/hr)	21.3 (53.0)¶	13.3 (50.8)‡‡	10.6 (72.5)§§
タゾバクタム代謝物 M1	C_{max} (μg/mL)	1.07 (78.8)	1.36 (71.7)	2.03 (66.8)
	T_{max} (hr)‡	1.08 (0.00, 3.83)	1.00 (0.00, 4.13)	1.03 (0.00, 4.17)
	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	3.85 (63.4)	5.56 (68.5)	9.44 (61.1)

腎機能正常：CL_{CR} ≥90 mL/min、軽度腎機能障害：CL_{CR} 60～89 mL/min、中等度腎機能障害：CL_{CR} 30～59 mL/min
† 5日目（MK-7625A の12回目投与時）に薬物動態を評価した1例を含む
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ n=42
‖ n=41
¶ n=28
# n=27
†† n=15
‡‡ n=14
§§ n=10

Data source: [資料5.3.3.2: 04DDFS] Table 14.1.2.4.1、Table 14.1.2.4.2、Table 14.1.2.4.3、Table 14.1.2.5.1、Table 14.1.2.5.2、Table 14.1.2.5.3、Table 14.1.2.6.1、Table 14.1.2.6.2、Table 14.1.2.6.3

表 2.7.2-30　非日本人 cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるセフトロザンの薬物動態パラメータの腎機能別の評価（CXA-IAI-10-01 試験）

セフトロザンの薬物動態パラメータ	腎機能正常		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害		幾何平均比（%）（90%信頼区間）	
	n	幾何平均	n	幾何平均	n	幾何平均	軽度腎機能障害／腎機能正常	中等度腎機能障害／腎機能正常
C_{max} (μg/mL)	48	44.3	16	55.6	13	67.5	125 (96.5-163)	152 (112-208)
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	48	108	16	147	13	201	136 (112-166)	186 (149-233)
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	42	106	15	156	10	209	147 (122-177)	197 (157-247)

Data source: [資料5.3.3.2: 04DDFS] Table 8

Confidential

表 2.7.2-31　非日本人 cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の定常状態におけるタゾバクタムの薬物動態パラメータの腎機能別の評価
（CXA-IAI-10-01 試験）

タゾバクタムの薬物動態パラメータ	腎機能正常		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害		幾何平均比（%）（90%信頼区間）	
	n	幾何平均	n	幾何平均	n	幾何平均	軽度腎機能障害／腎機能正常	中等度腎機能障害／腎機能正常
C_{max} (μg/mL)	48	13.7	16	18.7	13	20.7	137 (96.1-195)	151 (100-228)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	48	22.0	16	34.4	13	45.6	157 (115-214)	208 (146-296)
AUC_{τ} (μg·hr/mL)	28	23.4	14	37.7	10	47.3	161 (123-211)	202 (144-282)

Data source: [資料5.3.3.2: 04DDFS] Table 13

Confidential

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、全試験を通じた薬物動態プロファイル、内因性要因及び外因性要因が薬物動態に及ぼす影響並びに用量設定の根拠を示す。これらの検討には、in vitro において分布（血漿蛋白結合率を含む）、CYP による代謝、薬物相互作用などを検討した非臨床試験[2.6.4 項]、健康被験者及び腎機能障害者において薬物動態及び安全性を評価した第 I 相試験10試験[2.7.2.2.3 項]、[2.7.2.2.4 項]並びに cUTI 患者及び cIAI 患者において薬物動態を評価した海外第Ⅱ相試験2試験及び国内第Ⅲ相試験2試験[2.7.2.2.5 項]を用いた[表 2.7.2-1]。なお、本剤は点滴静注製剤であるため、絶対的バイオアベイラビリティは評価していない。

2.7.2.3.1　薬物動態プロファイル

2.7.2.3.1.1　薬物動態及び用量比例性

2.7.2.3.1.1.1　セフトロザン

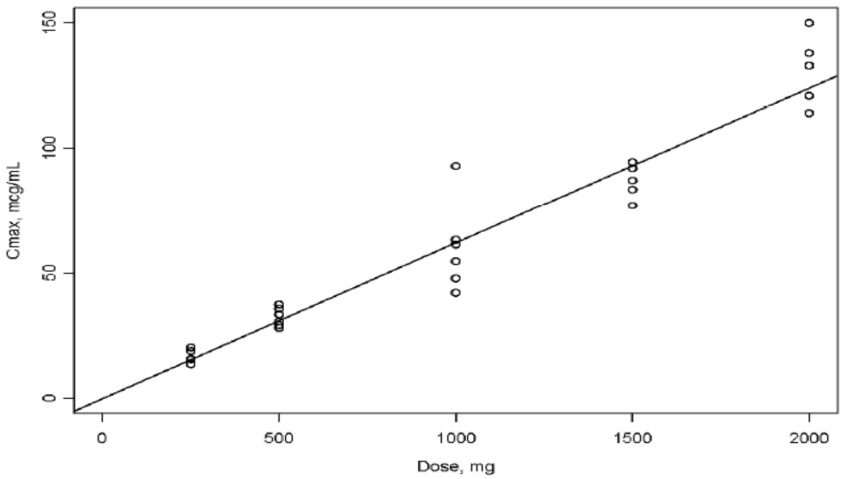
セフトロザンの薬物動態は広い用量範囲にわたって線形性を示し、セフトロザン単剤を250 mg～2 g の用量範囲で単回投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加した[図 2.7.2-12]、[2.7.2.2.3.1.1 項]。セフトロザンは $t_{1/2}$が比較的短いことから反復投与してもほぼ蓄積せず、CXA-201-01試験の結果から、MK-7625A を8時間ごと又は12時間ごとに反復投与後最初の検体採取時期であった4日目投与前までには既に定常状態に到達していることが示唆された[図 2.7.2-4]、[2.7.2.2.3.2.1 項]。

C Confidential

図 2.7.2-12　セフトロザンを 1 時間かけて単回投与した際のセフトロザンの各用量（250、500、1,000、1,500 及び 2,000 mg）に対する曝露量の個体別値（CXA-101-01 試験、30 例）

(A) C_{max}

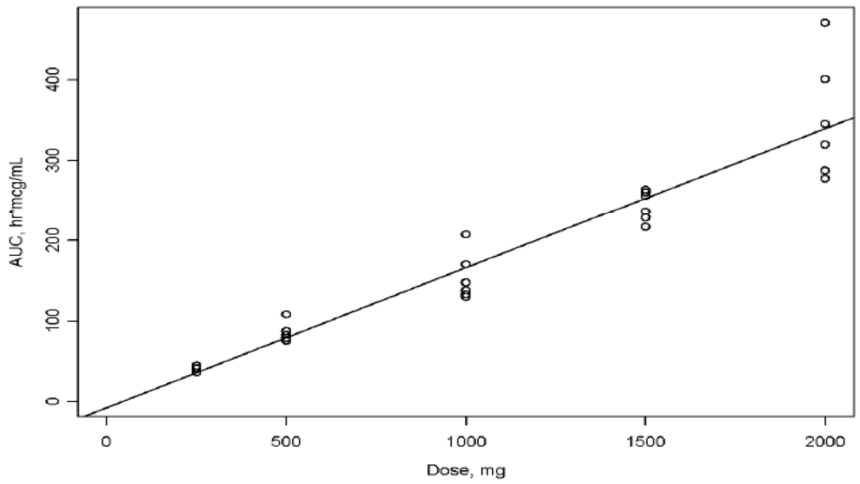
Figure 7　Plots of C_{max} of CXA-101: Part 1, A Single Intravenous Dose of CXA-101 Infused over 60 Minutes at 250, 500, 1000, 1500, and 2000 mg



* Cmax = -0.084 + 0.062*Dose, R-Squared: 0.9352

(B) $AUC_{0-\infty}$

Figure 8　Plots of AUCinf of CXA-101: Part 1, A Single Intravenous Dose of CXA-101 Infused over 60 Minutes at 250, 500, 1000, 1500, and 2000 mg



* AUC = -7.68 + 0.1736*Dose, R-Squared: 0.910

Data source: [資料5.3.3.1.1: 101-01] Appendix18 Figure 7、Figure 8

C Confidential

さらに、非日本人健康被験者を対象とした別の試験（CXA-QT-10-02試験）において、承認申請用量である MK-7625A 1.5 g（セフトロザンとして1 g）及び承認申請用量を上回る用量である MK-7625A 4.5 g（セフトロザンとして3 g）を投与した際の結果を用い、用量比例性を評価した。$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について、それぞれの用量で除した値を自然対数変換し、一元配置反復測定型 ANOVA モデルを用いて、用量間の違いを統計的に比較した[表 2.7.2-32]。その結果、MK-7625A 1.5 g に対する4.5 g の幾何平均比（%）は約100%であり、それらの90%信頼区間は80%～125%の範囲内に収まった。この結果から、1～3 g の用量範囲でセフトロザンの薬物動態の用量比例性が示された。また、個体内変動の推定値は10%未満と小さかった。

表 2.7.2-32　MK-7625A の承認申請用量（1.5 g）及び承認申請用量を上回る用量（4.5 g）を1時間かけて単回投与した際のセフトロザンの曝露量の用量比例性の評価
（CXA-QT-10-02 試験、51 例）

パラメータ	幾何平均		幾何平均比（%）（90%信頼区間）	個体内変動係数（%）
	承認申請用量（MK-7625A 1.5 g、セフトロザンとして1 g）	承認申請用量を上回る用量（MK-7625A 4.5 g、セフトロザンとして3 g）	承認申請用量を上回る用量／承認申請用量	
$AUC_{0\text{-last}}$/用量	0.181	0.184	101（99.3-104）	6.5
$AUC_{0\text{-}\infty}$/用量	0.183	0.184	101（98.9-103）	6.4
C_{max}/用量	0.0654	0.0649	99.4（96.2-103）	9.6

Data source: [資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Table 5

第 I 相試験で健康被験者にセフトロザン単剤1 g 又は MK-7625A 1.5 g（セフトロザンとして1 g）を1時間かけて単回又は反復静脈内投与した際の、各試験のセフトロザンの C_{max}、AUC、$t_{1/2}$及び V_{SS} の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）を[表 2.7.2-33]及び[表 2.7.2-34]に示した。C_{max} の平均の範囲は、単回投与時で52.9～91.7 μg/mL、反復投与時で58.0～73.8 μg/mL であり、AUC の平均の範囲は、単回投与時（$AUC_{0\text{-}\infty}$）で149～244 μg·hr/mL、反復投与時（AUC_{τ}）で143～182 μg·hr/mL であった。V_{SS} の平均の範囲は、単回投与時で10.9～17.8 L、反復投与時で12.0～17.1 L であった。$t_{1/2}$の平均は、いずれの試験でも約2～3時間であった。また、各試験の薬物動態パラメータの個体間変動は概して小さかった。

Confidential

表 2.7.2-33　第Ⅰ相試験において健康被験者にセフトロザン単剤 1 g 又は MK-7625A 1.5 g（セフトロザンとして 1 g）を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の各試験のセフトロザンの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験番号	用量（mg）タゾバクタム／セフトロザン	n	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{SS} (L)
CXA-101-01 パート1†	0/1000	6	58.4 (31.5)	152 (19.7)	2.25 (16.2)	16.3 (25.5)
CXA-101-01 パート2、1日目†	0/1000	6	52.9 (23.7)	149 (18.2)	2.38 (15.1)	17.8 (21.5)
CXA-101-02 腎機能正常群†	0/1000	6	68.2 (21.5)	219 (14.6)	2.74 (7.1)	14.6 (19.9)
CXA-201-01 パート1	0/1000	6	91.7 (12.8)	230 (5.9)	2.59 (20.8)	10.9 (19.5)
CXA-201-01 パート2、1日目	0/1000	5	68.1 (15.8)	168 (15.5)	2.27 (17.4)	13.9 (20.4)
CXA-201-01 パート1	500/1000	6	89.8 (10.2)	208 (9.7)	2.54 (18.5)	11.6 (16.1)
CXA-201-01 パート2、1日目	500/1000	9	68.7 (11.7)	172 (13.7)	2.67 (30.5)	14.5 (14.7)
CXA-201-02 腎機能正常群 G1	500/1000	5	76.0 (13.3)	244 (20.5)	3.21 (4.5)	13.6 (17.1)
CXA-201-02 腎機能正常群 G2	500/1000	6	76.1 (51.5)	224 (25.7)	2.92 (16.7)	14.6 (41.4)
CXA-QT-10-02	500/1000	51	65.4 (18.9)	183 (18.2)	2.27 (15.3)	13.2 (20.6)
CXA-DDI-12-10†	500/1000	16	66.8 (13.7)	181 (16.4)	2.00 (10.0)	ND
CXA-EB-13-05 白人	500/1000	10	67.7 (13.9)	173 (17.3)	2.13 (14.5)	14.4 (16.2)
CXA-EB-13-05 中国人	500/1000	9	67.0 (7.9)	155 (11.1)	1.96 (11.3)	14.3 (7.3)
CXA-EB-13-05 日本人	500/1000	10	71.1 (14.3)	154 (12.6)	1.83 (8.3)	13.3 (13.0)

G1：軽度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、G2：中等度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、ND：算出せず
投与後8時間までしか血液及び尿検体を採取していないため、CXA-MD-11-07試験は含めていない。
† 幾何平均（変動係数%）

Data source: [資料5.3.3.1.1: 101-01] Appendix18 Table 5、Table 6、[資料5.3.3.3.1: 101-02] Appendix 17 Table 3、[資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.1.2、Table 14.1.4.1.5、Table 14.1.4.2.1、Table 14.1.4.2.3、[資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 14.1.2.4.1、Table 14.1.2.4.4、[資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Table 14.1.2.3.1、[資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.6、[資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.2.1.3a

表 2.7.2-34　第Ⅰ相試験において健康被験者にセフトロザン単剤 1 g 又は MK-7625A 1.5 g（セフトロザンとして 1 g）を 1 時間かけて反復静脈内投与した際の各試験のセフトロザンの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験番号	用量（mg）タゾバクタム／セフトロザン	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{τ} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{SS} (L)
CXA-101-01 パート2、10日目†	0/1000	6	58.0 (10.3)	143 (15.4)	2.69 (24)	17.1 (13.7)
CXA-201-01 パート2、10日目	0/1000	5	72.8 (14.0)	182 (14.7)	2.67 (23.9)	13.2 (20.5)
CXA-201-01 パート2、10日目	500/1000	10	73.8 (13.8)	181 (13.6)	3.04 (26.4)	14.0 (16.5)
CXA-MD-11-07、10日目‡	500/1000	4	59.0 (7.6)	145 (8.9)	2.27 (13.1)	17.1 (9.3)
CXA-DDI-12-10、14日目†	500/1000	16	68.2 (12.2)	168 (14.7)	1.79 (11.8)	12.0 (11.4)§
CXA-ELF-10-03、2日目‡	500/1000	25	67.2 (18.0)	159 (15.2)	ND	ND

ND：算出せず
† 幾何平均（変動係数%）
‡ 算術平均（変動係数%）
§ V_{dss}

Data source: [資料5.3.3.1.1: 101-01] Appendix18 Table 7、[資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.3.1、Table 14.1.4.3.3、 [資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 14.5、[資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.6、[資料5.3.3.1.6: 10-03] Table 14.3.8.3

2.7.2.3.1.1.2　　タゾバクタム

第Ⅰ相試験8試験において、MK-7625A を1時間かけて静脈内投与した際のタゾバクタムの薬物

C Confidential

動態を評価した。さらに、これまでに特別な集団（高齢者、肝機能障害者及び腎機能障害者）にタゾバクタム／ピペラシリンを投与した際のタゾバクタムの薬物動態が報告されている[資料5.4: 5]、[資料5.4: 45]、[資料5.4: 46]。また、タゾバクタム／ピペラシリンを投与した際のプロベネシド、トブラマイシン及びバンコマイシンとの薬物相互作用も報告されている[資料5.4: 45]、[資料5.4: 46]。

非日本人健康被験者を対象とした試験（CXA-QT-10-02試験）において、承認申請用量であるMK-7625A 1.5 g（タゾバクタムとして0.5 g）及び承認申請用量を上回る用量であるMK-7625A 4.5 g（タゾバクタムとして1.5 g）を投与した際の結果を用い、用量比例性を評価した。$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}について、それぞれの用量で除した値を自然対数変換し、一元配置反復測定型ANOVAモデルを用いて、用量間の違いを統計的に比較した[表 2.7.2-35]。その結果、MK-7625A 1.5 gに対する4.5 gの幾何平均比（%）の90%信頼区間は80%～125%の範囲内に収まった。この結果から、0.5～1.5 gの用量範囲でタゾバクタムの薬物動態の用量比例性が示された。また、個体内変動の推定値は約12%と小さかった。

さらに、CXA-MD-11-07試験において、MK-7625A 1.5 g及び3 gを反復投与したときにも、タゾバクタムの曝露量は用量に比例して増加した[2.7.2.2.3.2.2 項]。

表 2.7.2-35　MK-7625Aの承認申請用量（1.5 g）及び承認申請用量を上回る用量（4.5 g）を1時間かけて単回投与した際のタゾバクタムの曝露量の用量比例性の評価
（CXA-QT-10-02試験、51例）

パラメータ	幾何平均		幾何平均比（%）（90%信頼区間）	個体内変動係数（%）
	承認申請用量（MK-7625A 1.5 g、タゾバクタムとして0.5 g）	承認申請用量を上回る用量（MK-7625A 4.5 g、タゾバクタムとして1.5 g）	承認申請用量を上回る用量／承認申請用量	
$AUC_{0\text{-last}}$/用量	0.0458	0.0479	105（100-109）	12.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$/用量	0.0464	0.0481	104（99.7-108）	12.0
C_{max}/用量	0.0362	0.0334	92.2（88.6-96.0）	12.1

Data source: [資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Table 9

第Ⅰ相試験で健康被験者にタゾバクタム単剤0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g（タゾバクタムとして0.5 g）を1時間かけて単回又は反復静脈内投与した際の、各試験のタゾバクタムのC_{max}、AUC、$t_{1/2}$及びV_{SS}の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）を[表 2.7.2-36]及び[表 2.7.2-37]に示した。C_{max}の平均の範囲は、単回投与時で14.7～20.8 μg/mL、反復投与時で14.2～18.0 μg/mLであり、AUCの平均の範囲は、単回投与時（$AUC_{0\text{-}\infty}$）で18.9～32.8 μg·hr/mL、反復投与時（AUC_{τ}）で19.3～31.9 μg·hr/mLであった。V_{SS}の平均の範囲は、単回投与時で15.9～21.4 L、反復投与時で14.3～18.6 Lであった。$t_{1/2}$の平均は、いずれの試験でも約1時間であった。また、各試験の薬物動態パラメータの個体間変動は概して小さかった。

Confidential

表 2.7.2-36　第 I 相試験において健康被験者にタゾバクタム単剤 0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g（タゾバクタムとして 0.5 g）を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の各試験のタゾバクタムの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験番号	用量（mg）タゾバクタム／セフトロザン	n	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{SS} (L)
CXA-201-01 パート1	500/0	6	20.8 (11.1)	29.0 (8.1)	1.02 (27.3)	15.9 (15.9)
CXA-201-01 パート1	500/1000	6	20.4 (12.9)	28.7 (11.2)	1.02 (17.5)	15.9 (19.1)
CXA-201-01 パート2、1日目	500/0	5	17.7 (9.7)	24.0 (19.9)	0.915 (41.0)	18.6 (16.9)
CXA-201-01 パート2、1日目	500/1000	9	18.2 (15.5)	24.6 (18.2)†	0.883 (28.2)†	18.0 (11.9)†
CXA-201-02 腎機能正常群 G1	500/1000	5	16.4 (9.3)	27.0 (17.3)	1.04 (24.7)	21.4 (10.6)
CXA-201-02 腎機能正常群 G2	500/1000	6	20.0 (27.9)	32.8 (15.8)	1.12 (24.4)	18.8 (25.1)
CXA-QT-10-02	500/1000	51	18.1 (23.0)	23.2 (22.3)	0.856 (17.8)	17.7 (24.2)
CXA-DDI-12-10‡	500/1000	16	18.7 (13.1)	31.9 (NA)§	1.18 (NA)§	ND
CXA-EB-13-05 白人	500/1000	10	16.1 (20.7)	22.1 (21.6)	0.640 (11.3)	18.3 (20.0)
CXA-EB-13-05 中国人	500/1000	9	14.7 (14.3)	18.9 (16.6)†	0.593 (8.8)†	19.3 (13.5)†
CXA-EB-13-05 日本人	500/1000	10	16.9 (14.7)	22.0 (22.2)	0.584 (13.8)	20.1 (49.2)

G1：軽度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、G2：中等度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、NA：該当なし、ND：算出せず
投与後8時間までしか血液及び尿検体を採取していないため、CXA-MD-11-07試験は含めていない。
† n=8
‡ 幾何平均（変動係数%）
§ n=1、終末相の線形回帰が可能であったのは、1例のみであった。なお、AUC_{0-last}（n=16）の幾何平均（変動係数%）は28.1 μg·hr/mL（12.9%）であった。

Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.4.2、Table 14.1.4.4.5、Table 14.1.4.5.1、Table 14.1.4.5.3、[資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 14.1.2.5.1、Table 14.1.2.5.4、[資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Table 14.1.2.3.5、[資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.7、[資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.2.1.3b

表 2.7.2-37　第 I 相試験において健康被験者にタゾバクタム単剤 0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g（タゾバクタムとして 0.5 g）を 1 時間かけて反復静脈内投与した際の各試験のタゾバクタムの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験番号	用量（mg）タゾバクタム／セフトロザン	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{τ} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{SS} (L)
CXA-201-01 パート2、10日目	500/0	5	18.0 (8.8)	25.6 (12.0)	1.06 (34.1)	18.6 (18.5)
CXA-201-01 パート2、10日目	500/1000	10	17.9 (7.8)	24.7 (14.3)	1.01 (21.5)	17.8 (9.9)
CXA-MD-11-07、10日目†	500/1000	4	14.2 (18.4)	23.2 (NA)‡	0.9 (NA)‡	18.4 (NA)‡
CXA-DDI-12-10、14日目§	500/1000	16	17.5 (12.4)	31.9 (12.3)‖	1.21 (8.8)‖	14.3 (21.0)‖,#
CXA-ELF-10-03、2日目†	500/1000	25	14.9 (16.2)	19.3 (15.1)	ND	ND

NA：該当なし、ND：算出せず
† 算術平均（変動係数%）
‡ n=1
§ 幾何平均（変動係数%）
‖ n=4
V_{dss}

Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.6.1、Table 14.1.4.6.3、[資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 14.8、[資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.7、[資料5.3.3.1.6: 10-03] Table 14.3.8.4

Confidential

2.7.2.3.1.2　　母集団薬物動態解析

各開発段階で母集団薬物動態解析を実施し、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態の特徴を明らかにするとともに、内因性要因（年齢、性別、人種、体重、感染の有無、腎機能）がそれらの薬物動態に及ぼす影響を評価した。なお、タゾバクタム代謝物 M1は薬理活性を有さないこと[資料5.4: 5]、タゾバクタムは投与量の80%超が未変化体として排泄され、タゾバクタム代謝物 M1として排泄される量は限定的であること及びタゾバクタム代謝物 M1の主要消失経路はタゾバクタムと同様に腎排泄であることから[資料5.4: 118]、タゾバクタム代謝物 M1に対する母集団薬物動態解析は実施しなかった。

開発初期において、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の用量を検討するため、母集団薬物動態解析を合計3回実施した[資料5.3.3.5: 04DDGK]、[資料5.3.3.5: 04DDGL]、[資料5.3.4.2: 04DDFR]。さらにその後米国及び欧州での承認申請に際して、海外第Ⅲ相試験を含めたそれまでのデータを統合して解析を実施し、得られたモデルを用いて非日本人患者の PTA を評価した[資料5.3.3.5: 04DDGD]、[2.7.2.3.4.4 項]。その後、小児試験の中間データ、健康成人被験者の薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）のデータ並びに日本人、中国人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験（CXA-EB-13-05試験）のデータを追加し、共変量の評価を含め解析を実施した[資料5.3.3.5: 04KB9Q]。この最も大きなデータベースでより頑健な評価を行った解析の概要を[2.7.2.3.1.2.1 項]に示した。

また、この解析で得られた母集団薬物動態モデルを用い、014及び013試験の各日本人患者の薬物動態パラメータを推定し[2.7.2.3.1.2.2 項]、PK-PD ターゲットの目標達成割合を検討した[2.7.2.3.4.5 項]。

2.7.2.3.1.2.1　　母集団薬物動態解析（解析番号：04KB9Q）

母集団薬物動態解析[資料5.3.3.5: 04KB9Q]では、セフトロザン単剤又は MK-7625A を投与した13試験のデータを用いた。その内訳は、日本人を含む健康成人被験者を対象とした第 I 相試験が7試験、非日本人の腎機能障害者を対象とした第 I 相試験が3試験、成人 cUTI 及び cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験が2試験並びに小児患者を対象とした試験が1試験であった。解析には、452例（小児31例を含む）から得られた5699ポイント（小児の123ポイントを含む）のセフトロザンの血漿中濃度データ及び318例（小児30例を含む）から得られた3148ポイント（小児の102ポイントを含む）のタゾバクタムの血漿中濃度データを用いた。

セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度推移は、一次消失を仮定した2-コンパートメントモデルにより適切に表現され、個体間変動は中程度であった。共変量探索を実施し、被験者の背景因子（年齢、体重、BMI、性別及び人種）、腎機能［推算糸球体ろ過量（eGFR）及び CL_{CR}］及び感染の有無（健康被験者及び感染症患者）がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響を評価した。共変量はステップワイズ法（変数増加時：P<0.01及び変数減少時：P<0.001）に基づき特定した。最終モデルの適切性及び予測性能は、visual predictive check（VPC）により確認した。セフトロザンの最終モデルでは、CL に対して eGFR が共変量として含まれ、CL、中心

C Confidential

コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）に対して体重が共変量として含まれた。タゾバクタムの最終モデルでは、CL に対して eGFR 及び感染の有無が共変量として含まれ、CL、V_c、コンパートメント間のクリアランス（Q）及び V_p に対して体重が共変量として含まれた。CL に対する eGFR の影響はセフトロザン及びタゾバクタムのいずれのモデルでもべき乗モデルで含まれ、べき乗の係数はセフトロザンで0.704、タゾバクタムで0.733であった。年齢、性別及び人種は統計的に有意な共変量ではなかった。CL の個体間変動はセフトロザンが34.6%、タゾバクタムが52.9%であった。母集団薬物動態解析の最終モデルのパラメータ値を[表2.7.2-38]に示した。

C Confidential

表 2.7.2-38　母集団薬物動態解析の最終モデルのパラメータ値

セフトロザン

パラメータ	推定値				個体間変動又は残差変動	
	母集団平均	%SEM	95%信頼区間の下限	95%信頼区間の上限	変動係数%	%SEM
CL (L/hr)	5.88	1.57	5.70	6.06	34.6	15.6
CL に対する体重の影響（べき乗モデル）	0.764	8.40	0.638	0.890		
CL に対する eGFR の影響（べき乗モデル）	0.704	8.44	0.587	0.820		
V_c (L)	10.6	2.51	10.1	11.2	44.3	24.7
V_c に対する体重の影響（べき乗モデル）	1.12	6.93	0.972	1.28		
Q (L/hr)	2.55†	10.6	2.02	3.07	NE	NA
V_p (L)	4.23†	4.47	3.86	4.60	16.3	46.2
V_p に対する体重の影響（べき乗モデル）	0.484	14.3	0.349	0.619		
V_c 及び CL の個体間変動間の共分散‡	0.0762	22.3	0.0429	0.110	NA	NA
残差変動（比例誤差）	0.0237	14.5	0.0170	0.0305	15.4	NA
残差変動（絶対誤差）	0.00878	26.6	0.00421	0.0134	0.0937§	NA

NE：推定せず、NA：該当なし、%SEM：標準誤差（%）
† Q と V_p の推定値の間には高い相関性がみられた（$r^2 = 0.931$）
‡ V_c と CL の個体間変動の非対角要素から算出される相関係数（r）は0.498、$r^2 = 0.248$であった。
§ 標準偏差

タゾバクタム

パラメータ	推定値				個体間変動又は残差変動	
	母集団平均	%SEM	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	変動係数%	%SEM
CL (L/hr)	20.8†	5.81	18.5	23.2	52.9	24.7
CL に対する体重の影響（べき乗モデル）	0.652	9.83	0.527	0.778		
CL に対する eGFR の影響（べき乗モデル）	0.733	8.92	0.604	0.861		
CL に対する感染の有無の影響（比例モデル）	0.677	14.8	0.481	0.872		
V_c (L)	12.9†	6.18	11.4	14.5	43.9	54.7
V_c に対する体重の影響（べき乗モデル）	0.737	8.43	0.615	0.858		
Q (L/hr)	4.06	6.03	3.58	4.54	NE	NA
Q に対する体重の影響（べき乗モデル）	0.75 FIXED	NA	NA	NA		
V_p (L)	5.06	5.99	4.46	5.65	25.9	59.7
V_p に対する体重の影響（べき乗モデル）	0.830	8.04	0.699	0.961		
V_c 及び CL の個体間変動間の共分散‡	0.203	48.9	0.00846	0.398	NA	NA
残差変動（比例誤差）	0.0555	13.6	0.0407	0.0703	23.6	NA

NE：推定せず、NA：該当なし、%SEM：標準誤差（%）
† CL と V_c の推定値の間には高い相関性がみられた（$r^2 = 0.898$）
‡ V_c と CL の個体間変動の非対角要素から算出される相関係数（r）は0.875、$r^2 = 0.766$であった。

Data source: [資料5.3.3.5: 04KB9Q] Table 15、Table 17

Confidential

2.7.2.3.1.2.2　　日本人患者の薬物動態パラメータの推定

日本人患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量を推定し、PD ターゲットの達成割合を評価するため、母集団薬物動態モデル[資料5.3.3.5: 04KB9Q]を用い、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の各日本人患者のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータのベイズ値を推定した[資料5.3.4.2: 04SQ2L]。なお、ベイズ推定値の算出に際して、日本人患者の薬物動態は日本人を含む健康成人と非日本人患者で構築された最終モデルにより十分に表現できることを VPC により確認した[資料5.3.4.2: 04SQ2L]。

日本人 cUTI 患者（014試験）及び日本人 cIAI 患者（013試験）の薬物動態パラメータの推定値をそれぞれ[2.7.2.2.5.1 項]及び[2.7.2.2.5.2 項]に示した。また、日本人患者（014及び013試験）と非日本人患者（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータの推定値を比較した結果、日本人患者と非日本人患者の間で明らかな違いは認められなかった[2.7.2.3.2.4 項]。

2.7.2.3.1.3　　分布

健康被験者に MK-7625A 1.5 g を反復静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの V_{SS} は、それぞれ12.0～17.1 L[表 2.7.2-34]及び14.3～18.6 L[表 2.7.2-37]であった。また、CXA-QT-10-02試験で、51例の健康被験者に MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与後のセフトロザン及びタゾバクタムの V_{SS} の算術平均（変動係数）は、それぞれ13.5 L（20.6%）及び18.2 L（24.5%）であった[2.7.6.2.10 項]、[資料5.3.4.1.2: 04DDF5]。これらの値は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。なお、腹腔内感染症の患者では細胞外液が増加し、その結果 β-ラクタム系抗菌薬の分布容積が大きくなることが報告されている[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、CXA-IAI-10-01試験の腎機能正常の cIAI 患者（幾何平均：21.5 L）[表 2.7.2-29]の方が高い傾向がみられた。

セフトロザンのヒト血清蛋白及び血漿蛋白への結合率は低く、ヒト血清では15%～17%、ヒト血漿では16%～21%であった。また、セフトロザンの血球移行率は8.3%～9.8%であり、血球への移行は少ないことが示唆された[2.6.4.4 項]。タゾバクタムもヒト血漿蛋白への結合率は低く、約30%であった[2.6.4.1 項]。

セフトロザン及びタゾバクタムの肺への移行性について、CXA-ELF-10-03試験において評価した結果、ELF／血漿比はセフトロザンが0.48、タゾバクタムが0.44であった[2.7.2.2.3.4.1 項]。さらに、セフトロザン及びタゾバクタムの血漿蛋白結合率をそれぞれ21%及び30%とすると、非結合型薬物の ELF／血漿比はセフトロザンが0.61、タゾバクタムが0.63と推定された。したがって、セフトロザン及びタゾバクタムはいずれも 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。

2.7.2.3.1.4　　代謝

第 I 相試験の結果、セフトロザンの CL_r 値は CL 値又は CL_{SS} 値と同程度であり[表 2.7.2-39]、[表

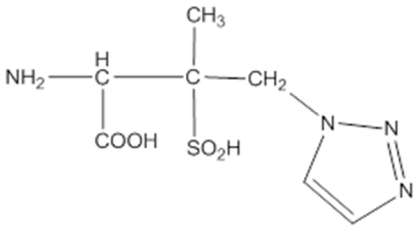
Confidential

2.7.2-40]、投与したセフトロザンの95%超が未変化体として尿中に排泄されていることから[表 2.7.2-11]、ヒトにおいてセフトロザンはほとんど代謝されないことが示された。

In vitro 及び in vivo のデータから、セフトロザンはタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1と同様に、投与量のほぼすべてが尿中に排泄されることが示されたため、ヒトを対象に^{14}C 標識セフトロザンを用いた代謝及びマスバランス試験は実施しなかった。

タゾバクタムはほとんど代謝されず、1種類の代謝物 M1[図 2.7.2-13]のみが検出された。タゾバクタム M1は、タゾバクタムの β-ラクタム環の加水分解により生成され、薬理活性を有さない[資料5.4: 5]。タゾバクタムが承認申請用量投与時での血漿中薬物濃度で薬物相互作用を引き起こす可能性は低い[2.6.4.5.2.2 項]。

図 2.7.2-13　タゾバクタム代謝物 M1 の化学構造式



Data source: [2.6.4.5.2 項]

2.7.2.3.1.5　　排泄

^{14}C 標識セフトロザンを雄ラットに単回静脈内投与したとき、投与後24時間までに投与した放射能の約95%が尿中に、0.4%が胆汁中に、0.1%～1.6%が糞中に排泄されたことから[2.6.4.6.1 項]、セフトロザンは主に腎臓から排泄されることが示された。なお、タゾバクタムは既に本邦でも承認されており、その際に排泄について十分に評価されていることから、非臨床においてタゾバクタムの排泄試験を実施しなかった[2.6.4.6.2 項]。

一部の試験を除き、第 I 相試験では尿検体を採取し、CL_r 及び f_e を評価した。第 I 相試験で健康被験者にセフトロザン単剤1 g 又は MK-7625A 1.5 g（セフトロザンとして1 g）を1時間かけて単回又は反復静脈内投与した際の、各試験のセフトロザンの CL 又は CL_{SS}、CL_r 及び f_e の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）を[表 2.7.2-39]及び[表 2.7.2-40]に示した。また、第 I 相試験で健康被験者にタゾバクタム単剤0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g（タゾバクタムとして0.5 g）を1時間かけて単回又は反復静脈内投与した際の、各試験のタゾバクタムの CL 又は CL_{SS}、CL_r 及び f_e の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）を[表 2.7.2-41]及び[表 2.7.2-42]に示した。

ヒトにおいても、セフトロザンは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[表 2.7.2-11]。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、セフトロザンの CL_r 値は CL 値又は CL_{SS} 値と同程度であった[表 2.7.2-39]、[表 2.7.2-40]。また、セフトロザンの CL_r 値は、非結合型薬物の糸球体ろ過量（0.79 × 7.5 L/hr ＝ 約6 L/hr）とも類似していたこ

C Confidential

とから[表 2.7.2-39]、[表 2.7.2-40]、セフトロザンは主に糸球体ろ過により排泄され、尿細管分泌はセフトロザンの腎排泄に関与していないと考えられた。各第 I 相試験のセフトロザンの f_e の幾何平均は概して95%以上であった[表 2.7.2-39]、[表 2.7.2-40]。

ヒトにおいて、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排泄され､残りが加水分解によりタゾバクタム代謝物M1に代謝された[資料5.4: 118]。セフトロザンとは対照的に、タゾバクタムの CL_r 値は、非結合型薬物の糸球体ろ過量（0.70 × 7.5 L/hr ＝ 約5 L/hr）よりも明らかに高く[表 2.7.2-41]、[表 2.7.2-42]、尿細管分泌がタゾバクタムの腎排泄に寄与していることが示唆された。第 I 相試験の各試験のタゾバクタムの f_e の幾何平均は58.7%～87.1%であった[表 2.7.2-41]、[表 2.7.2-42]。

以上の結果から、セフトロザン及びタゾバクタムは主に尿中に排泄されることが示された。

表 2.7.2-39　第 I 相試験において健康被験者にセフトロザン単剤 1 g 又は MK-7625A 1.5 g（セフトロザンとして 1 g）を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の各試験のセフトロザンの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験番号	用量（mg） タゾバクタム／ セフトロザン	n	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	f_e (%)
CXA-101-01 パート1†	0/1000	6	6.58 (19.7)	5.60 (47.6)	85.2 (26.4)
CXA-101-01 パート2、1日目†	0/1000	6	6.73 (18.2)	6.69 (13.4)	99.4 (8.1)
CXA-101-02 腎機能正常群†	0/1000	6	4.57 (14.6)	4.16 (13.6)	91.2 (5)
CXA-201-01 パート1	0/1000	6	4.35 (5.9)	4.61 (5.4)	106 (2.2)
CXA-201-01 パート2、1日目	0/1000	5	5.96 (15.5)	6.41 (3.2)‡	101 (4.5)‡
CXA-201-01 パート1	500/1000	6	4.80 (9.7)	5.07 (11.9)	106 (4.8)
CXA-201-01 パート2、1日目	500/1000	9	5.81 (13.7)	5.44 (25.0)§	95.3 (16.9)
CXA-201-02 腎機能正常群 G1	500/1000	5	4.10 (20.5)	3.73 (16.1)	91.1 (8.3)
CXA-201-02 腎機能正常群 G2	500/1000	6	4.46 (25.7)	3.41 (23.3)	76.4 (38.6)
CXA-QT-10-02	500/1000	51	5.48 (18.2)	ND	ND
CXA-DDI-12-10†	500/1000	16	5.52 (13.4)	5.42 (20.1)‖	97.6 (16.5)‖
CXA-EB-13-05 白人	500/1000	10	5.80 (17.3)	4.29 (19.0)	74.1 (10.0)
CXA-EB-13-05 中国人	500/1000	9	6.47 (11.1)	5.07 (8.7)	78.4 (8.4)
CXA-EB-13-05 日本人	500/1000	10	6.50 (12.6)	5.23 (17.6)	80.4 (7.3)

G1：軽度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、G2：中等度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、ND：算出せず
投与後8時間までしか血液及び尿検体を採取していないため、CXA-MD-11-07試験は含めていない。
† 幾何平均（変動係数%）
‡ n=4
§ n=8
‖ n=15

Data source: [資料5.3.3.1.1: 101-01] Appendix18 Table 5、Table 6、[資料5.3.3.3.1: 101-02] Appendix 17 Table 3、[資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.1.2、Table 14.1.4.1.5、Table 14.1.4.2.1、Table 14.1.4.2.3、Table 14.1.6.1.2、Table 14.1.6.1.5、Table 14.1.6.2.1、Table 14.1.6.2.3、[資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 14.1.2.4.1、Table 14.1.2.4.4、Table 14.1.2.11.1、Table 14.1.2.11.4、[資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Table 14.1.2.3.1、[資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.6、[資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.2.1.3a

Confidential

表 2.7.2-40　第 I 相試験において健康被験者にセフトロザン単剤 1 g 又は MK-7625A 1.5 g（セフトロザンとして 1 g）を 1 時間かけて反復静脈内投与した際の各試験のセフトロザンの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験番号	用量（mg） タゾバクタム／ セフトロザン	n	CL_{SS} (L/hr)	CL_r (L/hr)	f_e (%)
CXA-101-01 パート2、10日目[†]	0/1000	6	6.98 (15.4)	6.67 (16.4)[‡]	94.1 (4)[‡]
CXA-201-01 パート2、10日目	0/1000	5	5.50 (14.7)	5.22 (17.4)[§]	102 (16.5)[§]
CXA-201-01 パート2、10日目	500/1000	10	5.54 (13.6)	6.40 (37.1)[‖]	120 (39.5)[‖]
CXA-MD-11-07、10日目[#]	500/1000	4	6.9 (8.8)	ND	82.2 (ND)
CXA-DDI-12-10、14日目[†]	500/1000	16	5.95 (13.9)	ND	ND

ND：算出せず
[†] 幾何平均（変動係数%）
[‡] n=5
[§] n=4
[‖] n=9
[#] 算術平均（変動係数%）

Data source: [資料5.3.3.1.1: 101-01] Appendix18 Table 7、[資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.3.1、Table 14.1.4.3.3、Table 14.1.6.3.1、Table 14.1.6.3.3、[資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 14.5、Table 14.25、[資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.6

表 2.7.2-41　第 I 相試験において健康被験者にタゾバクタム単剤 0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g（タゾバクタムとして 0.5 g）を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の各試験のタゾバクタムの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験番号	用量（mg） タゾバクタム／ セフトロザン	n	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	f_e (%)
CXA-201-01 パート1	500/0	6	17.3 (8.1)	13.6 (11.0)	78.6 (11.8)
CXA-201-01 パート1	500/1000	6	17.4 (11.2)	13.9 (11.7)	79.8 (8.3)
CXA-201-01 パート2、1日目	500/0	5	20.8 (19.9)	14.5 (24.7)	69.7 (21.0)
CXA-201-01 パート2、1日目	500/1000	8	20.3 (18.2)	12.0 (27.3)[†]	58.7 (29.4)
CXA-201-02 腎機能正常群 G1	500/1000	5	18.5 (17.3)	12.9 (14.6)	69.6 (4.7)
CXA-201-02 腎機能正常群 G2	500/1000	6	15.3 (15.8)	11.5 (18.9)	75.1 (10.7)
CXA-QT-10-02	500/1000	51	21.6 (22.3)	ND	ND
CXA-DDI-12-10[‡]	500/1000	15	15.7 (NA)[§]	12.8 (NA)[§]	87.1 (21.5)
CXA-EB-13-05 白人	500/1000	10	22.7 (21.6)	16.2 (20.3)	71.7 (7.5)
CXA-EB-13-05 中国人	500/1000	9	26.4 (16.6)[‖]	19.2 (24.2)[‖]	72.9 (14.0)
CXA-EB-13-05 日本人	500/1000	10	22.7 (22.2)	18.0 (25.5)	79.9 (5.1)

G1：軽度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、G2：中等度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、NA：該当なし、ND：算出せず
投与1日目では投与後8時間までしか血液及び尿検体を採取していないため、CXA-MD-11-07試験は含めていない。
[†] n=6
[‡] 幾何平均（変動係数%）
[§] n=1、終末相の線形回帰が可能であったのは、1例のみであった。
[‖] n=8

Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.4.2、Table 14.1.4.4.5、Table 14.1.4.5.1、Table 14.1.4.5.3、Table 14.1.6.4.2、Table 14.1.6.4.5、Table 14.1.6.5.1、Table 14.1.6.5.3、[資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 14.1.2.5.1、Table 14.1.2.5.4、Table 14.1.2.12.1、Table 14.1.2.12.4、[資料5.3.4.1.2: 04DDF5] Table 14.1.2.3.5、[資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.7、[資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.2.1.3b

C Confidential

表 2.7.2-42　第 I 相試験において健康被験者にタゾバクタム単剤 0.5 g 又は MK-7625A 1.5 g（タゾバクタムとして 0.5 g）を 1 時間かけて反復静脈内投与した際の各試験のタゾバクタムの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験番号	用量（mg） タゾバクタム／ セフトロザン	n	CL_{SS} (L/hr)	CL_r (L/hr)	f_e (%)
CXA-201-01 パート2、10日目	500/0	5	19.5 (12.0)	14.2 (13.9)†	73.7 (1.9)†
CXA-201-01 パート2、10日目	500/1000	10	20.2 (14.3)	16.2 (11.9)‡	77.4 (7.5)‡
CXA-MD-11-07、10日目§	500/1000	4	21.6 (NA)‖	ND	68.7 (ND)
CXA-DDI-12-10、14日目#	500/1000	4	15.7 (12.6)	ND	ND

NA：該当なし、ND：算出せず
† n=3
‡ n=8
§ 算術平均（変動係数%）
‖ n=1
幾何平均（変動係数%）

Data source: [資料5.3.3.1.3: 04DDF3] Table 14.1.4.6.1、Table 14.1.4.6.3、Table 14.1.6.6.1、Table 14.1.6.6.3、[資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 14.8、Table 14.28、[資料5.3.3.4.1: 12-10] Table 14.2.2.7

2.7.2.3.2　内因性要因

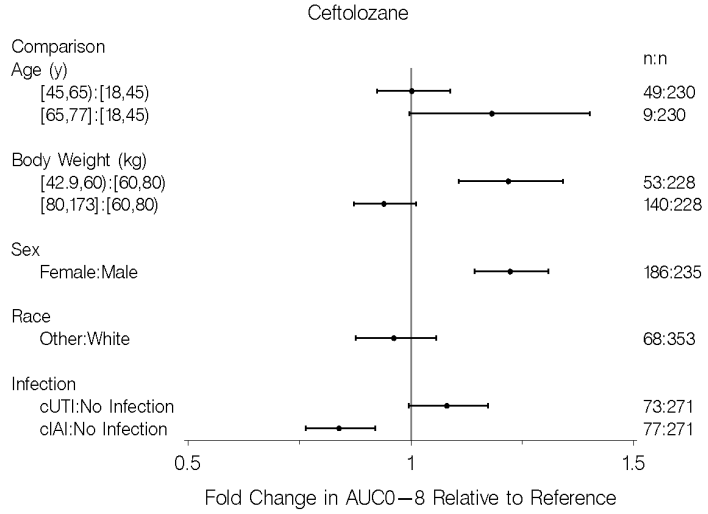
日本人健康被験者のデータも含まれた母集団薬物動態解析[資料5.3.3.5: 04KB9Q]で、内因性要因（年齢、性別、体重、人種及び感染の有無）がセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量に及ぼす影響を検討した[2.7.2.3.1.2.1 項]。セフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{\tau,ss}$ について、基準集団に対する各共変量で層別した集団の幾何平均比及びその90%信頼区間を評価した結果、[図 2.7.2-14]に示したとおり、いずれも大きな影響は認められなかった。

さらに、人種差の検討として日本人と非日本人で薬物動態パラメータを比較した結果、明らかな差は認められなかった[2.7.2.3.2.4 項]。

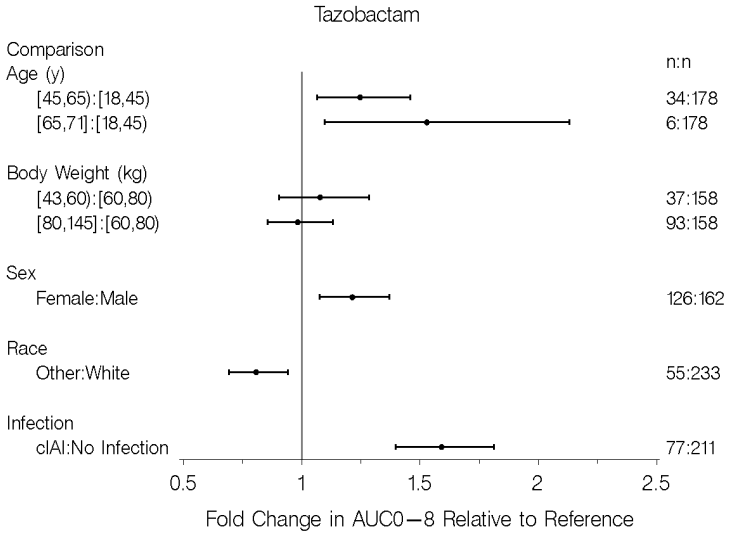
なお、腎機能障害の影響については、母集団薬物動態解析の結果に加えて第 I 相試験の結果からもその影響の程度を考察し、用量調整の必要性も含めて[2.7.2.3.2.6 項]に示した。

Confidential

図 2.7.2-14　各共変量（年齢、体重、性別、人種、感染の有無）がセフトロザン（上図）及びタゾバクタム（下図）の $AUC_{\tau,ss}$ に及ぼす影響の程度（基準集団に対する幾何平均比及びその 90%信頼区間）



n:n is the number of subjects in each group. Subjects with CrCL≥90 mL/min were used to evaluate the effect of age on the PK parameter.



n:n is the number of subjects in each group. Subjects with CrCL≥90 mL/min were used to evaluate the effect of age on the PK parameter.

AUC0-8=$AUC_{\tau,ss}$
母集団薬物動態解析[資料5.3.3.5: 04KB9Q]に含まれた被験者に MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復投与した場合の各被験者の曝露量を基に算出した。
（年齢）基準集団：18歳以上45歳未満、評価集団：（上段）45歳以上65歳未満、（下段）65歳以上
（体重）基準集団：60 kg 以上80 kg 未満、評価集団：（上段）60 kg 未満、（下段）80 kg 以上
（性別）基準集団：男性、評価集団：女性
（人種）基準集団：白人、評価集団：白人以外
（感染の有無）基準集団：非感染被験者、評価集団：（上段）cUTI 患者（セフトロザンのみ）、（下段）cIAI 患者
n:n＝評価集団の例数：基準集団の例数
年齢の評価では、腎機能正常者（CL_{CR} が90 mL/min 以上）を用いた。
Data source: [資料5.3.3.5: 04T5T5] Figure 3、Figure 6

Confidential

2.7.2.3.2.1　　年齢

母集団薬物動態解析の結果、年齢によるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータへの統計的に有意な影響は認められなかった[資料5.3.3.5: 04KB9Q]。

一般的に高齢者では腎機能が低下する傾向がみられることから、上述の forest プロット[図2.7.2-14]で年齢について評価する際には、腎機能との交絡の影響を避けるため、腎機能正常者（CL_{CR} が90 mL/min 以上）のみの結果を用いた。その結果、基準集団（18～45歳未満）に対する45～65歳未満及び65歳以上の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、セフトロザンがそれぞれ1.00（0.92-1.09）及び1.18（1.00-1.40）、タゾバクタムが1.25（1.07-1.46）及び1.53（1.10-2.13）であり、65歳以上の被験者ではタゾバクタムの曝露量が若干高くなる傾向がみられた[資料5.3.3.5: 04T5T5]。ただし、65歳以上の被験者数はセフトロザンが9例、タゾバクタムが6例と限られていたことから、結果の解釈には注意が必要である。なお、65歳以上の被験者のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{\tau,ss}$ の分布は、65歳未満の被験者の $AUC_{\tau,ss}$ 分布の範囲に含まれた[資料5.3.3.5: 04T5T5]。また、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）において、65歳以上の患者（125例）と65歳未満の患者（89例）で安全性に明らかな差は認められず[2.7.4.5.1.1 項]、また有効性にも年齢層による特段の傾向が認められなかった[2.7.3.3.3 項]。したがって、この曝露量の差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

以上、年齢によるセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量に対する臨床的に意味のある影響は認められなかったことから、腎機能に基づく用量調整下では、年齢によるさらなる用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.2　　性別

母集団薬物動態解析の結果、性別によるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータへの統計的に有意な影響は認められなかった[資料5.3.3.5: 04KB9Q]。また、男性に対する女性の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、セフトロザンが1.22（1.14-1.31）、タゾバクタムが1.22（1.08-1.37）であり、明らかな差は認められなかった[資料5.3.3.5: 04T5T5]。

さらに、CXA-QT-10-02試験において、ノンコンパートメント解析の結果、男性（28例）と女性（23例）の間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差は認められなかった[2.7.2.2.3.5.1 項]。

以上、性別によるセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量に対する臨床的に意味のある影響は認められなかったことから、性別による用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.3　　体重

母集団薬物動態モデルでは、体重がセフトロザンの CL、V_c 及び V_p 並びにタゾバクタムの CL、Q、V_c 及び V_p の共変量として含まれた[資料5.3.3.5: 04KB9Q]。しかし、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれの $AUC_{\tau,ss}$ にも体重群間（基準集団、比較的低体重の集団及び比較的高体重の集団）で明らかな差は認められなかった[資料5.3.3.5: 04T5T5]。基準集団（体重60～80 kg 未満）に対する

C Confidential

セフトロザンの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、比較的低体重の集団（体重43～60 kg 未満）で1.22（1.11-1.34）、比較的高体重の集団（体重80～173 kg）で0.94（0.87-1.01）であった。基準集団（体重60～80 kg 未満）に対するタゾバクタムの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、比較的低体重の集団（体重43～60 kg 未満）で1.08（0.91-1.28）、比較的高体重の集団（体重80～145 kg）で0.98（0.86-1.13）であった。

以上、体重によるセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量に対する臨床的に意味のある影響は認められなかったことから、体重による用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.4　　人種

母集団薬物動態解析で、白人以外の人種（黒人、アジア人など）の例数が限られていたため、白人とそれ以外の人種で評価した結果、人種によるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータへの統計的に有意な影響は認められなかった[資料5.3.3.5: 04KB9Q]。また、上述の forest プロット[図 2.7.2-14]で示したとおり、白人とそれ以外の人種で $AUC_{\tau,ss}$ に明らかな差は認められなかった[資料5.3.3.5: 04T5T5]。

また、CXA-EB-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 1.5 g 及び3 g を単回投与した際のノンコンパートメント解析を実施した結果、各人種間でセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータは類似しており[2.7.2.2.3.2.3 項]、MK-7625A 1.5 g 投与時の白人に対する日本人の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、セフトロザンが0.89（0.80-0.99）、タゾバクタムが0.98（0.84-1.13）であった[資料5.3.3.1.5: 13-05]。

さらに、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者と、海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）の非日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者の間で、母集団薬物動態モデルを用いて推定した定常状態時の薬物動態パラメータを比較した[資料5.3.4.2: 04SQ2L]。なお、海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）では、治験実施計画書で CL_{CR} が50 mL/min 以上の患者を組み入れることとしていたため、腎機能に基づく用量調整は実施されなかった。したがって、日本人患者と非日本人患者の比較では、用量調整を必要としない CL_{CR} が50 mL/min 超の患者のデータのみを用いた。その結果、日本人患者と非日本人患者との間でセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータに明らかな違いは認められず、幾何平均の人種間での違いは30%以内であった[表 2.7.2-43]。また、両集団の各患者の $AUC_{\tau,ss}$ の分布は大部分が重なっていた[図 2.7.2-15]。

以上、日本人と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ことから、非日本人被験者で得られた臨床薬理試験の結果は日本人患者にも適用可能と考えられた。したがって、日本人患者において、非日本人患者と同一の用法・用量及び用量調整により投与することは適切であると考えられる。

C Confidential

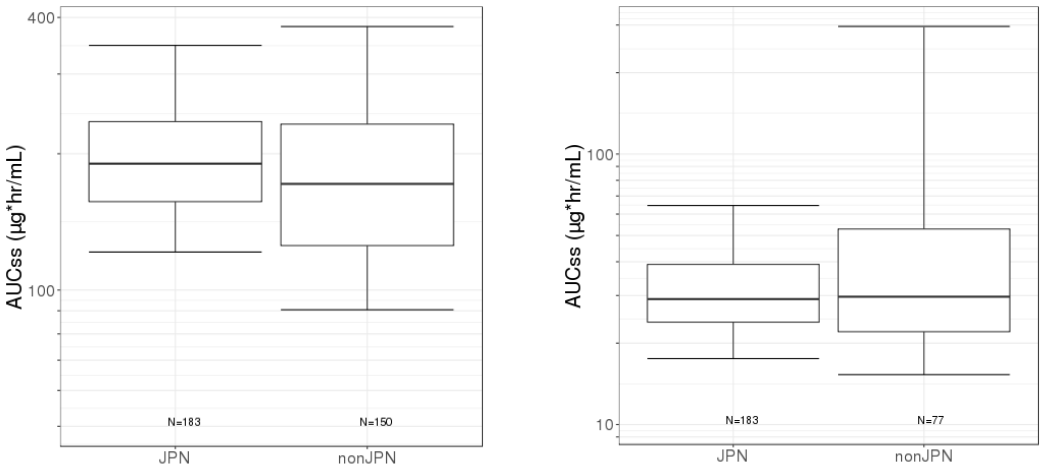
表 2.7.2-43　クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 超の患者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の日本人患者（014 及び 013 試験）と非日本人患者（CXA-101-03 及び CXA-IAI-10-01 試験）のセフトロザン及びタゾバクタムの定常状態時の薬物動態パラメータの比較

化合物	対象集団	n	$AUC_{\tau,ss}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{SS}§ (L)	CL (L/hr)
セフトロザン	日本人患者の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）	184	198 (43.7)†	69.7 (40.6)†	2.46 (27.3)	15.3 (37.7)	5.04 (43.5)
	非日本人患者の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）	150	177 (53.1)	59.8 (46.6)	2.74 (42.1)	19.0 (44.9)	5.64 (53.1)
	幾何平均比（90%信頼区間‡）（日本人／非日本人）	-	1.12 (1.03-1.22)	1.16 (1.08-1.26)			
タゾバクタム	日本人患者の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）	184	32.1 (57.8)†	18.7 (45.7)†	1.32 (27.2)	19.9 (39.8)	15.5 (57.9)
	非日本人患者の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）	77	40.7 (121)	21.5 (79.0)	1.69 (55.1)	20.7 (45.8)	12.3 (121)
	幾何平均比（90%信頼区間‡）（日本人／非日本人）	-	0.79 (0.65-0.96)	0.87 (0.75-1.00)			

† n=183、誤って1.316 g を投与された1例は、$AUC_{\tau,ss}$ 及び C_{max} の要約統計量の算出に含めなかった。
‡ 90%信頼区間は自然対数変換値において t 分布に基づき算出した。
§ V_{SS} は V_c 及び V_p の合計値
Data source: [資料5.3.4.2: 04SQ2L] Table 8、Table 9

図 2.7.2-15　クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 超の患者に MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の日本人患者（014 及び 013 試験）と非日本人患者（CXA-101-03 及び CXA-IAI-10-01 試験）のセフトロザン（左図）及びタゾバクタム（右図）の $AUC_{\tau,ss}$ の比較（対数軸）

セフトロザン　　タゾバクタム



JPN=日本人患者、nonJPN=非日本人患者、AUCss=$AUC_{\tau,ss}$
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル
1.316 g を投与された日本人患者1例は、図に含めなかった。
Data source: [資料5.3.4.2: 04SQ2L] Figure 4

Confidential

2.7.2.3.2.5　　感染の有無

母集団薬物動態解析の結果、感染の有無によるセフトロザンの薬物動態パラメータへの統計的に有意な影響は認められなかった[資料5.3.3.5: 04KB9Q]。また、非感染被験者に対するセフトロザンの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、cUTI 患者で1.08（1.00-1.17）、cIAI 患者で0.84（0.76-0.92）であり、明らかな差は認められなかった[資料5.3.3.5: 04T5T5]。

一方、タゾバクタムの母集団薬物動態モデルでは、感染の有無が CL に対する共変量として含まれた[資料5.3.3.5: 04KB9Q]。非感染被験者に対する cIAI 患者のタゾバクタムの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、1.59（1.40-1.81）であり、cIAI 患者では曝露量が若干高い傾向が認められた[資料5.3.3.5: 04T5T5]。しかし、タゾバクタムの CL 及び V_{SS} の分布は、非感染被験者と cIAI 患者で大部分が重なっていた[資料5.3.3.5: 04T5T5]。さらに、セフトロザン及びタゾバクタムの消失は主に腎排泄であり[2.7.2.3.1.5 項]、感染の有無によって消失のメカニズムが異なるとは考えられず、実際に健康被験者と患者でセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度推移の様相は類似しており、同一の母集団薬物動態モデルを用いて適切に表現された。日本人においても、健康被験者[2.7.2.2.3.2.3 項]、cUTI 患者[2.7.2.2.5.1 項]及び cIAI 患者[2.7.2.2.5.2 項]の間でセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に大きな違いは認められなかった。

以上より、非感染被験者で得られた臨床薬理試験の結果は、cUTI 患者及び cIAI 患者にも適用可能であると考えられた。

2.7.2.3.2.6　　腎機能障害

2.7.2.3.2.6.1　　軽度、中等度及び重度腎機能障害

セフトロザン及びタゾバクタムは主に腎排泄により消失するため、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セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態を評価した[2.7.2.2.4 項]。その結果、予想されたとおり、CL_{CR} の低下に伴いセフトロザン及びタゾバクタムのいずれの AUC も増加する傾向がみられた。

なお、薬物動態の評価時に用いた腎機能（CL_{CR}）の基準値は、その時点での最新の FDA の腎機能障害者の薬物動態に関するガイダンスに基づいた。軽度腎機能障害と中等度腎機能障害のカットオフ値として、開発初期に実施した腎機能障害者の第 I 相試験（CXA-101-02試験）では当時のガイダンス[資料5.4: 7]に基づき CL_{CR} 50 mL/min を用いた。以下に示す試験結果に基づき、CL_{CR} 50 mL/min 超の軽度腎機能障害者では用量調整が不要であると考え、海外第 II 相試験（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）、海外第 III 相試験（10-04/05及び10-08/09試験）及び国内第 III 相試験（014及び013試験）において、CL_{CR} が50 mL/min 超の患者では用量調整をしなかった。一方で、CXA-101-02試験の後に実施した腎機能障害者の第 I 相試験（CXA-201-02及び CXA-REN-11-01試験）では、薬物動態評価時点で改訂された FDA のドラフトガイダンス[資料5.4: 9]が参照可能であったことから、軽度腎機能障害と中等度腎機能障害のカットオフ値として CL_{CR} 60 mL/min を用い、薬物動態の評価結果を要約した。以下に結果の概要を示す。

開発初期の試験（CXA-101-02試験）において、セフトロザン単剤1 g を単回静脈内投与したと

C Confidential

き、軽度腎機能障害者（CL_{CR} 50～80 mL/min）のセフトロザンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、腎機能正常被験者（CL_{CR} >80 mL/min）に比べて1.11倍であった[2.7.2.2.4.1 項]。また、CXA-201-02試験において、MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与したとき、軽度腎機能障害者（CL_{CR} 60～89 mL/min）のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、マッチングさせた腎機能正常被験者（CL_{CR} ≥90 mL/min）に比べてそれぞれ1.26倍及び1.29倍であった[2.7.2.2.4.2 項]。一方で、同試験（CXA-201-02試験）において、MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与したとき、中等度腎機能障害者（CL_{CR} 30～59 mL/min）のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、マッチングさせた腎機能正常被験者（CL_{CR} ≥90 mL/min）に比べてそれぞれ2.48倍及び1.99倍であり、約2倍高かった[2.7.2.2.4.2 項]。そのため、中等度腎機能障害者では用量を1/2（MK-7625A 750 mg）に減量することで、腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害者と同程度の曝露量が得られると考えられた[表 2.7.2-44]。

以上の結果に基づき、CL_{CR} >50 mL/min の軽度腎機能障害者では、腎機能正常被験者に比べて AUC の増加の程度はわずかであり、用量調整は必要ないと考えられたが、中等度腎機能障害者（CL_{CR} 30～50 mL/min）では、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれの用量も1/2に減量することとした[2.7.2.3.2.6.3 項]。

また、CXA-REN-11-01試験において、MK-7625A 750 mg を重度腎機能障害者（CL_{CR} <30 mL/min）に単回静脈内投与し、曝露量を評価した[2.7.2.2.4.3 項]。得られた AUC の値を2倍し、MK-7625A 1.5 g を投与したときの AUC を推定した結果、CXA-101-02試験及び CXA-201-02試験の腎機能正常被験者に比べてセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均はそれぞれ4.31～4.80倍及び3.10～3.76倍であり、約3～5倍高かった。また、重度腎機能障害者で MK-7625A の投与量を通常の1/4（375 mg）に減量した場合のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{0-\infty}$ [表 2.7.2-44]は、CXA-MD-11-07試験で安全であることが確認されている AUC_{τ} の範囲内に収まると予測された[表 2.7.2-45]。したがって、重度腎機能障害者（CL_{CR} 15～29 mL/min）では、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれの用量も1/4に減量することとした[2.7.2.3.2.6.3 項]。

なお、モンテカルロシミュレーションの結果、上述のとおり用量調整した場合にセフトロザンの曝露量は有効性を発揮するために十分な曝露量に達すると予測された[2.7.2.3.4.4 項]。このことからも、上述の用量調整は妥当と考えられた。

Confidential

表 2.7.2-44　軽度、中等度及び重度の腎機能障害者並びに腎機能正常被験者にセフトロザン単剤又は MK-7625A を腎機能に基づく用量で 1 時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

試験名	CXA-101-02試験†		CXA-201-02試験				CXA-REN-11-01試験†
腎機能障害の程度‡	正常 (n=6)	軽度 (n=6)	正常 G1 (n=5)	軽度 (n=6)	正常 G2 (n=6)	中等度 (n=7)	重度 (n=6)
用量（mg）（タゾバクタム／セフトロザン）	0/1000	0/1000	500/1000	500/1000	500/1000	250/500§	125/250§
セフトロザンの薬物動態パラメータ							
C_{max} (μg/mL)	68.2 (21.5)	72.1 (23.6)	76.0 (13.3)	98.7 (24.7)	76.1 (51.5)	42.5 (25.2)	24.3 (27.8)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	219 (14.6)	243 (17.2)	244 (20.5)	307 (10.9)	224 (25.7)	278 (37.8)	263 (23.1)
$t_{1/2}$ (hr)	2.74 (7.1)	2.97 (14.1)	3.21 (4.5)	3.24 (10.5)	2.92 (16.7)	5.85 (44.8)	10.9 (24.4)
タゾバクタムの薬物動態パラメータ							
C_{max} (μg/mL)	NA	NA	16.4 (9.3)	22.1 (15.9)	20.0 (27.9)	13.2 (6.9)	7.45 (22.2)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	NA	NA	27.0 (17.3)	34.8 (13.5)	32.8 (15.8)	32.5 (20.9)	25.4 (26.5)
$t_{1/2}$ (hr)	NA	NA	1.04 (24.7)	1.16 (21.5)	1.12 (24.4)	1.78 (20.2)	2.5 (21.6)

G1：軽度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、G2：中等度腎機能障害者とマッチングさせた腎機能正常者、NA：該当なし
† 幾何平均（変動係数%）
‡ CXA-101-02試験：腎機能正常=CL_{CR} >80 mL/min、軽度腎機能障害=CL_{CR} 50～80 mL/min、CXA-201-02試験：腎機能正常=CL_{CR} ≥90 mL/min、軽度腎機能障害=CL_{CR} 60～89 mL/min、中等度腎機能障害=CL_{CR} 30～59 mL/min、CXA-REN-11-01試験：重度腎機能障害=CL_{CR} 30 mL/min 未満
§ 中等度及び重度腎機能障害の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれの推奨用量（MK-7625A 750 mg 及び375 mg）を投与した場合の曝露量に補正した値を示した。

Data source: [資料5.3.3.3.1: 101-02] Appendix 17 Table 3、[資料5.3.3.3.3: 04DDF4] Table 14.1.2.4.1、Table 14.1.2.4.2、Table 14.1.2.4.3、Table 14.1.2.4.4、Table 14.1.2.5.1、Table 14.1.2.5.2、Table 14.1.2.5.3、Table 14.1.2.5.4、[資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.2、Table 14.3.8.3

C Confidential

表 2.7.2-45　重度腎機能障害者及び腎機能正常被験者に MK-7625A を各用法・用量で 1 時間かけて静脈内投与した際の薬物動態パラメータの比較［算術平均（変動係数%）］

対象（試験及び例数）	重度腎機能障害者† （CXA-REN-11-01試験、n=6）	腎機能正常被験者‡ （CXA-MD-11-07試験、n=7）
MK-7625A の用法・用量	MK-7625A 375 mg （タゾバクタム 125 mg／ セフトロザン250 mg） 単回投与	MK-7625A 3 g （タゾバクタム 1 g／ セフトロザン2 g） 8時間ごとに反復投与（投与10日目）
セフトロザンの薬物動態パラメータ		
C_{max} (μg/mL)	25.0 (27.8)	112 (13.0)
AUC (μg·hr/mL)§	268 (23.1)	300 (9.8)
$t_{1/2}$ (hr)	11.1 (24.4)	2.8 (14.2)
タゾバクタムの薬物動態パラメータ		
C_{max} (μg/mL)	7.60 (22.2)	25.8 (14.5)
AUC (μg·hr/mL)§	26.2 (26.5)	40.5 (13.0)
$t_{1/2}$ (hr)	2.6 (21.6)	1.0 (18.0)

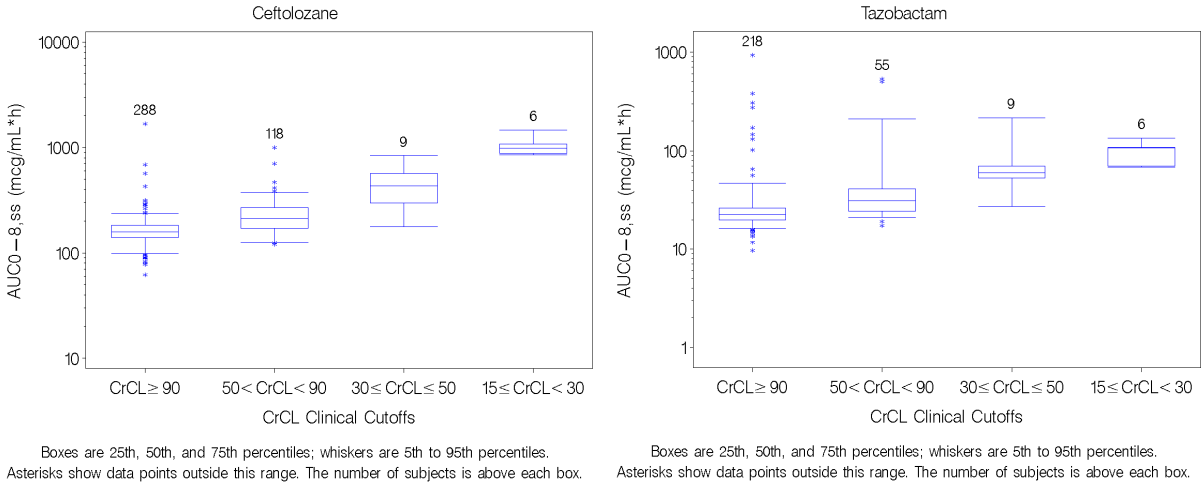
† 重度腎機能障害者：CL_{CR} <30 mL/min
‡ 腎機能正常被験者 CL_{CR} ≥80 mL/min
§ 重度腎機能障害者：薬物動態の線形性を仮定し、MK-7625A 750 mg の単回投与で得られた $AUC_{0-\infty}$から推定した値、腎機能正常被験者：10日目の AUC_{τ}

Data source: [資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.2、Table 14.3.8.3、[資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 14.14、Table 14.17

また、母集団薬物動態解析の結果からも、腎機能（CL_{CR}）の低下に伴い、セフトロザン及びタゾバクタムのCLは低下し[資料5.3.3.5: 04T5T5]、$AUC_{\tau,ss}$は増加する傾向が認められた[図 2.7.2-16]、[表 2.7.2-46]。しかし、腎機能に基づき CL_{CR} が30～50 mL/min の被験者で1/2に、CL_{CR} が15～30 mL/min 未満の被験者で1/4に用量調整した場合[表 2.7.2-48]、$AUC_{\tau,ss}$ の予測値の分布は腎機能の程度によらず類似していた[図 2.7.2-17]。

C Confidential

図 2.7.2-16　母集団薬物動態解析から推定された MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン（左図）及びタゾバクタム（右図）の腎機能別の $AUC_{\tau,ss}$ の比較（対数軸）



CrCL=CL_{CR}、AUC0-8,ss=$AUC_{\tau,ss}$
Data source: [資料5.3.3.5: 04T5T5] Figure 5、Figure 8

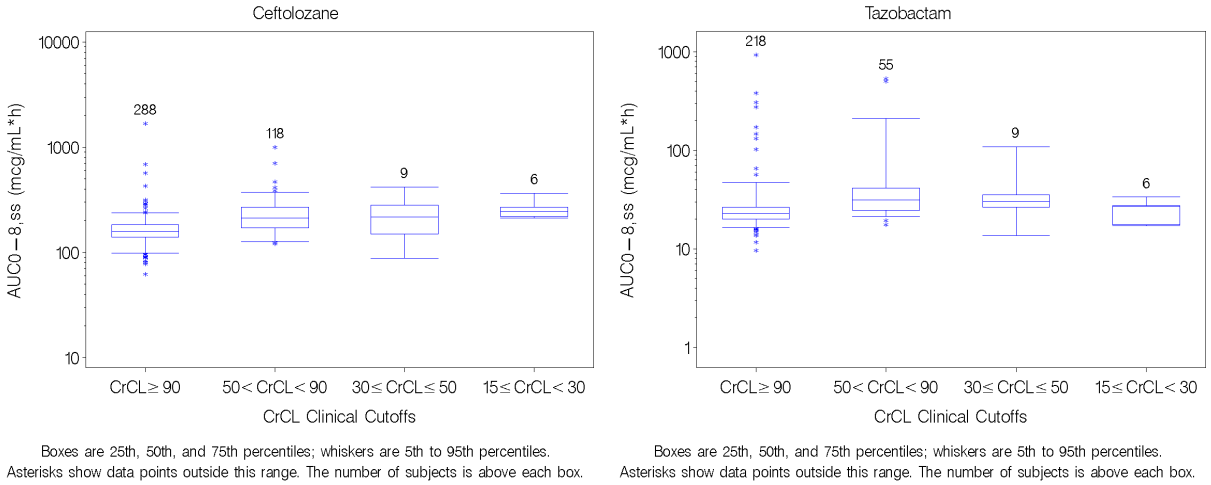
表 2.7.2-46　母集団薬物動態解析から推定された MK-7625A 1.5 g を 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{\tau,ss}$ の腎機能別の要約統計量（幾何平均及び 90%信頼区間）

パラメータ	CL_{CR}（mL/min）	n	幾何平均	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
セフトロザン $AUC_{\tau,ss}$ (μg·hr/mL)	CL_{CR} ≥90	288	160	156	165
	50< CL_{CR} <90	118	220	209	232
	30≤ CL_{CR} ≤50	9	401	291	552
	15≤ CL_{CR} <30	6	1020	867	1210
タゾバクタム $AUC_{\tau,ss}$ (μg·hr/mL)	CL_{CR} ≥90	218	25.2	23.8	26.7
	50< CL_{CR} <90	55	39.3	33.3	46.2
	30≤ CL_{CR} ≤50	9	62.6	44.5	87.9
	15≤ CL_{CR} <30	6	96.7	77.4	121

Data source: [資料5.3.3.5: 04T5T5] Table 2、Table 4

C Confidential

図 2.7.2-17　母集団薬物動態解析から予測された MK-7625A を腎機能に基づく用量で 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン（左図）及びタゾバクタム（右図）の $AUC_{\tau,ss}$ の腎機能別の比較（対数軸）



CrCL=CL_{CR}、AUC0-8,ss=$AUC_{\tau,ss}$
各腎機能での用量は以下のとおり。
CL_{CR} >50 mL/min：MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム／セフトロザン：0.5 g/1 g）
CL_{CR} 30～50 mL/min：MK-7625A 750 mg（タゾバクタム／セフトロザン：250 mg/500 mg）
CL_{CR} 15～<30 mL/min：MK-7625A 375 mg（タゾバクタム／セフトロザン：125 mg/250 mg）
Data source: [資料5.3.3.5: 04T5T5] Figure 13、Figure 14

国内第Ⅲ相試験（014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、定常状態時の薬物動態評価用の血液検体採取直前の CL_{CR} が50 mL/min 以下の患者では 50 mL/min超の患者に比べて、セフトロザン及びタゾバクタムの CL の幾何平均は顕著に低かった。しかし、用量調整により、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれも CL_{CR} が50 mL/min 以下の患者と50 mL/min 超の患者間で $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均は同程度であった[表 2.7.2-47]。また、CL_{CR} が 50 mL/min 以下の患者の $AUC_{\tau,ss}$ の分布は、CL_{CR} が50 mL/min 超の患者の分布の範囲に含まれた[図 2.7.2-18]。以上より、日本人患者においても、非日本人被験者で得られた結果に基づいて設定された用量調整を用いることの適切性が示された。

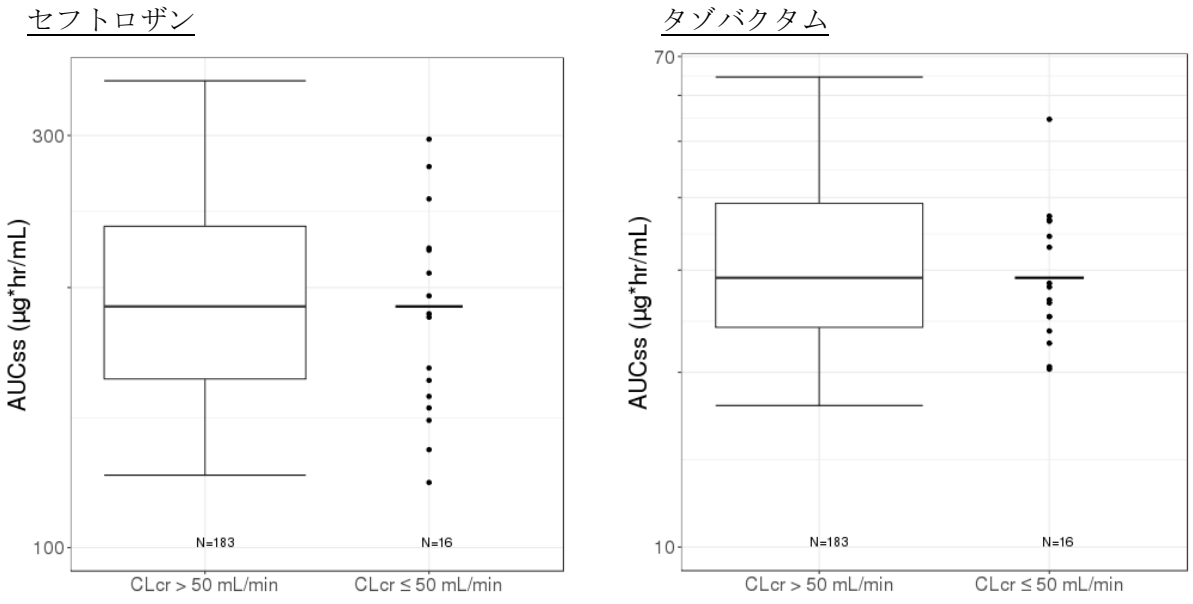
Confidential

表 2.7.2-47　日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に MK-7625A を腎機能に基づく用量で 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの定常状態時の薬物動態パラメータの腎機能別の比較（014 及び 013 試験）
［幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）］

	セフトロザン		タゾバクタム	
CL_{CR}†	>50 mL/min	≤50 mL/min	>50 mL/min	≤50 mL/min
MK-7625A の用量†（例数）	1.5 g（n=184）	750 mg（n=16）	1.5 g（n=184）	750 mg（n=16）
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·hr/mL)	198 (43.7)‡	184 (27.7)	32.1 (57.8)‡	28.9 (26.7)
C_{max} (μg/mL)	69.7 (40.6)‡	49.9 (28.6)	18.7 (45.7)‡	13.8 (26.5)
CL (L/hr)	5.04 (43.5)	2.72 (27.7)	15.5 (57.9)	8.65 (26.7)
V_{SS} (L)§	15.3 (37.7)	13.1 (23.5)	19.9 (39.8)	16.0 (26.2)
$t_{1/2}$ (hr)	2.46 (27.3)	3.59 (19.3)	1.32 (27.2)	1.62 (14.4)

† CL_{CR} の値及び用量は定常状態時の薬物動態評価用の血液検体採取直前の値に基づく。
‡ n=183、誤って1.316 g を投与された1例は、$AUC_{\tau,ss}$ 及び C_{max} の要約統計量の算出に含めなかった。
§ V_{SS} は V_c 及び V_p の合計値
Data source: [資料5.3.4.2: 04SQ2L] Table 7

図 2.7.2-18　日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者に MK-7625A を腎機能に基づく用量で 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際のセフトロザン（左図）及びタゾバクタム（右図）の $AUC_{\tau,ss}$ の腎機能別の比較（対数軸）（014 及び 013 試験）



AUCss=$AUC_{\tau,ss}$
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル、黒丸：個体別値
各腎機能での用量は以下のとおり。
CLcr >50 mL/min：CL_{CR} >50 mL/min、MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム／セフトロザン：0.5 g/1 g）を投与
CLcr ≤50 mL/min：CL_{CR} 30～50 mL/min（治験実施計画書に基づき30 mL/min 未満の患者は除外）、MK-7625A 750 mg（タゾバクタム／セフトロザン：250 mg/500 mg）を投与
誤って1.316 g を投与された日本人患者1例は、図に含めなかった。
Data source: [資料5.3.4.2: 04SQ2L] Figure 3

Confidential

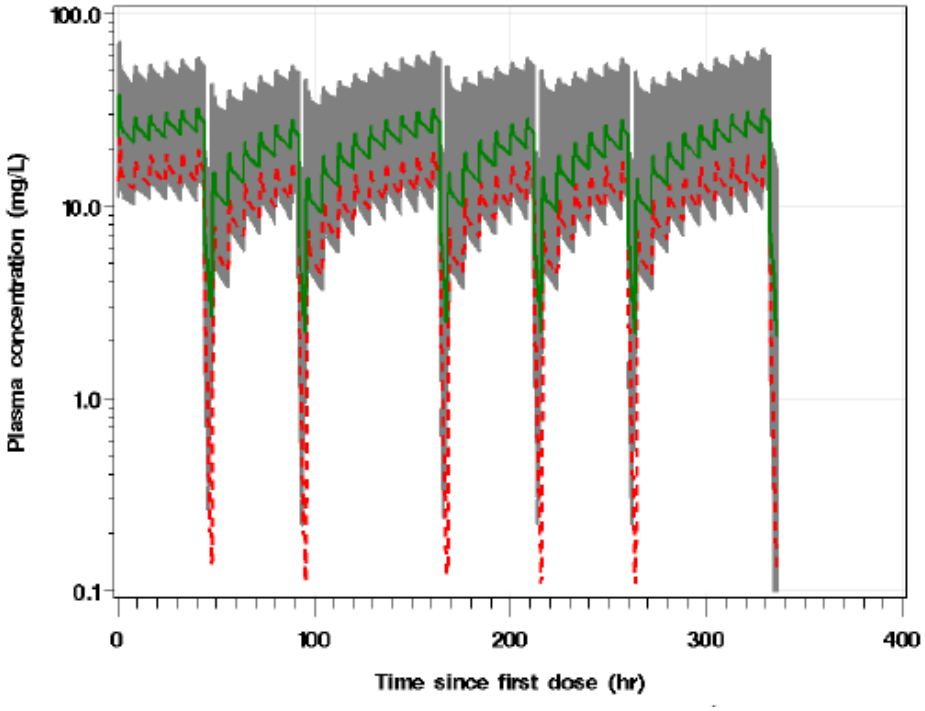
2.7.2.3.2.6.2　　血液透析を必要とする末期腎不全被験者

CXA-REN-11-01試験において、ESRD 被験者に MK-7625A 750 mg を1日目の血液透析実施直後及び4日目の血液透析実施前に投与した。透析後投与（1日目）と透析前投与（4日目）の AUC の比から、セフトロザンの約66%、タゾバクタムの約56%及びタゾバクタム代謝物 M1の約51%が血液透析により除去されたことが示された[2.7.2.2.4.3 項]。この結果に基づき、血液透析を必要とする ESRD 患者において、血液透析により除去される薬物量及び腎機能の低下を考慮した用量調節が必要である。そこで、シミュレーションにより、血液透析を必要とする ESRD 患者の用法・用量を検討した。CXA-REN-11-01試験で得られた ESRD 被験者（6例）の血漿中薬物濃度データを用いて、セフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態モデルを構築した[資料5.3.3.5: 04DDG4]。これらの母集団薬物動態モデルの構造は、[2.7.2.3.1.2 項]及び[2.7.2.3.2.4 項]で述べたセフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態モデルと同じ2-コンパートメントモデルである[資料5.3.3.5: 04KB9Q]。透析被験者のセフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態モデルでは、CL 及び中心コンパートメントの分布容積に対して透析の有無を共変量として組み込んだ。このモデルの適切性及び予測性能はモデル診断プロット及び VPC により確認した。この母集団薬物動態モデルを用いて、モンテカルロシミュレーション（5000回）により血液透析を必要とする ESRD 患者の最適な用量、投与間隔及び投与頻度を検討した。また、各用法・用量での PTA も併せて検討した。ESRD 患者での適切な用法・用量の選択の際には、セフトロザン及びタゾバクタムの PTA が90%を超え、セフトロザン及びタゾバクタムの AUC 及び C_{max} の予測値が臨床試験で得られた曝露量の実測値を超えないこととした[資料5.3.3.5: 04DDG4]。

その結果から、血液透析を必要とする ESRD 患者では、1/2の用量（MK-7625A 750 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（MK-7625A 150 mg）を8時間ごとに投与することとした[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。透析直後に負荷用量750 mg を投与し、その後維持用量150 mg を14日間反復投与した場合のセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度推移の予測値をそれぞれ[図 2.7.2-19]及び[図 2.7.2-20]に示す。このとき、初回投与は透析直後に行い、その後維持用量を8時間ごとに投与した。維持用量での服薬期間中、透析日の投与は透析直後とした。シミュレーションの結果、この用法・用量により、ESRD 患者における定常状態時のセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量は、腎機能正常患者の曝露量と同程度になることが示された。また、ESRD 患者に推奨される用法・用量でのセフトロザンの%*f*T>MIC が約30%のときの PTA は MIC 8 μg/mL 以下では90%以上であった[図 2.7.2-21]。このシミュレーションにおいて、最も曝露量が高くなる投与初日においても、セフトロザン及びタゾバクタムの AUC 及び C_{max} の予測値の95パーセンタイルは臨床試験で得られた曝露量の実測値を超えなかった。これらの結果から、血液透析を必要とする ESRD 患者での用法・用量は適切であることが裏付けられた。

Confidential

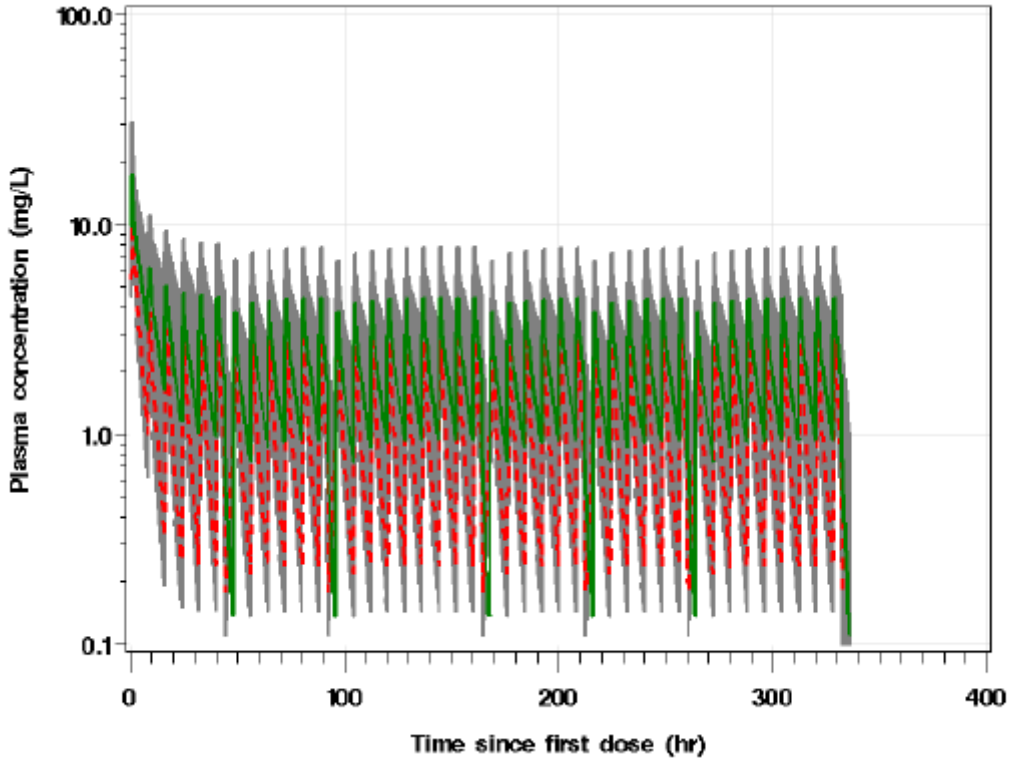
図 2.7.2-19　血液透析を必要とする ESRD 患者に MK-7625A を初回に負荷用量 750 mg 投与しその後維持用量 150 mg を 8 時間ごとに 1 時間かけて点滴静注した場合のセフトロザンの血漿中濃度推移の予測［個体間変動 50%（対数尺度）で 5000 回のシミュレーション］



緑線：血漿中セフトロザン濃度の中央値、赤線：血漿中セフトロザン濃度の10パーセンタイル、グレーの範囲：5～95パーセンタイル。透析以外の個体間変動は対数尺度で50%（分散0.25）に設定した。投与初日の負荷用量は透析直後（投与1日目、0時間）に投与し、その後維持用量を投与した。透析日の投与は透析直後とした。透析は1週間のうち、最初の透析から48時間後、96時間後、168時間後に実施するものと仮定した。
Data Source: [資料5.3.4.2: 04DDG9]

C Confidential

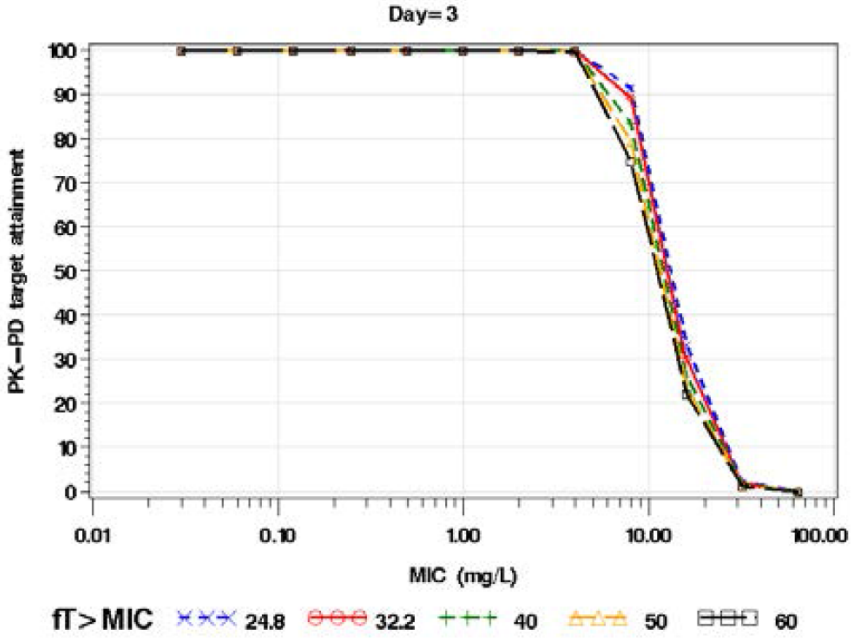
図 2.7.2-20　血液透析を必要とする ESRD 患者に MK-7625A を初回に負荷用量 750 mg 投与しその後維持用量 150 mg を 8 時間ごとに 1 時間かけて点滴静注した場合のタゾバクタムの血漿中濃度推移の予測［個体間変動 50%（対数尺度）で 5000 回のシミュレーション］



緑線：血漿中タゾバクタム濃度の中央値、赤線：血漿中タゾバクタム濃度の10パーセンタイル、グレーの範囲：5～95パーセンタイル。透析以外の個体間変動は対数尺度で50%（分散0.25）に設定した。投与初日の負荷用量は透析直後（投与1日目、0時間）に投与し、その後維持用量を投与した。透析日の投与は透析直後とした。透析は1週間のうち、最初の透析から48時間後、96時間後、168時間後に実施するものと仮定した。
Data Source: [資料5.3.4.2: 04DDG9]

C Confidential

図 2.7.2-21　血液透析を必要とする ESRD 患者に MK-7625A を初回に負荷用量 750 mg 投与しその後維持用量 150 mg を 8 時間ごとに 1 時間かけて点滴静注した場合の投与 3 日目における各 MIC に対するセフトロザンの PK-PD ターゲットの達成確率



投与初日の負荷用量は透析直後（投与1日目、0時間）に投与し、その後維持用量を投与した。透析日の投与は透析直後とした。
透析は1週間のうち、最初の透析から48時間後、96時間後、168時間後に実施するものと仮定した。
fT>MIC: 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
Data Source: [資料5.3.4.2: 04DDG9]

2.7.2.3.2.6.3　　腎機能障害患者に対する推奨用法・用量

以上より、軽度腎機能障害者（CL_{CR} >50～89 mL/min）では、腎機能正常被験者（CL_{CR} ≥90 mL/min）に比べて AUC の増加の程度はわずかであり、用量調整は必要ないと考えられ、通常と同様に本剤を1回1.5 g、1日3回投与することとした。一方で、中等度腎機能障害者（CL_{CR} 30～50 mL/min）及び重度腎機能障害者（CL_{CR} 15～29 mL/min）に投与する際は、セフトロザン及びタゾバクタム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回投与することが適切と考えた[表 2.7.2-48]。

Confidential

表 2.7.2-48　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†
腎機能正常及び軽度腎機能障害（CL_{CR}：>50 mL/min）	1回1.5 g‡を1日3回投与
中等度腎機能障害（CL_{CR}：30～50 mL/min）	1回750 mg§を1日3回投与
重度腎機能障害（CL_{CR}：15～29 mL/min）	1回375 mg‖を1日3回投与
血液透析中の末期腎不全患者	1回150 mg¶を1日3回投与。ただし、初回のみ750 mg§とすること（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）

† いずれの用量も60分かけて投与する
‡ タゾバクタム0.5 g、セフトロザン1 g
§ タゾバクタム250 mg、セフトロザン500 mg
‖ タゾバクタム125 mg、セフトロザン250 mg
¶ タゾバクタム50 mg、セフトロザン100 mg

2.7.2.3.2.7　肝機能障害

セフトロザンの主な消失経路は腎排泄であり、肝代謝及び胆汁排泄を受けない。また、タゾバクタムは、糸球体ろ過及び尿細管分泌を介した腎排泄により、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されるタゾバクタム代謝物 M1として排泄され、肝代謝及び胆汁排泄を受けない[資料5.4: 118]。さらに、セフトロザン及びタゾバクタムはいずれも蛋白結合率が低く（それぞれ21%及び30%）、血清中アルブミン濃度による影響を受けないと考えられる。以上より、肝機能はセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられ、MK-7625A の開発において、肝機能障害者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は評価しなかった。

なお、タゾバクタム／ピペラシリンを投与した際に、肝硬変患者においてタゾバクタムの $t_{1/2}$ は健康被験者に比べて18%長くなったと報告されているが、用量調整は推奨されていない[資料5.4: 118]。

以上より、肝機能障害による用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3　外因性要因

2.7.2.3.3.1　チトクロム P450を介した薬物相互作用

MK-7625A の開発において実施した in vitro 試験及び臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）の結果から、セフトロザン及びタゾバクタムのいずれも、CYP の基質、阻害剤又は誘導剤との間に薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示された[2.7.2.3.1.4 項]。

2.7.2.3.3.1.1　セフトロザン

セフトロザンが CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4を可逆的又は時間依存的に阻害する可能性について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した[2.6.4.5.1.2 項]。その結果、セフトロ

Confidential

ザンは検討した最高濃度の6000 μg/mL まで、いずれの CYP 分子種に対しても可逆的阻害作用を示さなかった。なお、6000 μg/mL では、複数の CYP 分子種に対する軽度の阻害作用が認められたものの、この6000 μg/mL という濃度は臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者（CL_{CR} ≤50 mL/min の患者も含む）に MK-7625A の臨床用量を反復投与した際（定常状態時）のセフトロザンの C_{max} 幾何平均（67.8 μg/mL）[資料5.3.4.2: 04SQ2L]の約88倍に相当する。

セフトロザンが CYP1A2、2B6及び3A4を誘導する可能性について、ヒト初代肝細胞を用いて in vitro で検討した。その結果、セフトロザンを最高濃度1000 μg/mL で72時間ヒト初代肝細胞に曝露させたとき、検討したいずれの CYP 分子種でも CYP の誘導は認められなかった。一方、セフトロザンは、1000 μg/mL の濃度で、CYP1A2及び2B6の活性及び mRNA 発現量並びに CYP3A4の mRNA 発現量を減少させた。ただし、この1000 μg/mL という濃度は臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者（CL_{CR} ≤50 mL/min の患者も含む）に MK-7625A の臨床用量を反復投与した際（定常状態時）のセフトロザンの C_{max} 幾何平均（67.8 μg/mL）[資料5.3.4.2: 04SQ2L]の約15倍に相当する。さらに、臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、MK-7625A は試験対象とした CYP1A2及び3A4のプローブ基質の薬物動態に影響を与えなかった[2.7.2.2.3.3.1 項]。

以上の in vitro での CYP 阻害及び誘導試験並びに臨床薬物相互作用試験の結果から、セフトロザンが臨床用量投与時での血漿中薬物濃度で CYP を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

2.7.2.3.3.1.2　タゾバクタム

タゾバクタムの CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対する可逆的な阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した[2.6.4.5.2.2 項]。その結果、タゾバクタムは、最高濃度2000 μg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6に対して阻害作用を示さなかった。なお、2000 μg/mL では、CYP1A2、2B6、2C8及び2C9に対する軽度の阻害作用が認められたものの、この2000 μg/mL という濃度は臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者（CL_{CR} ≤50 mL/min の患者も含む）に MK-7625A の臨床用量を反復投与した際（定常状態時）のタゾバクタムの C_{max} 幾何平均（18.3 μg/mL）[資料5.3.4.2: 04SQ2L]の約109倍に相当する。一方、タゾバクタムは CYP3A4を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）及び阻害定数（K_i）はそれぞれ500 μg/mL 超及び250 μg/mL 超であった。この500 μg/mL 及び250 μg/mL という濃度は臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者（CL_{CR} ≤50 mL/min の患者も含む）に MK-7625A の臨床用量を反復投与した際（定常状態時）のタゾバクタムの C_{max} 幾何平均（18.3 μg/mL）[資料5.3.4.2: 04SQ2L]のそれぞれ約27倍及び約14倍に相当する。さらに、臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）[2.7.2.2.3.3.1 項]において、MK-7625A は試験対象とした CYP3A4のプローブ基質の薬物動態に影響を与えなかったことからも、タゾバクタムが CYP3A4の阻害を介して臨床的な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。

Confidential

タゾバクタムが CYP1A2、2B6及び3A4を誘導する可能性について、in vitro でヒト初代肝細胞を72時間培養して検討した[2.6.4.5.2.2 項]。その結果、タゾバクタムは、最高濃度1250 μg/mL まで、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった。この1250 μg/mL という濃度は臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者（CL_{CR} ≤50 mL/min の患者も含む）に MK-7625A の臨床用量を反復投与した際（定常状態時）のタゾバクタムの C_{max} 幾何平均（18.3 μg/mL）[資料5.3.4.2: 04SQ2L]の約68倍に相当する。

以上の in vitro での CYP 阻害及び誘導試験並びに臨床薬物相互作用試験の結果から、タゾバクタムが臨床用量投与時での血漿中薬物濃度で CYP を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

2.7.2.3.3.1.3　タゾバクタム代謝物 M1

タゾバクタム代謝物 M1が CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4を可逆的に阻害する可能性について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した[2.6.4.5.3 項]。その結果、タゾバクタム代謝物 M1は、最高濃度150 μg/mL まで、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対して阻害作用を示さなかった。なお、150 μg/mL では、CYP2B6及び2D6に対する軽度の阻害作用が認められたものの、この濃度は臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高かった。国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者でタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータを算出しなかったため、日本人健康被験者の結果に基づき評価した結果、150 μg/mL という濃度は第 I 相試験（CXA-EB-13-05試験）の日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を単回投与した際のタゾバクタム代謝物 M1の C_{max} 幾何平均（0.61 μg/mL）[2.7.2.2.3.2.3 項]の約246倍に相当する。

タゾバクタム代謝物 M1が CYP1A2、2B6及び3A4を誘導する可能性について、ヒト初代肝細胞を72時間 in vitro で培養して検討した[2.6.4.5.3 項]。その結果、タゾバクタム代謝物 M1は、最高濃度75 μg/mL まで、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった。この濃度は臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、第 I 相試験（CXA-EB-13-05試験）の日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を単回投与した際のタゾバクタム代謝物 M1の C_{max} 幾何平均（0.61 μg/mL）[2.7.2.2.3.2.3 項]の約123倍に相当する。一方、タゾバクタム代謝物 M1は、30 μg/mL 及び75 μg/mL の濃度で CYP1A2、2B6及び3A4の活性及び mRNA 発現量を濃度依存的に減少させた。ただし、これらの濃度は臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、第 I 相試験（CXA-EB-13-05試験）の日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を単回投与した際のタゾバクタム代謝物 M1の C_{max} 幾何平均（0.61 μg/mL）[2.7.2.2.3.2.3 項]のそれぞれ約49倍及び約123倍に相当する。

さらに、臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、MK-7625A は試験対象とした CYP1A2及び3A4のプローブ基質の薬物動態に影響を与えなかった[2.7.2.2.3.3.1 項]。

以上の in vitro での CYP 阻害及び誘導試験並びに臨床薬物相互作用試験の結果から、タゾバクタム代謝物 M1が臨床用量投与時での血漿中薬物濃度で CYP を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

Confidential

2.7.2.3.3.2　　トランスポーターを介した薬物相互作用

セフトロザンは、糸球体ろ過により尿中に排泄される。一方で、タゾバクタムは糸球体ろ過及び尿細管分泌により尿中に排泄され、OAT1/OAT3の基質である。タゾバクタム／ピペラシリンを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[資料5.4: 118]。

なお､セフトロザンの薬物動態はセフトロザン単剤投与時と MK-7625A 投与時で類似しており、またタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態は、タゾバクタム単剤投与時と MK-7625A を投与時で類似しており、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[2.7.2.2.3.2.1 項]。したがって、セフトロザンが他剤の OAT1/OAT3を介した尿細管分泌に影響を及ぼす可能性は低い。

2.7.2.3.3.2.1　　セフトロザン

セフトロザンが OAT1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、Multidrug and toxic extrusion（MATE）1、MATE2-K 及び多剤耐性関連蛋白（MRP）2を阻害する可能性、並びにヒト P-gp 及び BCRP を阻害する又はこれらの基質となる可能性について in vitro で検討した[2.6.4.8.1.1 項]。なお、セフトロザンの CL_r は糸球体ろ過量と同程度で、尿細管分泌による寄与はないことが示唆されたため[2.7.2.3.1.5 項]、腎臓に発現するトランスポーターである OCT2、OAT1 及び OAT3の基質認識性は検討しなかった。

その結果、セフトロザンは、いずれのトランスポーターに対しても、1000 µg/mL（MRP2）～2500 µg/mL（MRP2以外の全トランスポーター）までの濃度で阻害しなかった。OATP1B3、OAT1、OCT1及び OCT2に対しては1000 µg/mL の濃度で15%～36%の阻害率を示した。しかし、それより高い2500 µg/mL の濃度でも、OATP1B3及び OAT1に対する阻害率は軽度であり（それぞれ25%及び23%）、高濃度での阻害作用の増強がないことを確認した。また、セフトロザンは1000 µg/mL の濃度でも、ヒト P-gp 及び BCRP により輸送されなかった。なお、1000及び2500 µg/mL という濃度はいずれも臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者（CL_{CR} ≤50 mL/min の患者も含む）に MK-7625A の臨床用量を反復投与した際（定常状態時）のセフトロザンの C_{max} 幾何平均（67.8 µg/mL）[資料5.3.4.2: 04SQ2L]のそれぞれ約15倍及び約37倍に相当する。これらの結果から、セフトロザンが臨床用量投与時での血漿中濃度で、トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

2.7.2.3.3.2.2　　タゾバクタム

タゾバクタムが、ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP を阻害する可能性について in vitro で検討した。また、タゾバクタムのヒト P-gp、BCRP、OCT2、OAT1及び OAT3に対する基質認識性についても検討した[2.6.4.8.1.2 項]。

タゾバクタムは糸球体ろ過及び尿細管分泌により腎排泄され、in vitro において、ヒト OAT1及

Confidential

びOAT3を阻害するとともに、これらの基質でもあった。タゾバクタムのヒトOAT1及びOAT3阻害のIC_{50}値はそれぞれ118及び147 μg/mLであった。しかし、臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、MK-7625Aの投与はOAT1/OAT3のプローブ基質であるフロセミドの薬物動態に影響を与えなかった[2.7.2.2.3.3.1 項]。したがって、タゾバクタムがOAT1及びOAT3を阻害することにより、臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低い。なお、タゾバクタム／ピペラシリンを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[資料5.4: 118]。

その他のトランスポーターについては、タゾバクタムは最高900 μg/mLの濃度まで、ヒトOCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP及びBSEPを阻害しなかった。この濃度は、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者（CL_{CR} ≤50 mL/minの患者も含む）にMK-7625Aの臨床用量を反復投与した際（定常状態時）のタゾバクタムのC_{max}幾何平均（18.3 μg/mL）[資料5.3.4.2: 04SQ2L]の約49倍に相当する。また、タゾバクタムは、ヒトP-gp、BCRP、OCT2の基質でもなかった。したがって、OAT1及びOAT3を除き、タゾバクタムが臨床用量投与時での血漿中濃度で、トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

2.7.2.3.3.2.3　　タゾバクタム代謝物M1

タゾバクタム代謝物M1が、ヒトOAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP及びBSEPを阻害する可能性について、in vitroで検討した[2.6.4.8.1.3 項]。その結果、タゾバクタム代謝物M1は、いずれのトランスポーターに対しても、75 μg/mLまでの濃度で阻害作用を示さなかった。OAT1に対しては75 μg/mLの濃度で44%の阻害率を示したものの、75 μg/mLは臨床用量投与時の血漿中濃度より十分高く、第Ⅰ相試験（CXA-EB-13-05試験）の日本人健康被験者にMK-7625A 1.5 gを単回投与した際のタゾバクタム代謝物M1のC_{max}幾何平均（0.61 μg/mL）[2.7.2.2.3.2.3 項]の約123倍に相当する。また、臨床薬物相互作用試験（CXA-DDI-12-10試験）において、MK-7625Aの投与はOAT1/OAT3のプローブ基質であるフロセミドの薬物動態に影響を与えなかった[2.7.2.2.3.3.1 項]。したがって、タゾバクタム代謝物M1がOAT1を阻害することにより、臨床的に問題となるほどの薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

以上より、タゾバクタム代謝物M1が臨床用量投与時での血漿中濃度で、トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

Confidential

2.7.2.3.4　承認申請用量の設定根拠

2.7.2.3.4.1　概要

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。MK-7625A の用法・用量は、効果を最大化し、かつ安全性／忍容性上の問題が起こりにくくなるように、以下の5つの項目に基づき検討し、設定した。

- 国内及び海外の第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における安全性／忍容性
- 海外第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験における有効性
- 海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の非日本人の健康被験者及び患者の薬物動態の結果からモンテカルロシミュレーションにより予測した、セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲット値の達成確率（PTA）
- 国内第Ⅲ相試験の日本人患者の薬物動態の結果から推定した、セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲット値の達成割合
- 海外第Ⅱ相試験の有効性に関する曝露－応答関係

有効性及び安全性の評価の詳細はそれぞれ[2.7.3 項]及び[2.7.4 項]に示した。用量設定の経緯については[2.7.3.4 項]に示すが、本項では、セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲット値の設定根拠[2.7.2.3.4.2 項]、[2.7.2.3.4.3 項]、非日本人被験者のシミュレーションによる PK-PD ターゲット値の達成確率の評価[2.7.2.3.4.4 項]、国内第Ⅲ相試験に参加した日本人患者のデータに基づく PK-PD ターゲット値の達成割合の評価[2.7.2.3.4.5 項]及び曝露－応答関係の検討結果[2.7.2.3.4.6 項]を示す。

セファロスポリン系抗菌薬をはじめとするβ-ラクタム系抗菌薬とβ-ラクタマーゼ阻害薬の配合剤の PK-PD ターゲット値は、β-ラクタム系抗菌薬の活性に基づき設定されることが一般的である[資料5.4: 49]、[資料5.4: 50]、[資料5.4: 51]。MK-7625A の開発においても、β-ラクタム系抗菌薬であるセフトロザンの PTA に基づき、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の用法・用量を選択した。β-ラクタマーゼ阻害薬であるタゾバクタムの用量は、これまでの使用経験、すなわちタゾバクタム／ピペラシリンとして投与した際に良好な忍容性及び有効性を示す用量に基づいた。

なお、他の β-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%T>MIC であった[2.6.2.2.8 項]。

2.7.2.3.4.2　セファロスポリン系抗菌薬で報告されている薬物動態／薬力学のターゲット値

β-ラクタム系抗菌薬は、概して時間依存性抗菌薬であり、%T>MIC 値の増加に伴い抗菌効果が高くなり、最終的にその効果はプラトーに到達する。in vitro 及び in vivo 試験の結果から、%T>MIC がセファロスポリン系抗菌薬の有効性の予測に最適な PK-PD パラメータであることが示唆されている[資料5.4: 52]。第3世代のセファロスポリン系薬剤を作用させた際に、MIC は異なるが Enterobacteriaceae 及び *Streptococcus pneumoniae* の静菌作用に必要な%T>MIC は35%～41%であり、薬剤間で同程度であることが報告されている[表 2.7.2-49]、[資料5.4: 52]。

Confidential

表 2.7.2-49　好中球減少症マウス大腿部感染モデルにセファロスポリン系抗菌薬投与後 24 時間における各薬剤の静菌に必要な%T>MIC

薬剤	血漿蛋白結合率† (%)	%T>MIC の平均（範囲）‡	
		Enterobacteriaceae	*Streptococcus pneumoniae*
セフトリアキソン	90-95	38（34-42）	38, 41§
セフォタキシム	36	38（36-40）	36, 39§
セフタジジム	21	36（27-42）	39§
セフピロム	10‖	35（29-40）	37§
セフトロザン	21	26（24-28）¶	18（13-25）#

† データ引用元：[資料5.4: 53]
‡ セフトロザン以外のデータ引用元：[資料5.4: 52]
§ 各株の単独値
‖ データ引用元：[資料5.4: 54]
¶ データ引用元：[資料5.3.5.4: 04D798]
# データ引用元：[資料5.3.5.4: 04D9B7]

なお、ヒトにおける PK-PD ターゲットの達成を評価する際には、血漿中遊離型薬物濃度に基づく%T>MIC（%*f*T>MIC）の方が%T>MIC よりも保守的だが、血漿蛋白結合率が低いセファロスポリン系薬剤（セフタジジム、セフェピム、セフピロム及びセフォタキシム）では、%T>MIC と%*f*T>MIC が同程度であったことから[資料5.4: 55]、%T>MIC の算出に遊離型薬物濃度又は総薬物濃度のいずれを用いても適切に評価できると考えられた。

2.7.2.3.4.3　MK-7625A の薬物動態／薬力学のターゲット値の設定

In vitro において、MK-7625A は多剤耐性 *P. aeruginosa*、ESBL 産生 Enterobacteriaceae など幅広いグラム陰性菌に対して抗菌活性を示した[2.6.2 項]。また、セフトロザンは耐性を発現する可能性が低く、様々な動物感染モデルにおいて高い効果を示した。以下に、その概要を示す。

2.7.2.3.4.3.1　In vitro における検討

米国、カナダ及び欧州でセフトロザン及び MK-7625A の様々な菌種に対する MIC に関する大規模な調査を実施した[資料5.3.5.4: 04CYFQ]、[資料5.3.5.4: 04CT9W]、[資料5.3.5.4: 04CTB6]、[資料5.3.5.4: 04CTBF]、[資料5.3.5.4: 04CY4D]、[資料5.3.5.4: 04CY08]、[資料5.3.5.4: 04CY6Y]。

セフトロザンはタゾバクタムと併用した際に、*P. aeruginosa* に高い活性を示し、β-ラクタム系薬剤であるセフタジジム及びセフェピムの約2～8倍の活性を示した。また、Enterobacteriaceae に対しても、タゾバクタム／ピペラシリンよりも高い活性を示した。さらに、セフトロザンは8 μg/mL 以下の濃度で、ESBL 産生 *K. pneumoniae* を除く Enterobacteriaceae の90%超の株の発育を阻止し、特に ESBL 産生 *E. coli* の95.5%の発育を阻止した[資料5.3.5.4: 04CY08]。したがって、PK-PD に関するシミュレーションでは、主に8 μg/mL までの MIC に対して PTA を評価した。

また、セフトロザンは *P. aeruginosa* のメロペネム耐性分離株に対して抗菌活性を示した。2012 年の米国での調査の結果によると、メロペネム耐性分離株の約97%でセフトロザンの MIC が 8 μg/mL 以下であった[資料5.3.5.4: 04CXZJ]。

Confidential

以上より、MK-7625A は、他の抗菌薬に耐性を示す菌も含めて、特定のグラム陽性菌並びに cUTI 及び cIAI でよくみられる好気性グラム陰性菌（*E. coli* をはじめ Enterobacteriaceae 及び *P. aeruginosa*）に対して抗菌活性を示した。なお、この抗菌活性は時間依存的であった[2.6.2.2.6 項]、[2.6.2.2.8 項]。

2.7.2.3.4.3.2　動物感染モデルにおける検討

好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて、セフトロザンの静菌作用及び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[資料5.4: 56]。この結果に加え、血清が MIC に対して特異的な影響を及ぼさないこと、またセフトロザンの血漿蛋白結合率が低いことから、%T>MIC が30%以上をセフトロザンの PK-PD のターゲットとして、臨床用量を検討した。

様々な Enterobacteriaceae の静菌に必要なセフトロザンの%T>MIC 値は、他のセファロスポリン系抗菌薬よりも低い[資料5.4: 52]、[資料5.4: 55]、[資料5.4: 56]、[資料5.4: 57]、[資料5.4: 58]、[資料5.4: 59]、[資料5.4: 60]。セフォタキシム、セフタジジム、セファゾリン、セフェピム、セフピロム、セフトリアキソン（遊離型）及びセフトビプロールなどのセファロスポリン系抗菌薬では、Enterobacteriaceae の静菌に必要な%T>MIC は35%～43%であり、さらに、*P. aeruginosa* の静菌には Enterobacteriaceae よりも高い%T>MIC 値が必要であることが示されている[資料5.4: 58]。したがって、セフトロザンによる静菌で必要とされる%T>MIC が30%以上という値は、他のセファロスポリン系抗菌薬よりも低い。これは、セフトロザンの方が短時間で殺菌できることによると考えられる。例えば、セフトロザン及びセフタジジムの in vivo での *P. aeruginosa* の殺菌速度は、それぞれ−0.34～−0.41及び−0.21～−0.24 $\log_{10}$コロニー形成単位（CFU）/thigh/hr であり、セフタジジムよりセフトロザンで高かった。

また、セフトロザンとタゾバクタムの配合比率について様々な組み合わせを検討した結果[2.6.2 項]、セフトロザンとタゾバクタムの用量比が2：1のときに高い有効性が得られると考えられた。

好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて、タゾバクタムの有効性と最も強い相関がみられた PK-PD パラメータは%T>threshold であった[2.6.2.2.8 項]、[資料5.3.5.4: 04D9N8]。Threshold はセフトロザンの用量及び菌株の耐性メカニズムに依存したが、0.25～1 μg/mL のとき有効性との相関が高く、1 μg/mL で最も高かった[資料5.3.5.4: 04D9N8]。また、セフトロザン及びタゾバクタムを併用したとき、様々な菌株で静菌作用を示したタゾバクタムの%T>1 μg/mL は平均約20%だった[資料5.4: 63]。以上より、タゾバクタムの PK-PD パラメータ（%T>threshold、threshold=1 μg/mL）のターゲット値を20%以上とした。

2.7.2.3.4.4　非日本人健康被験者及び患者の薬物動態に基づくセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲット値の達成確率

PK-PD 解析では、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態のばらつき及び感染菌の薬剤感受

Confidential

性の指標である MIC の分布を考慮し、モンテカルロシミュレーション[資料5.4: 61]により、抗菌作用を示すために必要な曝露量の達成確率を定量的に検討した。

海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の用法・用量の選択に際して、非日本人健康被験者及び／又は患者の結果を用い、複数のモンテカルロシミュレーションを実施した[資料5.3.3.5: 04DDGK]、[資料5.3.3.5: 04DDGL]、[資料5.3.4.1: 04DDGM]、[資料5.3.4.2: 04DDFR]。その結果、MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与したとき、PK-PD ターゲットを達成するのに十分な薬物濃度に到達し、セフトロザンの PTA は90%を超えると予測され、*P. aeruginosa* 及び様々な β-ラクタム耐性 Enterobacteriaceae を含む広域な標的病原菌に対して効果を十分に発揮することが示唆された。この結果及び安全性の結果に基づいて、cUTI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03試験）ではセフトロザン単剤 1 g、cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CXA-IAI-10-01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（10-04/05及び10-08/09試験）では MK-7625A 1.5 g を投与した。

米国及び欧州の承認申請に際して、非日本人第Ⅰ相試験8試験及び海外第Ⅱ相試験2試験のデータから構築したセフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態解析モデル[資料5.3.3.5: 04DDGD]を用いてモンテカルロシミュレーションを実施し、非日本人患者の PTA を評価し、MK-7625A の承認申請用量及びブレイクポイント案の妥当性を確認した。その結果、腎機能正常及び軽度腎機能障害患者に対して MK-7625A 1.5 g、中等度腎機能障害患者に対して1/2に減量した MK-7625A 750 mg、重度腎機能障害患者に対して1/4に減量した MK-7625A 375 mg の1日3回投与の用法・用量[表 2.7.2-48]の妥当性が支持された。以下に解析の概要を示す。

非臨床動物モデルで確立したセフトロザンの PK-PD ターゲット[2.7.2.3.4.3 項]、[2.6.2 項]に基づいて、セフトロザンの母集団薬物動態モデルを用いてモンテカルロシミュレーションを実施し、MK-7625A の *P. aeruginosa* に対する in vitro の感受性試験のブレイクポイント案の妥当性を確認した[資料5.3.4.2: 04DDGB]。なお、*P. aeruginosa* 及び ESBL 非産生 Enterobacteriaceae に対して、セフトロザンの活性はタゾバクタムにより顕著には増強されなかったため、本解析ではセフトロザンの曝露量のみ考慮した。以下のとおり腎機能を5つの程度に分類し、それぞれの腎機能分類に対して各1000例、合計5000例の定常状態時の薬物濃度推移をモンテカルロシミュレーションにより予測した。その結果から0.03～≥32 μg/mL の MIC に対して各腎機能分類で PTA を算出した[資料5.3.4.2: 04DDGB]。

- 腎機能高（150 < CL_{CR} ≤ 200 mL/min）：セフトロザン 1 g
- 腎機能正常（90 < CL_{CR} ≤ 150 mL/min）：セフトロザン 1 g
- 軽度腎機能障害（50 < CL_{CR} ≤ 90 mL/min）：セフトロザン 1 g
- 中等度腎機能障害（29 ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min）：セフトロザン 500 mg
- 重度腎機能障害（15 ≤ CL_{CR} < 29 mL/min）：セフトロザン 250 mg

（すべて8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与）

好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおける静菌作用及び1-log 殺菌作用に必要な%T>MIC の中央値（それぞれ24.8%及び32.2%）[2.7.2.3.4.3 項]に基づいて、%*f*T>MIC が24.8%及び32.2%以

Confidential

上となる PTA を予測した。その結果、%*f*T>MIC が24.8%及び32.2%のいずれの基準でも、8 μg/mL までの MIC の菌に対してセフトロザンの PTA は高く、腎機能正常又は軽度腎機能障害の場合、PTA は94.7%以上と予測された[表 2.7.2-50]。

表 2.7.2-50　セフトロザンを腎機能に基づく用量で 1 時間かけて 8 時間ごとに反復静脈内投与した際の各腎機能群の PK-PD ターゲットの目標達成確率

腎機能の分類（CL_{CR}（mL/min））	セフトロザンの用量（mg）	MIC（μg/mL）	PTA†	
			%*f*T>MIC ≥24.8%	%*f*T>MIC ≥32.2%
腎機能高（>150～200）	1000	4	99.5	96.1
腎機能正常（>90～150）	1000	8	99.1	94.7
軽度腎機能障害（>50～90）	1000	8	100	99.8
中等度腎機能障害（29～50）	500	8	99.9	99.5
重度腎機能障害（15～<29）	250	8	98.4	96.1

†PTA が90%以上となった MIC に対する値を示す

Data source: [資料5.3.4.2: 04DDGB] Table 3、Table 4、Table 5、Table 6、Table 7

また、別の検討[資料5.3.5.4: 04D9Q7]においても、腎機能正常被験者にセフトロザン1 g を8時間ごとに反復投与した場合、%*f*T>MIC が24.8%及び32.2%のいずれの基準でも、8 μg/mL 以下の MIC の菌に対してセフトロザンの PTA は高かった。さらに、いくつかの菌種において、2011年～2012年に行われた大規模な調査及び海外第Ⅲ相試験（10-04/05及び10-08/09試験）で得られた MIC の分布で重み付けした cummulative fraction of response（CFR）を計算した。なお、保守的に検討するため、%*f*T>MIC が24.8%及び32.2%に加えて、40%以上についても評価した。その結果、%*f*T>MIC が24.8%、32.2%及び40%のいずれの基準でも、検討したすべての菌種に対して CFR は概して高かった[表 2.7.2-51]。

表 2.7.2-51　調査及び海外第Ⅲ相試験（10-04/05 及び 10-08/09 試験）で得られた MIC のデータで重み付けした cummulative fraction of response（CFR）

菌種	MIC のデータで重み付けした CFR					
	%*f*T>MIC ≥24.8%		%*f*T>MIC ≥32.2%		%*f*T>MIC ≥40%	
	調査	海外第Ⅲ相	調査	海外第Ⅲ相	調査	海外第Ⅲ相
Enterobacteriaceae	98.1	97.5	97.8	97.0	97.5	96.6
P. aeruginosa	99.0	90.1	98.9	88.5	98.5	87.1
S. anginosus、*S. constellatus* 及び *S. salivarius*	100.0	98.1	99.9	96.2	99.6	92.8

S. anginosus：*Streptococcus anginosus*、*S. constellatus*：*Streptococcus constellatus*、*S. salivarius*：*Streptococcus salivarius*

Data source: [資料5.3.5.4: 04D9Q7] Table 27

なお、海外第Ⅲ相試験の結果及び動物感染モデルの試験結果からも示されたとおり、MK-7625A ではタゾバクタムが β-ラクタマーゼを阻害することでセフトロザンの加水分解が妨げられること

C Confidential

から、ESBL 産生 Enterobacteriaceae に対してはセフトロザン単剤よりも MK-7625A の投与が有用である。そこで、更なる検討として、MK-7625A、すなわちセフトロザンとタゾバクタムを併用した際の PK-PD 関係も探索的に検討した[資料5.3.4.2: 04DDG9]。以下に解析の概要を示す。

腎機能を[資料5.3.4.2: 04DDGB]の解析と同様に5つに分類し、各腎機能群1000例ずつ、セフトロザン及びタゾバクタムの定常状態時の血漿中薬物濃度推移を、セフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態モデル[資料5.3.3.5:　04DDGD]を用いて、モンテカルロシミュレーションにより予測した。MIC の分布の評価では、米国及び欧州における調査の結果及び海外第Ⅲ相試験の結果を用いたが、Enterobacteriaceae の MIC の分布を ESBL 産生菌と非産生菌で層別するため、主に海外第Ⅲ相試験から得られた結果を使用した。予想されたとおり、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* のいずれでも、最も多くみられた ESBL は CTX-M-15型であった。また、2つ以上の型の ESBL が検出された場合、*E. coli* では CTX-M-15及び OXA-1/30の組み合わせが、*K. pneumoniae* では CTX-M-15、OXA、SHV 及び TEM の組み合わせが最も多くみられた[資料5.3.4.2: 04DDG9]。

本解析では、好中球減少症マウス大腿部感染モデル及び Enterobacteriaceae を含むグラム陰性菌の in vitro 感染モデルの結果に基づいて、セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットを設定した[2.6.2.2.8.3 項]、[2.6.2.2.8.4 項]。セフトロザンの PK-PD ターゲットとしては、上述の解析（[資料5.3.4.2:　04DDGB]及び[資料5.3.5.4:　04D9Q7]）と同様に、%*f*T>MIC の24.8%及び32.2%を用いた。なお、保守的に検討するため、%*f*T>MIC の基準として、24.8%及び32.2%に加えて、40%、50%及び60%についても評価した。ESBL 非産生菌については、上述の解析（[資料5.3.4.2: 04DDGB]及び[資料5.3.5.4:　04D9Q7]）と同様にセフトロザンの PK-PD のみ考慮し、PTA を算出した。一方で、ESBL 産生菌については、タゾバクタムの PK-PD ターゲットも考慮し、PTA を算出した。タゾバクタムの PK-PD ターゲットとしては、in vitro モデルで得られた結果に基づいて、%*f*T>threshold の65.9%を用いた（threshold は β-ラクタマーゼの遺伝子構造ごとに設定）[資料5.3.4.2:　04DDG9]。なお、%*f*T>threshold は、PK-PD パラメータとして確立されたものではないが、殺菌作用の程度との相関がみられた[資料5.3.4.2: 04DDG9]。以下に、ESBL 産生菌に対する PTA の算出方法を示す。

1)　シミュレーションしたタゾバクタムの定常状態時の血漿中薬物濃度推移に基づいて、MK-7625A の MIC 0.06～≥32 μg/mL の範囲において、各 MIC に対してタゾバクタムの PK-PD ターゲットを達成したかどうかを評価した。
2)　1)でタゾバクタムの PK-PD ターゲットを達成した場合：シミュレーションしたセフトロザンの定常状態時の血漿中薬物濃度推移に基づいて、MK-7625A の MIC 0.06～≥32 μg/mL の範囲において、各 MIC に対してセフトロザンの PK-PD ターゲットを達成したかどうかを評価した。セフトロザンの PK-PD ターゲットを達成した場合は目標達成（P＝1）、達成しなかった場合は目標不達成（P＝0）とした。
3)　1)でタゾバクタムの PK-PD ターゲットを達成しなかった場合：%*f*T>MIC の計算には、MK-7625A に対する MIC ではなく、セフトロザン単剤に対する MIC を用いる必要がある。ただし、最終的には、MK-7625A の各 MIC に対応するセフトロザン単剤の MIC には幅があることを考慮した上で、2)と同様に MK-7625A の MIC 0.06～≥32 μg/mL の範囲において、

Confidential

MK-7625A の各 MIC に対してセフトロザンの PK-PD ターゲットの達成確率を評価した。まず、セフトロザンの定常状態時の血漿中薬物濃度推移に基づいて、セフトロザン単剤の各 MIC に対して%*f*T>MIC を算出した。続いて、セフトロザン単剤の MIC の分布を用いて重み付けし、MK-7625A の各 MIC に対するターゲットの達成確率を計算した。したがって各被験者での目標達成は確率として P = 0～1の間の値として算出された。なお、重み付けには、海外第Ⅲ相試験で得られたセフトロザン単剤及び MK-7625A の MIC のデータを用いた。

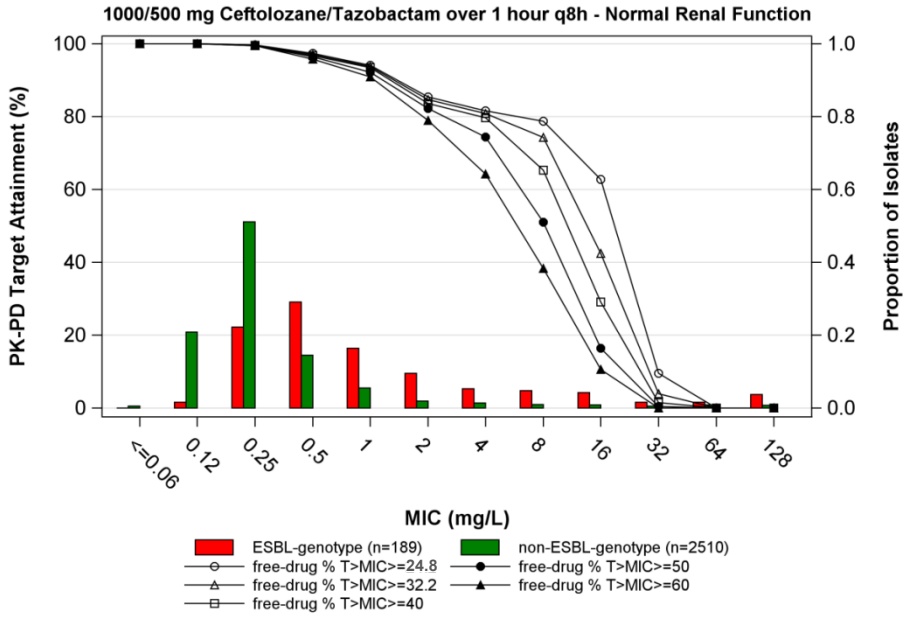
4) 2)及び3)の結果を統合し、MK-7625A の各 MIC に対して、各腎機能群でシミュレーションした全例に対する目標達成例の割合（PTA）を算出した。

腎機能正常被験者（CL_{CR} >90～150 mL/min）に MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復投与したときの定常状態時の血中濃度推移に基づく PTA と、海外第Ⅲ相試験の MIC の分布を比較した結果を、[図 2.7.2-22]に示す。予想されたとおり、MIC の値が低いほど、またセフトロザンの PK-PD ターゲット値を低く設定するほど、PTA は高い傾向であった。セフトロザンの PK-PD ターゲットを%*f*T>MIC が24.8%以上及び32.2%としたとき、4 μg/mL までの MIC の菌に対して PTA は80%以上と予測された。なお、上述のとおり ESBL 産生菌に対してはセフトロザンだけではなくタゾバクタムの PK-PD ターゲットも考慮しているが、タゾバクタムの PK-PD ターゲットの基準値は比較的高く設定したことから、これは保守的な評価結果だと考えられる。この高い PTA の結果は、海外第Ⅲ相試験の高い臨床効果及び細菌学的効果の結果とも矛盾しなかった。

また、米国及び欧州での承認後に非日本人第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ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、タゾバクタムの PK-PD ターゲット値を%*f*T>threshold（threshold=1 μg/mL）が20%以上としたときのタゾバクタムの PTA についても検討した[資料5.4:42]。その結果、MK-7625A 1.5 g を投与した際に、タゾバクタムの PTA は約97%以上と予測され、効果を発揮するために必要な曝露量が十分に得られると考えられた。

C Confidential

図 2.7.2-22　腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランス >90～150 mL/min）に MK-7625A 1.5 g を投与したときの各 MIC に対する MK-7625A の PK-PD ターゲットの達成確率及び海外第Ⅲ相試験における ESBL 産生及び非産生 Enterobacteriaceae に対する MK-7625A の MIC の分布



Data source: [資料5.3.4.2: 04DDG9] Figure 12

以上、in vitro 感染モデル及び動物感染モデルにおいて確立したセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットを用いて、腎機能障害者での用量調整も含めて承認申請用量で投与した際の PTA を非日本人の薬物動態の結果に基づき評価した。その結果、セフトロザン単剤で評価したとき及び探索的に MK-7625A で評価したときのいずれにおいても、MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに投与したとき、4～8 μg/mL までの MIC の菌に対しては高い PTA であることが示された。

2.7.2.3.4.5　日本人患者のセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲット値の達成割合

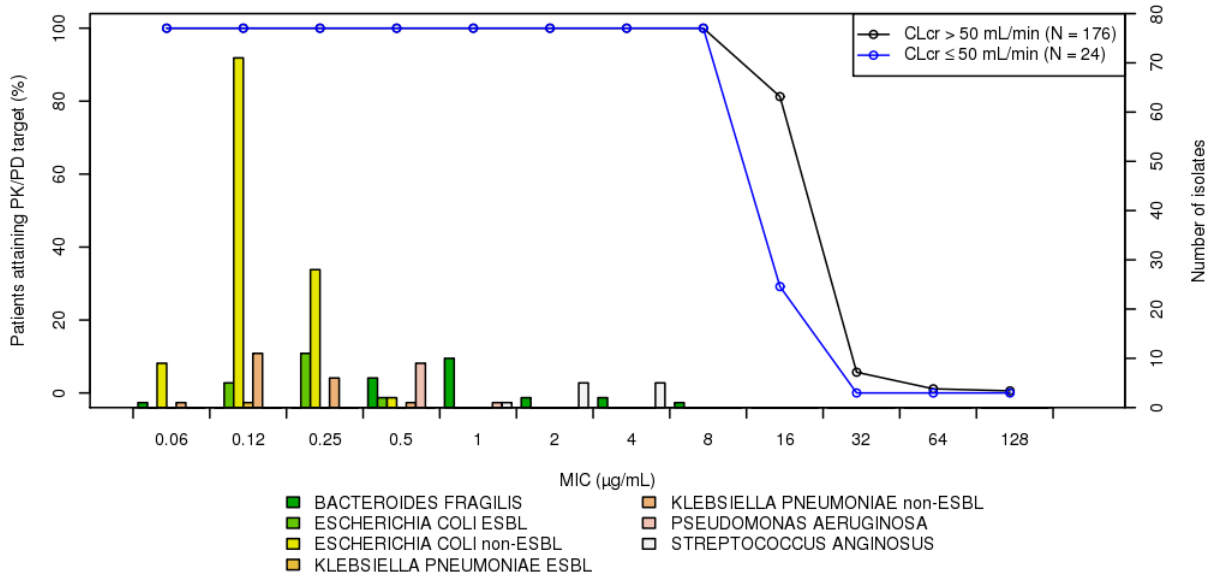
日本人患者での用量の妥当性を確認するため、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者の薬物動態の結果を用い、これらの試験に参加した患者集団でのセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットを達成した割合を評価した。014及び013試験の各患者で、セフトロザン及びタゾバクタムそれぞれについて、薬物動態パラメータの推定値[2.7.2.3.1.2.2 項]及び実際の投与量の値を用いて初回投与後の血漿中薬物濃度推移を予測し、PK-PD ターゲットの達成割合を評価した。本解析では、好中球減少症マウス大腿部感染モデルから得られた結果[2.7.2.3.4.3.2 項]に基づいて、セフトロザンの PK-PD ターゲットとしては%*f*T>MIC の30%、タゾバクタムの PK-PD ターゲットとしては%*f*T>threshold（threshold=1 μg/mL）の20%を用いた。

日本人患者のセフトロザンの PK-PD ターゲットの達成割合と、国内第Ⅲ相試験（014及び013試

Confidential

験）の日本人患者のベースライン時の検体から得られた菌の MIC の分布を示した[図 2.7.2-23]。MIC の分布は、比較的多く検出された菌（ESBL 産生及び非産生で層別した *E. coli* 及び *K. pneumoniae* 並びに *P. aeruginosa*、*Streptococcus anginosus* 及び *Bacteroides fragilis*）について示した。その結果、これらの菌種の MIC の最大値は8 μg/mL であったが、CL_{CR} が50 mL/min 超及び50 mL/min 以下のいずれの患者においても、8 μg/mL までの MIC の菌に対してすべての患者でセフトロザンの PK-PD ターゲットを達成した。また、タゾバクタムの PK-PD ターゲットについても、CL_{CR} が50 mL/min 超及び50 mL/min 以下のいずれでも、すべての患者で達成した。これらの結果から、日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者においても、CL_{CR} が50 mL/min 超の患者には MK-7625A 1.5 g、CL_{CR} が30～50 mL/min の患者には MK-7625A 750 mg の投与により、有効性を発揮するために十分な曝露量に達することが示された。

図 2.7.2-23　国内第Ⅲ相試験の日本人 cUTI 及び cIAI 患者における腎機能に基づく用量で MK-7625A を投与したときの各 MIC に対するセフトロザンの PK-PD ターゲットの達成割合及び各菌種に対する MK-7625A の MIC の分布（014 及び 013 試験）



Data source: [資料5.3.4.2: 04SQ2L] Figure 5

2.7.2.3.4.6　曝露－応答関係

2.7.2.3.4.6.1　有効性に関する曝露－応答関係

海外第Ⅱ相試験2試験（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）の非日本人 cUTI 患者及び cIAI 患者から得られた薬物動態及び有効性のデータを用いて、有効性に関する曝露－応答関係を評価した。セフトロザンの曝露量（AUC 及び C_{max}）の四分位を基に4群に分類し、各群の臨床効果及び

Confidential

細菌学的効果を比較した結果、いずれも4群間で類似しており、セフトロザンの曝露量と有効性の間には明確な傾向は認められなかった[付録 2.7.2-4]、[付録 2.7.2-5]。また、これらの試験では無効例はほとんど認められず、無効例で曝露量が特段低いという傾向は認められなかった。

なお、国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者と上述の検討に用いた海外第Ⅱ相試験（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）の非日本人患者との間で、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量の分布の大部分が重なっており[2.7.2.3.2.4 項]、また有効性も類似していた[2.7.3.3.2.1 項]。さらに国内第Ⅲ相試験（014及び013試験）の日本人患者の PK-PD ターゲット値の達成割合の検討結果から、日本人患者でも有効性を発揮するために十分な曝露量に到達していると考えられた[2.7.2.3.4.5 項]。したがって、日本人患者でも非日本人患者と同様に曝露量と有効性の間には明確な傾向がないと考えられる。

2.7.2.3.4.6.2　　安全性に関する曝露－応答関係

セファロスポリン系抗菌薬は臨床現場で長年にわたって広く用いられており、安全性プロファイルが確立されている。また、タゾバクタムもピペラシリンとの併用により臨床現場で長年にわたって広く用いられており、安全性プロファイルが確立されている。

MK-7625A の開発では、第Ⅰ相試験10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、海外第Ⅲ相試験2試験及び国内第Ⅲ相試験2試験において、MK-7625A の安全性を評価した。臨床開発を通して、日本人 cUTI 患者114例及び日本人 cIAI 患者100例を含め、100例以上の被験者にセフトロザン単剤、1400例以上の被験者に MK-7625A を単独療法又はメトロニダゾールとの併用下で、静脈内投与した。その結果、MK-7625A は概して安全で、忍容性は良好であった。

また、CXA-MD-11-07試験において非日本人健康被験者に対して、承認申請用量の2倍に相当する MK-7625A 3 g を8時間ごとに10日間反復投与したとき、セフトロザンの曝露量の最大値は、定常状態時の C_{max} が149 μg/mL、AUC_{τ} が358 μg·hr/mL であり、安全性及び忍容性は良好であった。この試験の結果から、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ときに、曝露量依存的な安全性の問題が引き起こされる可能性は低いと考えられた。

この結果をはじめ、臨床開発を通じてセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量と安全性の間に関連性がある兆候は認められず、MK-7625A は概して安全で、忍容性は良好であったことから、QTc 間隔の延長以外の安全性に関する曝露－応答解析は実施していない。QTc 間隔とセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の曝露量との関連性を評価した結果、MK-7625A は QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.4.1 項]。

2.7.2.3.4.7　　結論

以上、in vitro 及び in vivo データに基づいて検討したセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットの達成確率並びに臨床試験の有効性及び安全性の結果から、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。

C Confidential

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　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（CXA-QT-10-02試験）で、MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を単回静脈内投与後に QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。試験デザインは[2.7.2.2.3.5.1 項]、詳細は[資料5.3.4.1.1: 10-02]に示す。

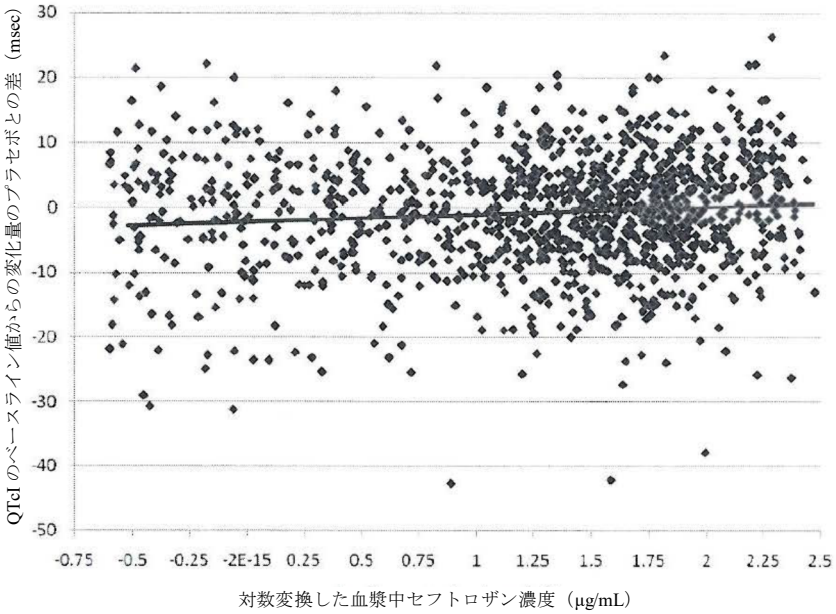
本項では、健康被験者52例（男性28例及び女性24例）のデータを使用し、被験者ごとの補正法（QTcI）を用いた QT/QTc 間隔の各投与期の投与前の値からの変化量を評価した。また、対数変換したセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度と、QTcI を用いた QT/QTc 間隔の各投与期の投与前の値からの変化量の関係（曝露量－QTc 間隔）を評価した。曝露量－QTc 間隔関係の評価は、各時点における QTcI のベースラインからの変化量のプラセボとの差（Δ ΔQTcI）を従属変数、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1それぞれの対応する時点の log10濃度を3つの説明変数とする線形混合効果モデルを用いて実施した。

その結果、健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を単回静脈内投与した際、MK-7625A は QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。各時点における QTcI のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均（Δ ΔQTcI）は、最大値が 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。QTcI のベースラインからの変化量のモキシフロキサシンとプラセボとの差 Δ ΔQTcI の95%信頼区間の下限は、5 msec を超えており、また、モキシフロキサシン投与時の反応の経時的推移から、分析感度が適切であることが示された。

QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボとの差と各対数濃度の関係の散布図を[図 2.7.2-24]、[図 2.7.2-25]及び[図 2.7.2-26]に示し、回帰直線をそれぞれの散布図の中に記載した。各回帰直線の傾きは、セフトロザンで1.08（p = 0.101）、タゾバクタムで1.30（p = 0.035）、タゾバクタム代謝物 M1で0.69（p = 0.390）であった。ごくわずかに正の勾配がみられたものの、すべての濃度で QTcI の変化量のプラセボとの差の推定値は小さく、片側95%信頼区間の上限はいずれも 5 msec 未満であった。以上、曝露量－QTc 間隔関係の解析結果からも、MK-7625A が QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された。

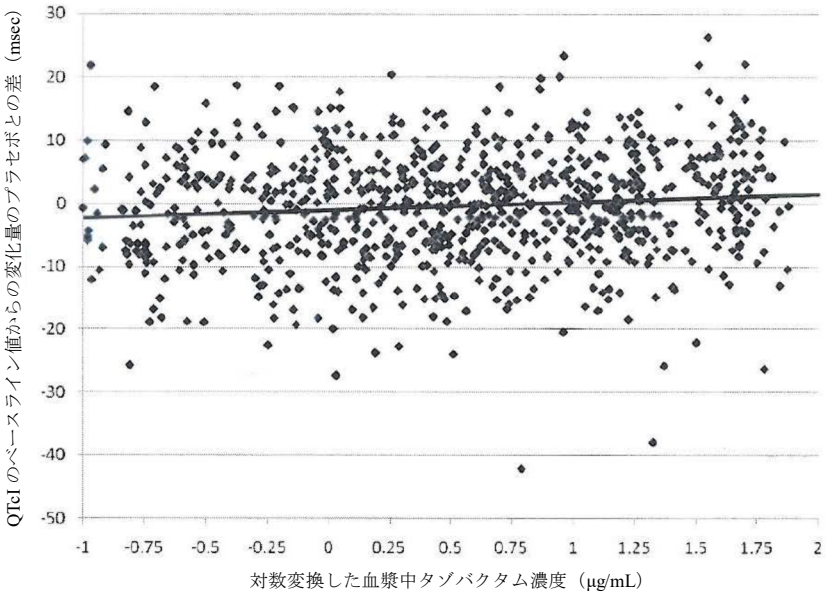
Confidential

図 2.7.2-24　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の対数変換した血漿中セフトロザン濃度に対する QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボとの差（CXA-QT-10-02 試験）



傾き：1.08（p = 0.101）
Data source: [資料5.3.4.1.4: 04DDG7] Figure 1

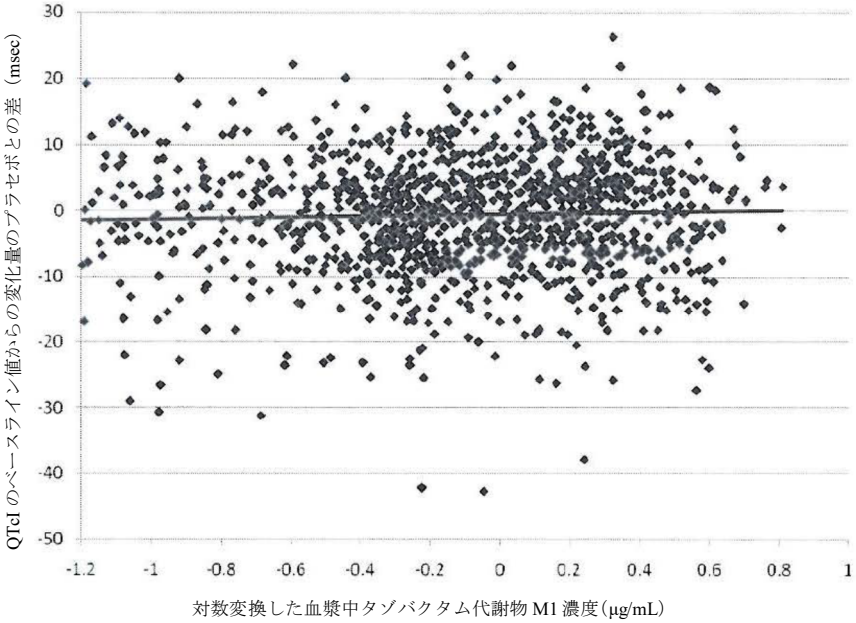
図 2.7.2-25　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の対数変換した血漿中タゾバクタム濃度に対する QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボとの差（CXA-QT-10-02 試験）



傾き：1.30（p = 0.035）
Data source: [資料5.3.4.1.4: 04DDG7] Figure 2

Confidential

図 2.7.2-26　非日本人健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の対数変換した血漿中タゾバクタム代謝物 M1 濃度に対する QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボとの差（CXA-QT-10-02 試験）



傾き：0.69（p = 0.390）
Data source: [資料5.3.4.1.4: 04DDG7] Figure 3

Confidential

2.7.2.5　付録

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表

試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬†、投与方法、投与経路	投与期間	被験者数（組入れ／完了）
第 I 相試験					
CXA-101-01	セフトロザンの薬物動態、安全性及び忍容性の評価	無作為化、二重盲検、単施設、2パート、プラセボ対照	パート1 セフトロザン0.25、0.5、1、1.5又は2 g プラセボ（生理食塩液） 1時間かけて単回静脈内投与 パート2 セフトロザン0.5 g 又は 1 g 8時間ごと並びに1.5 g 12時間ごと プラセボ（生理食塩液） 1時間かけて反復静脈内投与	パート1：単回 パート2：10日間	パート1：40/40 パート2：24/24
CXA-201-01	セフトロザン、タゾバクタム及び MK-7625A の薬物動態、安全性及び忍容性の評価	無作為化、二重盲検、単施設、2パート（パート1のみ3期クロスオーバー）	パート1 ・セフトロザン0.5、1又は2 g ・タゾバクタム0.25、0.5又は1 g ・MK-7625A 0.75、1.5又は3 g 1時間かけて単回静脈内投与 パート2 セフトロザン1 g 8時間ごと又は1.5 g 12時間ごと タゾバクタム0.5 g 8時間ごと又は0.75 g 12時間ごと MK-7625A 1.5 g 8時間ごと又は2.25 g 12時間ごと 1時間かけて反復静脈内投与	パート1：単回 パート2：10日間	パート1：18/18 パート2：40/39
CXA-MD-11-07	MK-7625A の薬物動態、安全性及び忍容性の評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	MK-7625A 1.5 g 8時間ごと MK-7625A 3 g 8時間ごと プラセボ（生理食塩液） 1時間かけて反復静脈内投与	10日間	16/15
CXA-EB-13-05	MK-7625A の薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非盲検、並行群間比較	MK-7625A 1.5 g 及び3 g 1時間かけて単回静脈内投与	単回	日本人：10/9 中国人：9/8 白人：10/10
CXA-ELF-10-03	MK-7625A の薬物動態（肺への移行性）、安全性及び忍容性の評価	無作為化、非盲検、実薬対照	MK-7625A 1.5 g 8時間ごと、1時間かけて反復静脈内投与 タゾバクタム0.5 g／ピペラシリン4 g 6時間ごと、30分かけて反復静脈内投与	2日間（3回）	51/50

C Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表（続き）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、投与方法、投与経路	投与期間	被験者数（組入れ／完了）
CXA-101-02	セフトロザンの腎機能障害者での薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非盲検	セフトロザン1 g 1時間かけて単回静脈内投与	単回	軽度腎機能障害者：6/6 腎機能正常被験者：6/6
CXA-201-02	MK-7625A の腎機能障害者での薬物動態、安全性及び忍容性の評価	多施設共同、非盲検	MK-7625A 1.5 g 1時間かけて単回静脈内投与	単回	軽度腎機能障害者：6/6 中等度腎機能障害者：7/7 腎機能正常被験者：11/11
CXA-REN-11-01	MK-7625A の腎機能障害者での薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非盲検	重度腎機能障害者： MK-7625A 0.75 g 血液透析を要する末期腎不全被験者： MK-7625A 0.75 g（1日目の血液透析終了直後及び4日目の血液透析前2時間からの2回） 1時間かけて静脈内投与	重度腎機能障害者：単回 末期腎不全被験者：2回	重度腎機能障害者：6/6 末期腎不全被験者：6/6
CXA-DDI-12-10	MK-7625A の薬物動態（薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価	非盲検、単施設、投与順序固定、5期クロスオーバー	・　フロセミド20 mg、単回経口投与 ・　カフェイン200 mg+ミダゾラム2 mg、単回経口投与 ・　MK-7625A 1.5 g、1時間かけて単回静脈内投与 ・　フロセミド20 mg、単回経口投与と MK-7625A 1.5 g、8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与を併用 ・　カフェイン200 mg+ミダゾラム2 mg、単回経口投与と MK-7625A 1.5 g、8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与を併用	単回 7日間	16/16
CXA-QT-10-02	MK-7625A の薬力学（QTc 間隔）、薬物動態、安全性及び忍容性の評価	無作為化、二重盲検、単施設、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4期クロスオーバー	・　MK-7625A 1.5 g 1時間かけて単回静脈内投与+プラセボ単回経口投与 ・　MK-7625A 4.5 g 1時間かけて単回静脈内投与+プラセボ単回経口投与 ・　プラセボ（生理食塩液）単回静脈内投与+プラセボ単回経口投与 ・　プラセボ（生理食塩液）単回静脈内投与＋モキシフロキサシン400 mg 単回経口投与	単回	52/50

C Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表（続き）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬†、投与方法、投与経路	投与期間	被験者数 （組入れ／完了）
第Ⅱ相試験					
CXA-101-03	セフトロザンの安全性、有効性及び薬物動態の評価	多施設共同、実薬対照、二重盲検	セフトロザン1000 mg、セフタジジム1000 mg ・セフトロザン群： セフトロザン1000 mg を8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与 ・セフタジジム群： セフタジジム1000 mg を8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与	7～10日間	129/120
CXA-IAI-10-01	メトロニダゾール併用時のMK-7625A の安全性、有効性及び薬物動態の評価	多施設共同、実薬対照、二重盲検	MK-7625A 1.5 g +メトロニダゾール500 mg、メロペネム1000 mg ・MK-7625A+メトロニダゾール群： MK-7625A 1.5 g+メトロニダゾール500 mg を8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与 ・メロペネム群： メロペネム1000 mg を8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与	4～7日間	122/116
第Ⅲ相試験					
P014	MK-7625A の安全性及び有効性の評価	多施設共同、非盲検、非対照	MK-7625A 1.5 g 8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与	7日間	115/112
P013	メトロニダゾール併用時のMK-7625A の安全性及び有効性の評価	多施設共同、非盲検、非対照	MK-7625A 1.5 g +メトロニダゾール500 mg （MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与し、続けてメトロニダゾール500 mg を8時間ごとに1時間かけて反復静脈内投与）	4～14日間	100/98

セフトロザン：セフトロザン硫酸塩
タゾバクタム：タゾバクタムナトリウム
MK-7625A のタゾバクタムとセフトロザンの用量の内訳は次のとおり。
・MK-7625A 0.75 g：タゾバクタム0.25 g／セフトロザン0.5 g
・MK-7625A 1.5 g　：タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g
・MK-7625A 2.25 g：タゾバクタム0.75 g／セフトロザン1.5 g
・MK-7625A 3 g　：タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g
・MK-7625A 4.5 g　：タゾバクタム1.5 g／セフトロザン3 g

C Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}[†] (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e[‡] (%)
CXA-101-01	セフトロザンの薬物動態、安全性及び忍容性／非日本人健康男女	セフトロザン単回投与									
		250 mg (n=6)	16.5 (15.6)	1.01 (1.00, 1.09)	ND	40.1 (8.5)	1.86 (9.9)	104 (8.5)[§]	101 (11)[§]	13.1 (14.9)	97.1 (7.9)
		500 mg (n=6)	32.2 (12.1)	1.02 (1.01, 1.08)	ND	84.1 (14.4)	2.34 (35.4)	99.1 (14.4)[§]	90.4 (16.8)[§]	14.8 (22)	91.2 (4.5)
		1000 mg (n=6)	58.4 (31.5)	1.05 (1.01, 1.09)	ND	152 (19.7)	2.25 (16.2)	110 (19.7)[§]	93.4 (47.6)[§]	16.3 (25.5)	85.2 (26.4)
		1500 mg (n=6)	87.4 (8)	1.02 (1.00, 1.08)	ND	243 (8.3)	2.62 (13.8)	103 (8.3)[§]	96.2 (6.6)[§]	17.6 (12.3)	93.4 (6.1)
		2000 mg (n=6)	128 (11.8)	1.05 (1.00, 1.16)	ND	344 (22.5)	2.45 (22.5)	96.9 (22.5)[§]	92.9 (29.9)[§‖]	14.8 (9.2)	97.7 (5.2)[‖]
		セフトロザン反復投与（投与1日目）[¶]									
		500 mg q8h (n=5)	34.3 (9)	1.05 (1.00, 2.10)	ND	88.1 (14.1)	2.21 (14.8)	94.6 (14.1)[§]	78.4 (34.2)[§]	13.8 (7.2)	82.9 (25)
		1000 mg q8h (n=6)	52.9 (23.7)	1.01 (1.00, 1.08)	ND	149 (18.2)	2.38 (15.1)	112 (18.2)[§]	112 (13.4)[§]	17.8 (21.5)	99.4 (8.1)
		1500 mg q12h (n=6)	85.4 (15.2)	1.01 (1.00, 1.08)	ND	219 (20)	2.72 (12.9)	114 (20)[§]	119 (26.9)[§]	18.1 (13.8)	104 (8.9)
		セフトロザン反復投与（投与10日目）[¶]									
		500 mg q8h (n=6)	33.3 (15.9)	1.01 (0.60, 1.08)	82.9 (20.6)	NA	2.2 (17.7)	101 (20.6)[§,‡‡]	87.6 (21.8)[§,§§]	14 (19.6)	84.6 (21.7)[§§]
		1000 mg q8h (n=6)	58.0 (10.3)	1.02 (1.00, 1.25)	143 (15.4)	NA	2.69 (24)	116 (15.4)[§,‡‡]	111 (16.4)[§,§§]	17.1 (13.7)	94.1 (4)[§§]
		1500 mg q12h (n=6)	82.6 (15.9)	1.00 (1.00, 1.01)	207 (15.9)	NA	2.34 (4.9)	121 (15.9)[§,‡‡]	127 (17.4)[§]	18.1 (14.2)	105 (7.6)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-EB-13-05	MK-7625A の薬物動態、安全性及び忍容性／日本人及び非日本人健康男女	MK-7625A 単回投与：セフトロザン									
		白人 MK-7625A 1.5 g (n=10)	67.7 (13.9)	1.00 (1.00, 1.05)	169 (16.7)	173 (17.3)	2.13 (14.5)	5.80 (17.3)	4.29 (19.0)	14.4 (16.2)	74.1 (10.0)
		中国人 MK-7625A 1.5 g (n=9)	67.0 (7.9)	1.00 (1.00, 1.02)	153 (10.8)	155 (11.1)	1.96 (11.3)	6.47 (11.1)	5.07 (8.7)	14.3 (7.3)	78.4 (8.4)
		日本人 MK-7625A 1.5 g (n=10)	71.1 (14.3)	1.00 (1.00, 1.00)	152 (12.5)	154 (12.6)	1.83 (8.3)	6.50 (12.6)	5.23 (17.6)	13.3 (13.0)	80.4 (7.3)
		白人 MK-7625A 3 g (n=10)	134 (11.6)	1.00 (1.00, 1.00)	332 (15.5)	337 (15.2)	2.16 (16.0)	5.94 (15.2)	3.65 (23.1)	14.7 (13.0)	61.5 (21.2)
		中国人 MK-7625A 3 g (n=8)	133 (5.6)	1.00 (1.00, 1.03)	291 (10.5)	295 (10.7)	1.90 (7.7)	6.79 (10.7)	4.85 (17.9)	14.2 (6.1)	71.4 (21.0)
		日本人 MK-7625A 3g (n=9)	132 (8.1)	1.00 (1.00, 1.00)	290 (11.6)	292 (11.9)	1.81 (8.4)	6.84 (11.9)	3.86 (63.6)	14.2 (7.9)	56.5 (65.7)
		MK-7625A 単回投与：タゾバクタム									
		白人 MK-7625A 1.5 g (n=10)	16.1 (20.7)	1.00 (1.00, 1.05)	21.6 (21.2)	22.1 (21.6)	0.640 (11.3)	22.7 (21.6)	16.2 (20.3)	18.3 (20.0)	71.7 (7.5)
		中国人 MK-7625A 1.5 g (n=9)	14.7 (14.3)	1.00 (1.00, 1.02)	18.6 (15.2)	18.9 (16.6)[IIII]	0.593 (8.8)[IIII]	26.4 (16.6)[IIII]	19.2 (24.2)[IIII]	19.3 (13.5)[IIII]	72.9 (14.0)
		日本人 MK-7625A 1.5 g (n=10)	16.9 (14.7)	1.00 (1.00, 1.00)	21.7 (21.8)	22.0 (22.2)	0.584 (13.8)	22.7 (22.2)	18.0 (25.5)	20.1 (49.2)	79.9 (5.1)
		白人 MK-7625A 3 g (n=10)	32.2 (16.3)	1.00 (1.00, 1.00)	43.4 (19.7)	43.9 (19.0)	0.638 (10.5)	22.8 (19.0)	12.6 (59.3)	19.3 (15.1)	55.7 (48.3)
		中国人 MK-7625A 3 g (n=8)	29.4 (11.1)	1.00 (1.00, 1.03)	37.8 (14.7)	38.2 (14.4)	0.589 (8.6)	26.2 (14.4)	17.0 (49.9)	19.5 (13.8)	64.9 (51.7)
		日本人 MK-7625A 3g (n=9)	32.7 (12.2)	1.00 (1.00, 1.00)	41.0 (14.0)	41.5 (14.1)	0.581 (6.0)	24.1 (14.1)	12.0 (166.6)	18.1 (13.0)	49.8 (160.2)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-EB-13-05（続き）		MK-7625A 単回投与：タゾバクタム代謝物 M1									
		白人 MK-7625A 1.5 g (n=10)	0.818 (27.6)	4.00 (4.00, 4.00)	6.53 (35.4)	10.9 (34.1)††††	4.96 (2.5)††††	NA	NA	NA	NA
		中国人 MK-7625A 1.5 g (n=9)	0.700 (20.0)	4.00 (4.00, 4.00)	5.12 (18.8)	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		日本人 MK-7625A 1.5 g (n=10)	0.607 (26.7)	4.00 (4.00, 4.00)	4.41 (25.7)	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		白人 MK-7625A 3 g (n=10)	1.79 (25.2)	4.00 (4.00, 4.00)	14.6 (30.6)	17.5 (36.1)‖	4.42 (16.9)‖	NA	NA	NA	NA
		中国人 MK-7625A 3 g (n=8)	1.41 (21.7)	4.00 (4.00, 4.00)	10.1 (16.7)	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		日本人 MK-7625A 3g (n=9)	1.37 (23.3)	4.00 (4.00, 4.00)	9.76 (28.6)	ND	3.68¶¶	NA	NA	NA	NA
CXA-ELF-10-03¶¶¶¶	MK-7625A の薬物動態（肺への移行性）、安全性及び忍容性 ／非日本人健康男女	MK-7625A 1.5 g 反復投与：セフトロザン¶¶									
		血漿中 (n=25)	67.2 (18.0)	1.0 (1.0, 1.0)	159 (15.2)	NA	ND	ND	ND	ND	ND
		ELF 中 (n=5)	21.8	1.0	75.1	NA	ND	ND	ND	ND	ND
		MK-7625A 1.5 g 反復投与：タゾバクタム¶¶									
		血漿中 (n=25)	14.9 (16.2)	1.0 (1.0, 1.0)	19.3 (15.1)	NA	ND	ND	ND	ND	ND
		ELF 中 (n=5)	4.5	1.0	8.5	NA	ND	ND	ND	ND	ND
CXA-101-02	セフトロザンの腎機能障害者での薬物動態、安全性及び忍容性 ／非日本人健康男女及び腎機能障害者男女	セフトロザン1000 mg 単回投与：セフトロザン									
		健康被験者 (n=6)	68.2 (21.5)	1.00 (1.00, 1.08)	ND	219 (14.6)	2.74 (7.1)	76.2 (14.6)§	69.4 (13.6)§	14.6 (19.9)	91.2 (5)
		軽度腎機能障害者 (n=6)	72.1 (23.6)	1.04 (1.00, 1.25)	ND	243 (17.2)	2.97 (14.1)	68.6 (17.2)§	68.7 (27.1)§	14.6 (19.6)	100 (13.2)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-201-01	セフトロザン、タゾバクタム及びMK-7625Aの薬物動態、安全性及び忍容性／非日本人健康男女	パート1 単回投与：セフトロザン									
		セフトロザン500 mg (n=6)	42.3 (13.4)	1.00 (1.00, 1.09)	96.8 (15.9)	97.6 (15.8)	2.47 (8.6)	5.13 (15.8)	5.50 (13.9)	11.7 (13.7)	107 (7.3)
		セフトロザン1000 mg (n=6)	91.7 (12.8)	1.01 (1.00, 1.08)	229 (5.9)	230 (5.9)	2.59 (20.8)	4.35 (5.9)	4.61 (5.4)	10.9 (19.5)	106 (2.2)
		セフトロザン2000 mg (n=6)	153 (10.8)	1.01 (1.00, 1.09)	370 (15.1)	371 (15.1)	2.59 (17.5)	5.38 (15.1)	5.45 (19.1)	13.1 (15.2)	101 (10.8)
		MK-7625A 250/500 mg (n=6)	40.0 (12.8)	1.00 (1.00, 1.01)	95.8 (14.0)	96.4 (14.1)	2.39 (21.7)	5.19 (14.1)	5.37 (17.5)	11.7 (13.4)	104 (7.1)
		MK-7625A 500/1000 mg (n=6)	89.8 (10.2)	1.05 (1.00, 1.10)	207 (9.6)	208 (9.7)	2.54 (18.5)	4.80 (9.7)	5.07 (11.9)	11.6 (16.1)	106 (4.8)
		MK-7625A 1000/2000 mg (n=6)	139 (14.7)	1.01 (1.00, 1.09)	347 (16.8)	348 (16.8)	2.58 (18.6)	5.74 (16.8)	5.66 (38.1)§§	13.8 (18.6)	98.5 (20.0)§§
		パート2 反復投与：セフトロザン（投与1日目）									
		セフトロザン1000 mg q8h (n=5)	68.1 (15.8)	1.03 (1.02, 1.09)	167 (15.7)	168 (15.5)	2.27 (17.4)	5.96 (15.5)	6.41 (3.2)‖	13.9 (20.4)	101 (4.5)‖
		セフトロザン1500 mg q12h (n=5)	109 (11.5)	1.01 (1.00, 1.09)	257 (12.2)	258 (12.0)	2.51 (9.6)	5.81 (12.0)	5.82 (17.7)‖	12.9 (11.6)	101 (7.0)‖
		MK-7625A 500/1000 mg q8h (n=9)	68.7 (11.7)	1.02 (1.01, 1.10)	171 (13.6)	172 (13.7)	2.67 (30.5)	5.81 (13.7)	5.44 (25.0)‖‖	14.5 (14.7)	95.3 (16.9)
		MK-7625A 750/1500 mg q12h (n=10)	121 (11.1)	1.01 (1.00, 1.10)	306 (10.1)	307 (10.0)	2.87 (13.9)	4.88 (10.0)	4.74 (16.0)	11.9 (10.2)	97.2 (14.4)
		パート2 反復投与：セフトロザン（投与10日目）¶‡‡									
		セフトロザン1000 mg q8h (n=5)	72.8 (14.0)	1.00 (1.00, 1.04)	182 (14.7)	NA	2.67 (23.9)	5.50 (14.7)	5.22 (17.4)‖	13.2 (20.5)	102 (16.5)‖
		セフトロザン1500 mg q12h (n=5)	110 (12.9)	1.01 (1.00, 1.03)	259 (18.6)	NA	2.41 (25.7)	5.80 (18.6)	4.29 (42.2)	12.9 (9.5)	75.1 (23.6)
		MK-7625A 500/1000 mg q8h (n=10)	73.8 (13.8)	1.07 (1.00, 1.10)	181 (13.6)	NA	3.04 (26.4)	5.54 (13.6)	6.40 (37.1)##	14.0 (16.5)	120 (39.5)##
		MK-7625A 750/1500 mg q12h (n=10)	123 (12.2)	1.02 (1.00, 1.11)	303 (9.9)	NA	3.16 (14.9)	4.94 (9.9)	4.68 (11.8)	12.1 (10.2)	97.1 (15.5)

C Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-201-01（続き）		パート1 単回投与：タゾバクタム									
		タゾバクタム250 mg (n=6)	8.89 (12.6)	1.00 (1.00, 1.01)	11.2 (17.3)	11.4 (17.5)	0.744 (18.1)	21.9 (17.5)	17.2 (24.1)§§	16.2 (10.8)	75.2 (16.6)§§
		タゾバクタム500 mg (n=6)	20.8 (11.1)	1.01 (1.00, 1.01)	28.7 (8.3)	29.0 (8.1)	1.02 (27.3)	17.3 (8.1)	13.6 (11.0)	15.9 (15.9)	78.6 (11.8)
		タゾバクタム1000 mg (n=6)	31.7 (54.2)	1.05 (1.00, 1.25)	49.9 (14.8)	50.4 (14.5)	1.20 (42.5)	19.8 (14.5)	15.5 (24.0)	22.1 (65.8)	78.3 (12.3)
		MK-7625A 250/500 mg (n=6)	9.16 (16.3)	1.00 (1.00, 1.01)	11.3 (21.6)	11.5 (21.8)	0.693 (25.6)	21.7 (21.8)	18.2 (30.6)	15.6 (17.5)	84.0 (14.5)
		MK-7625A 500/1000 mg (n=6)	20.4 (12.9)	1.00 (1.00, 1.01)	28.5 (11.1)	28.7 (11.2)	1.02 (17.5)	17.4 (11.2)	13.9 (11.7)	15.9 (19.1)	79.8 (8.3)
		MK-7625A 1000/2000 mg (n=6)	36.8 (13.8)	1.01 (1.01, 1.08)	49.5 (13.1)	49.8 (13.1)	1.08 (21.1)	20.1 (13.1)	16.7 (19.4)§§	18.4 (16.8	79.5 (14.3)§§
		パート2 反復投与：タゾバクタム（投与1日目）									
		タゾバクタム500 mg q8h (n=5)	17.7 (9.7)	1.01 (1.01, 1.08)	23.7 (19.9)	24.0 (19.9)	0.915 (41.0)	20.8 (19.9)	14.5 (24.7)	18.6 (16.9)	69.7 (21.0)
		タゾバクタム750 mg q12h (n=5)	29.4 (21.2)	1.00 (1.00, 1.03)	38.0 (24.2)	38.3 (24.1)	0.968 (18.7)	19.6 (24.1)	12.1 (24.1)	17.6 (23.0)	61.9 (14.5)
		MK-7625A 500/1000 mg q8h (n=9)	18.2 (15.5)	1.02 (0.99, 1.03)	24.1 (17.4)	24.6 (18.2)‖	0.883 (28.2)‖	20.3 (18.2)‖	12.0 (27.3)†††	18.0 (11.9)‖	58.7 (29.4)‖
		MK-7625A 750/1500 mg q12h (n=10)	29.9 (12.9)	1.01 (1.00, 1.03)	39.6 (10.5)	39.9 (10.4)	0.986 (11.3)	18.8 (10.4)	11.9 (24.5)	16.5 (14.3)	63.2 (25.4)
		パート2 反復投与：タゾバクタム（投与10日目）¶‡‡									
		タゾバクタム500 mg q8h (n=5)	18.0 (8.8)	1.00 (1.00, 1.03)	25.6 (12.0)	NA	1.06 (34.1)	19.5 (12.0)	14.2 (13.9)‡‡‡	18.6 (18.5)	73.7 (1.9)‡‡‡
		タゾバクタム750 mg q12h (n=4)	29.5 (15.0)	1.01 (1.00, 1.01)	41.2 (17.4)	NA	0.932 (18.7)	18.2 (17.4)	12.5 (11.5)	16.5 (18.3)	68.8 (6.8)
		MK-7625A 500/1000 mg q8h (n=10)	17.9 (7.8)	1.01 (1.00, 1.10)	24.7 (14.3)	NA	1.01 (21.5)	20.2 (14.3)	16.2 (11.9)‖	17.8 (9.9)	77.4 (7.5)‖
		MK-7625A 750/1500mg q12h (n=10)	27.3 (14.8)	1.02 (1.00, 1.04)	36.0 (12.8)	NA	1.02 (19.9)	20.8 (12.8)	14.9 (11.5)	17.6 (12.2)	71.4 (10.4)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-201-01（続き）		パート1 単回投与：タゾバクタム代謝物 M1									
		タゾバクタム250 mg (n=6)	0.376 (36.0)	3.00 (3.00, 4.01)	2.48 (44.7)	3.16 (34.7)§§	3.27 (13.7)§§	NA	NA	NA	NA
		タゾバクタム500 mg (n=6)	1.13 (28.2)	4.00 (3.00, 4.06)	9.22 (32.8)	9.62 (31.2)	3.39 (25.0)	NA	NA	NA	NA
		タゾバクタム1000 mg (n=6)	1.65 (19.2)	3.50 (3.00, 6.00)	13.7 (36.3)	14.5 (35.6)	3.39 (13.9)	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 250/500 mg (n=6)	0.414 (42.1)	3.00 (2.00, 4.00)	2.63 (44.0)	3.01 (36.0)	3.08 (29.2)	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 500/1000 mg (n=6)	1.30 (27.8)	4.01 (2.02, 4.08)	9.79 (23.3)	10.2 (24.0)	2.95 (28.8)	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 1000/2000 mg (n=6)	1.78 (38.4)	3.50 (3.00, 4.00)	14.6 (41.6)	15.2 (41.3)	3.65 (28.0)	NA	NA	NA	NA
		パート2 反復投与：タゾバクタム代謝物 M1（投与1日目）									
		タゾバクタム500 mg q8h (n=5)	0.756 (28.5)	4.03 (3.01, 4.11)	5.74 (25.5)	6.13 (23.6)	3.41 (14.2)	NA	NA	NA	NA
		タゾバクタム750 mg q12h (n=5)	1.35 (14.6)	4.02 (3.01, 4.03)	9.85 (26.3)	10.4 (25.6)	3.34 (20.4)	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 500/1000 mg q8h (n=9)	0.675 (27.9)	4.03 (3.01, 4.09)	5.52 (22.0)	6.04 (18.4)	3.49 (32.4)	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 750/1500 mg q12h (n=10)	1.41 (26.9)	3.00 (3.00, 4.01)	11.2 (27.9)	11.7 (26.7)	3.61 (11.9)	NA	NA	NA	NA
		パート2 反復投与：タゾバクタム代謝物 M1（投与10日目）¶¶									
		タゾバクタム500 mg q8h (n=5)	1.30 (21.3)	3.00 (2.00, 4.01)	8.02 (25.7)	NA	3.56 (19.6)	NA	NA	NA	NA
		タゾバクタム750 mg q12h (n=4)	1.71 (10.7)	3.02 (3.00, 4.00)	12.0 (16.9)	NA	4.39 (19.9)	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 500/1000 mg q8h (n=10)	1.08 (17.1)	2.51 (1.25, 4.00)	6.80 (19.3)	NA	4.39 (23.5)	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 750/1500 mg q12h (n=10)	1.57 (26.1)	3.03 (3.00, 4.00)	11.4 (28.3)	NA	4.01 (22.1)	NA	NA	NA	NA

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-201-02	MK-7625A の腎機能障害者での薬物動態、安全性及び忍容性／非日本人健康男女及び腎機能障害者男女	MK-7625A 1.5 g 単回投与：セフトロザン									
		軽度腎機能障害者とマッチングした健康被験者 (n=5)	76.0 (13.3)	1.08 (1.08, 1.08)	242 (20.9)	244 (20.5)	3.21 (4.5)	4.10 (20.5)	3.73 (16.1)	13.6 (17.1)	91.1 (8.3)
		軽度腎機能障害者 (n=6)	98.7 (24.7)	1.00 (1.00, 1.08)	306 (10.7)	307 (10.9)	3.24 (10.5)	3.26 (10.9)	3.16 (27.0)	11.8 (12.7)	97.1 (17.5)
		中等度腎機能障害者とマッチングした健康被験者 (n=6)	76.1 (51.5)	1.00 (0.52, 1.08)	223 (26.1)	224 (25.7)	2.92 (16.7)	4.46 (25.7)	3.41 (23.3)	14.6 (41.4)	76.4 (38.6)
		中等度腎機能障害者 (n=7)	85.0 (25.2)	1.00 (1.00, 1.25)	541 (35.8)	556 (37.8)	5.85 (44.8)	1.80 (37.8)	1.54 (30.0)‖	13.9 (21.5)	74.4 (40.5)‖
		MK-7625A 1.5 g 単回投与：タゾバクタム									
		軽度腎機能障害者とマッチングした健康被験者 (n=5)	16.4 (9.3)	1.00 (1.00, 1.08)	26.8 (17.3)	27.0 (17.3)	1.04 (24.7)	18.5 (17.3)	12.9 (14.6)	21.4 (10.6)	69.6 (4.7)
		軽度腎機能障害者 (n=6)	22.1 (15.9)	1.00 (0.50, 1.00)	34.5 (13.5)	34.8 (13.5)	1.16 (21.5)	14.4 (13.5)	11.2 (21.4)	16.3 (22.4)	77.8 (17.8)
		中等度腎機能障害者とマッチングした健康被験者 (n=6)	20.0 (27.9)	1.00 (1.00, 1.08)	32.4 (15.7)	32.8 (15.8)	1.12 (24.4)	15.3 (15.8)	11.5 (18.9)	18.8 (25.1)	75.1 (10.7)
		中等度腎機能障害者 (n=7)	26.4 (6.9)	1.00 (1.00, 1.08)	64.7 (20.8)	65.1 (20.9)	1.78 (20.2)	7.69 (20.9)	5.11 (38.4)‖	16.6 (13.0)	63.5 (12.6)‖
		MK-7625A 1.5 g 単回投与：タゾバクタム代謝物 M1									
		軽度腎機能障害とマッチングした健康被験者 (n=5)	0.795 (14.9)	4.00 (3.00, 4.07)	7.89 (24.0)	8.57 (22.7)	4.12 (13.6)	NA	NA	NA	NA
		軽度腎機能障害者 (n=6)	1.20 (15.3)	4.00 (4.00, 6.00)	10.9 (10.8)	11.6 (8.2)	4.00 (8.1)	NA	NA	NA	NA
		中等度腎機能障害とマッチングした健康被験者 (n=6)	1.06 (44.0)	4.00 (3.00, 6.00)	9.19 (43.3)	9.70 (41.2)	3.43 (21.9)	NA	NA	NA	NA
		中等度腎機能障害者 (n=7)	3.01 (90.5)	6.48 (3.00, 12.0)	42.8 (98.4)	45.2 (100.9)	6.67 (26.9)	NA	NA	NA	NA

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}[†] (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e[‡] (%)
CXA-REN-11-01	MK-7625A の腎機能障害者での薬物動態、安全性及び忍容性の評価／非日本人腎機能障害者男女	MK-7625A 0.75 g 単回投与：セフトロザン									
		重度腎機能障害者 (n=6)	48.6 (27.8)	1.0 (1.0, 3.0)	501 (21.9)	526 (23.1)	10.9 (24.4)	1.0 (19.8)	0.76 ± 0.21[§§§]	13.5 (25.1)	79.3 ± 23.1[§§§]
		末期腎不全被験者（透析終了直後投与）(n=6)[###]	43.4 (24.8)	1.0 (0.5, 1.0)	849 (35.1)	1490 (44)	37.8 (32.8)	0.3 (81.6)	ND	18.3 (36.1)	ND
		末期腎不全被験者（透析開始2時間前投与）(n=6)[‡‡, ###]	38.3 (35.2)	1.0 (1.0, 1.0)	288 (34.9)	535 (46.4)	42.9 (19.3)	0.9 (46.6)	ND	53.2 (30.4)	ND
		末期腎不全被験者（透析開始2時間前投与、透析終了時まで）(n=6)[‡‡, ###]	38.3 (35.2)	1 (1, 1)	83.0 (30.4)	88.9 (27.8)	1.21 (29.5)	5.63 (40.4)	ND	8.61 (58.0)	ND
		MK-7625A 0.75 g 単回投与：タゾバクタム									
		重度腎機能障害者 (n=6)	14.9 (22.2)	1.0 (1.0, 1.0)	48.7 (26.4)	50.8 (26.5)	2.5 (21.6)	4.9 (29.2)	1.93 ± 0.72[§§§]	16.0 (27.3)	37.6 ±5.0[§§§]
		末期腎不全被験者（透析終了直後投与）(n=6)[###]	20.6 (26.1)	1.0 (0.5, 1.0)	91.8 (48.4)	94.1 (47.4)	4.90 (42.2)	2.7 (54.5)	ND	16.2 (35.2)	ND
		末期腎不全被験者（透析開始2時間前投与）(n=6)[‡‡, ###]	14.6 (37.0)	1.0 (1.0, 1.0)	36.0 (37.0)	38.3 (33.6)	4.7 (43.6)	6.5 (36.4)	ND	27.6 (54.7)	ND
		末期腎不全被験者（透析開始2時間前投与、透析終了時まで）(n=6)[‡‡, ###]	14.6 (37.0)	1.00 (1.00, 1.00)	27.3 (34.1)	28.3 (32.7)	0.94 (31.5)	8.83 (38.0)	ND	11.2 (53.4)	ND
		MK-7625A 0.75 g 単回投与：タゾバクタム代謝物 M1									
		重度腎機能障害者 (n=6)	2.1 (20.0)	12.0 (9.0, 12.0)	52.3 (24.8)	57.9 (29.9)	11.6 (29.2)	NA	NA	NA	NA
		末期腎不全被験者（透析終了直後投与）(n=6)[###]	9.0 (40.2)	30.0 (12.0, 48.0)	326 (41.7)	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		末期腎不全被験者（透析開始2時間前投与）(n=6)[###]	9.7 (45.5)	1.5 (0.5, 24.0)	209 (39.9)	2910[¶¶¶]	368[¶¶¶]	NA	NA	NA	NA
		末期腎不全被験者（透析開始2時間前投与、透析終了時まで）(n=6)[###, ¶¶¶¶]	10.6 (49.2)	1.50 (0.50, 1.50)	23.8 (44.3)	29.0 (17.0)[§§]	1.54 (48.3)[§§]	NA	NA	NA	NA

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡,§§§ (%)
CXA-MD-11-07	MK-7625A の薬物動態、安全性及び忍容性／非日本人健康男性	MK-7625A 反復投与：セフトロザン¶,‡‡,¶¶¶¶									
		MK-7625A 1.5 g 投与1日目 (n=4)	46.5 (19.1)	1.0 (0.5, 1.0)	129 (16.3)	137 (16.8)	1.95 (6.5)	7.9 (14.6)	ND	19.7 (14.5)	66.8 ± 6.5
		MK-7625A 1.5 g 投与5日目 (n=4)	61.3 (15.3)	1.0 (1.0, 1.0)	113 (12.6)	116 (12.3)	1.97 (12.1)	8.7 (11.1)	ND	18.2 (19.5)	59.3 ± 18.1
		MK-7625A 1.5 g 投与10日目 (n=4)	59.0 (7.6)	1.0 (1.0, 1.0)	145 (8.9)	ND	2.27 (13.1)	6.9 (8.8)	ND	17.1 (9.3)	82.2 ±11.3
		MK-7625A 3 g 投与1日目 (n=8)	104 (11.9)	1.0 (1.0, 1.0)	272 (8.6)	293 (10.1)	2.0 (7.3)	7.4 (8.7)	ND	19.8 (6.2)	60.1 ± 15.4
		MK-7625A 3 g 投与5日目 (n=7)	127 (12.3)	1.0 (1.0, 1.0)	314 (10.0)	ND	2.1 (7.7)	6.4 (10.0)	ND	16.0 (7.1)	66.4 ± 15.7
		MK-7625A 3 g 投与10日目 (n=7)	112 (13.0)	1.0 (1.0, 1.0)	300 (9.8)	ND	2.8 (14.2)	6.7 (10.6)	ND	17.9 (11.0)	58.6 ± 14.1
		MK-7625A 反復投与：タゾバクタム¶,‡‡,¶¶¶¶									
		MK-7625A 1.5 g 投与1日目 (n=4)	12.3 (11.7)	0.8 (0.5, 1.0)	20.3 (10.9)‡‡‡	20.4 (10.8)‡‡‡	0.93 (7.8)‡‡‡	24.8 (10.4)‡‡‡	ND	25.2 (12.5)‡‡‡	72.9 ± 10.5
		MK-7625A 1.5 g 投与5日目 (n=4)	15.0 (21.0)	1.0 (1.0, 1.0)	19.3 (1.8)‡‡‡	ND	0.8 (2.6)‡‡‡	25.9 (1.8)‡‡‡	ND	22.5 (2.7)‡‡‡	62.9 ± 13.4
		MK-7625A 1.5 g 投与10日目 (n=4)	14.2 (18.4)	1.0 (1.0, 1.0)	23.2¶¶¶	ND	0.9¶¶¶	21.6¶¶¶	ND	18.4¶¶¶	68.7 ± 1.4
		MK-7625A 3 g 投与1日目 (n=8)	28.1 (10.6)	1.0 (0.5, 1.0)	47.2 (10.0)	47.4 (10.1)	1.00 (14.4)	21.4 (10.2)	ND	23.9 (9.7)	70.5 ± 15.6
		MK-7625A 3 g 投与5日目 (n=7)	30.3 (14.6)	1.00 (1.00, 1.00)	45.0 (16.1)	ND	1.0 (20.1)	22.7 (15.1)	ND	22.8 (15.4)	76.1 ± 11.7
		MK-7625A 3 g 投与10日目 (n=7)	25.8 (14.5)	1.0 (0.5, 1.0)	40.5 (13.0)	ND	1.0 (18.0)	25.0 (11.7)	ND	24.6 (13.3)	48.3 ± 26.9

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-MD-11-07（続き）		MK-7625A 反復投与：タゾバクタム代謝物 M1§§§									
		MK-7625A 1.5 g 投与1日目 (n=4)	0.6 ± 0.1	4.0 (4.0, 4.0)	3.8 ± 0.5¶¶	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 1.5 g 投与5日目 (n=4)	1.0 ± 0.1	4.0 (1.0, 4.0)	6.3 ± 1.2¶¶	ND	7.7¶¶¶	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 1.5 g 投与10日目 (n=4)	0.9 ± 0.1	4.0 (2.0, 4.0)	5.9 ± 0.9¶¶	8.2 ± 1.3	3.4 ± 0.7	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 3 g 投与1日目 (n=8)	1.5 ± 0.3	4.0 (4.0, 6.0)	8.4 ± 1.7¶¶	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 3 g 投与5日目 (n=7)	1.9 ± 0.5	4 (4, 4)	12.5 ± 2.9¶¶	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 3 g 投与10日目 (n=7)	1.8 ± 0.4	4.0 (2.0, 4.0)	11.9 ± 2.2	16.5 ± 3.1	4.0 ± 0.3	NA	NA	NA	NA
CXA-DDI-12-10	MK-7625A の薬物動態（薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価／非日本人健康男女	セフトロザン									
		MK-7625A 1.5 g 単回 (n=16)	66.8 (13.7)	1.00 (1.00, 1.02)	179 (15.9)	181 (16.4)	2.00 (10.0)	5.52 (13.4)	5.42 (20.1)¶¶¶	15.9 (9.8)‖‖‖	97.6 (16.5)¶¶¶
		MK-7625A 1.5 g 反復 (n=16)	68.2 (12.2)	1.00 (1.00, 1.05)	168 (14.7)¶¶	NA	1.79 (11.8)	5.95 (13.9)‡‡	ND	12.0 (11.4)#	ND
		タゾバクタム									
		MK-7625A 1.5 g 単回 (n=16)	18.7 (13.1)	1.00 (0.50, 1.02)	28.1 (12.9)	31.9¶¶¶	1.18¶¶¶	15.7¶¶¶	12.8¶¶¶	26.8‖‖‖, ¶¶¶	87.1 (21.5)¶¶¶
		MK-7625A 1.5 g 反復 (n=16)	17.5 (12.4)	1.00 (1.00, 1.05)	31.9 (12.3)‖,¶¶	NA	1.21 (8.8)‖	15.7 (12.6)‖,‡‡	ND	14.3 (21.0)‖#	ND
		タゾバクタム代謝物 M1									
		MK-7625A 1.5 g 単回 (n=16)	0.74 (21.7)	4.00 (4.00, 4.03)	5.71 (34.4)	13.3¶¶¶	4.81¶¶¶	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 1.5 g 反復 (n=16)	0.98 (22.0)	2.00 (1.00, 4.00)	6.19 (25.2)¶¶	NA	4.30¶¶¶	NA	NA	NA	NA

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-QT-10-02	MK-7625A の薬力学（QTc 間隔）、薬物動態、安全性及び忍容性の評価／非日本人健康男女	MK-7625A 単回投与＋プラセボ単回投与：セフトロザン									
		MK-7625A 1.5 g (n=51)	65.4 (18.9)	0.67 (0.67, 1.17)	181 (18.2)	183 (18.2)	2.27 (15.3)	5.48 (18.2)	ND	13.2 (20.6)	ND
		MK-7625A 4.5 g (n=51)	195 (19.7)	0.67 (0.67, 1.18)	551 (17.4)	553 (17.4)	2.67 (20.2)	5.42 (17.4)	ND	13.4 (19.6)	ND
		MK-7625A 単回投与＋プラセボ単回投与：タゾバクタム									
		MK-7625A 1.5 g (n=51)	18.1 (23.0)	0.67 (0.67, 1.17)	22.9 (22.4)	23.2 (22.3)	0.856 (17.8)	21.6 (22.3)	ND	17.7 (24.2)	ND
		MK-7625A 4.5 g (n=51)	50.1 (20.7)	0.67 (0.67, 1.17)	71.9 (19.0)	72.2 (19.0)	1.03 (15.9)	20.8 (19.0)	ND	18.8 (22.2)	ND
		MK-7625A 単回投与＋プラセボ単回投与：代謝物 M1									
		MK-7625A 1.5 g (n=51)	0.934 (41.2)	3.67 (2.67, 4.67)	7.02 (35.9)	7.42 (34.5)	3.13 (27.6)	NA	NA	NA	NA
		MK-7625A 4.5 g (n=51)	2.80 (33.9)	3.67 (1.17, 6.67)	22.0 (28.6)	22.6 (28.0)	3.53 (22.3)	NA	NA	NA	NA
CXA-101-03	セフトロザンの安全性、有効性及び薬物動態の評価／cUTI の非日本人患者	セフトロザン1 g 反復投与：セフトロザン¶									
		腎機能正常患者 (n=22)	56.8 (18.7)	1.00 (0.58, 1.25)	154 (23.3)	ND	3.28 (20.4)	6.38 (23.8)	ND	19.3 (26.6)	ND
		軽度腎機能障害患者 (n=38)	64.8 (25.9)	1.00 (0.58, 1.50)	196 (28.1)	ND	3.67 (18.4)	4.97 (23.9)	ND	18.5 (24.8)	ND
		中等度腎機能障害患者 (n=14)	84.3 (29.5)	1.00 (0.92, 1.15)	277 (32.2)	ND	4.32 (19.5)	3.49 (28.5)	ND	16.4 (24.1)	ND

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
CXA-IAI-10-01	メトロニダゾール併用時のMK-7625Aの安全性、有効性及び薬物動態の評価／cIAIの非日本人患者	MK-7625A 1.5 g 反復投与：セフトロザン‡‡,¶									
		腎機能正常患者 (n=48)	44.3 (61.7)	1.04 (0.00, 2.00)	106 (37.8)‡‡‡‡	ND	1.87 (24.7)§§§§	9.40 (37.8)‡‡‡‡	ND	21.5 (61.6)§§§§	ND
		軽度腎機能障害患者 (n=16)	55.6 (48.2)	1.00 (0.00, 2.02)	156 (41.1)¶¶¶¶	ND	2.46 (45.6)¶¶¶¶	6.41 (41.1)¶¶¶¶	ND	19.5 (56.4)¶¶¶¶	ND
		中等度腎機能障害患者 (n=13)	67.5 (78.5)	1.00 (0.50, 2.05)	209 (50.1)####	ND	2.93 (45.1)####	4.78 (50.1)####	ND	16.8 (125)####	ND
		MK-7625A 1.5 g 反復投与：タゾバクタム‡‡,¶									
		腎機能正常患者 (n=48)	13.7 (92.9)	1.05 (0.00, 2.00)	23.5 (53.0)††††	ND	1.16 (31.3)‡‡‡‡‡	21.3 (53.0)††††	ND	25.6 (116.2)‡‡‡‡‡	ND
		軽度腎機能障害患者 (n=16)	18.7 (57.2)	1.00 (0.00, 2.02)	37.7 (50.8)§§§§§	ND	1.43 (29.4)§§§§§	13.3 (50.8)§§§§§	ND	20.8 (81.7)§§§§§	ND
		中等度腎機能障害患者 (n=13)	20.7 (91.6)	1.00 (0.50, 2.05)	47.3 (72.5)####	ND	1.63 (33.1)####	10.6 (72.5)####	ND	18.5 (130.0)####	ND
		MK-7625A 1.5 g 反復投与：タゾバクタム代謝物 M1									
		腎機能正常患者 (n=48)	1.07 (78.8)	1.08 (0.00, 3.83)	3.85 (63.4)	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		軽度腎機能障害患者 (n=16)	1.36 (71.7)	1.00 (0.00, 4.13)	5.56 (68.5)	ND	ND	NA	NA	NA	NA
		中等度腎機能障害患者 (n=13)	2.03 (66.8)	1.03 (0.00, 4.17)	9.44 (61.1)	ND	ND	NA	NA	NA	NA

C Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	投与群／時期（例数）	幾何平均（変動係数%）								
			C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	CL_r (L/hr)	V_{SS} (L)	f_e‡ (%)
P014	MK-7625A の安全性及び有効性の評価／cUTI の日本人患者	MK-7625A 1.5 g 又は 750 mg 反復投与：セフトロザン(n=103)††	72.7 (32.8)	ND	215 (33.0)	ND	2.68 (28.3)	4.25 (39.0)	ND	14.1 (31.4)	ND
		MK-7625A 1.5 g 又は 750 mg 反復投与：タゾバクタム(n=103)††	18.7 (36.5)	ND	32.7 (42.1)	ND	1.34 (22.3)	14.0 (47.2)	ND	18.4 (36.1)	ND
P013	メトロニダゾール併用時の MK-7625A の安全性及び有効性の評価／cIAI の日本人患者	MK-7625A 1.5 g 又は 750 mg 反復投与：セフトロザン(n=97)††	63.0 (47.0)	ND	179 (49.2)	ND	2.40 (28.1)	5.45 (49.4)	ND	16.3 (40.9)	ND
		MK-7625A 1.5 g 又は 750 mg 反復投与：タゾバクタム(n=97)††	17.8 (53.6)	ND	31.1 (68.8)	ND	1.35 (31.4)	15.7 (69.3)	ND	20.8 (41.7)	ND

NA：該当せず、ND：算出せず、q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと、cUTI：複雑性尿路感染症、cIAI：複雑性腹腔内感染症
MK-7625A の用量は、タゾバクタム／セフトロザンの用量を示す。

† 中央値（最小値, 最大値）
‡ CXA-101-01及び CXA-201-01並びに CXA-MD-11-07試験の10日目の f_e は0～24時間、CXA-MD-11-07試験の1日目及び5日目の f_e は0～8時間、CXA-EB-13-05、CXA-101-02、CXA-201-02、CXA-DDI-12-10試験の f_e は0～36時間、CXA-REN-11-01試験の f_e は0～44時間又は0～48時間
§ 単位は mL/min
‖ n=4
¶ 投与1日目に単回投与、2～9日目に反復投与及び10日目に単回投与
# V_{dSS}
†† $AUC_{0\text{-}last}$ は $AUC_{\tau,SS}$
‡‡ CLss
§§ n=5
‖‖ n=8
¶¶ $AUC_{0\text{-}last}$ は AUC_{τ}
n=9
††† n=6
‡‡‡ n=3
§§§ 算術平均±標準偏差
‖‖‖ V_d
¶¶¶ n=1
透析終了直後投与：1回目の MK-7625A 投与開始から48時間まで、透析開始2時間前投与：2回目の MK-7625A の投与開始から44時間まで（投与後の透析中を含む）、透析開始2時間前投与、透析終了時まで：2回目の MK-7625A の投与開始から6時間（投与後の透析終了）まで

Confidential

††††	n=2
‡‡‡‡	n=42
§§§§	n=41
¶¶¶¶	n=15
####	n=10
†††††	n=28
‡‡‡‡‡	n=27
§§§§§	n=14
¶¶¶¶¶	算術平均（変動係数%）

Confidential

付録 2.7.2-3　薬物相互作用試験の薬物動態パラメータ

試験番号	試験の目的／対象被験者	処置		幾何平均（変動係数%）							幾何平均比（90%信頼区間）		
		基質	併用薬	C_{max} (μg/ mL)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_d/F (L)	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
CXA-DDI-12-10	MK-7625A の薬物動態（薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価／非日本人健康男女	フロセミド‡	単独 (n=16)	455 (49.5)	2.00 (1.00, 4.00)	1510 (27.1)	1640 (24.4)§	2.28 (86.0)§	12.2 (25.2)§	40.1 (72.6)§	NA	NA	NA
			+MK-7625A (n=16)	379 (41.2)	2.00 (1.00, 4.00)	1330 (26.5)	1370 (23.3)‖	2.75 (111)‖	14.6 (25.4)‖	58.0 (99.4)‖	0.833 (0.628, 1.10)	0.877 (0.756, 1.02)	0.867 (0.725, 1.04)
		カフェイン	単独 (n=16)	5.52 (22.3)	1.00 (0.50, 4.00)	47.5 (31.7)	51.0 (43.9)	5.67 (37.2)	3.92 (28.4)	32.1 (16.9)	NA	NA	NA
			+MK-7625A 12日目 (n=16)	5.36 (19.6)	1.00 (0.50, 4.00)	54.8 (39.3)	56.2 (42.1)	6.28 (38.0)	3.56 (32.0)	32.2 (18.3)	0.970 (0.908, 1.04)	1.15 (1.09, 1.22)	1.10 (1.05, 1.16)
			+MK-7625A 15日目 (n=16)	5.49 (24.6)	1.00 (0.50, 2.05)	52.7 (45.8)	54.3 (47.7)	6.15 (36.8)	3.69 (35.6)	32.7 (19.8)	0.995 (0.931, 1.06)	1.11 (1.05, 1.17)	1.06 (1.01, 1.12)
		1,7-ジメチルキサンチン	カフェイン (n=16)	1.44 (18.1)	8.00 (4.00, 12.0)	23.9 (13.9)	28.1¶	7.75¶	NA	NA	NA	NA	NA
			カフェイン + MK-7625A 12日目 (n=16)	1.29 (16.5)	7.92 (4.00, 12.1)	28.8 (16.6)	29.0 (14.0)#	7.24 (17.1)#	NA	NA	0.900 (0.863, 0.939)	1.20 (1.12, 1.29)	NA
			カフェイン + MK-7625A 15日目 (n=16)	1.39 (13.6)	8.00 (4.00, 12.0)	30.9 (16.0)	32.3 (13.5)††	7.65 (17.8)††	NA	NA	0.968 (0.928, 1.01)	1.29 (1.20, 1.39)	NA
		ミダゾラム‡	単独 (n=16)	10.9 (28.3)	0.50 (0.50, 1.00)	25.8 (34.3)	26.8 (33.8)	3.21 (37.1)	74.5 (31.5)	345 (39.9)	NA	NA	NA
			+MK-7625A 12日目 (n=16)	10.8 (27.9)	0.50 (0.50, 1.00)	27.7 (33.3)	28.7 (32.2)	3.42 (42.0)	69.7 (30.1)	344 (38.3)	0.991 (0.920, 1.07)	1.08 (1.02, 1.13)	1.07 (1.02, 1.12)
			+MK-7625A 15日目 (n=16)	12.4 (22.9)	0.50 (0.50, 1.00)	31.6 (30.7)	32.9 (29.3)	3.62 (40.0)	60.7 (28.5)	317 (41.6)	1.15 (1.06, 1.23)	1.23 (1.17, 1.29)	1.23 (1.17, 1.29)

C Confidential

付録 2.7.2-3　薬物相互作用試験の薬物動態パラメータ（続き）

試験番号	試験の目的／対象被験者	処置		幾何平均（変動係数%）							幾何平均比（90%信頼区間）		
		基質	併用薬	C_{max} (μg/ mL)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_d/F (L)	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
CXA-DDI-12-10（続き）		1-ヒドロキシミダゾラム‡	ミダゾラム (n=16)	5.78 (39.1)	1.00 (0.50, 1.00)	12.5 (55.5)	14.1 (53.8)‖	2.46 (75.0)‖	NA	NA	NA	NA	NA
			ミダゾラム＋MK-7625A 12日目 (n=16)	5.51 (41.1)	1.00 (0.50, 2.03)	12.8 (50.5)	13.3 (47.4)‡‡	3.50 (54.8)‡‡	NA	NA	0.953 (0.858, 1.06)	1.03 (0.929, 1.13)	1.00 (0.900, 1.11)§
			ミダゾラム＋MK-7625A 15日目 (n=16)	6.75 (49.0)	0.77 (0.50, 1.00)	15.3 (56.8)	15.0 (40.9)§§	3.08 (43)§§	NA	NA	1.17 (1.05, 1.30)	1.23 (1.11, 1.36)	1.13 (1.01, 1.26)§

NA：該当なし
† 中央値（最小値, 最大値）
‡ C_{max} の単位：ng/mL、AUC の単位：ng·hr/mL
§ n=12
‖ n=14
¶ n=1
# n=9
†† n=10
‡‡ n=13
§§ n=15

Confidential

付録 2.7.2-4　海外第Ⅱ相試験の非日本人 cUTI 患者（セフトロザン 1 g を 8 時間ごとに反復投与）及び cIAI 患者（MK-7625A 1.5 g を 8 時間ごとに反復投与）でセフトロザンの曝露量（AUC 及び C_{max}）の四分位を基に 4 群に分類した際の各群の臨床効果

（CXA-IAI-10-01 及び CXA-101-03 試験）

Study	PK Parm	Statistic/ Outcome	First Quartile Q1(0-25%)	Second Quartile Q2(26-50%)	Third Quartile Q3(51-75%)	Fourth Quartile Q4(76-100%)	Missing PK
CXA-IAI-10-01	AUC (0-tau)	n	13	13	13	12	
		Mean (CV %)	76.2 (18.9)	103.8 (7.6)	138.3 (12.5)	253.3 (47.8)	
		Median (min-max)	76.7 (48.0-94.79)	102.4 (95.8-116.8)	135.2 (118.4-164.4)	214.0 (165.2-612.2)	
		Clinical Outcome					
		Clinical Cure	11 (84.6)	11 (84.6)	11 (84.6)	11 (91.7)	7 (100.0)
		Clinical Fail	1 (7.7)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Indeterminate	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	Cmax	n	16	13	15	14	
		Mean (CV %)	31.0 (19.5)	39.6 (3.5)	48.6 (8.3)	118.1 (119.2)	
		Median (min-max)	32.3 (13.9-36.50)	39.6 (37.3-41.70)	48.3 (42.8-55.20)	70.5 (57.0-583.0)	
		Clinical Outcome					
		Clinical Cure	14 (87.5)	11 (84.6)	13 (86.7)	13 (92.9)	
		Clinical Fail	2 (12.5)	1 (7.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	
		Indeterminate	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	
CXA-101-03	AUC (0-tau)	n	16	16	16	15	
		Mean (CV %)	136.1 (10.7)	172.2 (7.4)	220.4 (7.1)	315.8 (14.4)	
		Median (min-max)	140.1 (102.2-152.1)	168.9 (153.4-195.3)	217.8 (196.1-245.1)	294.9 (264.0-421.1)	
		Clinical Outcome					
		Clinical Cure	15 (93.8)	14 (87.5)	16 (100.0)	12 (80.0)	
		Clinical Fail	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (20.0)	
		Indeterminate	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Cmax	n	16	16	16	15	
		Mean (CV %)	47.0 (11.1)	60.7 (4.6)	72.5 (5.6)	93.3 (16.7)	
		Median (min-max)	45.7 (36.3-55.21)	61.1 (56.0-64.91)	73.5 (65.9-78.09)	88.3 (78.2-130.8)	
		Clinical Outcome					
		Clinical Cure	15 (93.8)	15 (93.8)	14 (87.5)	13 (86.7)	
		Clinical Fail	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (13.3)	
		Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	

Program: V:¥_CXA¥CXA_NDA¥PK_Analyses¥02_SAS_Programs¥Tables¥PKquartiledescstats_and_clinoutcome.sas
Rundate: 09MAY2013:17:43:40

C Confidential

付録 2.7.2-5　海外第Ⅱ相試験の非日本人 cUTI 患者（セフトロザン 1 g を 8 時間ごとに反復投与）及び cIAI 患者（MK-7625A 1.5 g を 8 時間ごとに反復投与）でセフトロザンの曝露量（AUC 及び C_{max}）の四分位を基に 4 群に分類した際の各群の細菌学的効果（CXA-IAI-10-01 及び CXA-101-03 試験）

Study	PK Parm	Statistic/ Outcome	First Quartile Q1(0-25%)	Second Quartile Q2(26-50%)	Third Quartile Q3(51-75%)	Fourth Quartile Q4(76-100%)	Missing PK
CXA-IAI-10-01	AUC (0-tau)	n	12	11	11	11	
		Mean (CV %)	79.0 (19.7)	105.2 (7.4)	137.0 (12.1)	243.3 (52.3)	
		Median (min-max)	78.5 (48.0-95.78)	104.3 (95.9-116.8)	135.2 (118.4-163.6)	196.1 (164.4-612.2)	
		Microbiological Outcome					
		Micro Success	11 (91.7)	9 (81.8)	9 (81.8)	11 (100.0)	7 (100.0)
		Micro Failure	1 (8.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cmax	n	14	12	13	13	
		Mean (CV %)	31.4 (18.5)	39.7 (3.7)	47.5 (6.8)	119.1 (123.3)	
		Median (min-max)	32.3 (13.9-36.50)	39.8 (37.3-41.70)	47.5 (42.8-52.70)	66.5 (55.1-583.0)	
		Microbiological Outcome					
		Micro Success	12 (85.7)	11 (91.7)	11 (84.6)	13 (100.0)	
		Micro Failure	2 (14.3)	1 (8.3)	2 (15.4)	0 (0.0)	
CXA-101-03	AUC (0-tau)	n	14	13	14	13	
		Mean (CV %)	137.5 (11.8)	175.9 (7.6)	222.2 (6.9)	305.5 (11.8)	
		Median (min-max)	141.1 (102.2-157.1)	171.3 (160.4-196.1)	221.4 (201.9-245.1)	292.0 (264.0-385.1)	
		Microbiological Outcome					
		Micro Success	13 (92.9)	11 (84.6)	13 (92.9)	9 (69.2)	
		Micro Failure	1 (7.1)	2 (15.4)	1 (7.1)	4 (30.8)	
	Cmax	n	14	13	14	13	
		Mean (CV %)	48.2 (9.9)	60.8 (4.2)	71.6 (5.5)	89.6 (14.9)	
		Median (min-max)	46.6 (40.5-55.97)	61.1 (56.2-64.64)	73.3 (64.9-76.92)	84.8 (77.7-126.3)	
		Microbiological Outcome					
		Micro Success	13 (92.9)	12 (92.3)	12 (85.7)	9 (69.2)	
		Micro Failure	1 (7.1)	1 (7.7)	2 (14.3)	4 (30.8)	

Program: V:¥_CXA¥CXA_NDA¥PK_Analyses¥02_SAS_Programs¥Tables¥PKquartiledescstats_and_microoutcome.sas
Rundate: 09MAY2013:17:45:27

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
付録一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　疾患の背景及び MK-7625A の特性 7
2.7.3.1.2　MK-7625A の臨床開発プログラムにおける試験の概要 8
2.7.3.1.3　複雑性尿路感染症（cUTI）の試験デザイン 10
2.7.3.1.3.1　第Ⅲ相試験のデザインの要約（cUTI） 11
2.7.3.1.3.2　第Ⅲ相試験のデザインの比較（cUTI） 11
2.7.3.1.3.3　第Ⅱ相試験（101-03試験：参考資料）のデザインの要約（cUTI） 16
2.7.3.1.4　複雑性腹腔内感染症（cIAI）の試験デザイン 16
2.7.3.1.4.1　第Ⅲ相試験のデザインの要約（cIAI） 17
2.7.3.1.4.2　第Ⅲ相試験デザインの比較（cIAI） 17
2.7.3.1.4.3　第Ⅱ相試験（10-01試験：参考資料）のデザインの要約（cIAI） 23
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1　cUTI 24
2.7.3.2.1.1　国内第Ⅲ相試験（014試験：評価資料） 24
2.7.3.2.1.2　海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験：評価資料） 27
2.7.3.2.1.3　海外第Ⅱ相試験（101-03試験：参考資料） 31
2.7.3.2.2　cIAI 32
2.7.3.2.2.1　国内第Ⅲ相試験（013試験：評価資料） 32
2.7.3.2.2.2　海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験：評価資料） 38
2.7.3.2.2.3　海外第Ⅱ相試験（10-01試験：参考資料） 41
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 44
2.7.3.3.1　試験対象集団 45
2.7.3.3.1.1　cUTI 45
2.7.3.3.1.2　cIAI 45
2.7.3.3.2　全有効性試験結果の比較検討 47
2.7.3.3.2.1　国内外の試験結果の比較 47
2.7.3.3.2.2　疾患別の有効性 50
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 56
2.7.3.3.3.1　cUTI 56
2.7.3.3.3.2　cIAI 57

Confidential

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
2.7.3.4.1　非臨床試験 59
2.7.3.4.2　非日本人健康被験者の薬物動態 59
2.7.3.4.3　海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での有効性及び安全性 60
2.7.3.4.4　腎機能障害者での用量調整 61
2.7.3.4.5　人種間プロファイル（13-05試験） 61
2.7.3.4.6　国内第Ⅲ相試験の有効性、安全性及び薬物動態 62
2.7.3.4.7　本剤の用法及び用量の設定根拠のまとめ 62
2.7.3.4.7.1　用法 62
2.7.3.4.7.2　用量 63
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 63
2.7.3.6　臨床的有効性のまとめ 64
2.7.3.7　付録 67

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1　有効性評価対象試験一覧（国内外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験）.....9
表 2.7.3-2　有効性解析対象集団：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014試験）.....13
表 2.7.3-3　有効性解析対象集団：cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）.....13
表 2.7.3-4　細菌学的効果判定の定義：cUTI（EOT、TOC 及び LFU 時点）.....14
表 2.7.3-5　臨床効果判定の定義：cUTI（EOT、TOC 及び LFU 時点）.....15
表 2.7.3-6　治験薬の用法・用量（cUTI）.....16
表 2.7.3-7　有効性解析対象集団：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）.....19
表 2.7.3-8　有効性解析対象集団：cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）.....20
表 2.7.3-9　臨床効果判定の定義：cIAI（EOT、TOC 及び LFU 時点）.....21
表 2.7.3-10　細菌学的効果判定の定義：cIAI（EOT 及び TOC 時点）.....22
表 2.7.3-11　治験薬の用法・用量（cIAI）.....23
表 2.7.3-12　EOT、TOC 及び LFU 時点の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）： cUTI、国内第Ⅲ相試験（014試験）.....25
表 2.7.3-13　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）： cUTI、国内第Ⅲ相試験（014試験）.....26
表 2.7.3-14　EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014試験）.....27
表 2.7.3-15　TOC 時点の複合効果（ME 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014試験）.....27
表 2.7.3-16　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（ME 及び mMITT 集団）： cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）.....29
表 2.7.3-17　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）： cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）.....30
表 2.7.3-18　TOC 時点の臨床効果（ME 集団）： cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）...31
表 2.7.3-19　TOC 時点の細菌学的効果（mMITT 及び ME 集団）（101-03試験）.....32
表 2.7.3-20　TOC 時点の臨床効果（mMITT 及び ME 集団）（101-03試験）.....32
表 2.7.3-21　EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団）： cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）.....33
表 2.7.3-22　EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（EME 集団）： cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）.....34
表 2.7.3-23　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（EME 集団）： cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）.....36
表 2.7.3-24　TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）： cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）.....39
表 2.7.3-25　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（MITT、ME 及び EME 集団）： cIAI、

C Confidential

海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）.....40
表 2.7.3-26　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（MK-7625A 群で10例以上検出）（ME 集団）： cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）.....41
表 2.7.3-27　TOC 時点の臨床効果（mMITT 及び ME 集団）（10-01試験）.....42
表 2.7.3-28　TOC 時点の細菌学的効果（ME 及び EME 集団）（10-01試験）.....42
表 2.7.3-29　被験者背景：cUTI/cIAI、国内外第Ⅲ相試験 （014試験、10-04/05試験、013試験及び10-08/09試験）.....46
表 2.7.3-30　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）：cUTI/cIAI、 国内外第Ⅲ相試験（014試験、10-04/05試験、013試験及び10-08/09試験）.....48
表 2.7.3-31　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別†）：cUTI/cIAI、 国内外第Ⅲ相試験（014試験、10-04/05試験、013試験及び10-08/09試験）.....49
表 2.7.3-32　TOC 時点の臨床効果：cUTI/cIAI、 国内外第Ⅲ相試験（014試験、10-04/05試験、013試験及び10-08/09試験）.....50
表 2.7.3-33　TOC 時点の診断名別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団） cUTI、国内第Ⅲ相試験（014試験）、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）.....51
表 2.7.3-34　TOC 時点の診断名別の臨床効果（CE 集団）： cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）.....51
表 2.7.3-35　原発感染部位別の TOC 時点の臨床効果（CE 集団）： cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）、海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）.....52
表 2.7.3-36　敗血症の臨床効果判定の定義†.....53
表 2.7.3-37　敗血症の細菌学的効果判定の定義.....54
表 2.7.3-38　ベースライン時の菌血症及び敗血症被験者数（014試験及び013試験）.....55
表 2.7.3-39　敗血症被験者の臨床所見に基づく臨床効果（EME/ME 集団）.....55
表 2.7.3-40　敗血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果（被験者別）（EME/ME 集団）.....56
表 2.7.3-41　TOC 時点の部分集団別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）：cUTI、 国内第Ⅲ相試験（014試験）、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）.....57
表 2.7.3-42　TOC 時点の部分集団別の臨床効果（CE 集団）：cIAI、 国内第Ⅲ相試験（013試験）、海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）.....58
表 2.7.3-43　腎機能障害者における本剤の用量.....63

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　TOC 時点の ESBL 産生有無別の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014試験）.....67
付録 2.7.3-2　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）.....68
付録 2.7.3-3　TOC 時点の ESBL 産生有無別の臨床効果（原因菌別）（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）.....71
付録 2.7.3-4　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ME 集団）：cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）.....73
付録 2.7.3-5　個々の敗血症被験者における有効性の叙述.....75
付録 2.7.3-6　被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013試験）（ME 集団／014試験）.....80
付録 2.7.3-7　敗血症被験者の臨床効果及び細菌学的効果（被験者別）の一覧　（EME 集団／013試験）（ME 集団／014試験）.....88
付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧　（EME 集団／013試験）（ME 集団／014試験）.....90
付録 2.7.3-9　敗血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果（原因菌別）の一覧（EME 集団／013試験）（ME 集団／014試験）.....118
付録 2.7.3-10　菌血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果　（EME 集団／013試験）（ME 集団／014試験）.....120
付録 2.7.3-11　TOC 時点の部分集団別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014試験）.....121
付録 2.7.3-12　TOC 時点の部分集団別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）：cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）.....123
付録 2.7.3-13　TOC 時点の部分集団別の臨床効果（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）.....124
付録 2.7.3-14　TOC 時点の部分集団別の臨床効果（CE 集団）：cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）.....126

Confidential

略号及び用語の定義

略語	英語／正式名称	日本語
AES	All enrolled subject	すべての組み入れられた被験者
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	－
AUC	Area under the curve of concentration versus time	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CE	Clinically Evaluable	－
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CI	Confidence interval	信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cUTI	Complicated urinary tract infection (which refers to complicated cystitis and pyelonephritis)	複雑性尿路感染症（複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎）
EAU	European Association of Urology	欧州泌尿器科学会
EME	Expanded Microbiologically Evaluable	－
EOT	End-of-therapy	－
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IDSA	Infectious Diseases Society of America	米国感染症学会
ITT	Intent-to-Treat	－
LFU	Late follow-up	－
ME	Microbiologically Evaluable	－
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{90}	Minimum inhibitory concentration that inhibits of 90% of microbial strains	90%最小発育阻止濃度
MITT	Modified Intent-to-Treat（cUTI 試験） Microbiological Intent-to-Treat（cIAI 試験）	－
mMITT	Microbiological Modified Intent-to-Treat	－
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SD	Standard deviation	標準偏差
TOC	Test-of-cure	－
101-03試験	CXA-101-03	CXA-101-03試験
10-04/05試験	CXA-cUTI-10-04、CXA-cUTI-10-05	CXA-cUTI-10-04、CXA-cUTI-10-05試験
10-01試験	CXA-IAI-10-01	CXA-IAI-10-01試験
10-08/09試験	CXA-cIAI-10-08、CXA-cIAI-10-09	CXA-cIAI-10-08、CXA-cIAI-10-09試験

Confidential

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　疾患の背景及び MK-7625A の特性

単純性腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI）は、尿路に異常を有する又はカテーテル留置中の患者において、発熱、悪寒、倦怠感といった全身症状や側腹部痛、背部痛及び肋骨脊柱角の疼痛又は圧痛等の局所症状を発現する症候群と定義されている[資料5.4: 22]、[資料5.4: 23]、[資料5.4: 24]、[資料5.4: 25]。cUTI の主な原因菌は、*Escherichia coli*（*E. coli*）、*Klebsiella* 属、*Pseudomonas* 属、*Proteus* 属、*Enterobacter* 属及び *Citrobacter* 属等のグラム陰性菌である[資料5.4: 26]。治療にはフルオロキノロン系及びセファロスポリン系抗菌薬が広く使用されているが、近年は基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌及びキノロン耐性菌等の増加が世界的に問題になっている[資料5.4: 27]、[資料5.4: 28]、[資料5.4: 29]。

複雑性腹腔内感染症（cIAI）は、細菌が消化管から通常無菌状態である腹腔内に移動することにより生じる広範囲の疾患である[資料5.4: 30]。cIAI の主な原因菌は、*E. coli* 等の Enterobacteriaceae、*Pseudomonas aeruginosa*（*P. aeruginosa*）及び *Bacteroides fragilis*（*B. fragilis*）である[資料5.4: 31]、[資料5.4: 32]。第2世代又は第3世代のセファロスポリン系抗菌薬とメトロニダゾールの併用、β-ラクタム系抗菌薬と β-ラクタマーゼ阻害剤の併用及びカルバペネム系抗菌薬の投与が cIAI の治療法として多く用いられているが[資料5.4: 31]、ESBL 産生 *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*（*K. pneumoniae*）及び多剤耐性 *P. aeruginosa* が増加しており[資料5.4: 16]、[資料5.4: 17]、これらの難治性の原因菌に対する新たな薬剤が求められている。

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩）は、新規のセファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンに β-ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタムを組み合わせた配合剤である。

MK-7625A は、一部のグラム陽性菌及び好気性グラム陰性菌（*E. coli* 及びその他の Enterobacteriaceae）、並びにカルバペネム系、セファロスポリン系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系抗菌薬への多剤耐性株も多い *P. aeruginosa* に対する活性を有する。MK-7625A は *B. fragilis* 以外の嫌気性菌に対する抗菌活性が不十分であるが、メトロニダゾールを併用投与することで、cIAI の原因菌となる他の嫌気性菌も適切に治療できると考えられる。

MK-7625A の臨床試験では、腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の主要有効性評価項目である細菌学的効果において、対照薬であるレボフロキサシンに対して優越性が示された[2.7.3.2.1.2.2 項]。また、cIAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の主要有効性評価項目である臨床効果において、対照薬であるメロペネムに対して本剤の非劣性が示された[2.7.3.2.2.2.2 項]。これらの試験において MK-7625A の忍容性は良好で、安全性は対照薬と同程度であった[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]。MK-7625A は FDA から優先承認審査対象医薬品に指定され、2014年12月に米国及び2015年9月に EU にて、cUTI 及び cIAI に対する治療薬として承認を取得した。今回、国内で cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした試験においても日本人患者での有効性及び安全性成績が良好であったことから、cIAI 及び cIAI について製造販売承認申請を行うこととした。さらに、国内第Ⅲ相試験において、敗血症に関する評価計画書に従い、敗血症の

C Confidential

基準に合致した被験者における MK-7625A の有効性を評価したところ、敗血症に対しても良好な改善効果が示された。また、腹腔内及び尿路は国内の重症敗血症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[資料5.4: 33]。

2.7.3.1.2　　MK-7625A の臨床開発プログラムにおける試験の概要

cUTI 又は cIAI に対する本剤の有効性を、海外第Ⅱ相試験（2試験）、海外第Ⅲ相試験（2試験）及び国内第Ⅲ相試験（2試験）の計6試験で評価した。これらの試験一覧を[表 2.7.3-1]に示す。

C Confidential

表 2.7.3-1　　有効性評価対象試験一覧（国内外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験）

試験の相（評価／参考）	試験番号（国内／外国）	対象患者	試験デザイン	用量・用法	投与期間	被験者数‡	報告書
複雑性尿路感染症（cUTI）							
Ⅲ（評価）	014（国内）	日本人 cUTI 患者	非盲検非対照試験	MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに静脈内投与	7日間	115例	[資料5.3.5.2.1: 014]
Ⅲ（評価）	CXA-cUTI-10-04、CXA-cUTI-10-05†（10-04/05試験）（海外）	非日本人 cUTI 患者	実薬対照二重盲検比較試験	MK-7625A 1.5 g を8時間ごと又はレボフロキサシン750 mg を24時間ごとに静脈内投与	7日間	MK-7625A 群：543例 レボフロキサシン群：540例	[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]
Ⅱ（参考）	CXA-101-03（101-03試験）（海外）	非日本人 cUTI 患者	実薬対照二重盲検比較試験	セフトロザン1 g 又はセフタジジム1 g を8時間ごとに静脈内投与	7～10日間	セフトロザン群：86例 セフタジジム群：43例	[資料5.3.5.1.3: 101-03]
複雑性腹腔内感染症（cIAI）							
Ⅲ（評価）	013（国内）	日本人 cIAI 患者	非盲検非対照試験	MK-7625A 1.5 g +メトロニダゾール500 mg を8時間ごとに静脈内投与	4～14日間	100例	[資料5.3.5.2.2: 013]
Ⅲ（評価）	CXA-cIAI-10-08、CXA-cIAI-10-09†（10-08/09試験）（海外）	非日本人 cIAI 患者	実薬対照二重盲検比較試験	MK-7625A 1.5 g +メトロニダゾール500 mg 又はメロペネム1 g を8時間ごとに静脈内投与	4～10日間	MK-7625A+メトロニダゾール群：487例 メロペネム群：506例	[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]
Ⅱ（参考）	CXA-IAI-10-01（10-01試験）（海外）	非日本人 cIAI 患者	実薬対照二重盲検比較試験	MK-7625A 1.5 g +メトロニダゾール500 mg 又はメロペネム1 g を8時間ごとに静脈内投与	4～7日間	MK-7625A+メトロニダゾール群：83例 メロペネム群：39例	[資料5.3.5.1.4: 10-01]

†2試験を併合し、1試験として治験総括報告書を作成
‡ データの品質保証の点から、このうち、GCP 逸脱が認められた10-04/05試験の治験実施医療機関（1施設）に組み入れられた6例及び10-08/09試験の治験実施医療機関（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[資料5.3.5.1.1:10-04/05][資料5.3.5.1.2.10-08/09]。

Confidential

cUTI

海外では第Ⅱ相試験［CXA-101-03試験（101-03試験）］及び第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験［CXA-cUTI-10-04、CXA-cUTI-10-05試験（10-04/05試験）］、国内では第Ⅲ相非盲検非対照試験（014試験）が実施された。

第Ⅱ相試験である101-03試験ではセフトロザンを単独投与し、対照薬のセフタジジムとともに評価したが、第Ⅲ相試験では、ESBL 産生グラム陰性菌等に対しても有効性が得られるようにセフトロザンとタゾバクタムを配合した MK-7625A を使用した。第Ⅲ相二重盲検比較試験である cUTI 患者（単純性腎盂腎炎を含む）を対象とした10-04/05試験では、対照薬をレボフロキサシンに変更し、MK-7625A の有効性及び安全性が確認された。

MK-7625A に対する国内及び海外の臨床分離株の感受性試験の結果は概して類似していた[2.6.2.2.4 項]。また、第Ⅰ相試験ではセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は日本人と非日本人の間に明らかな差はみられなかったことから[2.7.2.3.2.4 項]、日本人 cUTI 患者（単純性腎盂腎炎を含む）における MK-7625A の有効性及び安全性を確認するために国内では非盲検、非対照試験（014試験）を行った。

cIAI

海外では第Ⅱ相試験［CXA-IAI-10-01試験（10-01試験）］及び第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験［CXA-cIAI-10-08、CXA-cIAI-10-09試験（10-08/09試験）］、国内では第Ⅲ相非盲検非対照試験（013試験）が実施された。

第Ⅱ相10-01試験ではメロペネムを対照薬とし、結果が良好であったことから、cIAI 患者を対象とした第Ⅲ相10-08/09試験（対照薬：メロペネム）を実施し、MK-7625A の有効性及び安全性が確認された。

MK-7625A に対する国内及び海外の臨床分離株の感受性試験の結果は概して類似していた[2.6.2.2.4 項]。また、第Ⅰ相試験ではセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は日本人と非日本人の間に明らかな差はみられなかったことから[2.7.2.3.2.4 項]、日本人 cIAI 患者における MK-7625A の有効性及び安全性を確認するために国内では非盲検、非対照試験（013試験）を行った。

評価資料（014試験、10-04/05試験、013試験及び10-08/09試験）及び参考資料（101-03試験及び10-01試験）として有効性評価に用いた各臨床試験の要約を[2.7.6 項]に、詳細な結果は各治験総括報告書に示す。また、国内外の第Ⅲ相試験4試験の結果から本剤の有効性を評価する根拠については[2.7.3.3 項]の冒頭に示す。

2.7.3.1.3　　複雑性尿路感染症（cUTI）の試験デザイン

本項では、cUTI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験2試験（014試験及び10-04/05試験）の試験デザインの要約及びデザインの比較をそれぞれ[2.7.3.1.3.1 項]及び[2.7.3.1.3.2 項]に、海外第Ⅱ相試験1試験（101-03試験）のデザインの要約を[2.7.3.1.3.3 項]に示す。

C Confidential

2.7.3.1.3.1　　第Ⅲ相試験のデザインの要約（cUTI）

国内第Ⅲ相試験（014試験）：評価資料

本試験は、日本人 cUTI 患者を対象に MK-7625A の有効性及び安全性を評価する非無作為化、多施設共同、非盲検試験である。

本試験は、非盲検、非対照の試験デザインにて、安全性及び有効性データを収集するため、MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに7日間静脈内投与した。有効性評価（細菌学的効果及び臨床効果）は End-of-Therapy（EOT：治験薬最終投与日 ＋1日）、Test-of-Cure（TOC：治験薬最終投与後7日 ± 2日）及び Late Follow-up（LFU：治験薬最終投与後28～35日）時点で行った。複合評価（臨床効果及び細菌学的効果に基づく評価）は TOC 時点で行った。

主要有効性評価項目は、ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率とした。有効性評価項目の詳細は[2.7.3.1.3.2 項]に示す。

海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）：評価資料

本試験は、非日本人 cUTI 患者を対象とした、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。

被験者を MK-7625A（1.5 g を8時間ごと）又はレボフロキサシン（750 mg を24時間ごと）に1：1の比で無作為割付けし、治験薬を7日間静脈内投与した。有効性評価（細菌学的効果及び臨床効果）は EOT（治験薬最終投与日 ＋ 1日）、TOC（治験薬最終投与後7日 ± 2日）及び LFU［治験薬最終投与後28～35日（21～42日に延長）］時点で行った。

本試験ではレボフロキサシンを対照薬とした。レボフロキサシンは米国で複雑性及び単純性尿路感染症に適応があり[資料5.4: 34]、米国感染症学会（IDSA）の国際ガイドラインで推奨されている[資料5.4: 35]。また、FDA ガイダンス[資料5.4: 25]や欧州泌尿器科学会（EAU）のガイドライン[資料5.4: 24]では複雑性尿路感染症に対してフルオロキノロンが推奨されていることから、レボフロキサシンを本試験の対照薬として選択した。

主要有効性評価項目は、ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率とした。有効性評価項目の詳細は[2.7.3.1.3.2 項]に示す。

2.7.3.1.3.2　　第Ⅲ相試験のデザインの比較（cUTI）

本項では、cUTI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験2試験（014試験及び10-04/05試験）について、試験デザインの比較を以下に示す。

1)　対象疾患

014試験及び10-04/05試験では、いずれも腎盂腎炎（単純性及び複雑性）並びに複雑性膀胱炎が対象疾患とした。014試験では尿路感染に関する症状、膿尿及び尿中細菌数を診断基準とし、10-04/05試験でも同様の基準であった。

2)　評価項目及び評価時点

Confidential

細菌学的効果

014試験及び10-04/05試験では、ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率を主要評価項目とした。細菌学的効果（被験者別）の有効率は、解析対象集団のうち、細菌学的効果判定が「消失」となった被験者の割合と定義した。ベースライン時に尿路原因菌が分離された被験者では、ベースラインのすべての尿路原因菌が消失した場合に細菌学的効果（被験者別）を「消失」とした。

また、014試験では細菌学的効果について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

10-04/05試験では EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果の有効率を副次評価項目とし、ME 集団（TOC 及び LFU 時点）及び mMITT 集団で評価した。

臨床効果

014試験では CE 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果の有効率を副次評価項目とした。

一方、10-04/05試験でも、臨床効果の有効率を副次評価項目としたが、ME 及び mMITT 集団（EOT 及び TOC 時点）並びに CE 集団（LFU 時点）について評価した。

複合効果

014試験では ME 集団における TOC 時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）の有効率を副次評価項目とした。

一方、10-04/05試験では複合効果を評価しなかった。

3)　解析対象集団

014試験の有効性解析対象集団を[表　2.7.3-2]に、10-04/05試験の有効性解析対象集団を[表 2.7.3-3]に示す。

014試験の有効性解析対象集団は、mMITT、CE 及び ME 集団とした。

10-04/05試験は、上記に加えて ITT 及び MITT 集団も有効性解析対象集団とした。

014試験の mMITT 集団の定義は、10-04/05試験と同様であった。CE 及び ME 集団は、014試験では各時点（EOT、TOC 及び LFU）共通で設定したが、10-04/05試験においては時点ごと（TOC 及び LFU）に定義した。

014試験では有効性の主要及び副次評価項目について、mMITT 集団を用いた補足的な解析を行った。10-04/05試験では主要評価項目について mMITT 集団でも解析し、これを重要な副次評価項目（Key secondary endpoint）とした。

C Confidential

表 2.7.3-2　有効性解析対象集団：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）

集団名	定義	主要評価項目
Microbiological Modified Intent-to-Treat（mMITT）集団	治験薬を1回以上投与され、ベースライン時の尿検体で尿路感染症の原因菌が1つ以上分離された被験者（$\geq 10^5$ CFU/mL）	
Clinically Evaluable（CE）集団†	試験手順を遵守し、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 mMITT 集団の部分集団	
Microbiologically Evaluable（ME）集団	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	○（細菌学的効果）

†CE 集団のすべての被験者は、評価可能な臨床効果の結果を有し、判定不能となった被験者は有効性解析から除外する。

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 9.7.3.1項

表 2.7.3-3　有効性解析対象集団：cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験）

集団名	定義	主要評価項目
Intent-to-Treat（ITT）集団	無作為化されたすべての被験者	
Modified Intent-to-Treat（MITT）集団	ITT 集団のうち、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者	
Microbiological Modified Intent-to-Treat（mMITT）集団	MITT 集団のうち、ベースライン時の尿検体から原因菌が検出されたすべての被験者	
Clinically Evaluable at Test-of-Cure（TOC 時点の CE）集団	mMITT 集団のうち、規定された来院時期の許容範囲内に TOC 時点の評価結果を有するすべての被験者。TOC 時点の CE 集団のすべての被験者は、臨床的に評価可能な結果を有する。	
Microbiologically Evaluable at Test-of-Cure（TOC 時点の ME）集団	TOC 時点の CE 集団のうち、治験実施計画書の手順を遵守し、TOC 時点で適切に収集された尿培養検体及び評価可能な尿培養結果を有するすべての被験者	○（細菌学的効果）
Clinically Evaluable at Late Follow-Up（LFU 時点の CE）集団	TOC 時点の CE 集団のうち、TOC 時点で臨床効果が有効であり、LFU 時点（治験薬最終投与後21～42日）の評価結果を有するすべての被験者（又は TOC 時点～LFU 時点の間に臨床効果が無効と判定された被験者）	
Microbiologically Evaluable at Late Follow-Up（LFU 時点の ME）集団	TOC 時点の ME 集団のうち、TOC 時点で細菌学的効果が有効であり、LFU 時点（治験薬最終投与後21～42日）の評価結果を有するすべての被験者（又は TOC 時点～LFU 時点の間に細菌学的効果が無効と判定された被験者）	

Source: [資料5.3.5.1.1: 10-04/05] 9.7.1.2項

C Confidential

4)　有効性の判定基準

細菌学的効果

014試験及び10-04/05試験の細菌学的効果判定の定義を[表 2.7.3-4]に示す。

014試験では、被験者別の細菌学的効果は、ベースライン時に検出された原因菌別の細菌学的効果に基づいて判定した。すべての原因菌の細菌学的効果が「消失」であった被験者を細菌学的効果「消失」とした。尿路感染症の原因菌のうち、一つでも細菌学的効果が「存続」の場合には、被験者別の細菌学的効果を「存続」とした。「消失」と判定された場合を細菌学的効果が「有効」であると定義した。また、TOC 時点で「消失」であるが、LFU 時点で「存続」と判定された場合を「細菌学的消失の再発」と定義した。

なお、014試験の評価基準は、2016年に発行された化学療法学会の尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン第2版[資料5.4: 36]と整合している。

一方、10-04/05試験でも014試験と同様に細菌学的効果を分類したが、細菌学的効果の「消失」の定義は、014試験と異なっていた[表 2.7.3-4]。

両試験において「判定不能」の被験者は、ME 集団から除外したが、mMITT 集団では「無効」とした。

表 2.7.3-4　細菌学的効果判定の定義：cUTI（EOT、TOC 及び LFU 時点）

効果判定	定義	
	014試験	10-04/05試験‡
消失†	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 以上確認された原因菌が 10^3 CFU/mL 未満に減少した。
存続	治験薬の最終投与後の各評価時点の尿培養においてベースラインで確認された原因菌が、10^4 CFU/mL 以上である。	ベースラインで確認された原因菌が EOT 及び TOC 時点で存続している（10^3 CFU/mL 以上）。
判定不能	適切な尿培養データがない場合など。	EOT 又は TOC 時点で適切な尿培養データがない場合、及び投与3日目以降に尿培養が陰性の検体がない場合

† 10-04/05試験では EOT 時点の尿検体がなく、かつ投与3日目以降のベースラインで確認された原因菌が 10^3 CFU/mL 未満に減少した場合は推定消失と判定した（EOT 時点のみ）。推定消失の場合は細菌学的効果を「有効」とした。

‡ 10-04/05試験では LFU 時点の判定は、Day 21～42の尿培養でベースラインの原因菌が 10^3 CFU/mL 未満に減少した「消失の持続」、TOC 時点に消失であった原因菌が 10^3CFU/mL 以上に増加した「再発」、尿検体がない「判定不能」のいずれかとした。

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表9-5、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 6、Table 7

臨床効果

Confidential

014試験及び10-04/05試験の臨床効果判定の定義を[表 2.7.3-5]に示す。

014試験では臨床効果は、治験責任医師等が分類し、「臨床的治癒」と判定された場合を臨床効果が「有効」と定義した。なお、TOC 時点で「臨床的治癒」であったが、LFU 時点で「臨床的治癒せず」と判定された場合を「臨床的治癒の再発」と定義した。

10-04/05試験の EOT 及び TOC 時点における「臨床的治癒」の定義は、014試験と同様であった。LFU 時点については014試験では EOT 及び TOC 時点と同様の評価を行ったが、10-04/05試験では TOC 時点で臨床効果が「有効」であった被験者のみを評価の対象とし、「臨床的治癒の持続」、「再発」又は「判定不能」に分類した。

表 2.7.3-5　　臨床効果判定の定義：cUTI（EOT、TOC 及び LFU 時点）

効果判定	定義	
	014試験	10-04/05試験†
臨床的治癒	尿路感染に関するすべての臨床症状・徴候が消失、改善（臨床症状・徴候の改善とは、ベースライン時のすべての臨床症状・徴候の程度が悪化することなく軽減し、EOT 時点後に追加の抗菌薬治療が不要と定義する） 又は 感染症発症前の状態まで回復し、尿路感染症治療のための追加又は他の抗菌薬（治験薬を除く）治療が不要である。	
臨床的治癒せず‡	尿路感染に関する臨床症状・徴候の少なくとも1つが不変又は新規の臨床症状・徴候を認め、尿路感染症治療のための追加又は代替の抗菌薬治療を必要とする。 又は 治験薬の投与中止に至る有害事象が発現し、尿路感染症治療のための他の抗菌薬（治験薬を除く）治療が必要である。	
判定不能	何らかの理由により、臨床効果判定データとしての利用ができない又は臨床効果判定が困難である。	

† 10-04/05試験では、LFU 時点の判定は、尿路感染に関する臨床症状を認めない「臨床的治癒の持続」、TOC 時点以降に新たに尿路感染に関する臨床症状がみられた「再発」、何らかの理由により、臨床効果判定データとしての利用ができない又は臨床効果判定が困難である「判定不能」のいずれかとした。

‡ 10-04/05試験では EOT 時点の「臨床的治癒せず」を TOC 時点に carry forward する場合を含む。

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表9-6、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 8、Table 9

<u>複合効果</u>

014試験では複合効果は、「治癒」、「治癒せず」又は「判定不能」に分類した。被験者ごとの細菌学的効果が「消失」かつ臨床効果が「治癒」である場合には、複合効果を「治癒」とし、これを「有効」と定義した。また、被験者ごとの細菌学的効果が「存続」又は臨床効果が「治癒せず」の場合は「治癒せず」、被験者ごとの細菌学的効果又は臨床効果が「判定不能」である場合は「判定不能」とした（[資料5.3.5.2.1: 014] 表9-7）。

10-04/05試験では複合効果を評価しなかった。

C Confidential

5)　用法・用量

014試験及び10-04/05試験の治験薬の用法・用量の概要を[表 2.7.3-6]に示す。MK-7625A の用法・用量は国内外の両試験で同一であり、標準用量として1.5 g を8時間ごとに7日間静脈内投与した。

表 2.7.3-6　　治験薬の用法・用量（cUTI）

	014試験	10-04/05試験
用法・用量	MK-7625A ・ CL_{CR} >50 mL/min： MK-7625A 1.5 g（セフトロザン1 g/タゾバクタム500 mg）を8時間ごとに静脈内投与 ・ CL_{CR} 30～50 mL/min： MK-7625A 750 mg（セフトロザン500 mg/タゾバクタム250 mg）を8時間ごとに静脈内投与 ・ CL_{CR} <30 mL/min： 投与を中止	MK-7625A ・ CL_{CR} >50 mL/min： MK-7625A 1.5 g（セフトロザン1 g/タゾバクタム500 mg）を8時間ごとに静脈内投与 ・ CL_{CR} 30～50 mL/min： MK-7625A 750 mg（セフトロザン500 mg/タゾバクタム250 mg）を8時間ごとに静脈内投与 ・ CL_{CR} <30 mL/min： 投与を中止 レボフロキサシン ・ CL_{CR} >50 mL/min： レボフロキサシン750 mg を1日1回静脈内投与 ・ CL_{CR} 30～50 mL/min： レボフロキサシン750 mg を48時間に1回静脈内投与 ・ CL_{CR} <30 mL/min： 投与を中止
投与期間	7日間	7日間
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス		

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 9.4.1 項、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] 9.4.5 項

2.7.3.1.3.3　　第Ⅱ相試験（101-03試験：参考資料）のデザインの要約（cUTI）

本試験は、非日本人 cUTI†患者を対象とした、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検試験である。被験者をセフトロザン（1 g を8時間ごと）又はセフタジジム（1 g を8時間ごと）に2：1の比で無作為割付けし、治験薬を7～10日間静脈内投与した。

有効性の主要評価項目は、mMITT 及び ME 集団における TOC（治験薬の最終投与後6～9日）時点の細菌学的効果の有効率（被験者別）、副次評価項目は、mMITT 及び ME 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率（被験者別）とした[資料5.3.5.1.3: 101-03]。

† 単純性腎盂腎炎を含む

2.7.3.1.4　　複雑性腹腔内感染症（cIAI）の試験デザイン

本項では、cIAI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験2試験（013試験及び10-08/09試験）の試験デザインの要約及びデザインの比較をそれぞれ[2.7.3.1.4.1 項]及び[2.7.3.1.4.2 項]に、海外第Ⅱ相試験1試験（10-01試験）のデザインの要約を[2.7.3.1.4.3 項]に示す。

C Confidential

2.7.3.1.4.1　　第Ⅲ相試験のデザインの要約（cIAI）

国内第Ⅲ相試験（013試験）：評価資料

本試験は、日本人 cIAI 患者を対象に MK-7625A（メトロニダゾールと併用）の有効性及び安全性を評価する、非無作為化、多施設共同、非盲検試験である。

本試験は、非盲検、非対照の試験デザインにて、安全性及び有効性データを収集するため、日本人 cIAI 患者を対象に MK-7625A 1.5 g 及びメトロニダゾール500 mg を8時間ごとに4～14日間併用投与した。有効性評価（臨床効果及び細菌学的効果）は、EOT（治験薬の最終投与日 ＋ 1日）、TOC（Day 28 ± 2日）及び LFU（Day 42 ± 3日）時点で行った。

主要有効性評価項目は、CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率とした。有効性評価項目の詳細は[2.7.3.1.4.2 項]に示す。

海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）：評価資料

本試験は、非日本人 cIAI 患者を対象とした無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。

被験者を MK-7625A（1.5 g を8時間ごと、併用としてメトロニダゾール500 mg を8時間ごと）又はメロペネム（1 g を8時間ごと）に1：1の比で無作為割付けし、治験薬を4～10日間（被験者が Day 10までに治験薬投与の中止基準を満たさなかった場合は最長14日間）静脈内投与した。

メロペネムは、cIAI に関する IDSA の治療ガイドライン[資料5.4: 31]で cIAI に対する単剤療法が認められていることから、本試験の対照薬として選択した。

有効性評価（臨床効果及び細菌学的効果）は、EOT（治験薬の最終投与日 ＋1日）、TOC（Day 26～30）及び LFU（Day 38～45）時点で行った。

主要有効性評価項目は、CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率とした。有効性評価項目の詳細は[2.7.3.1.4.2 項]に示す。

2.7.3.1.4.2　　第Ⅲ相試験デザインの比較（cIAI）

本項では、cIAI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験2試験（013試験及び10-08/09試験）について、試験デザインの比較を以下に示す。

1)　対象疾患

013試験では、cIAI として、以下の所見及び全身性の感染徴候（発熱、白血球数増加、疼痛、悪心又は嘔吐）を有する患者を対象とした。また、10-08/09試験でも、同様の基準で診断された患者を対象とした。

(1)　壊疽性胆嚢炎又は破裂／穿孔／胆嚢壁を超える進行を伴う胆嚢炎
(2)　急性胃十二指腸穿孔

Confidential

(3)　外傷性腸穿孔
(4)　穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍
(5)　穿孔又は膿瘍を伴う憩室性疾患
(6)　腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓を含む）
(7)　内臓穿孔による腹膜炎又は外科的処置後の腹膜炎（腸穿孔を伴う炎症性腸疾患又は虚血性腸疾患を含む）

2)　評価項目及び評価時点

臨床効果

013試験及び10-08/09試験では、CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率を主要評価項目とした。

臨床効果の有効率は、解析対象集団のうち、TOC 時点に臨床効果が「臨床的治癒」となった被験者の割合と定義される TOC 時点の臨床効果の有効率とした。

また、013試験及び10-08/09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

10-08/09試験の EOT 及び TOC 時点の定義は013試験と同様であるが、LFU の許容範囲はわずかに013試験と異なっている。

また、10-08/09試験では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 時点の臨床効果の有効率
- CE、ITT、ME、MITT 及び EME 集団における EOT 及び LFU 時点の臨床効果の有効率

細菌学的効果

013試験では以下の項目を副次評価項目とした。

- EME 集団における、各来院時（すなわち、EOT 又は TOC 時点）に細菌学的効果で「有効」となった被験者の割合と定義する被験者別の細菌学的効果の有効率。
- EME 集団における EOT 及び TOC 時点の原因菌別の細菌学的効果の有効率。

また、10-08/09試験では、以下の副次評価項目を設けた。

- ME、EME 及び MITT 集団における TOC 時点の被験者別の細菌学的効果の有効率
- ME、EME 及び MITT 集団における TOC 時点の原因菌別の細菌学的効果の有効率
- MITT 及び ME 集団における重複感染及び新規感染の発現率

3)　解析対象集団

013試験の有効性解析対象集団を[表　2.7.3-7]に、10-08/09試験の有効性解析対象集団を[表

C Confidential

2.7.3-8]に示す。

013試験の主要評価項目における解析対象集団は、10-08/09試験と同様にCE集団とした。また、013試験で臨床効果及び細菌学的効果の解析に用いるCE、MITT及びEME集団の定義の表記は異なるものの、10-08/09試験と実質的に同様である。

013試験では、有効性の主要及び副次評価項目について、MITT集団を用いた補足的な解析を行った。10-08/09試験では主要評価項目についてITT集団でも解析し、これを重要な副次評価項目（Key secondary endpoint）とした。

表 2.7.3-7　有効性解析対象集団：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）

集団名	定義	主要評価項目
Clinically Evaluable（CE）集団	以下を満たす組み入れられたすべての被験者： ・3日間以上治験薬を投与される ・治験薬の投薬率が80%～120% ・治験実施計画書にて規定されたcIAIの疾患定義に合致 ・試験手順を遵守 ・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。	○（臨床効果）
Microbiological Intent-to-Treat（MITT）集団	治験薬への感受性にかかわらず、ベースラインで1つ以上の腹腔内原因菌が特定されたことによりcIAIと判定された、組み入れられたすべての被験者	
Expanded Microbiologically Evaluable（EME）集団	治験薬への感受性にかかわらず、ベースラインで1つ以上の腹腔内原因菌が特定されたことによりcIAIと判定され、すべてのCE集団の基準を満たす、組み入れられたすべての被験者	

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] 9.7.3.1 項

C Confidential

表 2.7.3-8　　有効性解析対象集団：cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）

集団名	定義	主要評価項目
Intent-to-Treat（ITT）集団	無作為化されたすべての被験者	
Microbiological Intent-to-Treat（MITT）集団	ITT 集団のうち、ベースライン時の腹腔内の検体から原因菌が検出された、腹腔内感染症のすべての被験者	
Clinically Evaluable（CE）集団	ITT 集団のうち、治験薬が規定どおり投与され、治験実施計画書で規定する cIAI の疾患定義に合致し、試験手順を遵守し、規定された来院時期の許容範囲内に TOC 時点の評価結果を有するすべての被験者	○（臨床効果）
Microbiologically Evaluable（ME）集団	CE 集団のうち、ベースライン時に治験薬に感性を示す腹腔内の原因菌が検出されたすべての被験者	
Expanded ME（EME）集団	MITT 集団のうち、CE 集団の基準を満たすすべての被験者	
Clinically Evaluable at Late Follow-Up（LFU 時点の CE）集団	TOC 時点の臨床効果が有効であり、LFU 時の評価を受けた CE 集団の部分集団	
Microbiologically Evaluable at Late Follow-Up（LFU 時点の ME）集団	TOC 時点の臨床効果が有効であり、LFU 時の評価を受けた ME 集団の部分集団	

Source: [資料5.3.5.1.2: 10-08/09] 9.7.1.2 項

4)　有効性の判定基準

臨床効果

013試験及び10-08/09試験の臨床効果判定の定義を[表 2.7.3-9]に示す。

013試験では臨床効果は、治験責任医師等が分類し、「臨床的治癒」と判定された場合を臨床効果が「有効」、「臨床的治癒せず」と判定された場合を臨床効果が「無効」と定義した。「判定不能」の被験者は、CE 集団から除外したが、MITT 集団（013試験）及び ITT 集団（10-08/09試験）では臨床効果が「無効」と定義した。TOC 時点で「臨床的治癒」であったが、LFU 時点で「臨床的治癒せず」と判定された場合を「臨床的治癒の再発」と定義した。

10-08/09試験の EOT 及び TOC 時点における「臨床的治癒」の定義は、013試験と同様であった。LFU 時点については013試験では EOT 及び TOC 時点と同様の評価を行ったが、10-08/09試験では TOC 時点で臨床効果が有効であった被験者のみを評価の対象とし、「臨床的治癒の持続」、「臨床的治癒せず」、「再発」又は「判定不能」に分類した。

C Confidential

表 2.7.3-9　　臨床効果判定の定義：cIAI（EOT、TOC 及び LFU 時点）

効果判定	定義	
	013試験	10-08/09試験†
臨床的治癒	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。	
臨床的治癒せず	・評価時点（EOT、TOC 及び LFU 時点）前に腹腔内感染症に関連した死亡 ・感染の治療のために追加の介入処置を要する腹腔内感染の持続又は再発 ・評価時点（EOT、TOC 及び LFU 時点）前に腹腔内感染症の症状継続のため追加の抗菌薬投与を要する、又は ・抗菌薬療法の追加又は通常以外の創傷ケア（創部の切開及び排膿又は再開放）を要する、局所感染の徴候（化膿性滲出液、紅斑又は熱感）を伴う開放創と定義される、術後創感染	
判定不能	・対象とする感染に関連しない治験期間中の死亡を含め、理由を問わず、有効性の評価に関する治験データが得られていない、又は ・「臨床的治癒」又は「臨床的治癒せず」の判断ができないその他の事情（被験者の追跡不能等）。	

† 10-08/09試験では LFU 時点の判定は TOC 時点以降の臨床症状から「臨床的治癒の持続」、「臨床的治癒せず」、「再発」又は「判定不能」のいずれかとした。

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 9-6、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 6、Table 7

細菌学的効果

013試験及び10-08/09試験の細菌学的効果判定の定義を[表 2.7.3-10]に示す。

013試験では、被験者別の細菌学的効果は、ベースライン時に分離された原因菌別の細菌学的効果に基づいて判定した。

「消失」及び「推定消失」と判定された場合を細菌学的効果が「有効」とした。ある被験者の細菌学的効果が「有効」となるためには、ベースライン時のすべての原因菌の細菌学的効果が「有効」でなければならない。いずれかの原因菌の結果が「無効」であった場合、その被験者の細菌学的効果は「無効」とした。なお、ベースライン時に分離された原因菌に対する有効率は、解析対象集団のうち、細菌学的効果で「消失」又は「推定消失」となった被験者の割合と定義した。

また、「存続」、「耐性獲得による存続」及び「推定存続」と判定された場合を細菌学的効果が「無効」と定義した。

これらの細菌学的効果の定義は10-08/09試験と同一であった。「判定不能」の定義の表記は異なっていたが、実質的には同じであった。

C Confidential

表 2.7.3-10　細菌学的効果判定の定義：cIAI（EOT 及び TOC 時点）

効果判定	定義	
	013試験	10-08/09試験
消失	感染部位から適切に採取された検体において、ベースライン時の原因菌が検出されない。	
推定消失	臨床効果で「臨床的治癒」と判定され、かつ培養検査に用いる検体が存在しない。	
存続	感染部位又は手術創から適切に採取された検体において、ベースライン時の原因菌が検出された。留置ドレーンから採取した培養検体は適切とは考えない。	
耐性獲得による存続	上記の「存続」かつベースライン時の原因菌の治験薬に対する感受性が、「感性」から治験薬による治療後に「耐性」となった。	
推定存続	臨床効果で「臨床的治癒せず」と判定され、かつ培養検査に用いる検体が存在しない。	
判定不能	ベースラインで培養検査が実施されていない又は増殖せずと評価された。検査不能†、その他、細菌学的効果の判定が不可能な状況（被験者の追跡不能等）。	
†10-08/09試験のみ		

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 9-7、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 8

5)　用法・用量

013試験及び10-08/09試験の治験薬の用法・用量の概要を[表 2.7.3-11]に示す。MK-7625A の用法・用量は国内外の両試験で同一であり、標準用量として1.5 g を8時間ごとに4～14日間静脈内投与した。

C Confidential

表 2.7.3-11　治験薬の用法・用量（cIAI）

	013試験	10-08/09試験
用法・用量	MK-7625A† ・CL_{CR} >50 mL/min： MK-7625A 1.5 g（セフトロザン1 g/タゾバクタム500 mg）を8時間ごとに静脈内投与 ・CL_{CR} 30～50 mL/min： MK-7625A 750 mg（セフトロザン500 mg/タゾバクタム250 mg）を8時間ごとに静脈内投与 ・CL_{CR} <30 mL/min： 投与を中止	MK-7625A† ・CL_{CR} >50 mL/min： MK-7625A 1.5 g（セフトロザン1 g/タゾバクタム500 mg）を8時間ごとに静脈内投与 ・CL_{CR} 30～50 mL/min： MK-7625A 750 mg（セフトロザン500 mg/タゾバクタム250 mg）を8時間ごとに静脈内投与 ・CL_{CR} <30 mL/min： 投与を中止 メロペネム ・CL_{CR} >50 mL/min： メロペネム1 g及びプラセボを8時間ごとに静脈内投与 ・CL_{CR} 30～50 mL/min： メロペネム1 g及びプラセボを12時間ごとに静脈内投与 ・CL_{CR} <30 mL/min： 投与を中止
投与期間	4～14日間 治験薬投与は、治験担当医師の判断で必要と考えられる期間（最長14日間）継続する。	4～10日間、ただしDay 10までに治験実施計画書に規定された中止基準に抵触しない場合はDay 14まで投与可能。
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス † MK-7625Aと併用するメトロニダゾール注射液は、CL_{CR}にかかわらず、500 mgを8時間ごとに静脈内投与		

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] 9.4.1項、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] 9.4.5 項

2.7.3.1.4.3　第Ⅱ相試験（10-01試験：参考資料）のデザインの要約（cIAI）

本試験は、非日本人cIAI患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。被験者を、MK-7625A＋メトロニダゾール群（MK-7625A 1.5 g及びメトロニダゾール500 mgを8時間ごと）又はメロペネム群（1 gを8時間ごと）にそれぞれ2：1の比で無作為割付けし、治験薬を4～7日間静脈内投与した。メトロニダゾールは上部消化管感染症又は胆嚢炎を有する被験者では治験担当医師の裁量で非併用とすることも可とした。

有効性の主要評価項目はmMITT集団のTOC（治験薬の最終投与後7～14日）時点の臨床効果の有効率、主要な副次評価項目はME集団のTOC時点の臨床効果の有効率とした[資料5.3.5.1.4: 10-01]。

C Confidential

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

本項では個々の第Ⅲ相試験の結果を予定適応症ごと（cUTI [2.7.3.2.1　項]及び cIAI [2.7.3.2.2　項]）に示す。

2.7.3.2.1　　cUTI

2.7.3.2.1.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験：評価資料）

2.7.3.2.1.1.1　　被験者の内訳

本試験には115例が組み入れられ、このうち114例に治験薬が投与された。97.4%（112/115例）が試験を完了した。試験中止理由の内訳は「治験責任医師の判断」が2例、「被験者の都合」が1例であった。

また、79.8%（91/114例）が治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を中止した被験者は23例で、中止理由は「選択基準に合致しなかったため」（17例）、「有害事象発現」（2例）、「CL_{CR} の中止基準に合致したため」（2例）、「治験担当医師の判断」（1例）及び「被験者の都合」（1例）であった。

ベースライン時に組み入れられた115例のうち、82.6%（95/115例）が mMITT 集団に、78.3%（90/115例）が CE 集団に、78.3%（90/115例）が ME 集団に含まれた[資料5.3.5.2.1: 014]。

2.7.3.2.1.1.2　　細菌学的効果

ME 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の細菌学的効果（被験者別）を[表　2.7.3-12]に示す。

TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率（細菌学的効果判定で「消失」となった被験者の割合）は80.7%（71/88例）であった。また、EOT 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率は100%（87/87例）、LFU 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率は61.0%（50/82例）であった。

mMITT 集団での TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）は、75.8%（72/95例）であった[資料5.3.5.2.1: 014]。

Confidential

表 2.7.3-12　EOT、TOC 及び LFU 時点の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）

Microbiological Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	87	87	(100.0)	(95.8, 100.0)
TOC				
Success	88	71	(80.7)	(70.9, 88.3)
Failure	88	17	(19.3)	
LFU				
Success	82	50	(61.0)	(49.6, 71.6)
Failure	82	32	(39.0)	

† Based on Clopper-Pearson method.
N = Number of subjects included in the analysis.
n (%) = Number of subjects within a specific category.
Success includes "Eradication".
Failure includes "Microbiological Failure".
Microbiological Failure includes "Persistence".

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表11-1、表11-2

ME 集団における TOC 時点での細菌学的効果（原因菌別）を[表 2.7.3-13]に示す。

TOC 時点での細菌学的効果（原因菌別）の有効率は、*E. coli* 82.9%（63/76例）、*K. pneumoniae* 42.9%（3/7例）、*Proteus mirabilis*（*P. mirabilis*）100%（3/3例）、*Proteus vulgaris*（*P. vulgaris*）100%（2/2例）、*Citrobacter koseri*（*C. koseri*）、*Enterobacter aerogenes*（*E. aerogenes*）及び *P. aeruginosa* はそれぞれ100%（1/1例）であった。本試験のベースライン時における Enterobacteriaceae（101株）に対する MK-7625A の MIC 範囲は0.06～0.5 μg/mL、*P. aeruginosa*（1株）に対する MK-7625A の MIC は0.5 μg/mL であり、すべて感性であった（[資料5.3.5.2.1: 014] 表 14.1-15、表 14.1-16）。

また、EOT 時点での細菌学的効果（原因菌別）の有効率は、*E. coli*（76例）、*K. pneumoniae*（7例）、*P. mirabilis* 及び *P. vulgaris*（各2例）、*E. aerogenes* 及び *P. aeruginosa*（各1例）のすべてで100%（[資料5.3.5.2.1: 014] 表11-3）、LFU 時点では、*E. coli* 62.9%（44/70例）、*K. pneumoniae* 37.5%（3/8例）、*P. mirabilis* 66.7%（2/3例）、*P. vulgaris*、*C. koseri*、*E. aerogenes* 及び *P. aeruginosa* はそれぞれ100%（1/1例）であった（[資料5.3.5.2.1: 014] 表11-5）。

mMITT 集団の細菌学的効果（原因菌別）の有効率は、ME 集団よりやや低かったが全般的な傾向は類似していた。

また、ME 集団における TOC 時点の ESBL 産生別の細菌学的効果（原因菌別）を[付録 2.7.3-1]に示す。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 を有する被験者の有効率［80.5%（70/87例）］より低かった。ESBL 産生 Enterobacteriaceae が分離された被験者数が13例と少ないため、結果の解釈には注意を要するが、これらの被験者の大部分が複雑性疾患（腎盂腎炎及び膀胱炎）と診断され、感染症の治癒に影響を与えうる複数の複雑性因子（神経因性膀胱、糖尿病、前立腺肥大等）を有する被験者もいたことから、感染リスクが比較的高かったことが有効率に影響した可能性がある。なお、ベースライン時の ESBL 産生 Enterobacteriaceae の MK-7625A に対する MIC_{90}は、

Confidential

0.25 μg/mL（範囲：0.12～0.5 μg/mL）であり、本剤に感性であった（[資料5.3.5.2.1: 014] 表 14.1-17、表 14.1-18）。さらに、Enterobacteriaceae を有するすべての被験者での細菌学的効果の有効率は EOT 時点で100%であった（[資料5.3.5.2.1: 014] 表11-3）。

表 2.7.3-13　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）：
cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A (N=88)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Gram-Negative Aerobes	**88**	**71**	**(80.7)**	**(70.9, 88.3)**
All Enterobacteriaceae	87	70	(80.5)	(70.6, 88.2)
Citrobacter koseri	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter aerogenes	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Escherichia coli	76	63	(82.9)	(72.5, 90.6)
Klebsiella pneumoniae	7	3	(42.9)	(9.9, 81.6)
Proteus mirabilis	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Proteus vulgaris	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Pseudomonas aeruginosa	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)

† Based on Clopper-Pearson method.
N = Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects in that specific category.
n (%) = Number of eradicated subjects.
Percentages are calculated as 100 x (n/N1).

Source: [資料 5.3.5.2.1: 014] 表 11-4

2.7.3.2.1.1.3　臨床効果

CE 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果を[表 2.7.3-14]に示す。

CE 集団における TOC 時点での臨床効果の有効率は、96.6%（86/89例）であった。また、EOT 時点での臨床効果の有効率は97.8%（87/89例）、LFU 時点での臨床効果の有効率は78.2%（68/87例）であった。

mMITT 集団における TOC 時点の臨床効果は91.6%（87/95例）であり、CE 集団と類似していた（[資料5.3.5.2.1: 014] 表 14.2-6）。

Confidential

表 2.7.3-14　EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団）：
cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）

Clinical Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	89	87	(97.8)	(92.1, 99.7)
Failure	89	2	(2.2)	
TOC				
Success	89	86	(96.6)	(90.5, 99.3)
Failure	89	3	(3.4)	
LFU				
Success	87	68	(78.2)	(68.0, 86.3)
Failure	87	19	(21.8)	
† Based on Clopper-Pearson method. N = Number of subjects included in the analysis. n (%) = Number of subjects within a specific category. Failure includes "Clinical Failure".				

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表11-6

2.7.3.2.1.1.4　複合効果

ME 集団における TOC 時点の複合評価を[表 2.7.3-15]に示す。

複合評価で有効（細菌学的効果が「消失」かつ臨床効果が「治癒」）と判定された被験者は80.7%（71/88例）であった。

なお、mMITT 集団における TOC 時点の複合評価の結果は、ME 集団と類似していた（[資料5.3.5.2.1: 014] 表14.2-7）。

表 2.7.3-15　TOC 時点の複合効果（ME 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）

Composite Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
Success	88	71	(80.7)	(70.9, 88.3)
Failure	88	17	(19.3)	
† Based on Clopper-Pearson method. N = Number of subjects included in the analysis. n (%) = Number of subjects within a specific category. Failure includes "Clinical Failure".				

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表11-7

2.7.3.2.1.2　海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験：評価資料）

2.7.3.2.1.2.1　被験者の内訳

本試験では、1,083例が組み入れられ、543例が MK-7625A 群、540例がレボフロキサシン群に無作為に割り付けられたものの、データの品質保証の点から、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（1施設）に組み入れられた6例（MK-7625A 群3例及びレボフロキサシン群3例）をすべての解析対象集団から除外し、1077例（MK-7625A 群540例、レボフロキサシン群537例）で解析した

C Confidential

（ITT 集団）。このうち98.6%（1,062例：MK-7625A 群531例及びレボフロキサシン群531例）に治験薬が投与され、94.9%（1,022例：MK-7625A 群510例及びレボフロキサシン群512例）が試験を完了した。

最も多かった試験中止の理由は、「被験者の都合」（MK-7625A 群2.4%及びレボフロキサシン群1.9%）であった。両投与群の被験者の74.9%（MK-7625A 群75.7%及びレボフロキサシン群74.1%）が治験薬の投与を完了した。最も多かった治験薬投与中止の理由は、「ベースライン時の尿検体の原因菌量不足」（MK-7625A 群17.8%及びレボフロキサシン群16.9%）であった。

ITT 集団のうち74.0%（797/1,077例）が mMITT 集団に、67.2%（724/1,077例）が TOC 時点の CE 集団に、64.3%（693/1,077例）が ME 集団に含まれた。これらの集団において MK-7625A 群とレボフロキサシン群の被験者の例数は同程度であった（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14, Table 15]。

2.7.3.2.1.2.2　　細菌学的効果

ME 及び mMITT 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）を[表 2.7.3-16]に示す。

ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群が84.7%（288/340例）及びレボフロキサシン群が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]）及び両側99%CI は9.4%（1.54%, 17.12%）であり、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示された。

また、ME 集団の EOT 及び LFU 時点での細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群で95.6%（325/340例）及び71.4%（40/56例）、レボフロキサシン群で84.4%（298/353例）及び84.1%（37/44例）であった（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 22、Table 23）。

mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群で79.0%（313/396例）及びレボフロキサシン群で70.1%（281/401例）で、両投与群の有効率の差（[MK-7625A]－[レボフロキサシン]）及び両側99%CI は9.0%（1.00%, 16.77%）であり、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示された。

さらに ME 及び mMITT 集団の TOC 時点において、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[表 2.7.3-16]。

以上より、主要評価項目の結果の頑健性が確認された。

C Confidential

表 2.7.3-16　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（ME 及び mMITT 集団）：
cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験）

Analysis	Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (99% CI)
Primary analysis†‡		N=340	N=353	
ME population	Success	288 (84.7)	266 (75.4)	9.4 (1.54, 17.12)
	Failure	52 (15.3)	87 (24.6)	
Secondary analysis†		N=396	N=401	
mMITT population	Success	313 (79.0)	281 (70.1)	9.0 (1.00, 16.77)
	Failure§	83 (21.0)	120 (29.9)	
	Observed Failure	57 (14.4)	94 (23.4)	
	Non-evaluable	26 (6.6)	26 (6.5)	

CI = Confidence interval (based on stratified NewCombe); ME = Microbiologically evaluable;
mMITT = Microbiological modified Intent-to-Treat; n = Number of subjects in specific category; N = Number of subjects in specified population.
Notes: Percentages are calculated as 100 x (n/N).
Refer to clinical study report ([資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 6) for definitions of Success, and Failure.
† Stratified by region.
‡ Data as observed (refer to Section 9.7.1.1.3 of the CSR [資料5.3.5.1.1: 10-04/05] for details).
§ Treatment Failure Approach (TFA), non-evaluable classified as failure (refer to Section 9.7.1.1.3 of the CSR [資料5.3.5.1.1: 10-04/05] for details).

Source: [資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.2、Table14.2.6.1

ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）を[表 2.7.3-17]に示す。

全般的に、MK-7625A 群ではレボフロキサシン群と比較してグラム陰性菌、特に *E. coli* を含む Enterobacteriaceae に対して高い細菌学的効果の有効率が認められた。また、*P. aeruginosa* に対しても MK-7625A 群はレボフロキサシン群と比較して高い細菌学的効果の有効率が認められた。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* 及び *P. aeruginosa* に対する細菌学的効果の有効率は80%以上であった。TOC 時点の ME 集団のレボフロキサシン耐性菌（≥8 μg/mL）に対する細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群で *E. coli* 71.2%（42/59例）、*K. pneumoniae* 81.8%（9/11例）、及び *P. aeruginosa* 100%（3/3例）であり、MK-7625A はレボフロキサシン耐性菌に対しても高い細菌学的効果を示した。さらに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の差の95%CI は0を含まず、レボフロキサシンに対する優越性も示した（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.12.2.1）。一方、腸球菌は MK-7625A を含むセファロスポリン系薬剤に自然耐性であるため[2.6.2.2.3.5 項]、[資料5.4: 37]、*Enterococcus faecalis*（*E. faecalis*）及び *Enterococcus faecium* に対する MK-7625A の細菌学的効果の有効率は、レボフロキサシンよりも低かった。

P. aeruginosa の AmpC 過剰発現について検査した mMITT 集団の23株中4例で、AmpC 過剰発現が認められた。この4例は TOC 時点の ME 集団にも含まれた。このうち MK-7625A 群の1例は、TOC 時点で細菌学的効果が有効であった。レボフロキサシン群では66.7%（2/3例）で細菌学的効果が有効であった（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.29.1及び Table 14.2.29.2）。

TOC 時点の ME 集団における ESBL 産生 Enterobacteriaceae（大部分が *E. coli* 及び *K. pneumoniae*）

Confidential

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）及び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（[MK-7625A]－[レボフロキサシン]）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（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.26.1b）。

表 2.7.3-17　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）：
cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験）

	Eradication rate				
	MK-7625A (N=340)		Levofloxacin (N=353)		% Difference (95% CI)
	n/N1	(%)	n/N1	(%)	
Gram-Negative Aerobes	**282/322**	**(87.6)**	**255/340**	**(75.0)**	**12.6 (6.67, 18.38)**
All Enterobacteriaceae	276/315	(87.6)	248/327	(75.8)	11.8 (5.82, 17.64)
Escherichia coli	232/261	(88.9)	219/284	(77.1)	11.8 (5.49, 17.94)
ESBL+	26/36	(72.2)	17/36	(47.2)	NA
CTX-M-14/15†	19/27	(70.4)	13/25	(52.0)	NA
Klebsiella pneumoniae	21/25	(84.0)	14/23	(60.9)	23.1 (-2.09, 45.39)
ESBL+	7/10	(70.0)	2/7	(28.6)	NA
CTX-M-14/15†,‡	5/8	(62.5)	1/4	(25.0)	NA
Proteus mirabilis	10/10	(100)	8/11	(72.7)	27.3 (-5.55, 56.56)
Enterobacter cloacae	2/6	(33.3)	6/7	(85.7)	-52.4 (-78.78, -0.27)
Pseudomonas aeruginosa	6/7	(85.7)	6/12	(50.0)	35.7 (-8.75, 62.98)
Gram-Positive Aerobes	**7/21**	**(33.3)**	**16/20**	**(80.0)**	**-46.7 (-66.74, -16.33)**
Enterococcus faecalis	5/16	(31.3)	12/16	(75.0)	-43.8 (-66.37, -9.21)
Enterococcus faecium	1/2	(50.0)	3/3	(100)	-50.0 (-90.55, 19.26)

CI = Confidence interval (based on Wilson score); ESBL = Extended-spectrum β-lactamase; ME = Microbiologically evaluable; n=Number of subjects in specific category; N = Number of subjects in population; N1 = Number of subjects with baseline pathogen category/pathogen or N1 = Number of subjects with the specified ESBL status for the specified pathogen; TOC = Test of cure.
Notes: Percentages are calculated as 100 x (n/N1).
Subjects are counted in the worst response category within baseline pathogen category and organism group.
Eradication and presumed eradication count as eradication.
All ESBL producer includes any enzyme. All CTXM14-15 includes CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-15-like.
All CTXM14-15 is a subgroup of all ESBL producers. No ESBL=All negative ESBL.
† CTX is a subset among all ESBL producers ([資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.28.2).
‡ No CTX-M-14 enzymes were identified in *K. pneumoniae*.

Source: [資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 27

2.7.3.2.1.2.3　臨床効果

ME 集団における TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.3-18]に示す。

臨床効果の有効率は MK-7625A 群が95.9%（326/340例）、レボフロキサシン群が93.2%（329/353

Confidential

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。

また、mMITT 集団における TOC 時点の臨床効果は、MK-7625A 群で92.2%（365/396例）及びレボフロキサシン群で88.5%（355/401例）であり、TOC 時点の ME 集団と類似していた（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.7.1）。

表 2.7.3-18　TOC 時点の臨床効果（ME 集団）：
cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験）

Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (95% CI)
ME at TOC	N=340	N=353	
Cure	326 (95.9)	329 (93.2)	2.7 (-0.77, 6.21)
Failure	14 (4.1)	24 (6.8)	
CI = Confidence interval (based on Wilson score); ME at TOC = Microbiologically evaluable at Test of Cure; n = Number of subjects in specific category; N = Number of subjects in population in the subgroup; TOC = Test of cure. Notes: Percentages are calculated as 100 x (n/N).			

Source: [資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.7.1

2.7.3.2.1.3　　海外第Ⅱ相試験（101-03試験：参考資料）

本試験では、129例をセフトロザン群（86例）又はセフタジジム群（43例）に無作為割付けした。

mMITT 及び ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果を[表 2.7.3-19]に示す。

mMITT 集団における TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、セフトロザン群で83.1%（54/65例）及びセフタジジム群で76.3%（29/38例）であった。ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、セフトロザン群で85.5%（47/55例）及びセフタジジム群で92.6%（25/27例）であった。

ME 集団における TOC 時点の *E. coli* 及び *P. aeruginosa* の消失率は、セフトロザン群でそれぞれ91.7%（33/36例）及び60.0%（3/5例）であり、セフタジジム群の *E. coli* で94.7%（18/19例）であった（[資料5.3.5.1.3: 101-03] 11.4.1.1項）。

Confidential

表 2.7.3-19　TOC 時点の細菌学的効果（mMITT 及び ME 集団）（101-03 試験）

Microbiologic Response, TOC	mMITT Population		ME Population	
	Ceftolozane (N=65)	Ceftazidime (N=38)	Ceftolozane (N=55)	Ceftazidime (N=27)
Cure Rate, n (%)	54 (83.1)	29 (76.3)	47 (85.5)	25 (92.6)
95% CI	(71.7, 91.2)	(59.8, 88.6)	(73.3, 93.5)	(75.7, 99.1)
Failure Rate, n (%)	8 (12.3)	3 (7.9)	8 (14.5)	2 (7.4)
Indeterminate, n (%)	3 (4.6)	6 (15.8)	NA	NA

CI = Confidence interval
NA：Not applicable (Subjects with indeterminate response were excluded from the ME Population)

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 11-5

mMITT 及び ME 集団における TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.3-20]に示す。

mMITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率は、セフトロザン群で90.8%（59/65例）及びセフタジジム群で92.1%（35/38例）であった。ME 集団における有効率はセフトロザン群で92.7%（51/55例）及びセフタジジム群で100.0%（27/27例）であった。

表 2.7.3-20　TOC 時点の臨床効果（mMITT 及び ME 集団）（101-03 試験）

Clinical Response, TOC	mMITT Population		ME Population	
	Ceftolozane (N=65)	Ceftazidime (N=38)	Ceftolozane (N=55)	Ceftazidime (N=27)
Cure Rate, n (%)	59 (90.8)	35 (92.1)	51 (92.7)	27 (100.0)
95% CI	(81.0, 96.5)	(78.6, 98.3)	(82.4, 98.0)	(87.2, 100.0)
Failure Rate, n (%)	4 (6.2)	1 (2.6)	4 (7.3)	0 (0.0)
Indeterminate, n (%)	2 (3.1)	2 (5.3)	NA	NA

CI = Confidence interval
NA：Not applicable (Subjects with indeterminate response were excluded from the ME Population)

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 11-8

以上より、セフトロザン1 g の8時間ごとの静脈内投与は、TOC 時点でセフタジジムと同程度の高い細菌学的及び臨床効果の有効率を示した。

2.7.3.2.2　cIAI

2.7.3.2.2.1　国内第Ⅲ相試験（013試験：評価資料）

2.7.3.2.2.1.1　被験者の内訳

本試験には100例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。98.0%（98/100例）が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は2.0%（2/100例）で、中止理由は「死亡」（1例、さらに当該被験者は CL_{CR} の中止基準に抵触）及び「被験者の都合」（1例）であった。

C Confidential

また、96.0%（96/100例）が治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を中止した被験者は4例で、中止理由は、「CL_{CR} の中止基準に抵触」、「効果不十分」、「治験実施計画書違反」及び「被験者の都合」が各1例であった。

ベースライン時に組み入れられた100例のうち、92.0%（92/100例）が CE 集団に、66.0%（66/100例）が MITT 集団に、65.0%（65/100例）が EME 集団に含まれた[資料5.3.5.2.2: 013]。

2.7.3.2.2.1.2　　臨床効果

CE 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果を[表 2.7.3-21]に示す。

CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率は92.0%（81/88例）であった。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。また、MITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率は84.8%（56/66例）であり、CE 集団よりやや低かった[資料5.3.5.2.2: 013]。

TOC 時点の臨床効果が無効であった7例のうち6例は TOC 時点の細菌学的効果も無効であった。このうち4例では *E. coli* を含む複数の菌種が検出され、その他1例で *K. pneumoniae* のみ、1例で *E. faecalis* のみが検出された（[資料5.3.5.2.2: 013] 16.2.6.1、16.2.6.2）。残る1例はベースライン時に原因菌が検出されなかったため、細菌学的効果判定の解析対象集団からは除外された。なお、CE 集団における TOC 時点の臨床効果（原因菌別）及び ESBL 産生別の臨床効果（原因菌別）をそれぞれ[付録 2.7.3-2]及び[付録 2.7.3-3]に示す。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。

表 2.7.3-21　EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団）：
cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Clinical Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	92	87	(94.6)	(87.8, 98.2)
Failure	92	5	(5.4)	
TOC				
Success	88	81	(92.0)	(84.3, 96.7)
Failure	88	7	(8.0)	
LFU				
Success	85	77	(90.6)	(82.3, 95.8)
Failure	85	8	(9.4)	

† Based on Clopper-Pearson method.
N = Number of subjects included in the analysis.
n (%) = Number of subjects within a specific category.
Failure includes "Clinical Failure".

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-1、Table 11-2

C Confidential

2.7.3.2.2.1.3　　細菌学的効果

EME 集団における EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）を[表 2.7.3-22]に示す。

EME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率は90.2%（55/61例）であった。一方、EOT 時点の細菌学的効果の有効率は93.8%（61/65例）であった。また、MITT 集団での TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）は、84.8%（56/66例）であった[資料5.3.5.2.2: 013]。

表 2.7.3-22　EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（EME 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Microbiological Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	65	61	(93.8)	(85.0, 98.3)
Failure	65	4	(6.2)	
TOC				
Success	61	55	(90.2)	(79.8, 96.3)
Failure	61	6	(9.8)	

† Based on Clopper-Pearson method.
N = Number of subjects included in the analysis.
n (%) = Number of subjects within a specific category.
Success includes "Eradication" and "Presumed Eradication".
Failure includes "Microbiological Failure".
Microbiological Failure includes "Persistence", "Persistence acquiring resistance", and "Presumed persistence".

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-3

EME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）を[表 2.7.3-23]に示す。比較的多くみられた原因菌のうち好気性グラム陰性菌に対する有効率は、*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. 100.0%（7/7例）であり、いずれの腹腔内原因菌においても、MK-7625A＋メトロニダゾールは良好な細菌学的効果を示した。また、*Citrobacter* 属の各菌種は少数の被験者でみられたが（*C. freundii* が2例、*C. amalonaticus*、*C. braakii*、*C. farmeri* 及び *C. koseri* が各1例）、有効率はすべて100%であった。その他の原因菌に対してもおおむね細菌学的効果は良好であった。

また、EOT 時点での原因菌別の細菌学的効果の有効率は、*E. coli* 95.2%（40/42例）、*K. pneumoniae* 91.7%（11/12例）、*P. aeruginosa* 88.9%（8/9例）、*S. anginosus* 100%（11/11例）、*S. constellatus* 90.0%（9/10例）、*B. fragilis* 95.5%（21/22例）、*B. thetaiotaomicron* 100%（9/9例）及び *Bacteroides* spp. 100.0%（8/8例）であった（[資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-4）。

本試験のベースライン時における Enterobacteriaceae（75株）に対する MK-7625A の MIC 範囲は

Confidential

0.06～16 μg/mL で、ほとんどが感性であった([資料5.3.5.2.2: 013] Table 14.1-21)。*Enterobacter cloacae*（*E. cloacae*）2株のうち1株は耐性であった（[資料5.3.5.2.2: 013] Table 14.1-18）が、これらの株を有する被験者の細菌学的効果はいずれも有効であった[表 2.7.3-23]。また、*B. fragilis* に対する MK-7625A の MIC 範囲は0.03～8 μg/mL であり、すべて感性であった（[資料5.3.5.2.2: 013] Table 14.1-21）。

なお、MITT 集団の細菌学的効果（原因菌別）の結果は、EME 集団と類似していた（[資料5.3.5.2.2: 013] 表14.2.4、14.2.5）。

C Confidential

表 2.7.3-23　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（EME 集団）：
cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=61)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Gram-Negative Aerobes	**53**	**48**	**(90.6)**	**(79.3, 96.9)**
All Enterobacteriaceae	51	46	(90.2)	(78.6, 96.7)
Citrobacter amalonaticus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Citrobacter braakii	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Citrobacter farmeri	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Citrobacter freundii	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Citrobacter koseri	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Edwardsiella tarda	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter aerogenes	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter cloacae	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Escherichia coli	41	37	(90.2)	(76.9, 97.3)
Klebsiella	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Klebsiella oxytoca	5	5	(100.0)	(47.8, 100.0)
Klebsiella pneumoniae	12	11	(91.7)	(61.5, 99.8)
Morganella morganii	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Proteus vulgaris	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Serratia marcescens	1	0	(0.0)	(0.0, 97.5)
Aeromonas punctata	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Comamonas testosteroni	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Pseudomonas aeruginosa	9	8	(88.9)	(51.8, 99.7)
Gram-Positive Aerobes	**38**	**34**	**(89.5)**	**(75.2, 97.1)**
Aerobic gram-positive bacillus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacillus	6	6	(100.0)	(54.1, 100.0)
Enterococcus avium	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Enterococcus durans	1	0	(0.0)	(0.0, 97.5)
Enterococcus faecalis	4	3	(75.0)	(19.4, 99.4)
Enterococcus raffinosus	2	1	(50.0)	(1.3, 98.7)
Gemella	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Gemella haemolysans	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Lactococcus garvieae	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Lactococcus lactis subsp. cremoris	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Staphylococcus aureus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Staphylococcus epidermidis	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Streptococcus alpha-hemolytic	2	1	(50.0)	(1.3, 98.7)

C Confidential

表 2.7.3-23　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（EME 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）（続き）

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=61)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Gram-Positive Aerobes	**38**	**34**	**(89.5)**	**(75.2, 97.1)**
Streptococcus anginosus	11	11	(100.0)	(71.5, 100.0)
Streptococcus constellatus	10	9	(90.0)	(55.5, 99.7)
Streptococcus intermedius	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Streptococcus salivarius	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Streptococcus sanguinis	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Gram-Negative Anaerobes	**42**	**40**	**(95.2)**	**(83.8, 99.4)**
Anaerobic gram-negative bacillus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides	7	7	(100.0)	(59.0, 100.0)
Bacteroides caccae	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides capillosus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides fragilis	21	20	(95.2)	(76.2, 99.9)
Bacteroides ovatus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides stercoris	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides thetaiotaomicron	8	7	(87.5)	(47.3, 99.7)
Bacteroides vulgatus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Fusobacterium mortiferum	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Fusobacterium nucleatum	3	2	(66.7)	(9.4, 99.2)
Fusobacterium varium	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Parabacteroides distasonis	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Porphyromonas gingivalis	1	0	(0.0)	(0.0, 97.5)
Prevotella	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Prevotella intermedia	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Prevotella oralis	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Veillonella	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Gram-Positive Anaerobes	**20**	**17**	**(85.0)**	**(62.1, 96.8)**
Anaerobic gram-positive bacillus	4	4	(100.0)	(39.8, 100.0)
Anaerobic gram-positive coccus	3	2	(66.7)	(9.4, 99.2)
Anaerococcus prevotii	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Clostridium	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Clostridium perfringens	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Clostridium ramosum	2	0	(0.0)	(0.0, 84.2)

C Confidential

表 2.7.3-23　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（EME 集団）：
cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）（続き）

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=61)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Gram-Positive Anaerobes	**20**	**17**	**(85.0)**	**(62.1, 96.8)**
Eggerthella lenta	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Eubacterium limosum	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Parvimonas micra	4	3	(75.0)	(19.4, 99.4)
Peptoniphilus asaccharolyticus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)

† Based on Clopper-Pearson method.
N = Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects in that specific category.
n (%) = Number of eradicated subjects.
Percentages are calculated as 100 x (n/N1).

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-5

2.7.3.2.2.2　海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験：評価資料）

2.7.3.2.2.2.1　被験者の内訳

本試験では、993例が組み入れられ、487例が MK-7625A＋メトロニダゾール群、506例がメロペネム群に無作為に割り付けられたものの、データの品質保証の点から、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（2施設）に組み入れられた23例（MK-7625A＋メトロニダゾール群11例及びメロペネム群12例）をすべての解析対象集団から除外し、970例（MK-7625A＋メトロニダゾール群476例、メロペネム群494例）で解析した（ITT 集団）。

ITT 集団の93.4%が試験を完了し、92.6%が治験薬投与を完了した。いずれの投与群でも、治験薬中止理由として最も多かったのは、「有害事象の発現」であった（MK-7625A＋メトロニダゾール群2.7%、メロペネム群2.2%）。なお、効果不十分により治験薬投与を中止した被験者は、MK-7625A＋メトロニダゾール群では4例（0.8%）、メロペネム群では3例（0.6%）のみであった。

ITT 集団のうち83.1%（806/970例）が MITT 集団に、79.8%（774/970例）が CE 集団に、67.2%（652/970例）が EME 集団に、61.4%（596/970例）が ME 集団に含まれた。ME 集団では MK-7625A 群（275例）に比べてメロペネム群（321例）の被験者が特に多かった。MITT、CE 及び EME 集団では MK-7625A 群とメロペネム群の例数は同程度であった。

2.7.3.2.2.2.2　臨床効果

CE 及び ITT 集団の TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.3-24]に示す。

CE 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率は、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]）及び両側99%CI は0.0%（-4.16%, 4.30%）であり、両側99%CI の下

Confidential

限は非劣性マージンの-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。

ITT 集団の TOC 時点の臨床効果（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。なお、ME 集団における TOC 時点の臨床効果（原因菌別）を[付録 2.7.3-4]に示す。また、ME 集団において 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 TOC 時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群で100%（22/22例）、メロペネム群で88.5%（23/26例）であった（[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.2.18.2）。

表 2.7.3-24　TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）：
cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）

Analysis	Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole n (%)	Meropenem n (%)	%Difference† (99% CI)
Primary Analysis‡		N = 375	N = 399	
CE Population	Cure	353 (94.1)	375 (94.0)	0.0 (-4.16, 4.30)
	Failure	22 (5.9)	24 (6.0)	
Secondary Analysis§		N = 476	N = 494	
ITT Population	Cure	399 (83.8)	424 (85.8)	-2.2 (-7.95, 3.44)
	Failure	77 (16.2)	70 (14.2)	
	Observed failure	35 (7.4)	36 (7.3)	
	Indeterminate imputed as failure	42 (8.8)	34 (6.9)	

CE = Clinically evaluable; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; N = Number of subjects in the specified population; n = Number of subjects in specific category.
† The 99% CI of the difference of (ceftolozane/tazobactam plus metronidazole) - meropenem is calculated as a 99% stratified Newcombe CI with Minimum Risk weights.
‡ Using a data-as-observed approach. The analysis is stratified by region and primary site of infection as recorded on the eCRF.
§ Using a treatment failure approach, where indeterminate clinical responses are imputed as clinical failures. The analysis is stratified by region and primary site of infection as recorded on the eCRF.

Source: [資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 19

2.7.3.2.2.2.3　細菌学的効果

MITT、ME 及び EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）を[表 2.7.3-25]に示す。いずれの集団においても、MK-7625A＋メトロニダゾール群とメロペネム群で同程度の有効率であった。

Confidential

表 2.7.3-25　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（MITT、ME 及び EME 集団）：cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）

Microbiological Response	MK-7625A + Metronidazole n (%)	Meropenem n (%)	% Difference in Eradication Rate (95% CI)†
MITT Population			
	N = 389	N = 417	
Microbiological Success‡	332 (85.3)	370 (88.7)	-3.4 (-8.09, 1.26)
Microbiological Failure§	25 (6.4)	28 (6.7)	
Indeterminate	32 (8.2)	19 (4.6)	
ME Population			
	N = 275	N = 321	
Microbiological Success‡	264 (96.0)	307 (95.6)	0.4 (-3.13, 3.69)
Microbiological Failure§	11 (4.0)	14 (4.4)	
EME Population			
	N = 307)	N = 345	
Microbiological Success‡	293 (95.4)	326 (94.5)	0.9 (-2.59, 4.40)
Microbiological Failure§	14 (4.6)	19 (5.5)	

CI = Confidence interval; ME = Microbiologically evaluable; MITT = Microbiological intent-to-treat; n = Number of subjects in specific category; N = Number of subjects in individual population.
Notes: Success = Per-pathogen microbiological eradication for all baseline infecting pathogens.
Percentages are calculated as 100 × (n/N).
†The 95% CI of the difference of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole - meropenem are calculated as Wilson Score CIs.
‡Microbiological Success includes entries of “Eradication” and “Presumed Eradication”.
§ Microbiological Failure includes entries of “Persistence” and “Presumed Persistence”.
Source: Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2, and Table 14.2.4.3

Source: [資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 23

ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果を、MK-7625A＋メトロニダゾール群の被験者で10例以上に検出された原因菌別に[表 2.7.3-26]に示す。

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

ME 集団における好気性グラム陰性菌の消失率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群で96.3%（234/243例）及びメロペネム群で95.4%（269/282例）であった。MK-7625A＋メトロニダゾール群及びメロペネム群における原因菌別の消失率は、*E. coli* が96.0%（193/201例）及び95.1%（214/225例）、*K. pneumoniae* が100%（28/28例）及び88.0%（22/25例）、*P. aeruginosa* が100%（25/25例）及び100%（28/28例）であった。

さらに嫌気性グラム陰性菌の消失率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群で98.2%（107/109例）及びメロペネム群で97.8%（134/137例）であった。

Confidential

全般的に、MITT 集団における原因菌別の消失率は ME 集団より低かったが、EME 集団と ME 集団の結果は類似していた（[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.2.3.1及び Table 14.2.3.3）。

表 2.7.3-26　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（MK-7625A 群で 10 例以上検出）（ME 集団）：cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）

Intra-abdominal Pathogen	Eradication Rate			
	MK-7625A + Metronidazole (N=275)		Meropenem (N=321)	
	n/N1	(%)	n/N1	(%)
Gram-negative Aerobes	**234/243**	**(96.3)**	**269/282**	**(95.4)**
Enterobacteriaceae	223/232	(96.1)	253/266	(95.1)
Enterobacter cloacae	18/21	(85.7)	22/22	(100)
Escherichia coli	193/201	(96.0)	214/225	(95.1)
Klebsiella oxytoca	12/12	(100)	21/22	(95.5)
Klebsiella pneumoniae	28/28	(100)	22/25	(88.0)
Proteus mirabilis	10/11	(90.9)	9/10	(90.0)
Pseudomonas aeruginosa	25/25	(100)	28/28	(100)
Gram-negative Anaerobes	**107/109**	**(98.2)**	**134/137**	**(97.8)**
Bacteroides fragilis	39/41	(95.1)	56/57	(98.2)
Bacteroides ovatus	37/37	(100)	42/42	(100)
Bacteroides thetaiotaomicron	20/20	(100)	41/43	(95.3)
Bacteroides vulgatus	13/13	(100)	21/22	(95.5)
Gram-positive Aerobes	**131/141**	**(92.9)**	**158/167**	**(94.6)**
Enterococcus avium	12/13	(92.3)	10/10	(100)
Enterococcus faecalis	28/32	(87.5)	33/35	(94.3)
Enterococcus faecium	18/20	(90.0)	36/37	(97.3)
Staphylococcus aureus	10/10	(100)	12/12	(100)
Staphylococcus epidermidis	10/10	(100)	9/10	(90)
Streptococcus anginosus	28/30	(93.3)	23/23	(100)
Streptococcus constellatus	17/18	(94.4)	21/23	(91.3)
Streptococcus salivarius	10/10	(100)	8/8	(100)
Gram-positive Anaerobes	**34/34**	**(100)**	**46/49**	**(93.9)**
Clostridium perfringens	15/15	(100)	18 /19	(94.7)

N1 = Number of subjects with microbiological response with the specific pathogen, or pathogen category.
Note: Percentages are calculated as 100 × (n/N1).
Eradication includes entries of “Eradication” and “Presumed Eradication”.
Subjects with more than 1 intra-abdominal pathogen isolated at baseline are counted only once in the overall population N, once within each baseline pathogen category.

Source: [資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 24

2.7.3.2.2.3　　海外第Ⅱ相試験（10-01試験：参考資料）

本試験では、122例を MK-7625A＋メトロニダゾール群（83例）又はメロペネム群（39例）に無作為割付けした。MK-7625A を投与された被験者は82例であり、このうち90.2%（74例）がメトロ

C Confidential

ニダゾールを併用投与された。

mMITT 及び ME 集団における TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.3-27]に示す。

mMITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群及びメロペネム群でそれぞれ83.6%（51/61例）及び96.0%（24/25例）であり、ME 集団ではそれぞれ88.7%（47/53例）及び95.8%（23/24例）であった。

上記のいずれの集団でも、TOC 時点の臨床効果の有効率は MK-7625A＋メトロニダゾール群よりメロペネム群で高かったが、いずれの集団でも臨床効果の有効率の95%CI は十分に重なっており、この差はばらつきの範囲であることが示唆された[資料5.3.5.1.4: 10-01]。

表 2.7.3-27　TOC 時点の臨床効果（mMITT 及び ME 集団）（10-01 試験）

	mMITT Population		ME Population	
Clinical Response, TOC	MK-7625A + Metronidazole (N=61)	Meropenem (N=25)	MK-7625A + Metronidazole (N=53)	Meropenem (N=24)
Clinical Cure Rate, n (%)	51 (83.6)	24 (96.0)	47 (88.7)	23 (95.8)
95% Confidence Interval	(71.9, 91.8)	(79.6, 99.9)	(77.0, 95.7)	(78.9, 99.9)
Clinical Failure Rate, n (%)	6 (9.8)	1 (4.0)	6 (11.3)	1 (4.2)
Indeterminate, n (%)	4 (6.6)	0 (0.0)	NA	NA
NA：Not applicable (Subjects with indeterminate response were excluded from the ME Population)				

Source: [資料5.3.5.1.4: 10-01] Table 11-5

ME 及び EME 集団における TOC 時点の細菌学的効果を[表 2.7.3-28]に示す。

ME 集団におけ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90.6%（48/53例）及び95.8%（23/24例）であり、EME 集団ではそれぞれ91.1%（51/56例）及び95.8%（23/24例）であった。

表 2.7.3-28　TOC 時点の細菌学的効果（ME 及び EME 集団）（10-01 試験）

	ME Population		EME Population	
Microbiological Response, TOC	MK-7625A + Metronidazole (N=53)	Meropenem (N=24)	MK-7625A + Metronidazole (N=56)	Meropenem (N=24)
Microbiological Success, n (%)	48 (90.6)	23 (95.8)	51 (91.1)	23 (95.8)
95% Confidence Interval	(79.3, 96.9)	(78.9, 99.9)	(80.4, 97.0)	(78.9, 99.9)
Microbiological Failure Rate, n (%)	5 (9.4)	1 (4.2)	5 (8.9)	1 (4.2)

Source: [資料5.3.5.1.4: 10-01] Table 11-7

MK-7625A 群では、*E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* を含む一般的な好気性グラム陰性

C Confidential

菌に対する原因菌別の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は85%以上で良好であった。最も多く認められた原因菌である *E. coli* を有する被験者における臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群ではそれぞれ86.8%及び89.5%、メロペネム群ではそれぞれ94.7%及び94.7%であった。*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* 及び *P. mirabilis* を有する被験者における臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群でいずれも100%であった[資料5.3.5.1.4: 10-01]。

Confidential

2.7.3.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、評価資料である cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした以下の国内外の第Ⅲ相試験の結果を予定適応症ごとに比較、検討した。

国内014試験	: cUTI 患者、非対照試験
海外10-04/05試験	: cUTI 患者、実薬（レボフロキサシン）対照試験
国内013試験	: cIAI 患者、非対照試験
海外10-08/09試験	: cIAI 患者、実薬（メロペネム）対照試験

本項では、以下の理由により、MK-7625A の作用が日本人と非日本人において類似していると考えられたため、上記の国内外4試験の結果から MK-7625A の有効性を評価した。

1) 作用機序
本剤は抗菌薬であり、その作用機序は細菌の細胞壁合成を阻害するものである。したがって、人体の酵素や受容体の発現量や親和性等の個体間差、人種差の影響を受けない。
2) 感受性
本剤に対する国内及び海外の臨床分離株（Enterobacteriaceae 及び *P. aeruginosa* を含む）の感受性試験の結果は概して類似していた[2.6.2.2.4 項]。
3) 薬物動態
日本人、中国人及び白人健康被験者における第 I 相試験（CXA-EB-13-05試験）では、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は人種間で概して類似していた[2.7.2.3.2.4 項]。
4) デザインの類似性
014試験及び013試験は、それぞれ10-04/05試験及び10-08/09試験と類似したデザインであり、MK-7625A の用法・用量も同一である。さらに組入れ基準、評価項目の判断基準もほぼ一致していた。
5) 海外試験結果の頑健性
MK-7625A は、cUTI 被験者における細菌学的効果についてレボフロキサシンに対する非劣性及び優越性（10-04/05試験、TOC 時点の ME 及び mMITT 集団）[2.7.3.2.1.2.2 項]、並びに cIAI 被験者における臨床効果についてメロペネムに対する非劣性（10-08/09試験、TOC 時点の CE 及び ITT 集団）[2.7.3.2.2.2.2 項]を示した。

C Confidential

2.7.3.3.1　　試験対象集団

cUTI 患者及び cIAI 患者を対象とした国内外の試験の主な被験者背景を[表 2.7.3-29]に示す。

2.7.3.3.1.1　　cUTI

014試験では10-04/05試験に比較して平均年齢は19歳高く、正常腎機能被験者（CL_{CR} が 80 mL/min 以上）の割合は10-04/05試験の半分程度であった。MK-7625A の投与期間、性別、主な原因菌の割合は両試験で類似していた。また、ESBL 産生 Enterobacteriaceae の割合も類似していた。

2.7.3.3.1.2　　cIAI

013試験は10-08/09試験と比較して平均年齢は約10歳高く、正常腎機能被験者の割合は10-08/09試験より約17%低かった。MK-7625A の投与期間、性別、ベースライン時の APACHE Ⅱが10以上の被験者の割合及び *E. coli* 及び好気性グラム陽性菌の割合は013試験と10-08/09試験で同程度であった。また、ESBL 産生 Enterobacteriaceae の割合も類似していた。

Confidential

表 2.7.3-29　被験者背景：cUTI/cIAI、国内外第Ⅲ相試験
（014 試験、10-04/05 試験、013 試験及び 10-08/09 試験）

	cUTI			cIAI		
Study	P014	P10-04/05		P013	P10-08/09	
Treatment	MK-7625A	MK-7625A	Levofloxacin	MK-7625A	MK-7625A	Meropenem
Subject disposition						
N of subjects enrolled	115 (AES)	540† (ITT)	537 (ITT)	100 (AES)	476 (ITT)	494 (ITT)
Study completed /discontinued	112/3	510/30	512/25	98/2	442/34	464/30
Duration days (ASaT)						
Subjects in population	114	530	532	100	472	485
Mean (SD) Range (min, max)	6.2 (1.6) 1, 7	5.79 (1.8) 0.05, 8.40	5.82 (1.7) 0.01, 7.40	6.9 (2.3) 2, 14	7.6 (2.5) 1, 15	7.6 (2.4) 1, 15
Demographics						
	N=90 (ME)	N=340 (ME)	N=353 (ME)	N=92 (CE)	N=375 (CE)	N=399 (CE)
Age (years)						
18 to 64	27 (30.0)	260 (76.5)	266 (75.4)	47 (51.1)	293 (78.1)	324 (81.2)
65 to 74	33 (36.7)	45 (13.2)	44 (12.5)	24 (26.1)	44 (11.7)	49 (12.3)
≥ 75	30 (33.3)	35 (10.3)	43 (12.2)	21 (22.8)	38 (10.1)	26 (6.5)
Mean (SD)	67.5 (14.1)	48.5 (19.6)	48.4 (20.2)	61.2 (16.4)	49.7 (17.6)	49.1 (16.6)
Range (min, max)	20, 90	18, 87	18, 87	23, 88	18, 86	18, 92
Gender						
Male	31 (34.4)	96 (28.2)	88 (24.9)	62 (67.4)	212 (56.5)	242 (60.7)
Female	59 (65.6)	244 (71.8)	265 (75.1)	30 (32.6)	163 (43.5)	157 (39.3)
CL_{CR}						
CL_{CR} >=80 mL/min (normal)	30 (33.3)	212 (62.4)	239 (67.7)	51 (55.4)	271 (72.3)	288 (72.2)
50<= CL_{CR} <80 mL/min (mild impairment)	48 (53.3)	102 (30.0)	88 (24.9)	31 (33.7)	89 (23.7)	103 (25.8)
30<= CL_{CR} <50 mL/min (moderate impairment)	12 (13.3)	23 (6.8)	25 (7.1)	10 (10.9)	15 (4.0)	8 (2.0)
CL_{CR} <30 mL/min (severe impairment)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Baseline Categorical APACHE II						
<10	NA	NA	NA	71 (77.2)	307 (81.9)	338 (84.7)
≥10	NA	NA	NA	17 (18.5)	67 (17.9)	61 (15.3)
Baseline urine/intra-abdominal pathogens						
	N=90 (ME)	N=340 (ME)	N=353 (ME)	N=65 (EME)	N=275 (ME)	N=321 (ME)
Gram-Negative Aerobes	90 (100.0)	322 (94.7)	340 (96.3)	55 (84.6)	243 (88.4)	282 (87.9)
Enterobacteriaceae	89 (98.9)	315 (92.6)	327 (92.6)	53 (81.5)	232 (84.4)	266 (82.9)
Enterobacteriaceae (ESBL-producing)‡	13 (14.4)	54 (15.9)	46 (13.0)	5 (7.7)	22 (8.0)	26 (8.1)
E. coli	77 (85.6)	261 (76.8)	284 (80.5)	42 (64.6)	201 (73.1)	225 (70.1)
K. pneumoniae	8 (8.9)	25 (7.4)	23 (6.5)	12 (18.5)	28 (10.2)	25 (7.8)
P. aeruginosa	1 (1.1)	7 (2.1)	12 (3.4)	9 (13.8)	25 (9.1)	28 (8.7)
Gram-Positive Aerobes	4 (4.4)	21 (6.2)	20 (5.7)	40 (61.5)	141 (51.3)	167 (52.0)
Gram-Negative Anaerobes	NA	NA	NA	44 (67.7)	109 (39.6)	137 (42.7)
B. fragilis	NA	NA	NA	22 (33.8)	41 (14.9)	57 (17.8)
Gram-Positive Anaerobes	NA	NA	NA	21 (32.3)	34 (12.4)	49 (15.3)

C Confidential

表 2.7.3-29　被験者背景：cUTI/cIAI、国内外第Ⅲ相試験
（014 試験、10-04/05 試験、013 試験及び 10-08/09 試験）（続き）

AES: All Enrolled Subjects, ITT: Intent-to-treat, ASaT: All Subjects as Treated, CE: Clinically Evaluable
ME: Microbiologically Evaluable, EME: Expanded Microbiologically Evaluable, SD: Standard deviation, NA: Not Applicable、CL_{CR}: Creatinine clearance、ESBL: Extended-spectrum β-lactamase
†Subject No. [redacted] was inadvertently randomized, but did not complete informed consent and was withdrawn from the study prior to any study related activities including receipt of study medication. This subject was counted in the Intent-to-Treat Population, but not in any other population. One subject; [redacted], was randomized to MK-7625A, but was actually treated with levofloxacin. This subject's safety data was analyzed as treated（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14）.
‡ Method of detection of ESBL-producing pathogens: Detection based on susceptibility test in P014（[資料5.4: 38] and P013 [資料5.4: 39]）/ Detection based on susceptibility test and genetic screening in CXA-cUTI-10-04/05（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] 16.1.9）and CXA-cIAI-10-08/09（[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] 16.1.9）.
Source: [資料5.3.5.2.1: 014]、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]、[資料5.3.5.2.2: 013]、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.3.3.2　全有効性試験結果の比較検討

本項では主に国内第Ⅲ相試験の結果と海外試験の結果を各予定適応症の評価項目ごとに比較して MK-7625A の有効性を評価することとした。

2.7.3.3.2.1　国内外の試験結果の比較

2.7.3.3.2.1.1　細菌学的効果

国内外で行われた cUTI 患者を対象とした試験（014試験及び10-04/05試験）並びに cIAI 患者を対象とした試験（013試験及び10-08/09試験）の ME 集団（cUTI）及び EME 集団（cIAI）における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）を[表 2.7.3-30]に示す。

cUTI

014試験及び10-04/05試験の ME 集団における MK-7625A 群の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率及びその95%CI は、それぞれ80.7%（70.9%, 88.3%）及び84.7%（80.5%, 88.1%）であり、国内外で類似していると考えられる。014試験の有効率は10-04/05試験に比較して数値的に低かったが、014試験では10-04/05試験より複雑性腎盂腎炎を有する被験者の割合が高かったことよるものと考えられる。詳細な考察は[2.7.3.3.3.1項]に示す。

cIAI

013試験及び10-08/09試験の EME 集団における MK-7625A 群の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率及びその95%CI は、それぞれ90.2%（79.8%, 96.3%）及び95.4%（92.5%, 97.3%）であり、MK-7625A の細菌学的効果は国内外で類似していると考えられる。

全般的に、いずれの疾患でも MK-7625A の細菌学的効果が高いことが示された。

Confidential

表 2.7.3-30　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）：cUTI/cIAI、
国内外第Ⅲ相試験（014 試験、10-04/05 試験、013 試験及び 10-08/09 試験）

Indication (Population)	cUTI (ME)			cIAI (EME)		
Study	P014	P10-04/05		P013	P10-08/09	
Treatment	MK-7625A (N=88) n (%)	MK-7625A (N=340) n (%)	Levofloxacin (N=353) n (%)	MK-7625A / Metronidazole (N=61) n (%)	MK-7625A / Metronidazole (N=307) n (%)	Meropenem (N=345) n (%)
Success n (%) (95%CI)	71 (80.7) (70.9, 88.3)	288 (84.7) (80.5, 88.1)	266 (75.4) (70.6, 79.6)	55 (90.2) (79.8, 96.3)	293 (95.4) (92.5, 97.3)	326 (94.5) (91.6, 96.5)
Failure n (%)	17 (19.3)	52 (15.3)	87 (24.6)	6 (9.8)	14 (4.6)	19 (5.5)
N = Number of subjects included in the analysis. n (%) = Number of subjects within a specific category.						

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表11-1、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.6.1、[資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-3、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.2.4.3

主な菌種について4試験の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）を[表 2.7.3-31]に示す。国内外の cUTI 試験及び cIAI 試験では、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*S. anginosus*、*S. constellatus* 及び *B. fragilis* に対して80%以上の有効率を示した。014試験以外では *K. pneumoniae* に対する有効率は高かった。全般的に、MK-7625A は cUTI 試験ではグラム陰性菌に対してレボフロキサシンより高い細菌学的効果を示し、cIAI 試験ではグラム陰性菌及び一部のグラム陽性菌に対しメロペネムと同程度の良好な細菌学的効果を示した。

C Confidential

表 2.7.3-31　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別†）：cUTI/cIAI、国内外第Ⅲ相試験（014 試験、10-04/05 試験、013 試験及び 10-08/09 試験）

Indication (Population)	cUTI (ME)			cIAI (EME)		
Study	P014	P10-04/05		P013	P10-08/09	
Treatment	MK-7625A (N=88) % (n/N1)	MK-7625A (N=340) % (n/N1)	Levofloxacin (N=353) % (n/N1)	MK-7625A /Metronidazole (N=61) % (n/N1)	MK-7625A / Metronidazole (N=307) % (n/N1)	Meropenem (N=345) % (n/N1)
Escherichia coli	82.9% (63/76)	88.9% (232/261)	77.1% (219/284)	90.2% (37/41)	96.2% (200/208)	94.8% (219/231)
Klebsiella pneumoniae	42.9% (3/7)	84.0% (21/25)	60.9% (14 /23)	91.7% (11/12)	96.7% (29/30)	88.0% (22/25)
Pseudomonas aeruginosa	100% (1/1)	85.7% (6/7)	50.0% (6/12)	88.9% (8/9)	100.0% (26/26)	100.0% (29/29)
Streptococcus anginosus	NA	NA	NA	100.0% (11/11)	93.3% (28/30)	100.0% (23/23)
Streptococcus constellatus	NA	NA	NA	90.0% (9/10)	94.4% (17/18)	91.3% (21/23)
Bacteroides fragilis	NA	NA	NA	95.2% (20/21)	95.1% (39/41)	98.2% (56/57)

† 主な菌種について表示した。
N = Number of subjects included in the population.
N1 = Number of subjects in that specific category.
Percentages are calculated as 100 × (n/N1).
NA: Not applicable to uropathogens analyzed.

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表11-4、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 27、[資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-5、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.2.3.3

2.7.3.3.2.1.2　臨床効果

国内外で行われた cUTI 患者を対象とした試験（014試験及び10-04/05試験）並びに cIAI 患者を対象とした試験（013試験及び10-08/09試験）の CE 集団における TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.3-32]に示す。なお、10-04/05試験では CE 集団における同項目の解析を行わなかったため、本表では ME 集団における解析結果を表示した。

cUTI

cUTI 患者を対象としたいずれの試験においても、MK-7625A は90%を超える高い有効率を示した。014試験及び10-04/05試験の臨床効果（014試験：CE 集団、10-04/05試験：ME 集団）の有効率及び95%CI は、それぞれ96.6%（90.5%, 99.3%）及び95.9%（93.2%, 97.5%）であり、国内外で MK-7625A の臨床効果は類似していると考えられる。

cIAI

cIAI 患者を対象としたいずれの試験においても MK-7625A は90%を超える高い有効率を示した。013試験及び10-08/09試験の臨床効果の有効率及び95%CI は、それぞれ92.0%（84.3% 96.7%）及び94.1%（90.2%, 96.6%）であり、国内外で MK-7625A の臨床効果は類似していると考えられる。

C Confidential

全般的に、いずれの疾患でもMK-7625Aの臨床効果は高いことが示された。

表 2.7.3-32　TOC時点の臨床効果：cUTI/cIAI、
国内外第Ⅲ相試験（014試験、10-04/05試験、013試験及び10-08/09試験）

Indication	cUTI			cIAI		
Study	P014†	P10-04/05‡		P013†	P10-08/09†	
Treatment	MK-7625A (N=89)	MK-7625A (N=340)	Levofloxacin (N=353)	MK-7625A+ Metronidazole (N=88)	MK-7625A+ Metronidazole (N=375)	Meropenem (N=399)
Success n (%) (95%CI)	86 (96.6) (90.5, 99.3)	326 (95.9) (93.2, 97.5)	329 (93.2) (90.1, 95.4)	81 (92.0) (84.3, 96.7)	353 (94.1) (90.2, 96.6)	375 (94.0) (90.1, 96.4)
Failure n (%)	3 (3.4)	14 (4.1)	24 (6.8)	7 (8.0)	22 (5.9)	24 (6.0)

†CE population
‡ ME population. Analysis in ME is shown since no CE data were available.
CI: Confidence Interval
N = Number of subjects included in the analysis.
n (%) = Number of subjects within a specific category.

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表11-6、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.2.7.1、[資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-1、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.2.2.1.1

2.7.3.3.2.1.3　複合効果

複合効果はcUTI患者を対象とした国内014試験のみで評価した[2.7.3.2.1.1.4項]。MK-7625A群の複合効果の有効率（80.7%）は、014試験の細菌学的効果（被験者別）の有効率（80.7%）と一致していた。これは複合効果が臨床効果よりも細菌学的効果の影響を受けやすいことを示している。

2.7.3.3.2.2　疾患別の有効性

2.7.3.3.2.2.1　cUTI

疾患別の細菌学的効果

014試験と10-04/05試験のME集団におけるTOC時点の診断名別の細菌学的効果（被験者別）の比較を[表 2.7.3-33]に示す。

単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎のいずれにおいても、014試験と10-04/05試験のMK-7625A群の細菌学的効果の有効率は同程度であった。ただし、ほかの診断名と比較して有効率が低い複雑性腎盂腎炎の被験者の割合が、014試験では腎盂腎炎被験者の35.5%（22/62例）であったのに対して10-04/05試験では16.8%（47/280例）と低いため、014試験ではすべての腎盂腎炎被験者の細菌学的効果の有効率（80.6%）が10-04/05試験（86.4%）に比較してやや低かった。

Confidential

表 2.7.3-33　TOC 時点の診断名別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）
cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）、海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験）

Study	P014	P10-04/05	
Baseline Diagnosis	MK-7625A N=88 % (n/N1)	MK-7625A N=340 % (n/N1)	Levofloxacin N=353 % (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.
N1 = Number of subjects within a specific category.
n =Number of subjects who have per-subject microbiological response of success.
Percentages are calculated as 100 x (n/ N1).

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表11-13、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 21、社内データ

2.7.3.3.2.2.2　　cIAI

疾患別の臨床効果

013試験では抗菌薬臨床評価のガイドライン（1998年）[資料5.4: 40]に基づき、感染症の診断名別の臨床効果を解析した。

013試験の CE 集団における TOC 時点の診断名別の臨床効果を[表 2.7.3-34]に示す。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、診断名にかかわらず MK-7625A の高い有効性が示された。

また、診断名別の有効率に加え、原発感染部位別の臨床効果（虫垂、胆嚢、胆管、結腸、肝臓、膵臓、小腸、胃・十二指腸、その他）についても、013試験及び10-08/09試験で比較した[表 2.7.3-35]。

部分集団の一部は例数が少なく、評価に注意を要するが、全般的に013試験及び10-08/09試験の臨床効果は類似しており、いずれの臓器においても MK-7625A は良好な臨床効果を示した。

表 2.7.3-34　TOC 時点の診断名別の臨床効果（CE 集団）：
cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Treatment	MK-7625A + Metronidazole (N=88)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Cholecystitis	26	24	(92.3)	(74.9, 99.1)
Liver abscess	6	6	(100.0)	(54.1, 100.0)
Intra-abdominal abscess	62	58	(93.5)	(84.3, 98.2)
Peritonitis	61	55	(90.2)	(79.8, 96.3)

†Based on Clopper-Pearson method.
N = Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects in that specific category.
n (%) = Number of subjects who have a response of clinical cure.

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-7

C Confidential

表 2.7.3-35　原発感染部位別の TOC 時点の臨床効果（CE 集団）：
cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）

Study	013		10-08/09			
Treatment	MK-7625A＋Metronidazole (N=88)		MK-7625A＋Metronidazole (N=375)		Meropenem (N=399)	
	n/N1	(%)	n/N1	(%)	n/N1	(%)
Primary Site of Infection						
Bowel (small or large)	6/8	(75.0)	46/55	(83.6)	55/64	(85.9)
Other site of infection	75/80	(93.8)	307/320	(95.9)	320/335	(95.5)
Anatomic Site of Infection†						
Stomach/Duodenum	4/4	(100.0)	45/47	(95.7)	41/42	(97.6)
Gallbladder (Biliary-Cholecystitis)	24/26	(92.3)	74/77	(96.1)	73/78	(93.6)
Jejunum/Ileum (Small Bowel)	1/1	(100.0)	15/18	(83.3)	13/16	(81.3)
Appendix	46/49	(93.9)	168/174	(96.6)	188/195	(96.4)
Colon	5/7	(71.4)	32/38	(84.2)	42/48	(87.5)
Liver	6/6	(100.0)	12/14	(85.7)	9/9	(100.0)
Other	NA	NA	8/9	(88.9)	9/11	(81.8)

† Investigator may choose more than one site.
N = Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects in that specific category.
n (%) = Number of subjects who have a response of clinical cure.

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-8、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 21

2.7.3.3.2.2.3　　敗血症

背景

014試験における ME 集団では菌血症（ベースライン時の血液培養が陽性）を合併した被験者が複数みられた。国内の重症敗血症の疫学調査では尿路感染症の背景を持つ患者が多くみられたことが報告されており[資料5.4: 33]、本試験において敗血症に合致する被験者の割合及び本剤の有効性を検討した。

国内試験では事前に治験実施計画書で敗血症を定義していなかったため、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、敗血症に関する評価計画書（[資料5.3.5.3.1: Sepsis] 付録）を作成し、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。

敗血症の定義

ベースライン時に以下に示す臨床所見及び細菌学的所見に合致する被験者を敗血症被験者と定義した。

(1)　臨床所見

体温：38.0°C 以上又は36.0°C 未満、かつ以下のいずれかの基準を満たす

Confidential

- 白血球数 >12,000又は<4,000個/μL
- 脈拍数>100回／分
- 呼吸数>20回／分
- 収縮期血圧<90 mmHg

(2)　細菌学的所見
血液培養（陽性）

なお、014試験の治験実施計画書の規定により、血液培養は、ベースラインの尿検体がカテーテル尿である留置カテーテル被験者又は腎盂腎炎の臨床症状・徴候を認める又は菌血症の被験者に対して実施した。また、治験期間中に敗血症の症状を認めた場合にも血液培養を実施した。血液培養陽性の場合は、陰性になるまで適切な頻度で血液培養を実施した（[資料5.3.5.2.1: 014] 16.1.1項、7.1.3.2.2 項）。

効果判定

1)　臨床効果

敗血症に対する臨床効果は、TOC 時点での臨床所見に基づき判定した。敗血症の臨床効果判定は、「臨床的治癒」、「臨床的治癒せず」及び「判定不能」に分類した。「臨床的治癒」と判定された症例を「有効」症例として取り扱い、その割合を有効率として算出した。敗血症の臨床効果判定の定義を[表 2.7.3-36]に示す。

表 2.7.3-36　敗血症の臨床効果判定の定義†

効果判定	定義
臨床的治癒	TOC 時点で、臨床所見から敗血症が疑われない。つまり、敗血症の診断基準 1）†の5項目（体温、白血球数、脈拍数、呼吸数及び収縮期血圧）のいずれの基準にも該当しない。
臨床的治癒せず	TOC 時点で、臨床所見から敗血症が疑われる。つまり、敗血症の診断基準 1）†の5項目（体温、白血球数、脈拍数、呼吸数及び収縮期血圧）のいずれか1つ以上の基準に該当する。他の全身性抗菌薬‡が TOC 時点までに使用された場合も含む。
判定不能	利用可能なデータがないために臨床効果判定ができない等を含め、上記の臨床効果判定の治癒又は治癒せずのいずれにも該当しない。

† 敗血症に関する評価計画書 [資料5.3.5.3.1: Sepsis] 付録
‡ 治験実施計画書（013試験及び014試験）で規定した併用可能薬［グラム陽性菌にのみ抗菌活性を有する抗菌薬（バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシン及びテイコプラニン）］を除く。

Source: [資料5.3.5.3.1: Sepsis] 表2

Confidential

2)　細菌学的効果

敗血症に対する細菌学的効果は、TOC 時点の血液培養結果に基づき判定した。敗血症の細菌学的効果判定は、「消失」、「存続」及び「判定不能」に分類した。「消失」と判定された症例を「有効」症例として取り扱い、その割合を有効率として算出した。敗血症の細菌学的効果判定の定義を[表 2.7.3-37]に示す。

表 2.7.3-37　敗血症の細菌学的効果判定の定義

効果判定	定義
消失	TOC 時点の血液培養において、ベースラインのすべての血液培養分離菌が消失（血液培養陰性）
存続	TOC 時点の血液培養において、ベースラインの血液培養分離菌が存続、又はベースラインの血液培養分離菌と異なる菌が分離（血液培養陽性）
判定不能	利用可能なデータがないために細菌学的効果判定ができない等を含め、上記の細菌学的効果判定の消失又は存続のいずれにも該当しない

Source: [資料5.3.5.3.1: Sepsis]　表3

結果

本項では、敗血症被験者の割合、臨床効果及び細菌学的効果について簡潔に記載した。解析結果の詳細は敗血症に関する評価報告書[資料5.3.5.3.1: Sepsis]に示す。また、個々の敗血症被験者における有効性の叙述は[付録 2.7.3-5]に示す。

1)　敗血症被験者の内訳及び背景

013試験又は014試験に組み入れられた計215例（013試験：100例、014試験：115例）のうち、計155例が細菌学的評価可能な集団（013試験：EME 集団、014試験：ME 集団）に含まれた（013試験：65例、014試験：90例）。菌血症（ベースライン時の血液培養が陽性）及び敗血症被験者数を[表 2.7.3-38]に示す。014試験では ME 集団の26.7%（24/90例）が菌血症被験者であり、更に15.6%（14/90例）が敗血症の基準に合致した。013試験では菌血症被験者はみられなかった。敗血症被験者の背景一覧を[付録 2.7.3-6]に示す。

敗血症被験者14例のうち、単純性腎盂腎炎は9例、複雑性腎盂腎炎は4例、複雑性膀胱炎は1例、年齢範囲は20～86歳、男性は4例、女性は10例であった（[資料5.3.5.3.1: Sepsis] 6.1.2項）。

敗血症被験者で分離された血中原因菌は *E. coli* が64.3%（9/14例）、*K. pneumoniae* が21.4%（3/14例）、*P. vulgaris* 及び *Staphylococcus capitis*（*S. capitis*）がそれぞれ7.1%（1/14例）であった（[資料5.3.5.3.1: Sepsis]　表6）。

C Confidential

表 2.7.3-38　ベースライン時の菌血症及び敗血症被験者数（014 試験及び 013 試験）

	P013 (N=65†)	P014 (N=90‡)	P014 + P013 (N=155)
Number of subjects who performed blood culture	13/65 (20.0%)	67/90 (74.4%)	80/155 (51.6%)
Number of subjects with bacteremia	0	24/90 (26.7%)	24/155 (15.5%)
Number of subjects with sepsis	0	14/90 (15.6%)	14/155 (9.0%)
†EME population ‡ME population			

Source: [資料5.3.5.3.1: Sepsis] 表5

2)　臨床効果

敗血症被験者の臨床所見に基づく臨床効果を[表 2.7.3-39]に示す。臨床効果は TOC 時点で判定し、敗血症の定義に用いた臨床所見基準のいずれの項目にも該当しない場合を「有効」と定義した。臨床効果の有効率は、57.1%（8/14例）であった[表 2.7.3-39]。個々の敗血症被験者の臨床効果及び細菌学的効果（原因菌別）の一覧を[付録 2.7.3-7]に、バイタルサイン及び白血球数の一覧を[付録 2.7.3-8]に示す。臨床効果が無効であった6例の内訳は呼吸数が20回／分超が4例、体温が36.0°C 未満が1例、治験薬以外の全身性抗菌薬（セフトリアキソン）が TOC 時点までに使用が1例であった。

表 2.7.3-39　敗血症被験者の臨床所見に基づく臨床効果（EME/ME 集団）

Clinical Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
Success	14	8	(57.1)	(28.9, 82.3)
Failure	14	6	(42.9)	
† Based on Clopper-Pearson method. N = Number of subjects included in the analysis. n (%) = Number of subjects within a specific category.				

Source: [資料5.3.5.3.1: Sepsis] 表8

3)　細菌学的効果

敗血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果（敗血症に対する細菌学的効果）（被験者別）を[表 2.7.3-40]に示す。血液培養により陰性が確認された被験者（ベースラインの血液培養の分離菌の消失）を「有効」と定義した。敗血症被験者での細菌学的効果の有効率は、100%（13/13例）であった。1例は全身性抗菌薬の使用により細菌学的効果が「判定不能」となったため、細菌学的効果の解析対象から除外した。敗血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果（原因菌別）の一覧を[付録 2.7.3-9]に示す。なお、菌血症の被験者（細菌学的効果が判定不能で解析から除外された1例を除く）における細菌学的効果の有効率は95.7%（22/23例）であった[付録 2.7.3-10]。

C Confidential

表 2.7.3-40　敗血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果（被験者別）（EME/ME 集団）

Microbiological Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
Success	13	13	(100.0)	(75.3, 100.0)
Failure	13	0	(0.0)	

† Based on Clopper-Pearson method.
N = Number of subjects included in the analysis.
n (%) = Number of subjects within a specific category.

Source: [資料5.3.5.3.1: Sepsis]　表9

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　cUTI

014試験では、ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）について人口統計学的因子及びその他の背景因子による部分集団解析を実施した。

このうち、年齢層（18～64歳、65～74歳、75歳以上）、性別、CL_{CR}（≤50 mL/min、>50 mL/min）及び留置カテーテルの有無別の TOC 時点の細菌学的効果（ME 集団）を[表 2.7.3-41]に示す（10-04/05試験で対応するデータがあれば記載した）。014試験及び10-04/05試験のすべての部分集団解析の結果をそれぞれ[付録 2.7.3-11]及び[付録 2.7.3-12]に示す。

014試験では、CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者での細菌学的効果の有効率は CL_{CR} が50 mL/min 超の被験者に比べて低かった。年齢層及び性別による特段の傾向はみられなかった。

10-04/05試験では、MK-7625A は解析したすべての部分集団でレボフロキサシンと比較して高い細菌学的効果を示し、この結果は全体集団の結果とおおむね一致していた（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] 11.4.1.2項）。CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者での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の双方で CL_{CR} が50 mL/min 超の被験者に比べて低かったが、腎機能にかかわらず MK-7625A はレボフロキサシンに比較して高い細菌学的効果の有効率を示した（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 21）。

014試験及び10-04/05試験の MK-7625A 群の部分集団を比較すると、CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者で細菌学的効果の有効率が低いことや年齢層による特段の傾向がみられないことは類似していた。

C Confidential

表 2.7.3-41　TOC 時点の部分集団別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）、海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験）

	P014		P10-04/05†			
	MK-7625A (N=88)		MK-7625A (N=340)		Levofloxacin (N=353)	
Subgroup	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)
CL_{CR} (mL/min)						
≤50	10	7 (70.0)	25	20 (80.0)	26	17 (65.4)
>50	78	64 (82.1)	314	268 (85.4)	327	249 (76.1)
Age (Years)						
18 to 44	8	7 (87.5)	145	131 (90.3)	157	136 (86.6)
45 to 64	19	13 (68.4)	115	91 (79.1)	109	76 (69.7)
65 to 74	33	26 (78.8)	45	38 (84.4)	44	27 (61.4)
≥75	28	25 (89.3)	35	28 (80.0)	43	27 (62.8)
Gender						
Male	30	25 (83.3)	NA			
Female	58	46 (79.3)				
Subject with/without indwelling catheter						
with	10	10 (100.0)	NA			
without	78	61 (78.2)				

N=Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects within a specific category.
n (%)=Number of subjects who have per-subject microbiological response of success.
NA=Not applicable
†10-04/05試験では CL_{CR} が<50及び≥50 mL/min で層別解析したが、CL_{CR}=50.0 mL/min の被験者はいないためデータの変更はない（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Listing 16.2.4.1）。

Source: [資料5.3.5.2.1: 014] 表11-13、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 21

2.7.3.3.3.2　　cIAI

013試験及び10-08/09試験では、CE 集団における TOC 時点の臨床効果について人口統計学的因子及びその他の背景因子による部分集団解析を実施した。このうち、APACHE Ⅱのカテゴリー、年齢層（18～64歳、65～74歳、75歳以上）、性別及び CL_{CR}（≤50 mL/min、>50 mL/min）別の TOC 時点の臨床効果（CE 集団）を[表 2.7.3-42]に示す。013試験及び10-08/09試験のすべての部分集団解析の結果をそれぞれ[付録 2.7.3-13]及び[付録 2.7.3-14]に示す。

013試験の CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者では CL_{CR} が50 mL/min 超の被験者に比べて臨床効果の有効率が低かった。APACHE Ⅱが10以上の被験者での臨床効果の有効率は10未満の被験者に比べて低かった。その他のいずれの部分集団も主要評価項目の結果と大きな差はなかった。

また、10-08/09 試験の部分集団の結果は全体集団の結果と概して一致しており、全体として臨床効果の有効率は MK-7625A＋メトロニダゾール群とメロペネム群の間で類似していた（[資料

Confidential

5.3.5.1.2: 10-08/09] 11.4.1.3 項)。CL_{CR} が 50 mL/min 以下の被験者での臨床効果の有効率は、MK-7625A 群及びメロペネム群の双方で CL_{CR} が 50 mL/min 超の被験者に比べて低かった。また、APACHE Ⅱが 10 以上の被験者での臨床効果の有効率は 10 未満の被験者に比べて低かった。65 歳以上 75 歳未満の部分集団では、臨床効果の有効率はメロペネム群で数値的に高かった。しかし、75 歳以上の被験者では両群の有効率は同程度であり、85 歳以上では全例（MK-7625A＋メトロニダゾール群 2 例、メロペネム群 3 例）が有効であった（[資料 5.3.5.1.2: 10-08/09] Figure 14.2.2.2.6a)。45～84 歳まで 10 歳ずつの年齢層及び 85 歳以上に分けて部分集団解析を実施したところ、年齢と投与群間差の間に一貫した傾向は認められなかった（[資料 5.3.5.1.2: 10-08/09] Figure 5)。

013試験では、65歳以上の高齢者及び CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者の割合が10-08/09試験よりやや高かったが、全般的に各部分集団の臨床効果の有効率は類似していた。APACHE Ⅱが10以上の被験者及び CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者の臨床効果が、それぞれ、APACHE Ⅱが10未満の被験者及び CL_{CR} が50 mL/min 超の被験者より低い傾向は両試験でみられた。

表 2.7.3-42　TOC 時点の部分集団別の臨床効果（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）

	P013		P10-08/09†			
	MK-7625A＋Metronidazole (N=88)		MK-7625A＋Metronidazole (N=375)		Meropenem (N=399)	
Subgroup	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)
APACHE II Category						
<10	67	63 (94.0)	307	294 (95.8)	338	321 (95.0)
≥10	17	15 (88.2)	67	58 (86.6)	61	54 (88.5)
Unknown	4	3 (75.0)				
Age (Year)						
18 to 64	46	42 (91.3)	293	281 (95.9)	324	305 (94.1)
65 to 74	22	20 (90.9)	44	37 (84.1)	49	47 (95.9)
≥75	20	19 (95.0)	38	35 (92.1)	26	23 (88.5)
Gender						
Male	59	55 (93.2)	212	198 (93.4)	242	231 (95.5)
Female	29	26 (89.7)	163	155 (95.1)	157	144 (91.7)
Renal Function (mL/min)						
CL_{CR} ≤50	9	8 (88.9)	15	12 (80.0)	8	6 (75.0)
CL_{CR} >50	79	73 (92.4)	360	341 (94.7)	391	369 (94.4)

N=Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects in that specific category.
n (%)=Number of subjects who have a clinical response of clinical cure.
† 10-08/09試験では CL_{CR} が<50及び≥50 mL/min で層別解析したが、CL_{CR}=50.0 mL/min の被験者はいないためデータの変更はない（[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Listing 16.2.4)。

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-8、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 21

Confidential

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は、非臨床及び臨床データで検討した PK-PD、第Ⅰ相試験、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の有効性及び安全性、腎機能障害者での薬物動態、非日本人と日本人の薬物動態の比較、並びに国内第Ⅲ相試験の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。包括的な非臨床試験の詳細は[2.6.2 項]、臨床薬理試験に関する詳細は[2.7.2 項]、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の詳細はそれぞれ[2.7.3 項]及び[2.7.4 項]に示す。本剤の推奨用法・用量の設定根拠を以下に述べる。

2.7.3.4.1　非臨床試験

全般的な非臨床試験の結果を[2.6.2 項]に示す。

セフトロザン及びタゾバクタム／セフトロザンは、多剤耐性株を含む *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生株を含む Enterobacteriaceae を接種させた様々なマウス感染症モデルにおいて、対照薬と同等以上の優れた有効性を示した。非臨床試験で用いたいずれの動物種においても、セフトロザンは、臨床用量での曝露量で、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に影響を及ぼす可能性は示されなかった。また、タゾバクタムは、既に製造販売されている注射用タゾバクタム・ピペラシリンの組成成分の1つであり、β-ラクタマーゼ阻害剤としての臨床経験に基づき、作用機序、薬物動態及び安全性プロファイルが動物及びヒトで十分に確立された薬剤である。

収集された非臨床薬理、薬物動態、及び安全性の結果を総括すると、グラム陰性菌による cUTI 及び cIAI に対して MK-7625A（1.5 g）を1日3回、最長14日間静脈内投与することが支持された。

2.7.3.4.2　非日本人健康被験者の薬物動態

非日本人健康被験者を対象とした用量漸増試験（101-01試験）では、セフトロザンを250 mg～2 g の用量範囲で単回静脈内投与、並びにセフトロザン500 mg 及び1 g を8時間ごと、又は1.5 g を12時間ごとに10日間反復静脈内投与した[2.7.6.2.1 項]、[資料5.3.3.1.1: 101-01]。単回又は反復投与時のセフトロザンの血漿中薬物動態に用量比例性が確認された。血漿中 $t_{1/2}$は用量に依存することなく、反復投与した際の定常状態で蓄積はほぼ認められなかった[2.7.2.2.3.1.1 項]。全体を通して、有害事象の種類又は発現割合に用量との関連はみられず、注入部位反応を除いた副作用の発現頻度は低く、それらの事象の多くが軽度であった[2.7.6.2.1 項]。

非日本人健康被験者を対象とした用量漸増試験（201-01試験）では、タゾバクタム（250 mg～1 g）、セフトロザン（500 mg～2 g）及びタゾバクタム／セフトロザン（250 mg/500 mg～1 g/2 g）を単回又は反復静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルについて評価した[2.7.6.2.2 項]、[資料5.3.3.1.2: 201-01]。その結果、忍容性は良好で、有害事象の種類又は事象の発現割合に用量との関連性はみられなかった[2.7.6.2.2 項]。また、セフトロザンとタゾバクタムを併用投与した際、それぞれを単剤投与したときと比較して、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの代謝物 M1の薬物動態に変化は認められなかった。また、セフトロザンの $t_{1/2}$は用量に依存せず、投与した薬物のほとんどが未変化体として尿中に排泄されたことから、1日3回投与による蓄積はないと考えられた。タゾバクタムも同様にほとんどが腎排泄され、$t_{1/2}$が約1時間である

C Confidential

ことから、反復投与による蓄積は認められなかった[2.7.2.2.3.2.1 項]。

非日本人健康被験者を対象にした反復投与試験（11-07試験）では、MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに反復投与した際の安全性及び忍容性を評価し、さらに反復投与した際の MK-7625A の薬物動態プロファイルを明らかにした[2.7.6.2.3 項]、[資料5.3.3.1.4: 11-07]。セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの代謝物 M1の薬物動態は用量比に応じて増加し、セフトロザン及びタゾバクタムの蓄積はほとんど認められなかった[2.7.2.2.3.2.2 項]。MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに合計28回静脈内投与した際の忍容性は良好で、安全性にも問題は認められなかった[2.7.6.2.3 項]。

2.7.3.4.3　　海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での有効性及び安全性

非臨床試験及び海外第Ⅰ相試験の結果に基づき、セフトロザン（1 g）又は MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1 g）の用量で有効性及び安全性を評価するために、2つの海外第Ⅱ相試験（101-03試験及び10-01試験）を実施した[資料5.3.5.1.3: 101-03]、[資料5.3.5.1.4: 10-01]。101-03試験では cUTI 被験者にセフトロザン（1 g）を8時間ごとに7～10日間静脈内投与、10-01試験では cIAI 被験者にメトロニダゾール併用下で MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1 g）を8時間ごとに4～7日間静脈内投与し、それぞれ有効性が裏付けられた[2.7.3.2.1.3 項]、[2.7.3.2.2.3 項]、[資料5.3.5.1.3: 101-03]、[資料5.3.5.1.4: 10-01]。また、いずれの試験においても、セフトロザン又は MK-7625A を1日3回静脈内投与（点滴時間60分）した際の安全性が示された。

これら2つの海外第Ⅱ相試験結果を踏まえ、MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1 g）の用量で有効性及び安全性を評価するために、cUTI 被験者を対象とした10-04/05試験及び cIAI 被験者を対象とした10-08/09試験の2つの大規模な海外第Ⅲ相試験を実施した。10-04/05試験では、cUTI 被験者を対象に、MK-7625A 1.5 g の8時間ごとの静脈内投与が、レボフロキサシン750 mg の1日1回の静脈内投与に対して非劣性であることが検証された[2.7.3.2.1.2 項]、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]。10-08/09試験では、cIAI 被験者を対象に、MK-7625A 1.5 g 及びメトロニダゾール500 mg の8時間ごとの静脈内併用投与が、メロペネム1 g の8時間ごとの静脈内投与に対して非劣性であることが検証された[2.7.3.2.2.2 項]、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]。いずれの試験においても予期しない副作用又は有害事象の徴候は認められず、有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった[2.7.4.2.1.1 項]。

海外第Ⅲ相試験の有効性及び安全性に加え、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）及び薬物相互作用試験（12-10試験）の2試験を除く8つの第Ⅰ相試験及び2つの海外第Ⅱ相試験の血漿中薬物濃度データを用いた PK-PD 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（%*f*T>MIC）を評価した[2.7.2.3.4.4 項]。その結果、MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1 g）を1日3回（8時間ごと）静脈内投与（点滴時間60分）することで、抗菌作用を示すために十分な血漿中薬物濃度が得られていることが確認された[2.7.2.3.4.4 項]。

非日本人 cUTI 被験者及び cIAI 被験者での有効性、安全性及び PK-PD シミュレーションの結果

C Confidential

から、MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1 g）の1日3回静脈内投与（点滴時間60分）の妥当性が示された。

2.7.3.4.4　　腎機能障害者での用量調整

セフトロザン及びタゾバクタムは主に腎臓を介して排泄されることから、腎機能障害被験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被験者並びに血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）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[2.7.6.2.6 項]、[資料5.3.3.3.1: 101-02]、[2.7.6.2.7 項]、[資料5.3.3.3.2: 201-02]、[2.7.6.2.8 項]、[資料5.3.3.3.4: 11-01]。

軽度の腎機能障害被験者では、セフトロザン又はタゾバクタムの用量で補正した $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、正常な腎機能健康被験者と比べセフトロザンで約1.11～1.26倍及びタゾバクタムで約1.29倍に増加した。中等度の腎機能障害被験者では、セフトロザンで約2.48倍及びタゾバクタムで約1.98倍に増加し、重度の腎機能障害被験者では、セフトロザンで約4.31～4.80倍及びタゾバクタムで約3.10～3.76倍に増加した[2.7.2.3.2.6 項]。

腎機能の低下とともにセフトロザンの曝露量の増加が認められたものの、201-02試験では、正常な腎機能健康被験者と軽度の腎機能障害被験者においてセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に意味のある差は認められなかったことから、軽度の腎機能障害被験者に対する本剤の用量調整は不要であることが示された[2.7.2.3.2.6 項]。一方、中等度の腎機能障害被験者を対象にした場合、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量が正常な腎機能健康被験者の約2倍であったことから、本剤の投与量を1/2（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）に減量する必要性が示唆された[2.7.2.3.2.6 項]。さらに、重度の腎機能障害被験者及び血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-7625A 750 mg（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）を静脈内投与した11-01試験の結果、重度の腎機能障害被験者において、MK-7625A 1.5g を投与した場合にはセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量が正常な腎機能健康被験者の約3～5倍に増加し、$t_{1/2}$が延長すると推定されたことから、本剤の投与量を通常の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唆された。また、ESRD 被験者には、初回単回負荷用量として本剤の投与量を通常の1/2（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）、その後の維持用量として通常の1/10（タゾバクタム50 mg／セフトロザン100 mg）に減量することとした[2.7.2.3.2.6 項]。

これらを踏まえ、2つの海外第Ⅲ相試験では腎機能障害被験者に対して本剤の用量を調整した結果、有効性及び安全性に問題ないことが示され、欧米では当該用法・用量で既に承認されている。

2.7.3.4.5　　人種間プロファイル（13-05試験）

日本人、中国人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、用量漸増、単回投与試験（13-05試験）では、MK-7625A 1.5 g 及び3 g を1時間かけて単回静脈内投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態を人種間で比較した[2.7.2.3.2.4 項]。セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は人種間で類似していたことから、非日本人を対象にした海外第Ⅲ相試験と同様の用法・用

Confidential

量を用いて国内第Ⅲ相試験を実施することとした。

2.7.3.4.6　　国内第Ⅲ相試験の有効性、安全性及び薬物動態

cUTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（014試験）の結果、MK-7625A 1.5 g を1日3回静脈内投与した際の ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果の有効率（80.7%）は、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）で得られた有効率（84.7%）と同様であった[2.7.3.3.2.1.1 項]。安全性プロファイルも全般的に良好であった[2.7.4.2.1 項]、[資料5.3.5.2.1: 014]。また、cIAI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（013験）の結果、MK-7625A 1.5 g を1日3回静脈内投与した際の CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率（92.0%）は、海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）で得られた有効率（94.1%）と同様であった[2.7.3.3.2.1.2 項]、[資料5.3.5.2.2: 013]。

さらに、cUTI 患者を対象とした014試験（115例）及び cIAI 患者を対象とした013試験（100例）において、それぞれの試験の対象疾患に加えて、敗血症に該当する被験者を対象に、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、敗血症被験者における本剤の臨床効果の有効率は57.1%（8/14例）、細菌学的効果の有効率は100%（13/13例）であった[2.7.3.3.2.2.3 項]。また、敗血症被験者に対する本剤投与の安全性は全般的に良好であり、本剤に特有の有害事象はみられなかった[2.7.4.5.4 項]、[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。

非日本人被験者の薬物動態データにより確立された母集団薬物動態モデルを用い、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人の cUTI 被験者及び cIAI 被験者の曝露量を推定した。その結果、日本人と非日本人の血漿中タゾバクタム及びセフトロザンの曝露量に臨床的に意味のある差は認められず、全般的に類似していた[2.7.2.3.4 項]。さらに、セフトロザンが有効性を発揮するためには%*f*T>MIC が30%を超えることが必要であり、国内第Ⅲ相試験の日本人のすべての cUTI 患者及び cIAI 患者で、主な菌株のベースラインの MIC 値（8 μg/mL 以下）に対してその基準を達成していると予測された。この結果により、本剤を1日3回、静脈内投与（点滴時間60分）することで、抗菌作用を示すために十分な血漿中薬物濃度が得られることが確認された[2.7.2.3.4 項]。

以上の結果から、日本人被験者に MK-7625A 1.5 g を1日3回静脈内投与した際の有効率（臨床効果又は細菌学的効果）は非日本人と同様であり、忍容性も良好で全般的に安全であったことから、日本人患者に海外と同様の用法・用量を適用することは妥当であると考えられた。

2.7.3.4.7　　本剤の用法及び用量の設定根拠のまとめ

2.7.3.4.7.1　　用法

日本人の cUTI 患者（複雑性膀胱炎、腎盂腎炎）、cIAI 患者（腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、肝膿瘍）を対象にした臨床試験（014試験及び013試験）において、有効性並びに良好な安全性及び忍容性が示されたことから、本剤の推奨用法として、既に欧米で承認されている用法と同様に、「1日3回1時間かけて点滴静注」することが適切であると考えられた。

Confidential

2.7.3.4.7.2　　用量

MK-7625A の固定用量比2：1（セフトロザン1 g／タゾバクタム500 mg）で実施された国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験により、有効性並びに良好な安全性及び忍容性が示されたことから、本剤の用量の設定は妥当であることが裏付けられた。なお、腎機能障害者では本剤の臨床用量を[表2.7.3-43]に示すとおり調節することを、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載し注意喚起することとした。

表 2.7.3-43　腎機能障害者における本剤の用量

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）	本剤投与量
30～50 mL/min	1回750 mg†を1日3回投与
15～29 mL/min	1回375 mg‡を1日3回投与
血液透析中の末期腎不全患者	初回750 mg†、その後維持用量として150 mg§を1日3回投与（血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）
† 本剤750 mg（タゾバクタム250 mg、セフトロザン500 mg） ‡ 本剤375 mg（タゾバクタム125 mg、セフトロザン250 mg） § 本剤150 mg（タゾバクタム50 mg、セフトロザン100 mg）	

2.7.3.5　　効果の持続、耐薬性

セフトロザンの半減期は約2～3時間、タゾバクタムの半減期は約1時間である[2.7.2.3.1 項]が、cUTI 被験者及び cIAI 被験者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験の LFU 来院のデータから、MK-7625A の効果の持続が実証されている。

cUTI

014試験及び10-04/05試験では、MK-7625A は実投与期間として7日間（8時間ごとに計21回）投与するデザインであった。実際には014試験で全被験者が、10-04/05試験では99%超の被験者が7日以内に MK-7625A の投与を終了した。MK-7625A の本適応では長期投与の検討は行わなかった。

014試験では、MK-7625A 投与後に耐性となった原因菌はみられなかった（[資料5.3.5.2.1: 014] 11.2.2項）。

10-04/05試験では、TOC 時点の ME 集団の感受性の低下（ベースライン後に MIC が4倍以上上昇かつ MIC が2 μg/mL 以上になる）は MK-7625A 群で4例（*E. coli* 2例、*P. aeruginosa* 1例、*E. faecalis* 1例）、レボフロキサシン群で12例（すべて *E. coli*）にみられた（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 30）。また、TOC 時点の ME 集団の MK-7625A 群で細菌学的効果が「存続」であった52例のうち、原因菌が持続した2例（0.6%）で MK-7625A に対する耐性（*E. coli* の1例で MIC が0.5から64 μg/mL に、*P. aeruginosa* の1例で MIC が16から>64 μg/mL）が発現した（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] 11.4.1.5.5 項、Table 31）。一方、レボフロキサシン群の14例（4.0%、14例とも *E. coli*）でレボフロキサシン耐性

C Confidential

が発現した（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 31）。

cIAI

013試験ではMK-7625A＋メトロニダゾールを4～14日間、10-08/09試験では4～10日間投与する（Day 10までに治験実施計画書に規定された中止基準に抵触しない場合はDay 14まで投与可能）デザインであった。実際に013試験では14日以内に、10-08/09試験では15日以内に全被験者がMK-7625A＋メトロニダゾールの投与を終了した。MK-7625Aの本適応では長期投与の検討は行わなかった。

013試験では、投与後に感受性が低下した原因菌はみられなかった（[資料5.3.5.2.2: 013] 11.2.3項）。

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で、感受性の低下又は耐性の発現は認められなかった（[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] 11.4.1.5.9 項）。

2.7.3.6　臨床的有効性のまとめ

cUTI

国内第Ⅲ相014試験は日本人cUTI患者を対象とした非盲検試験であり、MK-7625Aのみを評価した。一方、海外第Ⅲ相10-04/05試験は、MK-7625Aのレボフロキサシンに対する非劣性を検証する二重盲検試験であった。両試験共にMK-7625A 1.5 gを8時間ごとに7日間静脈内投与とした。

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）の有効率であった。国内試験における本剤の細菌学的効果の有効率は約80%であり、海外試験成績と同程度であった[2.7.3.3.2.1.1 項]。10-04/05試験では、MK-7625A の細菌学的効果はレボフロキサシンに対して非劣性であることが示され、更に優越性も示された。非劣性及び優越性はmMITT集団でも示され、結果の頑健性が確認された[2.7.3.2.1.2.2 項]。

014試験では、*E. coli* 等のEnterobacteriaceae及び*P. aeruginosa* に対する本剤の細菌学的効果が認められた[2.7.3.2.1.1.2 項]。また、10-04/05試験も同様の傾向であり、cUTIの主要原因菌である*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* 及び*P. aeruginosa* に対する細菌学的効果の有効率は80%以上であった[2.7.3.2.1.2.2 項]。さらに10-04/05試験ではレボフロキサシン耐性*E. coli*、*K. pneumoniae* 及び*P. aeruginosa* に対してもMK-7625Aは良好な細菌学的効果を示した[2.7.3.2.1.2.2 項]。

014試験の MK-7625A 群の臨床効果の有効率は約95%であり、10-04/05試験と同程度であった[2.7.3.3.2.1.2 項]。

014試験と10-04/05試験の診断名別（単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎）の細菌学的効果は類似していた[2.7.3.3.2.2.1 項]。

以上より、014試験及び10-04/05試験の成績から、日本人 cUTI 患者において本剤の有効性が十分に期待できると考える。

cIAI

国内第Ⅲ相013試験は日本人 cIAI 患者を対象とした非盲検試験であり、MK-7625A のみを評価

C Confidential

した。一方、海外第Ⅲ相10-08/09試験は、MK-7625A のメロペネムに対する非劣性を検証する二重盲検試験であった。両試験共に MK-7625A 1.5 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した。投与期間は013試験では4～14日間、10-08/09試験では4～10日間（Day 10までに治験実施計画書に規定された中止基準に抵触しない場合は Day 14まで投与可能）とした。

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った。国内試験における本剤の臨床効果の有効率は約90%であり、海外試験成績と同程度であった [2.7.3.3.2.1.2 項]。10-08/09試験では、MK-7625A＋メトロニダゾールの臨床効果はメロペネムに対して非劣性であることが示された。メロペネムに対する非劣性は ITT 集団でも示され、結果の頑健性が確認された[2.7.3.2.2.2.2 項]。

013試験及び10-08/09試験の EME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率はいずれも90%を超え、国内外で類似していた[2.7.3.3.2.1.1 項]。

013試験及び10-08/09試験では、MK-7625A は *E. coli*、*K. pneumoniae* 等の Enterobacteriaceae、*P. aeruginosa* 等の好気性グラム陰性菌、*B. fragilis* 等の嫌気性グラム陰性菌及び一部の好気性グラム陽性菌に対して良好な細菌学的効果を示した[2.7.3.2.2.1.3 項]、[2.7.3.2.2.2.3 項]。

また、013試験では、MK-7625A＋メトロニダゾール群の診断名別（胆嚢炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍及び肝膿瘍）の臨床効果はいずれも90%を超えた[2.7.3.3.2.2.2 項]。

以上より、013試験及び10-08/09試験の成績から、日本人 cIAI 患者において本剤の有効性が十分に期待できると考える。

敗血症

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における有効性について事後的に検討した[2.7.3.3.2.2.3 項]。

米国のガイダンス[資料5.4: 41]を参考に敗血症に関する評価計画書を作成し、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。なお、海外の10-04/05試験及び10-08/09試験では敗血症の評価は行わなかった。

014試験では ME 集団の74.4%（67/90例）、013試験では EME 集団の20.0%（13/65例）、10-04/05試験では TOC 時点の ME 集団の79.1%（548/693例）、10-08/09試験では CE 集団の25.2%（195/774例）の被験者で血液培養が行われた。014試験における ME 集団のうち、26.7%（24/90例）がベースライン時に菌血症を併発していた。一方、013試験における EME 集団では、ベースライン時に菌血症を併発していた被験者はいなかった。海外試験では、014試験に比較してベースライン時の菌血症被験者の割合は低く、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）が菌血症を併発していた（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 18及び[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.1.2.7）。

014試験における ME 集団のうち、15.6%（14/90例）が敗血症の基準に合致した。臨床効果の有効率は57.1%（8/14例）であった。また、細菌学的効果の有効率は100%（13/13例）であった。臨床効果の有効率は細菌学的効果の有効率に比べて低かったものの、ほとんどの被験者で MK-7625A 投与開始後に体温、白血球数が速やかに低下した。さらに、臨床効果が無効であった6

C Confidential

例中4例が TOC 時点に呼吸数が20回超、1例が体温が36.0℃ 未満、1例が併用禁止薬の投与によるものであり、ほとんどの敗血症の臨床徴候は消失していた[付録 2.7.3-8]。これらの結果から、全般的な臨床症状の改善効果はあったと考えられる。

なお、014試験では ME 集団の菌血症被験者における細菌学的効果の有効率は95.7%（22/23例）、10-04/05試験では ME 集団の菌血症被験者における細菌学的効果の有効率は MK-7625A 群で87.5%（21/24例）、レボフロキサシン群で76.9%（20/26例）であった（[資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 21）。10-08/09試験では CE 集団の菌血症被験者における臨床効果の有効率は MK-7625A＋メトロニダゾール群で75%（6/8例）、メロペネム群で92.3%（12/13例）であった（[資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.2.24）。

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、高い細菌学的効果が認められており、日本人敗血症患者において MK-7625A の有効性が十分に期待できると考える。

C Confidential

2.7.3.7　　付録

付録 2.7.3-1　TOC 時点の ESBL 産生有無別の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）

Enterobacteriaceae Baseline Uropathogen ESBL Status	MK-7625A (N=88)				
	N1	Success		Failure	
		n	(%)	n	(%)
All Enterobacteriaceae	**87**	**70**	**(80.5)**	**17**	**(19.5)**
Positive	13	5	(38.5)	8	(61.5)
Negative	71	62	(87.3)	9	(12.7)
Not Tested	4	4	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter koseri	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Enterobacter aerogenes	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Escherichia coli	**76**	**63**	**(82.9)**	**13**	**(17.1)**
Positive	12	5	(41.7)	7	(58.3)
Negative	64	58	(90.6)	6	(9.4)
Klebsiella pneumoniae	**7**	**3**	**(42.9)**	**4**	**(57.1)**
Positive	1	0	(0.0)	1	(100.0)
Negative	6	3	(50.0)	3	(50.0)
Proteus mirabilis	**3**	**3**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Negative	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Proteus vulgaris	**2**	**2**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	2	2	(100.0)	0	(0.0)

N = Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects within a specific category.
n = Number of subjects within a specific category of microbiological response.
Percentages are calculated as 100 x (n/N1).
Success includes "Eradication".
Failure includes "Microbiological Failure".
Microbiological Failure includes "Persistence".

Source: [資料5.3.5.2.1: 014]　表14.2.9

Confidential

付録 2.7.3-2　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	MK-7625A + Metronidazole (N=88)				
	N1	Success		Failure	
		n	(%)	n	(%)
Gram-Negative Aerobes	**53**	**48**	**(90.6)**	**5**	**(9.4)**
All Enterobacteriaceae	51	46	(90.2)	5	(9.8)
Citrobacter amalonaticus	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter braakii	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter farmeri	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter freundii	2	2	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter koseri	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Edwardsiella tarda	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Enterobacter aerogenes	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Enterobacter cloacae	2	2	(100.0)	0	(0.0)
Escherichia coli	41	37	(90.2)	4	(9.8)
Klebsiella	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Klebsiella oxytoca	5	5	(100.0)	0	(0.0)
Klebsiella pneumoniae	12	11	(91.7)	1	(8.3)
Morganella morganii	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Proteus vulgaris	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Serratia marcescens	1	0	(0.0)	1	(100.0)
Aeromonas punctata	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Comamonas testosteroni	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Pseudomonas aeruginosa	9	8	(88.9)	1	(11.1)
Gram-Positive Aerobes	**38**	**34**	**(89.5)**	**4**	**(10.5)**
Aerobic gram-positive bacillus	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Bacillus	6	6	(100.0)	0	(0.0)
Enterococcus avium	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Enterococcus durans	1	0	(0.0)	1	(100.0)
Enterococcus faecalis	4	3	(75.0)	1	(25.0)
Enterococcus raffinosus	2	1	(50.0)	1	(50.0)
Gemella	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Gemella haemolysans	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Lactococcus garvieae	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Lactococcus lactis subsp. cremoris	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Staphylococcus aureus	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Staphylococcus epidermidis	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Streptococcus alpha-hemolytic	2	1	(50.0)	1	(50.0)

C Confidential

付録 2.7.3-2　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）（続き）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	MK-7625A + Metronidazole (N=88)				
	N1	Success		Failure	
		n	(%)	n	(%)
Streptococcus anginosus	11	11	(100.0)	0	(0.0)
Streptococcus constellatus	10	9	(90.0)	1	(10.0)
Streptococcus intermedius	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Streptococcus salivarius	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Streptococcus sanguinis	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Gram-Negative Anaerobes	**42**	**40**	**(95.2)**	**2**	**(4.8)**
Anaerobic gram-negative bacillus	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Bacteroides	7	7	(100.0)	0	(0.0)
Bacteroides caccae	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Bacteroides capillosus	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Bacteroides fragilis	21	20	(95.2)	1	(4.8)
Bacteroides ovatus	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Bacteroides stercoris	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Bacteroides thetaiotaomicron	8	7	(87.5)	1	(12.5)
Bacteroides vulgatus	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Fusobacterium mortiferum	2	2	(100.0)	0	(0.0)
Fusobacterium nucleatum	3	2	(66.7)	1	(33.3)
Fusobacterium varium	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Parabacteroides distasonis	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Porphyromonas gingivalis	1	0	(0.0)	1	(100.0)
Prevotella	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Prevotella intermedia	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Prevotella oralis	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Veillonella	2	2	(100.0)	0	(0.0)
Gram-Positive Anaerobes	**20**	**17**	**(85.0)**	**3**	**(15.0)**
Anaerobic gram-positive bacillus	4	4	(100.0)	0	(0.0)
Anaerobic gram-positive coccus	3	2	(66.7)	1	(33.3)
Anaerococcus prevotii	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Clostridium	2	2	(100.0)	0	(0.0)
Clostridium perfringens	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Clostridium ramosum	2	0	(0.0)	2	(100.0)
Eggerthella lenta	3	3	(100.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.3-2　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）（続き）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	MK-7625A + Metronidazole (N=88)				
	N1	Success		Failure	
		n	(%)	n	(%)
Eubacterium limosum	3	3	(100.0)	0	(0.0)
Parvimonas micra	4	3	(75.0)	1	(25.0)
Peptoniphilus asaccharolyticus	1	1	(100.0)	0	(0.0)

N = Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects within a specific category.
n = Number of subjects within a specific category of clinical response.
Percentages are calculated as 100 x (n/N1).
Failure includes "Clinical Failure".

Source: [P013MK7625A: adam-adsl; adeff; admb]

C Confidential

付録 2.7.3-3　TOC 時点の ESBL 産生有無別の臨床効果（原因菌別）（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Enterobacteriaceae Pathogen ESBL Status	MK-7625A + Metronidazole (N=88)				
	N1	Success		Failure	
		n	(%)	n	(%)
All Enterobacteriaceae	**51**	**46**	**(90.2)**	**5**	**(9.8)**
Positive	5	5	(100.0)	0	(0.0)
Negative	43	38	(88.4)	5	(11.6)
Not Tested	13	12	(92.3)	1	(7.7)
Citrobacter amalonaticus	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter braakii	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter farmeri	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter freundii	**2**	**2**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	2	2	(100.0)	0	(0.0)
Citrobacter koseri	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Edwardsiella tarda	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Enterobacter aerogenes	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Enterobacter cloacae	**2**	**2**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	2	2	(100.0)	0	(0.0)
Escherichia coli	**41**	**37**	**(90.2)**	**4**	**(9.8)**
Positive	5	5	(100.0)	0	(0.0)
Negative	36	32	(88.9)	4	(11.1)
Klebsiella	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.3-3　TOC 時点の ESBL 産生有無別の臨床効果（原因菌別）（CE 集団）：cIAI、国内第Ⅲ相試験（013試験）（続き）

Enterobacteriaceae Pathogen ESBL Status	MK-7625A + Metronidazole (N=88)				
	N1	Success		Failure	
		n	(%)	n	(%)
Klebsiella oxytoca	**5**	**5**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Negative	5	5	(100.0)	0	(0.0)
Klebsiella pneumoniae	**12**	**11**	**(91.7)**	**1**	**(8.3)**
Negative	12	11	(91.7)	1	(8.3)
Morganella morganii	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Proteus vulgaris	**1**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**
Not Tested	1	1	(100.0)	0	(0.0)
Serratia marcescens	**1**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(100.0)**
Not Tested	1	0	(0.0)	1	(100.0)

N = Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects within a specific category.
n = Number of subjects within a specific category of clinical response.
Percentages are calculated as 100 x (n/N1).
Failure includes "Clinical Failure".

Source: [資料5.3.5.2.2: 013] Table 11-9

Confidential

付録 2.7.3-4　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ME 集団）：cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）

Pathogen Group Baseline Pathogen ESBL Status	Clinical Cure Rate			
	MK-7625A + Metronidazole (N=275)		Meropenem (N=321)	
	n/N1	(%)	n/N1	(%)
Gram-negative Aerobes	**230/243**	**(94.7)**	**266/282**	**(94.3)**
All Enterobacteriaceae	219/232	(94.4)	250/266	(94.0)
ESBL+	22/22	(100.0)	23/26	(88.5)
CTXM14,15	12/12	(100.0)	8/11	(72.7)
Escherichia coli	190/201	(94.5)	211/225	(93.8)
ESBL+	14/14	(100.0)	18/20	(90.0)
CTXM14,15	9/9	(100.0)	7/9	(77.8)
Klebsiella pneumoniae	27/28	(96.4)	22/25	(88.0)
ESBL+	6/6	(100.0)	3/4	(75.0)
CTXM14,15	4/4	(100.0)	0/1	(0.0)
Pseudomonas aeruginosa	25/25	(100.0)	27/28	(96.4)
Enterobacter cloacae	18/21	(85.7)	22/22	(100.0)
Klebsiella oxytoca	12/12	(100.0)	21/22	(95.5)
Proteus mirabilis	10/11	(90.9)	9/10	(90.0)
Citrobacter freundii	7/7	(100.0)	11/14	(78.6)
Raoultella planticola	4/5	(80.0)	3/3	(100.0)
Proteus vulgaris	5/5	(100.0)	1/2	(50.0)
Achromobacter xylosoxidans	2/2	(100.0)	6/6	(100.0)
Citrobacter braakii	1/1	(100.0)	6/6	(100.0)
Gram-negative Anaerobes	**104/109**	**(95.4)**	**132/137**	**(96.4)**
Bacteroides fragilis	39/41	(95.1)	56/57	(98.2)
Bacteroides ovatus	36/37	(97.3)	42/42	(100.0)
Bacteroides thetaiotaomicron	20/20	(100.0)	40/43	(93.0)
Bacteroides vulgatus	12/13	(92.3)	21/22	(95.5)
Parabacteroides distasonis	9/9	(100.0)	9/9	(100.0)
Bacteroides uniformis	7/7	(100.0)	7/7	(100.0)
Bacteroides stercoris	7/7	(100.0)	4/4	(100.0)
Fusobacterium nucleatum	4/4	(100.0)	7/7	(100.0)
Gram-positive Aerobes	**128/141**	**(90.8)**	**155/167**	**(92.8)**
Enterococcus faecalis	27/32	(84.4)	33/35	(94.3)
Streptococcus anginosus	25/30	(83.3)	23/23	(100.0)
Enterococcus faecium	18/20	(90.0)	35/37	(94.6)

Confidential

付録 2.7.3-4　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ME 集団）：cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）（続き）

Pathogen Group Baseline Pathogen ESBL Status	Clinical Cure Rate			
	MK-7625A + Metronidazole (N=275)		Meropenem (N=321)	
	n/N1	(%)	n/N1	(%)
Streptococcus constellatus	17/18	(94.4)	20/23	(87.0)
Enterococcus avium	12/13	(92.3)	9/10	(90.0)
Staphylococcus aureus	10/10	(100.0)	12/12	(100.0)
Staphylococcus epidermidis	10/10	(100.0)	9/10	(90.0)
Streptococcus salivarius	9/10	(90.0)	8/8	(100.0)
Streptococcus parasanguis	7/7	(100.0)	3/4	(75.0)
Streptococcus mitis	4/4	(100.0)	5/5	(100.0)
Enterococcus durans	3/4	(75.0)	4/5	(80.0)
Lactococcus garviae	3/4	(75.0)	4/5	(80.0)
Enterococcus gallinarum	3/3	(100.0)	6/6	(100.0)
Streptococcus sanguis	2/2	(100.0)	6/6	(100.0)
Streptococcus gordonii	0		5/5	(100.0)
Gram-positive Anaerobes	**33/34**	**(97.1)**	**46/49**	**(93.9)**
Clostridium perfringens	15/15	(100.0)	18/19	(94.7)
Eggerthella lenta	1/1	(100.0)	6/6	(100.0)

ESBL=extended-spectrum β-lactamase; ME=microbiologically evaluable; N=number of subjects in analysis population; n=number of subjects in specific category.
Notes: Showing all pathogens with isolates from at least 5 subjects in either treatment arm and sorted in descending order by number of subjects in the ceftolozane/tazobactam plus metronidazole arm.
n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in ME Population.
N1=Number of subjects within a specific baseline pathogen or pathogen with the specific ESBL status.
Percentages are calculated as 100 x (n/N1).
All ESBL+ includes any ESBL enzyme. All CTXM14,15 includes CTX-M-14, CTX-M-15, and CTX-M-15-like. Not all pathogen isolates were tested for ESBL status.

Source: [資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.2.18.2、Listing 16.2.6.1、Listing 16.2.6.5

C Confidential

付録 2.7.3-5　個々の敗血症被験者における有効性の叙述

(1)　割付番号14-01*（74歳、[redacted]）

診断名：慢性腎盂腎炎

既往歴：なし

合併症：尿管結石症、頻尿、関節リウマチ、脂質異常症、高血圧、鉄欠乏性貧血

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *K. pneumoniae* であり、ベースライン時の体温は38.1°C、呼吸数は22回／分、白血球数は14,100/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2に体温は36.9°C、呼吸数は20回／分、Day 3に白血球数は7,400/μL に低下し、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果は無効、臨床効果は有効であった。

(2)　割付番号14-02*（71歳、[redacted]）

診断名：急性腎盂腎炎

既往歴：食道静脈瘤結紮、食道静脈瘤

合併症：狭心症、関節障害、カタル、慢性胃炎、慢性 C 型肝炎、咳嗽、肝硬変、脂肪肝、高アンモニア血症、高血圧、不眠症、骨粗鬆症、四肢痛

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *E. coli* であり、ベースライン時の体温は39.9°C、呼吸数は28回／分、白血球数は13,400/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 4に体温は37.4°C、呼吸数は18回／分、Day 5に白血球数は4,100/μL に低下した。呼吸数はその後も20回／分前後で推移したが、TOC 時点で24回／分になり、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果は有効、臨床効果は無効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

(3)　割付番号14-03*（73歳、[redacted]）

診断名：尿路感染

既往歴：結腸癌、胃癌、機械的イレウス、小腸切除

合併症：アルコール症、良性前立腺肥大症、深部静脈血栓症、神経因性膀胱、脂漏性皮膚炎

本被験者のベースラインの尿路原因菌は *C. koseri* 及び *P. mirabilis*、血液原因菌は *E. coli* であり、ベースライン時の体温は38.8°C、脈拍数は113回／分、白血球数は13,500/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2に脈拍数は86回／分、Day 5に体温は36.6°C、白血球数は3,800/μL に低下し、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

(4)　割付番号14-04*（84歳、[redacted]）

診断名：急性腎盂腎炎

既往歴：白内障、白内障手術、血尿、ヘリコバクター感染、ラクナ梗塞、前立腺炎、副鼻腔炎

合併症：狭心症、便秘、憩室炎、浮動性めまい、消化管メラノーシス、高血圧、不眠症、腹圧性尿失禁

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *E. coli* であり、ベースライン時の体温は39.2°C、脈拍数は101回／分、白血球数は24,200/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2に脈拍数は58回／分、Day 4に体温は37.7°C、白血球数は5,000/μL に低下し、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。なお、cUTI についてはTOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

(5)　割付番号14-05*（86歳、[redacted]）

診断名：慢性腎盂腎炎

既往歴：なし

合併症：加齢黄斑変性、大動脈狭窄、背部痛、良性前立腺肥大症、慢性心不全、便秘、脂質異常症、胃炎、脂肪肝、水腎症、高血圧、緊張性膀胱、高尿酸血症、不眠症、不全単麻痺、腎結石症、神経因性膀胱、変形性関節症、睡眠時無呼吸症候群、足部白癬、尿管結石症

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *P. vulgaris* であり、ベースライン時の体温は39.0°C、脈拍数は101回／分、呼吸数は31回／分、白血球数は16,500/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 3に体温は37.6°C、脈拍数は88回／分、Day 4に呼吸数は20回／分、Day 8（EOT 時点）に白血球数は6,900/μL に低下し、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

(6)　割付番号14-06*（84歳、[redacted]）

診断名：急性腎盂腎炎

既往歴：硬膜外血腫、大腿骨骨折、誤嚥性肺炎、腎盂腎炎

合併症：脳梗塞、クロストリジウム・ディフィシレ感染、褥瘡性潰瘍、低カリウム血症、正色素性正球性貧血、パーキンソン病、2型糖尿病

本被験者のベースラインの尿路原因菌は *K. pneumoniae*、血液原因菌は *S. capitis* であり、ベースライン時の体温は38.9°C、脈拍数は105回／分で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。その後、体温は37.3～39.2°C、脈拍数は76～107回／分で推移したが、TOC 時点に36.9°C、脈拍数は96回／分に低下し、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。Day 8（EOT 時点）に白血球数は20,400/μL であったが、ほかの時点では12,000/μL 未満であ

＊新薬承認情報提供時に置き換え
C Confidential

った。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

(7)　割付番号14-07*（68歳、[redacted]）

診断名：急性腎盂腎炎

既往歴：癌手術

合併症：狭心症、乳癌、糖尿病、脂肪肝、高脂血症、高血圧、腎結石症、変形性関節症、関節周囲炎

本被験者のベースラインの尿路原因菌は *E. coli*（2株）、血液原因菌は *E. coli*（1株）であり、ベースライン時の体温は38.1°C、呼吸数は36回／分で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2に呼吸数は12回／分、Day 3に体温は36.6°C に低下したが、TOC 時点の体温が35.3°C になり、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果は有効、臨床効果は無効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

(8)　割付番号14-08*（47歳、[redacted]）

診断名：慢性腎盂腎炎

既往歴：胃腸内視鏡による治療、直腸腺腫、尿管切石術

合併症：齲歯、頭痛、脂肪肝、裂孔ヘルニア、腎結石症、尿管結石症、子宮平滑筋腫

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *K. pneumoniae* であり、ベースライン時の体温は38.9°C、脈拍数は106回／分、呼吸数は29回／分、白血球数は12,600/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 3に体温は37.8°C、脈拍数は81回／分、呼吸数は20回／分、白血球数は5700/μL に低下したが、TOC 時点の呼吸数が21回／分となり、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果は有効、臨床効果は無効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

(9)　割付番号14-09*（69歳、[redacted]）

診断名：急性腎盂腎炎

既往歴：なし

合併症：糖尿病、胃食道逆流性疾患、鼡径部痛、高脂血症、高血圧、腰部脊柱管狭窄症、肥満、末梢動脈閉塞性疾患、足部白癬

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *E. coli* であり、ベースライン時の体温は39.2°C、呼吸数は26回／分、白血球数は19,500/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2に呼吸数は17回／分、Day 3に体温は37.9°C、白血球数は7,400/μL に低下したが、TOC 時点の呼吸数が21回／分であり、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果は有効、臨床効果は無効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効

＊新薬承認情報提供時に置き換え
Confidential

であった。

(10) 割付番号14-10*（68歳、[redacted]）
診断名：急性腎盂腎炎
既往歴：関節痛
合併症：良性前立腺肥大症、慢性閉塞性肺疾患

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *E. coli* であり、ベースライン時の体温は39.0°C、脈拍数は109回／分、呼吸数は24回／分、白血球数は16,200/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2に呼吸数は18回／分、Day 3に脈拍数は91回／分、Day 4に白血球数は8,300/μL、Day 5に体温は37.0°C に低下し、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

(11) 割付番号14-11*（20歳、[redacted]）
診断名：急性腎盂腎炎
既往歴：腰ヘルニア
合併症：貧血、菌血症、低血圧、脾腫

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *E. coli* であり、ベースライン時の体温は39.3°C、呼吸数は24回／分、白血球数は18,800/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 4に体温は37.3°C、呼吸数は18回／分、白血球数は4,200/μL に低下し、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

(12) 割付番号14-12*（82歳、[redacted]）
診断名：慢性腎盂腎炎
既往歴：大腸腺腫、視神経炎、腎盂腎炎、腱鞘炎
合併症：背部痛、菌血症、胆石症、便秘、脱水、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病網膜症、高カリウム血症、高脂血症、高血圧、低酸素症、不眠症、膵性糖尿病、胸水、2型糖尿病、心室性期外収縮

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *K. pneumoniae* であり、ベースライン時の体温は38.8°C、呼吸数は21回／分、白血球数は29,800/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2に体温は36.8°C、呼吸数は20回／分、Day 8（EOT 時点）に白血球数は8,800/μL に低下したが、同日から全身性抗菌薬（セフトリアキソン）の投与を開始したため、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果は判定不能、臨床効果は無効であった。なお、cUTI につい

＊新薬承認情報提供時に置き換え
C Confidential

ては TOC 時点の細菌学的効果は判定不能、臨床効果は無効であった。

(13) 割付番号14-13*（68歳、[redacted]）

診断名：急性腎盂腎炎

既往歴：砕石、腎結石症、尿管結石症

合併症：消化不良、腎結石症、回転性めまい

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *E. coli* であり、ベースライン時の体温は38.9°C、呼吸数は24回／分で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2 に体温は37.7°C、呼吸数は17回／分に低下したが、TOC 時点の呼吸数は25回／分であり、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果は有効、臨床効果は無効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果は無効、臨床効果は有効であった。

(14) 割付番号14-14*（75歳、[redacted]）

診断名：急性腎盂腎炎

既往歴：なし

合併症：菌血症、白内障、脳梗塞、高コレステロール血症、高血圧、低カリウム血症、不眠症

本被験者のベースラインの尿路原因菌及び血液原因菌は *E. coli* であり、ベースライン時の体温は38.0°C、呼吸数は28回／分、白血球数は16,000/μL で敗血症の定義を満たした。MK-7625A は8日間投与された。Day 2に体温は37.4°C、Day 3に呼吸数は18回／分、白血球数は7,600/μL に低下し、TOC 時点の敗血症についての細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。なお、cUTI については TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果は有効であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-6　被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）

Subject ID	Primary Diagnosis	Medical History	Concomitant Disease	Prior Therapy	Concomitant Therapy
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-13*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Height=[redacted]cm, Weight=[redacted]kg, BMI=[redacted]kg/m^2					
14-13*	Pyelonephritis acute	Lithotripsy, Nephrolithiasis, Ureterolithiasis	Dyspepsia, Nephrolithiasis, Vertigo	acotiamide hydrochloride, adenosine triphosphate disodium, betahistine mesylate	Quercus salicina, acotiamide hydrochloride, adenosine triphosphate disodium, betahistine mesylate, ceftriaxone sodium, faropenem sodium, indomethacin
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-09*, Gender=[redacted] Age=69 Years, Height=[redacted]cm, Weight=[redacted]kg, BMI=[redacted]kg/m^2					
14-09*	Pyelonephritis acute		Diabetes mellitus, Gastrooesophageal reflux disease, Groin pain, Hyperlipidaemia, Hypertension, Lumbar spinal stenosis, Obesity, Peripheral arterial occlusive disease, Tinea pedis	amlodipine, beraprost sodium, metformin hydrochloride (+) vildagliptin, omeprazole, oxybutynin chloride, pravastatin sodium	Enterococcus faecalis (+) Escherichia coli (+) hydrocortisone (+) Pseudomonas aeruginosa (+) Staphylococcus aureus, acetaminophen, amlodipine, amlodipine besylate, beraprost sodium, betamethasone valerate (+) gentamicin sulfate, dexamethasone valerate, efinaconazole, insulin aspart, ketoprofen, luliconazole, metformin hydrochloride, metformin hydrochloride (+) vildagliptin, omeprazole, oxybutynin chloride, pravastatin sodium, rabeprazole sodium, sennosides, vildagliptin
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-08*, Gender=[redacted] Age=47 Years, Height=[redacted]cm, Weight=[redacted]kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-08*	Pyelonephritis chronic	Gastrointestinal endoscopic therapy, Rectal adenoma, Ureterolithotomy	Dental caries, Headache, Hepatic steatosis, Hiatus hernia, Nephrolithiasis, Ureterolithiasis, Uterine leiomyoma	diclofenac sodium, electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate, flopropione, tiquizium bromide	diclofenac sodium, electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate, flopropione, tiquizium bromide
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-14*, Gender=[redacted] Age=75 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted]kg, BMI=[redacted] kg/m^2					

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-6　被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Primary Diagnosis	Medical History	Concomitant Disease	Prior Therapy	Concomitant Therapy
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-14*, Gender=[redacted] Age=75 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-14*	Pyelonephritis acute		Bacteraemia, Cataract, Cerebral infarction, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Hypokalaemia, Insomnia	acetaminophen (+) caffeine (+) cattle gallstone (+) chlorpheniramine maleate (+) dihydrocodeine phosphate (+) earthworm (+) magnesium oxide (+) methylephedrine hydrochloride, amlodipine besylate (+) telmisartan, aspirin, atorvastatin calcium, bupleurum (+) cang zhu atractylodes (+) Chinese licorice (+) Chinese mint (+) Chinese peony (+) fragrant angelica (+) gardenia (+) ginger (+) poria (+) tree peony, etizolam, omeprazole, potassium aspartate, pranoprofen	acetaminophen, acetaminophen (+) caffeine (+) cattle gallstone (+) chlorpheniramine maleate (+) dihydrocodeine phosphate (+) earthworm (+) magnesium oxide (+) methylephedrine hydrochloride, amlodipine besylate (+) telmisartan, aspirin, atorvastatin calcium, bupleurum (+) cang zhu atractylodes (+) Chinese licorice (+) Chinese mint (+) Chinese peony (+) fragrant angelica (+) gardenia (+) ginger (+) poria (+) tree peony, etizolam, omeprazole, potassium aspartate, pranoprofen
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-05*, Gender=[redacted], Age=86 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-6　被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Primary Diagnosis	Medical History	Concomitant Disease	Prior Therapy	Concomitant Therapy
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-05*, Gender=[redacted], Age=86 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-05*	Pyelonephritis chronic		Age-related macular degeneration, Aortic stenosis, Back pain, Benign prostatic hyperplasia, Cardiac failure chronic, Constipation, Dyslipidaemia, Gastritis, Hepatic steatosis, Hydronephrosis, Hypertension, Hypertonic bladder, Hyperuricaemia, Insomnia, Monoparesis, Nephrolithiasis, Neurogenic bladder, Osteoarthritis, Sleep apnoea syndrome, Tinea pedis, Ureterolithiasis	Chinese licorice (+) Chinese peony, brotizolam, electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, famotidine, furosemide, limaprost alfadex, mirabegron, nifedipine, olmesartan medoxomil, pitavastatin calcium, silodosin	Chinese licorice (+) Chinese peony, acetaminophen, bisacodyl, brotizolam, carbazochrome sodium sulfonate, cefcapene pivoxil hydrochloride, dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, dextrose (+) sodium chloride (+) sodium lactate, diazepam, dutasteride, electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, famotidine, furosemide, hydroxyzine pamoate, limaprost alfadex, magnesium oxide, meropenem, minocycline hydrochloride, mirabegron, nifedipine, olmesartan medoxomil, pitavastatin calcium, silodosin, tamsulosin hydrochloride, zolpidem tartrate
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-01*, Gender=[redacted] Age=74 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-6　被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Primary Diagnosis	Medical History	Concomitant Disease	Prior Therapy	Concomitant Therapy
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-01*, Gender=[redacted] Age=74 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-01*	Pyelonephritis chronic		Dyslipidaemia, Hypertension, Iron deficiency anaemia, Pollakiuria, Rheumatoid arthritis, Ureterolithiasis	amlodipine, ascorbic acid (+) calcium pantothenate, atorvastatin, folic acid, ketoprofen, loxoprofen sodium, methotrexate, methylprednisolone, sodium ferrous citrate, teprenone	amlodipine, ascorbic acid (+) calcium pantothenate, atorvastatin, flomoxef sodium, flurbiprofen, folic acid, ketoprofen, levofloxacin, loxoprofen sodium, methylprednisolone, mirabegron, sodium ferrous citrate, teprenone, urapidil
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-12*, Gender=[redacted] Age=82 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-12*	Pyelonephritis chronic	Colon adenoma, Optic neuritis, Pyelonephritis, Tenosynovitis	Back pain, Bacteraemia, Cholelithiasis, Constipation, Dehydration, Diabetic nephropathy, Diabetic neuropathy, Diabetic retinopathy, Hyperkalaemia, Hyperlipidaemia, Hypertension, Hypoxia, Insomnia, Pancreatogenous diabetes, Pleural effusion, Type 2 diabetes mellitus, Ventricular extrasystoles	Chinese wild ginger (+) ephedra (+) Sichuan aconite, acetaminophen (+) caffeine (+) promethazine methylenedisalicylate (+) salicylamide, calcium polystyrene sulfonate, celecoxib, cilnidipine, electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, eszopiclone, etizolam, icosapent ethyl, insulin aspart, insulin degludec, kallidinogenase, magnesium oxide, mecobalamin, ranitidine, senna, sodium bicarbonate (+) sodium phosphate, monobasic, sodium picosulfate, telmisartan	acetaminophen (+) caffeine (+) promethazine methylenedisalicylate (+) salicylamide, amlodipine, calcium polystyrene sulfonate, ceftriaxone sodium, celecoxib, cilnidipine, dextrose, electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, eszopiclone, etizolam, furosemide, icosapent ethyl, insulin aspart, insulin degludec, insulin human, kallidinogenase, magnesium oxide, mecobalamin, mucopolysaccharide polysulfate, ranitidine, senna, sodium bicarbonate (+) sodium phosphate, monobasic, sodium chloride, sodium picosulfate, telmisartan
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-10*, Gender=[redacted], Age=68 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-6　被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Primary Diagnosis	Medical History	Concomitant Disease	Prior Therapy	Concomitant Therapy
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-10*, Gender=[redacted], Age=68 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-10*	Pyelonephritis acute	Arthralgia	Benign prostatic hyperplasia, Chronic obstructive pulmonary disease	electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate, indacaterol maleate, naftopidil, procaterol hydrochloride, theophylline, tiotropium bromide	acetaminophen, dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, dextrose (+) sodium chloride (+) sodium lactate, electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate, indacaterol maleate, loxoprofen, naftopidil, procaterol hydrochloride, sennosides, theophylline, tiotropium bromide
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-03*, Gender=[redacted], Age=73 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-03*	Urinary tract infection	Colon cancer, Gastric cancer, Mechanical ileus, Small intestinal resection	Alcoholism, Benign prostatic hyperplasia, Deep vein thrombosis, Neurogenic bladder, Seborrhoeic dermatitis	calcium chloride (+) dextrose (+) potassium chloride (+) sodium acetate (+) sodium chloride, distigmine bromide, edoxaban tosylate, silodosin	betamethasone valerate (+) gentamicin sulfate, calcium chloride (+) dextrose (+) potassium chloride (+) sodium acetate (+) sodium chloride, dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, diclofenac sodium, diphenhydramine hydrochloride (+) enoxolone (+) zinc oxide, distigmine bromide, edoxaban tosylate, furosemide, silodosin, tamsulosin hydrochloride, zolpidem tartrate
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-04*, Gender=[redacted], Age=84 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-6　被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Primary Diagnosis	Medical History	Concomitant Disease	Prior Therapy	Concomitant Therapy
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-04* Gender=[redacted], Age=84 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-04*	Pyelonephritis acute	Cataract, Cataract operation, Haematuria, Helicobacter infection, Lacunar infarction, Prostatitis, Sinusitis	Angina pectoris, Constipation, Diverticulitis, Dizziness, Gastrointestinal melanosis, Hypertension, Insomnia, Stress urinary incontinence	amlodipine besylate, aspirin, calcium chloride (+) dextrose (+) potassium chloride (+) sodium acetate (+) sodium chloride, isosorbide mononitrate, rabeprazole sodium	amlodipine besylate, aspirin, brotizolam, calcium chloride (+) dextrose (+) potassium chloride (+) sodium acetate (+) sodium chloride, isosorbide mononitrate, loxoprofen sodium, magnesium chloride (+) maltose (+) potassium chloride (+) potassium phosphate, monobasic (+) sodium acetate (+) sodium chloride, rabeprazole sodium, rebamipide
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-02*, Gender=[redacted] Age=71 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-02*	Pyelonephritis acute	Oesophageal variceal ligation, Varices oesophageal	Angina pectoris, Arthropathy, Catarrh, Chronic gastritis, Chronic hepatitis C, Cough, Hepatic cirrhosis, Hepatic steatosis, Hyperammonaemia, Hypertension, Insomnia, Osteoporosis, Pain in extremity	amlodipine, dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, dextrose (+) sodium chloride (+) sodium lactate, esomeprazole magnesium, flurbiprofen, lactulose, minodronic acid, nicorandil, zolpidem	amlodipine, dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, dextrose (+) sodium chloride (+) sodium lactate, electrolytes (unspecified) (+) maltose (+) sodium lactate, esomeprazole magnesium, flurbiprofen, lactulose, loxoprofen sodium, minodronic acid, nicorandil, zolpidem
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-06*, Gender=[redacted] Age=84 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-6 被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Primary Diagnosis	Medical History	Concomitant Disease	Prior Therapy	Concomitant Therapy
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-06*, Gender=[redacted] Age=84 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-06*	Pyelonephritis acute	Extradural haematoma, Femur fracture, Pneumonia aspiration, Pyelonephritis	Cerebral infarction, Clostridium difficile infection, Decubitus ulcer, Hypokalaemia, Normochromic normocytic anaemia, Parkinson's disease, Type 2 diabetes mellitus	aspirin, benserazide hydrochloride (+) levodopa, donepezil hydrochloride, electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate, ifenprodil tartrate, insulin human, lansoprazole, piperacillin sodium (+) tazobactam sodium, rotigotine, sitagliptin phosphate, vancomycin hydrochloride	Clostridium butyricum, aspirin, azosemide, benserazide hydrochloride (+) levodopa, cilostazol, dextran, dextrose, dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, donepezil hydrochloride, electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate, ifenprodil tartrate, insulin human, lansoprazole, metformin hydrochloride, ozagrel sodium, potassium gluconate, rotigotine, sitagliptin phosphate, vancomycin hydrochloride
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-11*, Gender=[redacted] Age=20 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-11*	Pyelonephritis acute	Lumbar hernia	Anaemia, Bacteraemia, Hypotension, Splenomegaly	aspirin (+) hydrotalcite, electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate	acetaminophen, dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate, electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-07*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-6 被験者背景一覧（敗血症被験者）（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Primary Diagnosis	Medical History	Concomitant Disease	Prior Therapy	Concomitant Therapy
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-07* Gender=[redacted] Age=68 Years, Height=[redacted] cm, Weight=[redacted] kg, BMI=[redacted] kg/m^2					
14-07*	Pyelonephritis acute	Cancer surgery	Angina pectoris, Breast cancer, Diabetes mellitus, Hepatic steatosis, Hyperlipidaemia, Hypertension, Nephrolithiasis, Osteoarthritis, Periarthritis	benidipine, bezafibrate, electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, metformin hydrochloride, olmesartan medoxomil, sitagliptin phosphate	acetaminophen, benidipine, bezafibrate, calcium gluconate (+) dextrose (+) magnesium chloride (+) potassium chloride (+) potassium phosphate, monobasic (+) sodium acetate (+) sodium chloride, candesartan, electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate, electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate, insulin human, metformin hydrochloride, olmesartan medoxomil, sitagliptin phosphate

Source: [ISS: adam-adsl; adcm; admh]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-7　敗血症被験者の臨床効果及び細菌学的効果（被験者別）の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）

Subject ID	Visit	Sepsis	
		Clinical Response for Sepsis	Microbiological Response (by Blood Culture)
MK-7625A			
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-13*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg			
14-13*	TOC	Clinical Failure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-09*, Gender=[redacted] Age=69 Years, Weight=[redacted] kg			
14-09*	TOC	Clinical Failure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-08*, Gender=[redacted] Age=47 Years, Weight=[redacted] kg			
14-08*	TOC	Clinical Failure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-14*, Gender=[redacted] Age=75 Years, Weight=[redacted] kg			
14-14*	TOC	Clinical Cure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-05*, Gender=[redacted], Age=86 Years, Weight=[redacted] kg			
14-05*	TOC	Clinical Cure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-01*, Gender=[redacted] Age=74 Years, Weight=[redacted] kg			
14-01*	TOC	Clinical Cure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-12*, Gender=[redacted] Age=82 Years, Weight=[redacted] kg			
14-12*	TOC	Clinical Failure	Indeterminate
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-10*, Gender=[redacted], Age=68 Years, Weight=[redacted] kg			
14-10*	TOC	Clinical Cure	Microbiological Success

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-7　敗血症被験者の臨床効果及び細菌学的効果（被験者別）の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Visit	Sepsis	
		Clinical Response for Sepsis	Microbiological Response (by Blood Culture)
MK-7625A			
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-03*, Gender=[redacted], Age=73 Years, Weight=[redacted] kg			
14-03*	TOC	Clinical Cure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-04*, Gender=[redacted], Age=84 Years, Weight=[redacted] kg			
14-04*	TOC	Clinical Cure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-02*, Gender=[redacted] Age=71 Years, Weight=[redacted] kg			
14-02*	TOC	Clinical Failure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-06*, Gender=[redacted] Age=84 Years, Weight=[redacted] kg			
14-06*	TOC	Clinical Cure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted] Subject ID=14-11*, Gender=[redacted] Age=20 Years, Weight=[redacted] kg			
14-11*	TOC	Clinical Cure	Microbiological Success
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-07*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg			
14-07*	TOC	Clinical Failure	Microbiological Success

Source:　[ISS: adam-adsl; adeff]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-13*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg					
14-13*	Temperature	Screening	[redacted]	1	38.9 C
		Day 2		2	37.7 C
		Day 3		3	36.7 C
		Day 4		4	36.7 C
		Day 5		5	37 C
		Day 6		6	36.4 C
		Day 7		7	36.7 C
		End of Treatment		8	35.9 C
		Follow-up Day 7		15	36.2 C
		Follow-up Day 28		36	36.6 C
	Pulse Rate	Screening		1	93 beats/min
		Day 2		2	82 beats/min
		Day 3		3	57 beats/min
		Day 4		4	83 beats/min
		Day 5		5	83 beats/min
		Day 6		6	83 beats/min
		Day 7		7	81 beats/min
		End of Treatment		8	90 beats/min
		Follow-up Day 7		15	99 beats/min
		Follow-up Day 28		36	88 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	24 breaths/min
		Day 2		2	17 breaths/min
		Day 3		3	16 breaths/min
		Day 4		4	16 breaths/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-13*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg					
14-13*	Respiratory Rate	Day 5	[redacted]	5	16 breaths/min
		Day 6		6	18 breaths/min
		Day 7		7	18 breaths/min
		End of Treatment		8	16 breaths/min
		Follow-up Day 7		15	25 breaths/min
		Follow-up Day 28		36	16 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	123 mmHg
		Day 2		2	113 mmHg
		Day 3		3	100 mmHg
		Day 4		4	116 mmHg
		Day 5		5	104 mmHg
		Day 6		6	134 mmHg
		Day 7		7	146 mmHg
		End of Treatment		8	128 mmHg
		Follow-up Day 7		15	116 mmHg
		Follow-up Day 28		36	135 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	11300 /microL
		Day 5		5	6500 /microL
		End of Treatment		8	7500 /microL
		Follow-up Day 7		15	10700 /microL
		Follow-up Day 28		36	6800 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-09*, Gender=[redacted] Age=69 Years, Weight=[redacted] kg					
14-09*	Temperature	Screening	[redacted]	1	39.2 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧
（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-09*, Gender=[redacted] Age=69 Years, Weight=[redacted] kg					
14-09*	Temperature	Day 2	[redacted]	2	38.7 C
		Day 3		3	37.9 C
		Day 4		4	37.8 C
		Day 5		5	37.2 C
		Day 6		6	36.9 C
		Day 7		7	36.5 C
		End of Treatment		8	37 C
		Follow-up Day 7		15	36.9 C
		Follow-up Day 28		36	36.7 C
	Pulse Rate	Screening		1	92 beats/min
		Day 2		2	72 beats/min
		Day 3		3	68 beats/min
		Day 4		4	62 beats/min
		Day 5		5	75 beats/min
		Day 6		6	66 beats/min
		Day 7		7	70 beats/min
		End of Treatment		8	77 beats/min
		Follow-up Day 7		15	76 beats/min
		Follow-up Day 28		36	73 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	26 breaths/min
		Day 2		2	17 breaths/min
		Day 3		3	18 breaths/min
		Day 4		4	15 breaths/min
		Day 5		5	17 breaths/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-09, Gender=[redacted] Age=69 Years, Weight=[redacted] kg					
14-09*	Respiratory Rate	Day 6	[redacted]	6	18 breaths/min
		Day 7		7	18 breaths/min
		End of Treatment		8	16 breaths/min
		Follow-up Day 7		15	21 breaths/min
		Follow-up Day 28		36	20 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	131 mmHg
		Day 2		2	106 mmHg
		Day 3		3	116 mmHg
		Day 4		4	117 mmHg
		Day 5		5	125 mmHg
		Day 6		6	114 mmHg
		Day 7		7	120 mmHg
		End of Treatment		8	150 mmHg
		Follow-up Day 7		15	133 mmHg
		Follow-up Day 28		36	145 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	19500 /microL
		Day 3		3	7400 /microL
		End of Treatment		8	8700 /microL
		Follow-up Day 7		15	7500 /microL
		Follow-up Day 28		36	8000 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-08*, Gender=[redacted] Age=47 Years, Weight=[redacted] kg					
14-08*	Temperature	Screening	[redacted]	1	38.9 C
		Day 2		2	38.2 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-08*, Gender=[redacted] Age=47 Years, Weight=[redacted] kg					
14-08*	Temperature	Day 3	[redacted]	3	37.8 C
		Day 4		4	36.9 C
		Day 5		5	37.4 C
		Day 6		6	37.7 C
		Day 7		7	37.2 C
		End of Treatment		8	37 C
		Follow-up Day 7		15	37 C
		Follow-up Day 28		36	36.9 C
	Pulse Rate	Screening		1	106 beats/min
		Day 2		2	105 beats/min
		Day 3		3	81 beats/min
		Day 4		4	90 beats/min
		Day 5		5	67 beats/min
		Day 6		6	62 beats/min
		Day 7		7	80 beats/min
		End of Treatment		8	73 beats/min
		Follow-up Day 7		15	76 beats/min
		Follow-up Day 28		36	78 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	29 breaths/min
		Day 2		2	23 breaths/min
		Day 3		3	20 breaths/min
		Day 4		4	20 breaths/min
		Day 5		5	23 breaths/min
		Day 6		6	20 breaths/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-08*, Gender=[redacted] Age=47 Years, Weight=[redacted] kg					
14-08*	Respiratory Rate	Day 7	[redacted]	7	22 breaths/min
		End of Treatment		8	20 breaths/min
		Follow-up Day 7		15	21 breaths/min
		Follow-up Day 28		36	20 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	116 mmHg
		Day 2		2	121 mmHg
		Day 3		3	118 mmHg
		Day 4		4	105 mmHg
		Day 5		5	138 mmHg
		Day 6		6	126 mmHg
		Day 7		7	125 mmHg
		End of Treatment		8	126 mmHg
		Follow-up Day 7		15	142 mmHg
		Follow-up Day 28		36	134 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	12600 /microL
		Day 3		3	5700 /microL
		End of Treatment		8	5200 /microL
		Follow-up Day 7		15	4300 /microL
		Follow-up Day 28		36	5300 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-14*, Gender=[redacted] Age=75 Years, Weight=[redacted] kg					
14-14*	Temperature	Screening	[redacted]	1	38 C
		Day 2		2	37.4 C
		Day 3		3	37.7 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧
（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-14*, Gender=[redacted] Age=75 Years, Weight=[redacted] kg					
14-14*	Temperature	Day 4	[redacted]	4	37.4 C
		Day 5		5	37.7 C
		Day 6		6	37.7 C
		Day 7		7	37.5 C
		End of Treatment		8	37.7 C
		Follow-up Day 7		16	37.4 C
		Follow-up Day 28		37	37.2 C
	Pulse Rate	Screening		1	95 beats/min
		Day 2		2	75 beats/min
		Day 3		3	77 beats/min
		Day 4		4	78 beats/min
		Day 5		5	109 beats/min
		Day 6		6	84 beats/min
		Day 7		7	86 beats/min
		End of Treatment		8	83 beats/min
		Follow-up Day 7		16	98 beats/min
		Follow-up Day 28		37	76 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	28 breaths/min
		Day 2		2	23 breaths/min
		Day 3		3	18 breaths/min
		Day 4		4	16 breaths/min
		Day 5		5	18 breaths/min
		Day 6		6	17 breaths/min
		Day 7		7	18 breaths/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-14*, Gender=[redacted] Age=75 Years, Weight=[redacted] kg					
14-14*	Respiratory Rate	End of Treatment	[redacted]	8	20 breaths/min
		Follow-up Day 7		16	20 breaths/min
		Follow-up Day 28		37	18 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	146 mmHg
		Day 2		2	115 mmHg
		Day 3		3	111 mmHg
		Day 4		4	149 mmHg
		Day 5		5	135 mmHg
		Day 6		6	139 mmHg
		Day 7		7	143 mmHg
		End of Treatment		8	148 mmHg
		Follow-up Day 7		16	131 mmHg
		Follow-up Day 28		37	148 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	16000 /microL
		Day 3		3	7600 /microL
		End of Treatment		8	3400 /microL
		Follow-up Day 7		16	6000 /microL
		Follow-up Day 28		37	6800 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-05*, Gender=[redacted], Age=86 Years, Weight [redacted] kg					
14-05*	Temperature	Screening	[redacted]	1	39 C
		Day 2		2	38 C
		Day 3		3	37.6 C
		Day 4		4	37.2 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-05*, Gender=[redacted], Age=86 Years, Weight [redacted] kg					
14-05*	Temperature	Day 5	[redacted]	5	36.8 C
		Day 6		6	37.4 C
		Day 7		7	37.2 C
		End of Treatment		8	36.9 C
		Follow-up Day 7		13	36.7 C
		Follow-up Day 28		36	36.6 C
	Pulse Rate	Screening		1	101 beats/min
		Day 2		2	100 beats/min
		Day 3		3	88 beats/min
		Day 4		4	76 beats/min
		Day 5		5	73 beats/min
		Day 6		6	72 beats/min
		Day 7		7	82 beats/min
		End of Treatment		8	67 beats/min
		Follow-up Day 7		13	67 beats/min
		Follow-up Day 28		36	81 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	31 breaths/min
		Day 2		2	24 breaths/min
		Day 3		3	24 breaths/min
		Day 4		4	20 breaths/min
		Day 5		5	22 breaths/min
		Day 6		6	18 breaths/min
		Day 7		7	22 breaths/min
		End of Treatment		8	24 breaths/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧
（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-05*, Gender=[redacted], Age=86 Years, Weight [redacted] kg					
14-05*	Respiratory Rate	Follow-up Day 7	[redacted]	13	18 breaths/min
		Follow-up Day 28		36	19 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	113 mmHg
		Day 2		2	154 mmHg
		Day 3		3	132 mmHg
		Day 4		4	104 mmHg
		Day 5		5	147 mmHg
		Day 6		6	115 mmHg
		Day 7		7	148 mmHg
		End of Treatment		8	127 mmHg
		Follow-up Day 7		13	128 mmHg
		Follow-up Day 28		36	100 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	16500 /microL
		Day 3		3	12100 /microL
		End of Treatment		8	6900 /microL
		Follow-up Day 7		13	6200 /microL
		Follow-up Day 28		36	7300 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-01*, Gender=[redacted] Age=74 Years, Weight=[redacted] kg					
14-01*	Temperature	Screening	[redacted]	1	38.1 C
		Day 2		2	36.9 C
		Day 3		3	36.1 C
		Day 4		4	36.9 C
		Day 5		5	36.6 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-01*, Gender=[redacted] Age=74 Years, Weight=[redacted] kg					
14-01*	Temperature	Day 6	[redacted]	6	36.2 C
		Day 7		7	36.4 C
		End of Treatment		8	36.7 C
		Follow-up Day 7		17	36.7 C
		Follow-up Day 28		36	35.9 C
	Pulse Rate	Screening		1	86 beats/min
		Day 2		2	73 beats/min
		Day 3		3	75 beats/min
		Day 4		4	66 beats/min
		Day 5		5	75 beats/min
		Day 6		6	74 beats/min
		Day 7		7	74 beats/min
		End of Treatment		8	67 beats/min
		Follow-up Day 7		17	77 beats/min
		Follow-up Day 28		36	74 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	22 breaths/min
		Day 2		2	20 breaths/min
		Day 3		3	17 breaths/min
		Day 4		4	16 breaths/min
		Day 5		5	18 breaths/min
		Day 6		6	20 breaths/min
		Day 7		7	20 breaths/min
		End of Treatment		8	20 breaths/min
		Follow-up Day 7		17	16 breaths/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-01*, Gender=[redacted] Age=74 Years, Weight=[redacted] kg					
14-01*	Respiratory Rate	Follow-up Day 28	[redacted]	36	14 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	116 mmHg
		Day 2		2	130 mmHg
		Day 3		3	136 mmHg
		Day 4		4	129 mmHg
		Day 5		5	166 mmHg
		Day 6		6	120 mmHg
		Day 7		7	172 mmHg
		End of Treatment		8	134 mmHg
		Follow-up Day 7		17	151 mmHg
		Follow-up Day 28		36	101 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	14100 /microL
		Day 3		3	7400 /microL
		End of Treatment		8	6300 /microL
		Follow-up Day 7		17	7800 /microL
		Follow-up Day 28		36	7000 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-12*, Gender=[redacted] Age=82 Years, Weight=[redacted] kg					
14-12*	Temperature	Screening	[redacted]	1	38.8 C
		Day 2		2	36.8 C
		Day 3		3	36.9 C
		Day 4		4	37.1 C
		Day 5		5	37.5 C
		Day 6		6	36.7 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-12*, Gender[redacted] Age=82 Years, Weight=[redacted] kg					
14-12*	Temperature	Day 7	[redacted]	7	36.9 C
		End of Treatment		8	37 C
		Follow-up Day 7		14	36.4 C
		Follow-up Day 28		36	35.1 C
	Pulse Rate	Screening		1	78 beats/min
		Day 2		2	60 beats/min
		Day 3		3	56 beats/min
		Day 4		4	59 beats/min
		Day 5		5	63 beats/min
		Day 6		6	61 beats/min
		Day 7		7	68 beats/min
		End of Treatment		8	70 beats/min
		Follow-up Day 7		14	60 beats/min
		Follow-up Day 28		36	64 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	21 breaths/min
		Day 2		2	20 breaths/min
		Day 3		3	19 breaths/min
		Day 4		4	21 breaths/min
		Day 5		5	18 breaths/min
		Day 6		6	16 breaths/min
		Day 7		7	16 breaths/min
		End of Treatment		8	18 breaths/min
		Follow-up Day 7		14	18 breaths/min
		Follow-up Day 28		36	18 breaths/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-12*, Gender=[redacted] Age=82 Years, Weight=[redacted] kg					
14-12*	Systolic Blood Pressure	Screening	[redacted]	1	117 mmHg
		Day 2		2	116 mmHg
		Day 3		3	123 mmHg
		Day 4		4	136 mmHg
		Day 5		5	150 mmHg
		Day 6		6	138 mmHg
		Day 7		7	131 mmHg
		End of Treatment		8	140 mmHg
		Follow-up Day 7		14	115 mmHg
		Follow-up Day 28		36	135 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	29800 /microL
		Day 5		5	14500 /microL
		End of Treatment		8	8800 /microL
		Follow-up Day 7		14	6700 /microL
		Follow-up Day 28		36	13600 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-10*, Gender=[redacted], Age=68 Years, Weight [redacted] kg					
14-10*	Temperature	Screening	[redacted]	1	39 C
		Day 2		2	39.2 C
		Day 3		3	38.2 C
		Day 4		4	38.1 C
		Day 5		5	37 C
		Day 6		6	37.3 C
		Day 7		7	37.4 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-10*, Gender=[redacted], Age=68 Years, Weight [redacted] kg					
14-10*	Temperature	End of Treatment	[redacted]	8	37.2 C
		Follow-up Day 7		13	36.8 C
		Follow-up Day 28		41	36.5 C
	Pulse Rate	Screening		1	109 beats/min
		Day 2		2	105 beats/min
		Day 3		3	91 beats/min
		Day 4		4	83 beats/min
		Day 5		5	71 beats/min
		Day 6		6	78 beats/min
		Day 7		7	75 beats/min
		End of Treatment		8	86 beats/min
		Follow-up Day 7		13	90 beats/min
		Follow-up Day 28		41	90 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	24 breaths/min
		Day 2		2	18 breaths/min
		Day 3		3	20 breaths/min
		Day 4		4	20 breaths/min
		Day 5		5	19 breaths/min
		Day 6		6	16 breaths/min
		Day 7		7	15 breaths/min
		End of Treatment		8	16 breaths/min
		Follow-up Day 7		13	19 breaths/min
		Follow-up Day 28		41	18 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	149 mmHg

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-10*, Gender=[redacted], Age=68 Years, Weight [redacted] kg					
14-10*	Systolic Blood Pressure	Day 2	[redacted]	2	141 mmHg
		Day 3		3	139 mmHg
		Day 4		4	135 mmHg
		Day 5		5	121 mmHg
		Day 6		6	126 mmHg
		Day 7		7	121 mmHg
		End of Treatment		8	138 mmHg
		Follow-up Day 7		13	142 mmHg
		Follow-up Day 28		41	157 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	16200 /microL
		Day 4		4	8300 /microL
		End of Treatment		8	9200 /microL
		Follow-up Day 7		13	9200 /microL
		Follow-up Day 28		41	6900 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-03*, Gender=[redacted], Age=73 Years, Weight [redacted] kg					
14-03*	Temperature	Screening	[redacted]	1	38.8 C
		Day 2		2	38.8 C
		Day 3		3	38 C
		Day 4		4	38 C
		Day 5		5	36.6 C
		Day 6		6	36.6 C
		Day 7		7	36.5 C
		End of Treatment		8	36.6 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-03*, Gender=[redacted], Age=73 Years, Weight [redacted] kg					
14-03*	Temperature	Follow-up Day 7	[redacted]	13	36.2 C
		Follow-up Day 28		36	35.1 C
	Pulse Rate	Screening		1	113 beats/min
		Day 2		2	86 beats/min
		Day 3		3	90 beats/min
		Day 4		4	89 beats/min
		Day 5		5	89 beats/min
		Day 6		6	89 beats/min
		Day 7		7	76 beats/min
		End of Treatment		8	77 beats/min
		Follow-up Day 7		13	75 beats/min
		Follow-up Day 28		36	89 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	20 breaths/min
		Day 2		2	20 breaths/min
		Day 3		3	20 breaths/min
		Day 4		4	20 breaths/min
		Day 5		5	20 breaths/min
		Day 6		6	20 breaths/min
		Day 7		7	23 breaths/min
		End of Treatment		8	20 breaths/min
		Follow-up Day 7		13	20 breaths/min
		Follow-up Day 28		36	20 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	93 mmHg
		Day 2		2	110 mmHg

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-03*, Gender=[redacted], Age=73 Years, Weight [redacted] kg					
14-03*	Systolic Blood Pressure	Day 3	[redacted]	3	127 mmHg
		Day 4		4	154 mmHg
		Day 5		5	146 mmHg
		Day 6		6	150 mmHg
		Day 7		7	144 mmHg
		End of Treatment		8	169 mmHg
		Follow-up Day 7		13	163 mmHg
		Follow-up Day 28		36	155 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	13500 /microL
		Day 5		5	3800 /microL
		End of Treatment		8	4200 /microL
		Follow-up Day 7		13	5000 /microL
		Follow-up Day 28		36	7100 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-04*, Gender=[redacted], Age=84 Years, Weight [redacted] kg					
14-04*	Temperature	Screening	[redacted]	1	39.2 C
		Day 2		2	38.4 C
		Day 3		3	38.4 C
		Day 4		4	37.7 C
		Day 5		5	36.9 C
		Day 6		6	36.5 C
		Day 7		7	36.5 C
		End of Treatment		8	36.8 C
		Follow-up Day 7		13	36.4 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-04*, Gender=[redacted], Age=84 Years, Weight [redacted] kg					
14-04*	Temperature	Follow-up Day 28	[redacted]	41	36.4 C
	Pulse Rate	Screening		1	101 beats/min
		Day 2		2	58 beats/min
		Day 3		3	74 beats/min
		Day 4		4	67 beats/min
		Day 5		5	65 beats/min
		Day 6		6	55 beats/min
		Day 7		7	55 beats/min
		End of Treatment		8	55 beats/min
		Follow-up Day 7		13	59 beats/min
		Follow-up Day 28		41	75 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	20 breaths/min
		Day 2		2	16 breaths/min
		Day 3		3	21 breaths/min
		Day 4		4	13 breaths/min
		Day 5		5	16 breaths/min
		Day 6		6	18 breaths/min
		Day 7		7	16 breaths/min
		End of Treatment		8	18 breaths/min
		Follow-up Day 7		13	18 breaths/min
		Follow-up Day 28		41	18 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	131 mmHg
		Day 2		2	117 mmHg
		Day 3		3	135 mmHg

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-04*, Gender=[redacted], Age=84 Years, Weight [redacted] kg					
14-04*	Systolic Blood Pressure	Day 4	[redacted]	4	115 mmHg
		Day 5		5	114 mmHg
		Day 6		6	103 mmHg
		Day 7		7	111 mmHg
		End of Treatment		8	121 mmHg
		Follow-up Day 7		13	121 mmHg
		Follow-up Day 28		41	139 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	24200 /microL
		Day 4		4	5000 /microL
		End of Treatment		8	6400 /microL
		Follow-up Day 7		13	8500 /microL
		Follow-up Day 28		41	8000 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-02*, Gender=[redacted] Age=71 Years, Weight=[redacted] kg					
14-02*	Temperature	Screening	[redacted]	1	39.9 C
		Day 2		2	38.8 C
		Day 3		3	38.6 C
		Day 4		4	37.4 C
		Day 5		5	37.4 C
		Day 6		6	36.8 C
		Day 7		7	36.9 C
		End of Treatment		8	36.9 C
		Follow-up Day 7		14	35.9 C
		Follow-up Day 28		40	36.9 C

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-02* Gender=[redacted] Age=71 Years, Weight=[redacted] kg					
14-02*	Pulse Rate	Screening	[redacted]	1	95 beats/min
		Day 2		2	71 beats/min
		Day 3		3	74 beats/min
		Day 4		4	68 beats/min
		Day 5		5	81 beats/min
		Day 6		6	77 beats/min
		Day 7		7	78 beats/min
		End of Treatment		8	77 beats/min
		Follow-up Day 7		14	80 beats/min
		Follow-up Day 28		40	96 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	28 breaths/min
		Day 2		2	21 breaths/min
		Day 3		3	24 breaths/min
		Day 4		4	18 breaths/min
		Day 5		5	18 breaths/min
		Day 6		6	21 breaths/min
		Day 7		7	20 breaths/min
		End of Treatment		8	20 breaths/min
		Follow-up Day 7		14	24 breaths/min
		Follow-up Day 28		40	21 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	100 mmHg
		Day 2		2	96 mmHg
		Day 3		3	117 mmHg
		Day 4		4	112 mmHg

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-02*, Gender=[redacted] Age=71 Years, Weight=[redacted] kg					
14-02*	Systolic Blood Pressure	Day 5	[redacted]	5	128 mmHg
		Day 6		6	139 mmHg
		Day 7		7	134 mmHg
		End of Treatment		8	107 mmHg
		Follow-up Day 7		14	116 mmHg
		Follow-up Day 28		40	139 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	13400 /microL
		Day 5		5	4100 /microL
		End of Treatment		8	4400 /microL
		Follow-up Day 7		14	3700 /microL
		Follow-up Day 28		40	4500 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-06*, Gender=[redacted] Age=84 Years, Weight=[redacted] kg					
14-06*	Temperature	Screening	[redacted]	1	38.9 C
		Day 2		2	37.8 C
		Day 3		3	38.5 C
		Day 4		4	39.2 C
		Day 5		5	38.6 C
		Day 6		6	39 C
		Day 7		7	37.3 C
		End of Treatment		8	38 C
		Follow-up Day 7		15	36.9 C
		Follow-up Day 28		38	36.1 C
	Pulse Rate	Screening		1	105 beats/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧
（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-06*, Gender=[redacted] Age=84 Years, Weight=[redacted] kg					
14-06*	Pulse Rate	Day 2	[redacted]	2	81 beats/min
		Day 3		3	76 beats/min
		Day 4		4	100 beats/min
		Day 5		5	99 beats/min
		Day 6		6	107 beats/min
		Day 7		7	80 beats/min
		End of Treatment		8	85 beats/min
		Follow-up Day 7		15	96 beats/min
		Follow-up Day 28		38	67 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	18 breaths/min
		Day 2		2	12 breaths/min
		Day 3		3	14 breaths/min
		Day 4		4	18 breaths/min
		Day 5		5	17 breaths/min
		Day 6		6	16 breaths/min
		Day 7		7	12 breaths/min
		End of Treatment		8	14 breaths/min
		Follow-up Day 7		15	15 breaths/min
		Follow-up Day 28		38	16 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	119 mmHg
		Day 2		2	103 mmHg
		Day 3		3	121 mmHg
		Day 4		4	155 mmHg
		Day 5		5	109 mmHg

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-06*, Gender=[redacted] Age=84 Years, Weight=[redacted] kg					
14-06*	Systolic Blood Pressure	Day 6	[redacted]	6	95 mmHg
		Day 7		7	108 mmHg
		End of Treatment		8	116 mmHg
		Follow-up Day 7		15	108 mmHg
		Follow-up Day 28		38	143 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	8300 /microL
		Day 3		3	8500 /microL
		End of Treatment		8	20400 /microL
		Follow-up Day 7		15	10000 /microL
		Follow-up Day 28		38	8900 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-11*, Gender=[redacted] Age=20 Years, Weight=[redacted] kg					
14-11*	Temperature	Screening	[redacted]	1	39.3 C
		Day 2		2	39.2 C
		Day 3		3	38.5 C
		Day 4		4	37.3 C
		Day 5		5	36.7 C
		Day 6		6	36.8 C
		Day 7		7	37.1 C
		End of Treatment		8	36.6 C
		Follow-up Day 7		15	36.5 C
		Follow-up Day 28		36	37 C
	Pulse Rate	Screening		1	83 beats/min
		Day 2		2	77 beats/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-11*, Gender=[redacted] Age=20 Years, Weight=[redacted] kg					
14-11*	Pulse Rate	Day 3	[redacted]	3	69 beats/min
		Day 4		4	76 beats/min
		Day 5		5	73 beats/min
		Day 6		6	71 beats/min
		Day 7		7	65 beats/min
		End of Treatment		8	61 beats/min
		Follow-up Day 7		15	61 beats/min
		Follow-up Day 28		36	59 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	24 breaths/min
		Day 2		2	22 breaths/min
		Day 3		3	20 breaths/min
		Day 4		4	18 breaths/min
		Day 5		5	16 breaths/min
		Day 6		6	16 breaths/min
		Day 7		7	16 breaths/min
		End of Treatment		8	17 breaths/min
		Follow-up Day 7		15	16 breaths/min
		Follow-up Day 28		36	15 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	95 mmHg
		Day 2		2	92 mmHg
		Day 3		3	89 mmHg
		Day 4		4	97 mmHg
		Day 5		5	99 mmHg
		Day 6		6	98 mmHg

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-11*, Gender=[redacted] Age=20 Years, Weight=[redacted] kg					
14-11*	Systolic Blood Pressure	Day 7	[redacted]	7	96 mmHg
		End of Treatment		8	99 mmHg
		Follow-up Day 7		15	95 mmHg
		Follow-up Day 28		36	102 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	18800 /microL
		Day 4		4	4200 /microL
		End of Treatment		8	5600 /microL
		Follow-up Day 7		15	5700 /microL
		Follow-up Day 28		36	6400 /microL
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-07*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg					
14-07*	Temperature	Screening	[redacted]	1	38.1 C
		Day 2		2	38.8 C
		Day 3		3	36.6 C
		Day 4		4	36.9 C
		Day 5		5	36.7 C
		Day 6		6	36.7 C
		Day 7		7	36.3 C
		End of Treatment		8	36.7 C
		Follow-up Day 7		13	35.3 C
		Follow-up Day 28		41	35.5 C
	Pulse Rate	Screening		1	95 beats/min
		Day 2		2	83 beats/min
		Day 3		3	93 beats/min

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8 敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-07*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg					
14-07*	Pulse Rate	Day 4	[redacted]	4	78 beats/min
		Day 5		5	78 beats/min
		Day 6		6	68 beats/min
		Day 7		7	68 beats/min
		End of Treatment		8	76 beats/min
		Follow-up Day 7		13	82 beats/min
		Follow-up Day 28		41	86 beats/min
	Respiratory Rate	Screening		1	36 breaths/min
		Day 2		2	12 breaths/min
		Day 3		3	13 breaths/min
		Day 4		4	14 breaths/min
		Day 5		5	16 breaths/min
		Day 6		6	16 breaths/min
		Day 7		7	12 breaths/min
		End of Treatment		8	12 breaths/min
		Follow-up Day 7		13	16 breaths/min
		Follow-up Day 28		41	20 breaths/min
	Systolic Blood Pressure	Screening		1	100 mmHg
		Day 2		2	133 mmHg
		Day 3		3	108 mmHg
		Day 4		4	130 mmHg
		Day 5		5	148 mmHg
		Day 6		6	143 mmHg
		Day 7		7	127 mmHg

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-8　敗血症被験者のバイタルサイン及び白血球数の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Category	Visit	Date	Relative Day†	Result
MK-7625A					
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-07* Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg					
14-07*	Systolic Blood Pressure	End of Treatment	[redacted]	8	138 mmHg
		Follow-up Day 7		13	132 mmHg
		Follow-up Day 28		41	120 mmHg
	Leukocytes	Screening		1	10200 /microL
		Day 3		3	11700 /microL
		End of Treatment		8	6400 /microL
		Follow-up Day 7		13	8200 /microL
		Follow-up Day 28		41	8100 /microL
† Relative Day is the day of measurement/ sampling relative to the start of study medication.					

Source: [ISS: adam-adsl; advs; adlb]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-9　敗血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果（原因菌別）の一覧

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）

Subject ID	Visit	Baseline Pathogen Category	Baseline Pathogen	Microbiological Response
MK-7625A				
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-13*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg				
14-13*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-09*, Gender=[redacted] Age=69 Years, Weight=[redacted] kg				
14-09*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-08*, Gender=[redacted] Age=47 Years, Weight=[redacted] kg				
14-08*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Klebsiella Pneumoniae*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-14*, Gender=[redacted] Age=75 Years, Weight=[redacted] kg				
14-14*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-05*, Gender=[redacted], Age=86 Years, Weight [redacted] kg				
14-05*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Proteus Vulgaris*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-01*, Gender=[redacted] Age=74 Years, Weight=[redacted] kg				
14-01*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Klebsiella Pneumoniae*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-12*, Gender=[redacted] Age=82 Years, Weight=[redacted] kg				
14-12*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Klebsiella Pneumoniae*	Indeterminate
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-10*, Gender=[redacted], Age=68 Years, Weight [redacted] kg				
14-10*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-03*, Gender=[redacted], Age=73 Years, Weight [redacted] kg				

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

付録 2.7.3-9　敗血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果（原因菌別）の一覧
（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）（続き）

Subject ID	Visit	Baseline Pathogen Category	Baseline Pathogen	Microbiological Response
MK-7625A				
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-03*, Gender=[redacted], Age=73 Years, Weight [redacted] kg				
14-03*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-04*, Gender=[redacted], Age=84 Years, Weight [redacted] kg				
14-04*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-02*, Gender=[redacted] Age=71 Years, Weight=[redacted] kg				
14-02*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-06*, Gender=[redacted] Age=84 Years, Weight=[redacted] kg				
14-06*	TOC	Gram-Positive Aerobes	*Staphylococcus Capitis*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-11*, Gender=[redacted] Age=20 Years, Weight=[redacted] kg				
14-11*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-07*, Gender=[redacted] Age=68 Years, Weight=[redacted] kg				
14-07*	TOC	Gram-Negative Aerobes	*Escherichia Coli*	Eradication

Source:　[ISS: adam-adsl; adeff]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

付録 2.7.3-10 菌血症被験者の血液培養結果に基づく細菌学的効果

（EME 集団／013 試験）（ME 集団／014 試験）

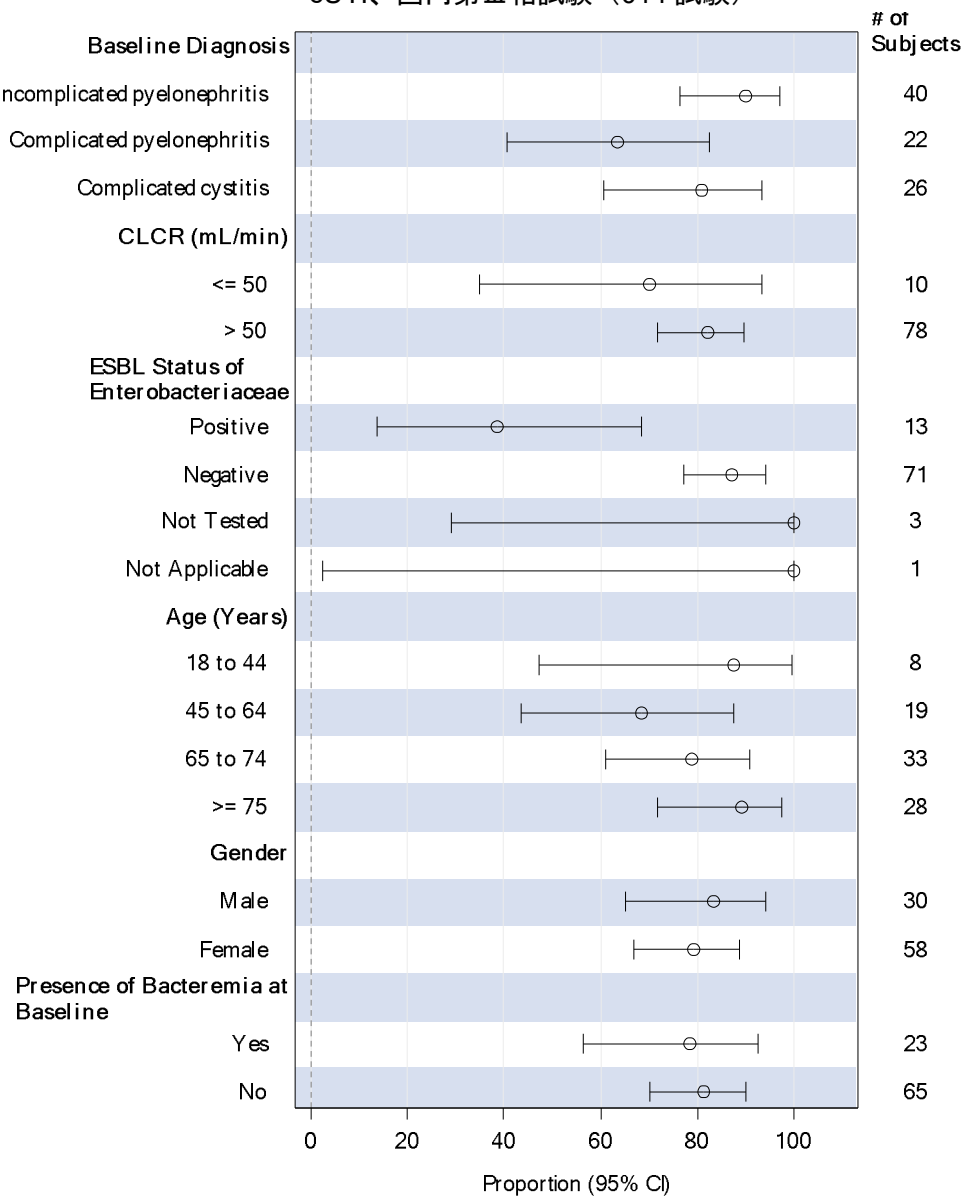
Microbiological Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Success	23	22	(95.7)	(78.1, 99.9)
Failure	23	1	(4.3)	

[†] Based on Clopper-Pearson method.
N = Number of subjects included in the analysis.
n (%) = Number of subjects within a specific category.

Source: [ISS: adam-adsl; adeff]

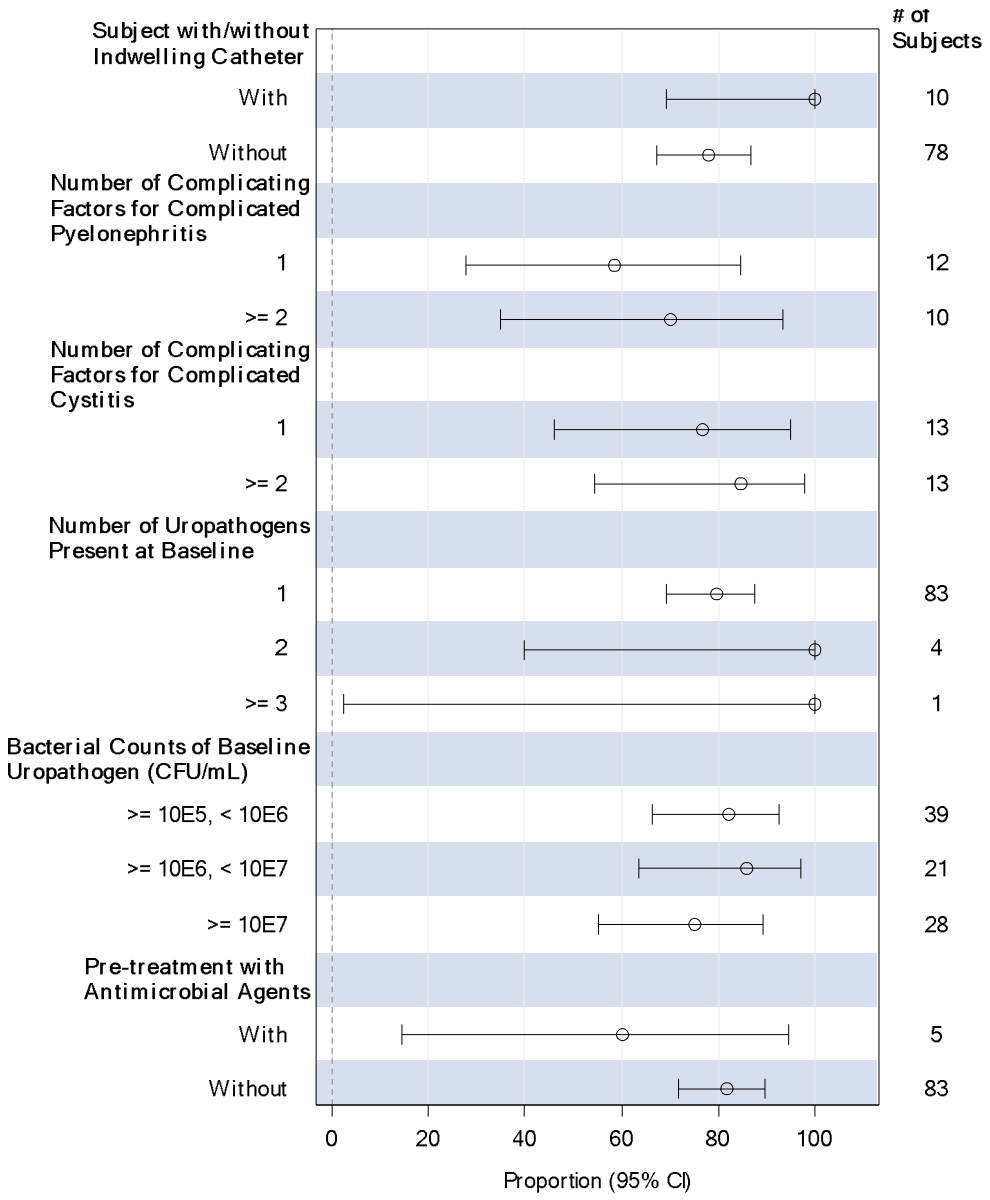
Confidential

付録 2.7.3-11 TOC 時点の部分集団別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）：
cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）



Confidential

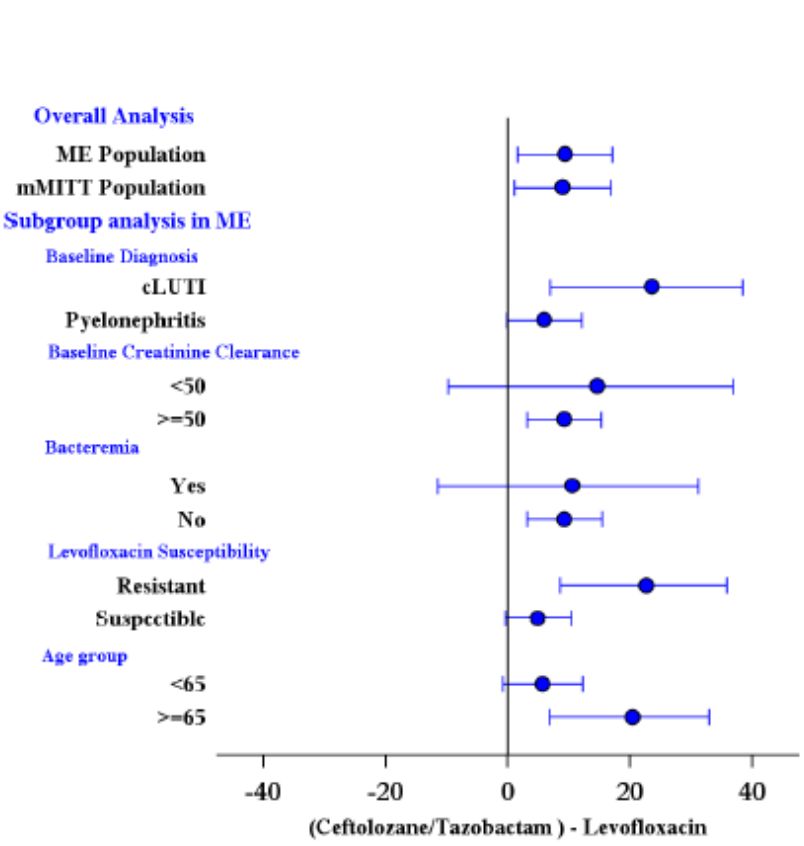
付録 2.7.3-11 TOC 時点の部分集団別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）：cUTI、国内第Ⅲ相試験（014 試験）（続き）



Source: [資料5.3.5.2.1: 014]　図14.2.1

Confidential

付録 2.7.3-12 TOC 時点の部分集団別の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）：
cUTI、海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験）

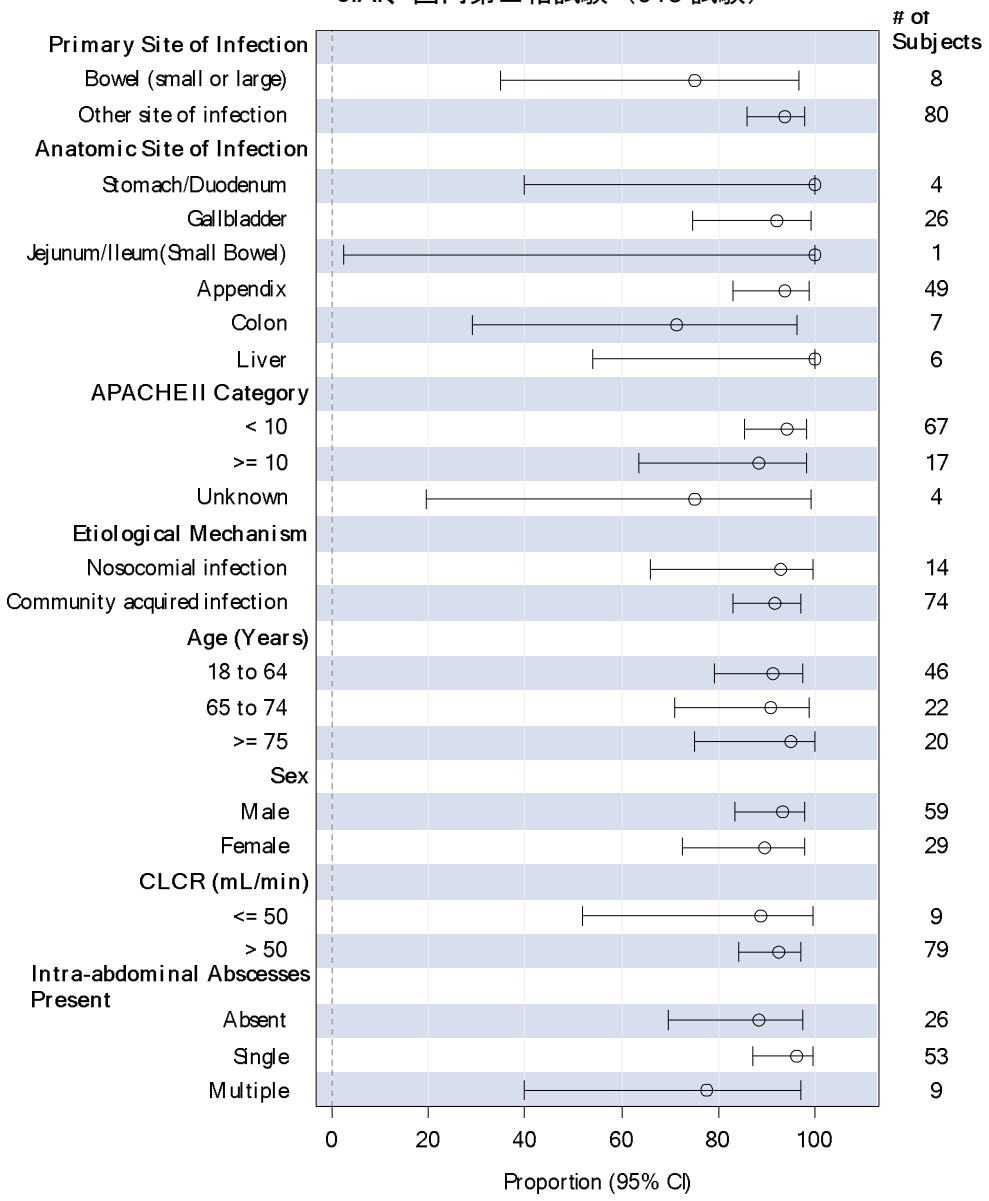


Notes: N=Number of subjects in each treatment group in mMITT or ME Population. Percentages for cure rate are calculated using N as denominator.
Subgroup analysis: 95% Wilson Score CI is presented. Overall analysis: 99% Stratified Newcombe is presented.

Source: [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]　Figure 14.2.2.h

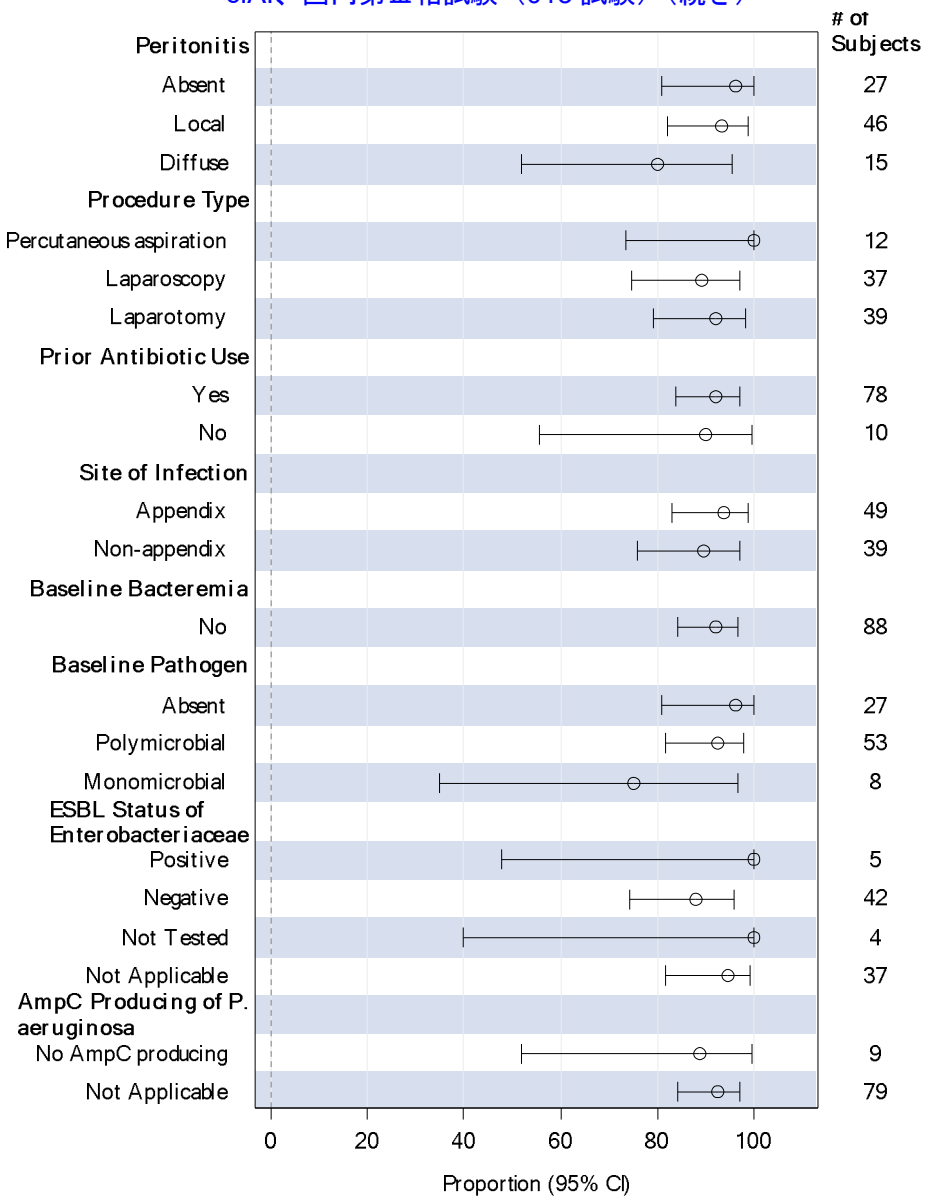
Confidential

付録 2.7.3-13 TOC 時点の部分集団別の臨床効果（CE 集団）：
cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）



Confidential

付録 2.7.3-13 TOC 時点の部分集団別の臨床効果（CE 集団）：
cIAI、国内第Ⅲ相試験（013 試験）（続き）

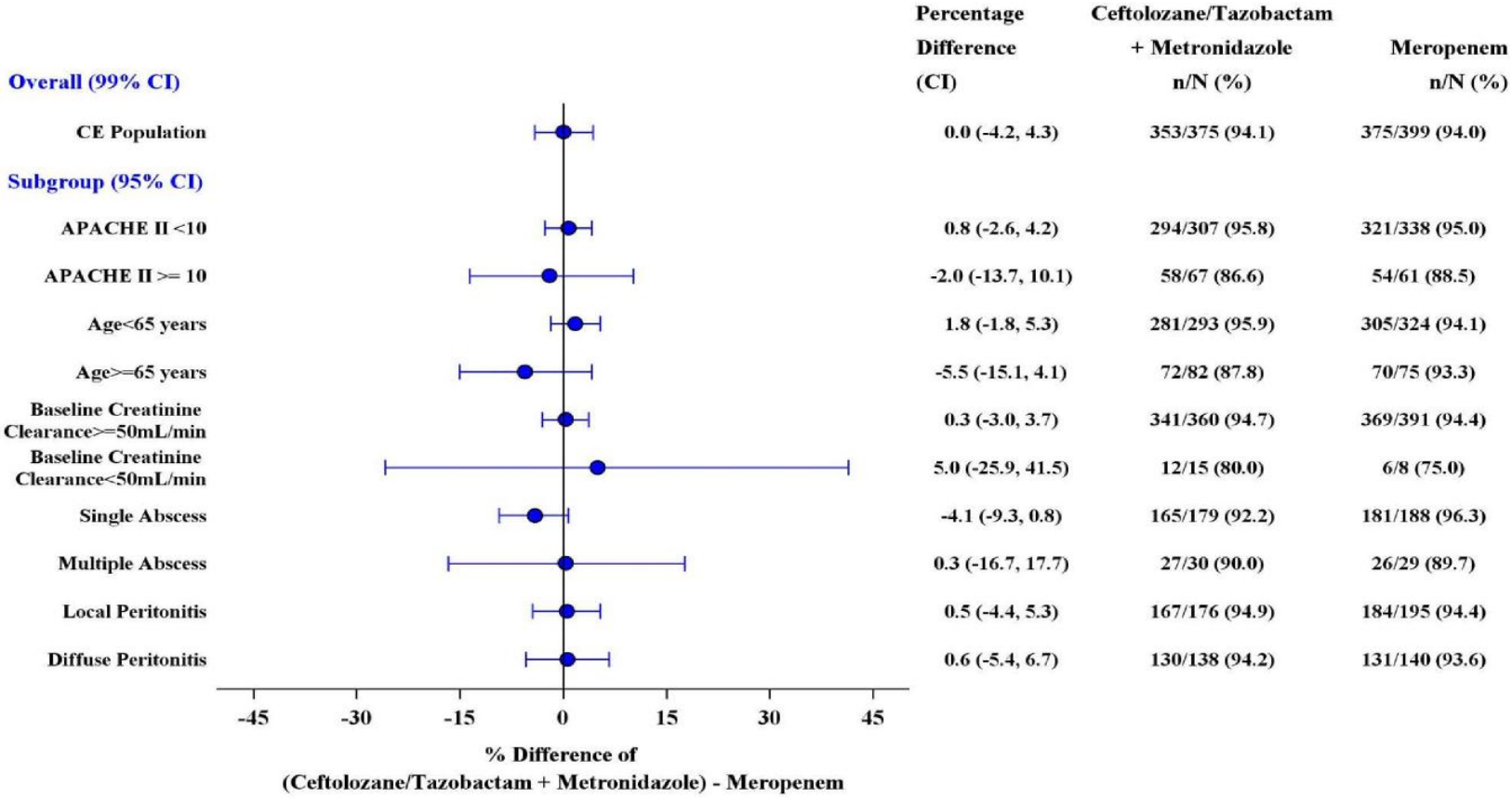


Source: [資料 5.3.5.2.2: 013] Figure 14.2.1

Confidential

付録 2.7.3-14 TOC 時点の部分集団別の臨床効果（CE 集団）：

cIAI、海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）



Notes: 99% CI of the difference of (Ceftolozane/Tazobactam+Metronidazole) - Meropenem for the overall CE population is calculated as a Newcombe CI with Minimum Risk weights stratified by region and primary site of infection as recorded on eCRF, while the 95% CIs for the subgroups are calculated as Wilson Score CIs.
For CE population a data-as-observed approach is used.

Source: [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]　Figure 14.2.2.1.1

Confidential

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
付録一覧 6
略号及び用語の定義 11
2.7.4　臨床的安全性 13
2.7.4.1　医薬品への曝露 13
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 13
2.7.4.1.1.1　安全性評価方法 19
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 23
2.7.4.1.2.1　曝露期間 23
2.7.4.1.2.2　被験者の内訳 27
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33
2.7.4.1.3.1　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験） 33
2.7.4.1.3.2　海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験） 37
2.7.4.1.3.3　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験） 40
2.7.4.2　有害事象 42
2.7.4.2.1　有害事象の解析 42
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 42
2.7.4.2.1.2　死亡 62
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 70
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 82
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 88
2.7.4.2.1.6　特に注目すべき有害事象 89
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 91
2.7.4.3　臨床検査値の評価 92
2.7.4.3.1　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験） 92
2.7.4.3.2　海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験） 96
2.7.4.3.3　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験） 100
2.7.4.4　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 102
2.7.4.4.1　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験） 102
2.7.4.4.2　海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験） 102
2.7.4.4.3　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験） 102
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 103
2.7.4.5.1　内因性要因 103
2.7.4.5.1.1　年齢 103

C Confidential

2.7.4.5.1.2　性別 105
2.7.4.5.1.3　Body Mass Index（BMI） 107
2.7.4.5.1.4　腎機能 110
2.7.4.5.1.5　肝機能 113
2.7.4.5.2　外因性要因 114
2.7.4.5.2.1　cUTI の第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 114
2.7.4.5.2.2　cIAI の第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 114
2.7.4.5.2.3　cIAI の第Ⅲ相試験における APACHE Ⅱ スコア別の有害事象 115
2.7.4.5.2.4　地域別の有害事象 115
2.7.4.5.3　薬物相互作用 115
2.7.4.5.4　敗血症に対する使用 116
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用 117
2.7.4.5.6　過量投与 117
2.7.4.5.7　薬物乱用 118
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 118
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 118
2.7.4.6　市販後データ 118
2.7.4.6.1　全世界における市販後の使用経験 118
2.7.4.6.2　推定使用患者数 118
2.7.4.6.3　重篤な副作用 119
2.7.4.6.3.1　死亡例 120
2.7.4.6.4　重要なリスク 120
2.7.4.6.5　市販後データの結論 121
2.7.4.7　付録 122

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価対象試験一覧（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）……15
表 2.7.4-2　安全性評価対象試験一覧（第Ⅰ相試験）……16
表 2.7.4-3　有害事象の程度……21
表 2.7.4-4　治験薬との因果関係……21
表 2.7.4-5　曝露期間（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）……23
表 2.7.4-6　曝露期間（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験）……24
表 2.7.4-7　曝露期間（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験（10-08/09試験）……25
表 2.7.4-8　曝露期間（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03試験）……26
表 2.7.4-9　曝露期間（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（10-01試験）……26
表 2.7.4-10　被験者の内訳（全被験者）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）……28
表 2.7.4-11　被験者の内訳（Intent-To-Treat 集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験）……30
表 2.7.4-12　被験者の内訳（Intent-To-Treat 集団）海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）……32
表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びその他の特性（全被験者）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）……34
表 2.7.4-14　人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験）……38
表 2.7.4-15　人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）……41
表 2.7.4-16　有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）……43
表 2.7.4-17　有害事象及び副作用の発現例数（%）（発現割合2%以上）（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）……45
表 2.7.4-18　有害事象の要約（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）……51
表 2.7.4-19　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）……53
表 2.7.4-20　副作用の発現例数（%）（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）……57
表 2.7.4-21　有害事象の要約（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）……58

Confidential

表 2.7.4-22　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03試験）……59
表 2.7.4-23　副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03試験）……59
表 2.7.4-24　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（10-01試験）……60
表 2.7.4-25　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（10-01試験）……61
表 2.7.4-26　死亡に至った有害事象の被験者一覧（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験）……64
表 2.7.4-27　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）……71
表 2.7.4-28　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）……79
表 2.7.4-29　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧（全被験者）国内第Ⅲ相試験（014試験）……83
表 2.7.4-30　治験薬の投与中止に至った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）……85
表 2.7.4-31　血液学的検査値のグレードがベースライン時よりも2グレード以上変動した被験者の割合（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）……93
表 2.7.4-32　生化学検査値のグレードがベースライン時よりも2グレード以上変動した被験者の割合（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）……94
表 2.7.4-33　血液学的検査値のグレードがベースライン時よりも2グレード以上変動した被験者の割合（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）……97
表 2.7.4-34　生化学検査値のグレードがベースライン時よりも2グレード以上変動した被験者の割合（併合データのいずれかの投与群で発現割合1%超）（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）……99
表 2.7.4-35　年齢層別（<65、≥65）の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）……104
表 2.7.4-36　性別の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）……106

Confidential

表 2.7.4-37　BMI 別（25 kg/m^{2}未満、25 kg/m^{2}以上）の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）..... 108
表 2.7.4-38　腎機能別（CL_{CR} 50 mL/min 以下、50 mL/min 超）の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）..... 111
表 2.7.4-39　敗血症の基準に合致した被験者の有害事象の要約..... 116
表 2.7.4-40　器官別大分類別の重篤な副作用一覧（販売開始から2018年3月18日まで）..... 119
表 2.7.4-41　安全性検討事項の一覧（2017年9月19日現在）..... 121

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4.7-1　重症度別の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）.....122
付録 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の発現例数（%）（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）.....138
付録 2.7.4.7-3　有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）（試験別、SOC 及び PT 別）（MITT 集団）海外第Ⅱ相試験（101-03試験）.....153
付録 2.7.4.7-4　死亡に至った有害事象の被験者一覧（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）.....156
付録 2.7.4.7-5　死亡に至った有害事象（MITT 集団）海外第Ⅱ相試験（10-01試験）.....157
付録 2.7.4.7-6　重篤な副作用の発現例数（%）（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）.....158
付録 2.7.4.7-7　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）.....159
付録 2.7.4.7-8　ベースラインからの変化（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）直接クームス検査.....165
付録 2.7.4.7-9　ベースラインからの変化（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）直接クームス検査.....166
付録 2.7.4.7-10　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Erythrocytes.....167
付録 2.7.4.7-11　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Hemoglobin.....168
付録 2.7.4.7-12　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Hematocrit.....169
付録 2.7.4.7-13　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Leukocytes.....170
付録 2.7.4.7-14　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Neutrophils.....171
付録 2.7.4.7-15　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Eosinophils.....172
付録 2.7.4.7-16　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Basophils.....173
付録 2.7.4.7-17　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Lymphocytes.....174
付録 2.7.4.7-18　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試

C Confidential

験（014試験）Monocytes 175
付録 2.7.4.7-19　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Platelet 176
付録 2.7.4.7-20　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Prothrombin Time 177
付録 2.7.4.7-21　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Erythrocytes 178
付録 2.7.4.7-22　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Hemoglobin 179
付録 2.7.4.7-23　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Hematocrit 180
付録 2.7.4.7-24　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Leukocytes 181
付録 2.7.4.7-25　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Neutrophils 182
付録 2.7.4.7-26　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Eosinophils 183
付録 2.7.4.7-27　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Basophils 184
付録 2.7.4.7-28　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Lymphocytes 185
付録 2.7.4.7-29　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Monocytes 186
付録 2.7.4.7-30　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Platelet 187
付録 2.7.4.7-31　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Prothrombin Time 188
付録 2.7.4.7-32　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Protein 189
付録 2.7.4.7-33　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Albumin 190
付録 2.7.4.7-34　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Bilirubin 191
付録 2.7.4.7-35　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）AST 192
付録 2.7.4.7-36　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）ALT 193

C Confidential

付録 2.7.4.7-37　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）ALP 194
付録 2.7.4.7-38　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）BUN 195
付録 2.7.4.7-39　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Sodium 196
付録 2.7.4.7-40　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Potassium 197
付録 2.7.4.7-41　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Glucose 198
付録 2.7.4.7-42　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）Creatinine 199
付録 2.7.4.7-43　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）C-Reactive Protein 200
付録 2.7.4.7-44　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Protein 201
付録 2.7.4.7-45　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Albumin 202
付録 2.7.4.7-46　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Bilirubin 203
付録 2.7.4.7-47　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）AST 204
付録 2.7.4.7-48　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）ALT 205
付録 2.7.4.7-49　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）ALP 206
付録 2.7.4.7-50　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）γ-GTP 207
付録 2.7.4.7-51　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）BUN 208
付録 2.7.4.7-52　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Creatinine 209
付録 2.7.4.7-53　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Urate 210
付録 2.7.4.7-54　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Bicarbonate 211
付録 2.7.4.7-55　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相

C Confidential

試験（013試験）Calcium.....212
付録 2.7.4.7-56　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Chloride.....213
付録 2.7.4.7-57　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Mg.....214
付録 2.7.4.7-58　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Potassium.....215
付録 2.7.4.7-59　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Phosphate.....216
付録 2.7.4.7-60　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Sodium.....217
付録 2.7.4.7-61　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Glucose.....218
付録 2.7.4.7-62　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）CRP.....219
付録 2.7.4.7-63　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）Specific Gravity.....220
付録 2.7.4.7-64　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）pH.....221
付録 2.7.4.7-65　ECI の基準に合致した被験者の一覧（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）.....222
付録 2.7.4.7-66　ベースライン値及びベースラインからの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）バイタルサイン.....223
付録 2.7.4.7-67　ベースライン値及びベースラインからの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）バイタルサイン.....227
付録 2.7.4.7-68　ベースライン値及びベースラインから EOT 時点までの変化量（安全性解析対象集団）海外第Ⅲ相併合データ（バイタルサイン）.....232
付録 2.7.4.7-69　EOT 時点で臨床的に重要なバイタルサイン（安全性解析対象集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験、海外第Ⅲ相併合データ）.....233
付録 2.7.4.7-70　年齢別（<75、≥75）の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験、014試験+013試験併合）.....234
付録 2.7.4.7-71　年齢別（<65、≥65）の有害事象発現例数（%）（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）.....235
付録 2.7.4.7-72　年齢別（<75、≥75）の有害事象発現例数（%）（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）.....249
付録 2.7.4.7-73　年齢別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験、海外第Ⅲ相併合データ）.....263

C Confidential

付録 2.7.4.7-74　性別の有害事象発現例数（%）（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）.....264
付録 2.7.4.7-75　BMI 別（25 kg/m^{2}未満、25 kg/m^{2}以上）の有害事象発現例数（%）（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）.....277
付録 2.7.4.7-76　腎機能別の有害事象発現例数（%）（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）.....292
付録 2.7.4.7-77　腎機能別の有害事象発現例数（%）（SOC 別）（いずれかの投与群で発現割合5%以上）.....305
付録 2.7.4.7-78　尿路感染症診断別の有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014試験）.....306
付録 2.7.4.7-79　原発感染巣［腸（小腸又は大腸）又はその他］別の有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013試験）.....311
付録 2.7.4.7-80　APACHE Ⅱスコアの基準.....316
付録 2.7.4.7-81　敗血症を合併した被験者に認められた有害事象の発現例数（発現割合0%超）.....317
付録 2.7.4.7-82　敗血症を合併した被験者に認められた副作用の発現例数（発現割合0%超）..319

Confidential

略号及び用語の定義

略号（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
10-02試験	-	CXA-QT-10-02試験
101-03試験	-	CXA-101-03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
10-03試験	-	CXA-ELF-10-03試験
11-07試験	-	CXA-MD-11-07試験
12-01試験	-	CXA-DDI-12-10試験
13-05試験	-	CXA-EB-13-05試験
MK-7625A	tazobactam/ceftolozane	タゾバクタムナトリウム／ セフトロザン硫酸塩
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	-
ASaT	All subjects as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
AST	Asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	-
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cLUTI	Complicated lower urinary tract infection	複雑性膀胱炎
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影法
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECI	Event of clinical interest	注目すべき事象
EOT	End-of-therapy	-
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議

C Confidential

略号（又は用語）	定義	
LFU	Late follow-up	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬品用語集
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PT	Preferred Term	基本語
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	-
TOC	Test-of-cure	-
ULN	Upper limits of normal	基準範囲上限

C Confidential

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩）は、新規のセファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンにβ-ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタムを組み合わせた配合剤である。

MK-7625A の安全性評価対象試験の一覧を、第Ⅱ相試験／第Ⅲ相試験及び第Ⅰ相試験に分けてそれぞれ[表 2.7.4-1]及び[表 2.7.4-2]に示す。本項では、主に第Ⅲ相試験の安全性の結果を記載した。以下に、国内外で実施された第Ⅲ相試験を示す。

複雑性尿路感染症（cUTI）患者を対象とした試験

- 国内第Ⅲ相試験（014試験）
- 海外第Ⅲ相試験［CXA-cUTI-10-04及び CXA-cUTI-10-05試験（10-04/05試験†）］

† 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[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]を作成した。

複雑性腹腔内感染症（cIAI）患者を対象とした試験

- 国内第Ⅲ相試験（013試験）
- 海外第Ⅲ相試験［CXA-cIAI-10-08及び CXA-cIAI-10-09試験（10-08/09試験†）］

† 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[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]を作成した。

また、013試験及び014試験で敗血症を併発した被験者に対する本剤の安全性を、敗血症に関する評価報告書[資料5.3.5.3.1: Sepsis]に基づき評価した。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が、緊急条件下で適応外使用した患者（2例）の結果を[2.7.4.5.4 項]に記載した。

腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした第Ⅱ相試験［CXA-101-03試験（101-03試験）］及び cIAI 患者を対象とした第Ⅱ相試験［CXA-IAI-10-01試験（10-01試験）］の結果も、参考として本項に記載し、詳細は[2.7.6.3 項]及び各治験総括報告書に示した。

第Ⅰ相試験では、10試験計334例の健康被験者（日本人健康被験者10例を含む）又は腎機能障害被験者を対象に、セフトロザン単剤又はセフトロザンとタゾバクタムの併用投与時の安全性及び忍容性を評価した。第Ⅰ相試験の死亡、その他重篤な有害事象及びその他重要な有害事象の要約は本項に、その他については[2.7.6.2 項]及び各治験総括報告書に記載した。

さらに、第Ⅰ相試験のうち腎機能障害被験者を対象とした3つの試験［CXA-101-02試験（101-02試験）、CXA-201-02試験（201-02試験）及び CXA-REN-11-01試験（11-01試験）］及び薬物相互作

C Confidential

用を検討した試験［CXA-DDI-12-10試験（12-10試験）］の結果は、[2.7.4.5.1.4 項]及び[2.7.4.5.3 項]に記載した。

なお、すべての海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験は、2015年1月に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A（米国本社）が Cubist 社と合併する以前に実施され、Cubist 社のデータベースによりそれぞれの治験総括報告書が作成された。これらのデータを利用して MK-7625A を製造販売承認申請し、2014年12月に米国食品医薬品局（FDA）、2015年9月に欧州医薬品庁（EMA）から承認を取得している。

C Confidential

表 2.7.4-1　　安全性評価対象試験一覧（第Ⅱ相／第Ⅲ相試験）

試験番号（国内／海外）及び添付場所	試験デザイン	安全性評価項目	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	MedDRA Version
第Ⅲ相試験（評価資料）							
P014 （国内） [資料5.3.5.2.1:014]	単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症の日本人患者を対象に MK-7625A の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験	バイタルサイン、有害事象及び臨床検査	MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに静脈内投与	MK-7625A 群：115例	7日間	完了 完全な報告書	20.0
P013 （国内） [資料5.3.5.2.2:013]	複雑性腹腔内感染症の日本人患者を対象にメトロニダゾール併用時の MK-7625A の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験	バイタルサイン、有害事象及び臨床検査	MK-7625A 1.5 g＋ メトロニダゾール500 mg を8時間ごとに静脈内投与	MK-7625A＋ メトロニダゾール群：100例	4～14日間	完了 完全な報告書	20.0
CXA-cUTI-10-04/ CXA-cUTI-10-05 （海外） [資料5.3.5.1.1:10-04/05]	腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の非日本人患者を対象に MK-7625A 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と比較し検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体所見	MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに又はレボフロキサシン750 mg を24時間ごとに静脈内投与	全体：1,083例† MK-7625A 群：543例 レボフロキサシン群：540例	7日間	完了 完全な報告書	14.1
CXA-cIAI-10-08/ CXA-cIAI-10-09 （海外） [資料5.3.5.1.2:10-08/09]	複雑性腹腔内感染症の非日本人患者を対象にメトロニダゾール併用時の MK-7625A の静脈内投与による有効性及び安全性をメロペネムと比較し検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体所見	MK-7625A 1.5 g＋ メトロニダゾール500 mg 又はメロペネム1 g を8時間ごとに静脈内投与	全体：993例† MK-7625A＋ メトロニダゾール群：487例 メロペネム群：506例	4～10日間	完了 完全な報告書	14.1
第Ⅱ相試験（参考資料）							
CXA-101-03 （海外） [資料5.3.5.1.3:101-03]	腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の非日本人患者を対象に CXA-101の静脈内投与による有効性及び安全性をセフタジジムと比較し検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅱ相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体検査	セフトロザン1,000 mg 又はセフタジジム1 g を8時間ごとに静脈内投与	全体：129例 セフトロザン群：86例 セフタジジム群：43例	7～10日間	完了 完全な報告書	12.0
CXA-IAI-10-01 （海外） [資料5.3.5.1.4:10-01]	複雑性腹腔内感染症の非日本人患者を対象としたメトロニダゾール併用時の MK-7625A の静脈内投与による有効性及び安全性をメロペネムと比較し検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅱ相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体検査	MK-7625A 1.5 g＋ メトロニダゾール500 mg 又はメロペネム1 g を8時間ごとに静脈内投与	全体：122例 MK-7625A＋ メトロニダゾール群：83例 メロペネム群：39例	4～7日間	完了 完全な報告書	13.0

MK-7625A=タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
†データの品質保証の点から、このうち、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（3施設）に組み入れられた29例をすべての解析集団から除外した[資5.3.5.1.1:10-04/05][資5.3.5.1.2.10-08/09]。

Confidential

表 2.7.4-2　　安全性評価対象試験一覧（第 I 相試験）

試験番号（国内／海外）及び添付場所	試験デザイン	安全性評価項目	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	MedDRA Version
第 I 相試験（評価資料）							
CXA-QT-10-02 （海外） [資料5.3.4.1.1:10-02]	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、ダブルダミー・プラセボ及び実薬対照、4-way クロスオーバー第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体所見	MK-7625A 1.5 g、MK-7625A 4.5 g、プラセボ又はモキシフロキサシン400 mg を単回静脈内投与	52例	単回	完了 完全な報告書	13.0
CXA-EB-13-05 （海外） [資料5.3.3.1.5:13-05]	健康被験者を対象とした非盲検、並行群間、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体所見	MK-7625A 1.5 g、3 g を単回静脈内投与	白人：10例 中国人：9例 日本人：10例	単回	完了 完全な報告書	17.0
第 I 相試験（参考資料）							
CXA-101-01 （海外） [資料5.3.3.1.1:101-01]	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査、心電図及び身体所見	パート1： 各8例（実薬群6例、プラセボ群2例）からなる5コホートでセフトロザン（250 mg、500 mg、1 g、1.5 g、2 g）を単回静脈内投与 パート2： 各8例（実薬群6例、プラセボ群2例）からなる3コホートでセフトロザン（500 mg、1 g 又は1.5 g）を Day1及び Day2に単回投与又は1日3回投与（1.5 g は1日2回投与）を8日間。その後 Day10に単回投与。	全体：64例 パート1：40例 パート2：24例	パート1：単回 パート2：10日間	完了 完全な報告書	11.0
CXA-101-02 （海外） [資料5.3.3.3.1:101-02]	腎機能正常又は軽度腎機能障害被験者を対象とした非盲検、単回投与、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査、心電図及び身体所見	セフトロザン1 g を単回静脈内投与	腎機能正常：6例 軽度腎機能障害：6例	単回	完了 完全な報告書	11.1

Confidential

表 2.7.4-2　　安全性評価対象試験一覧（第 I 相試験）（続き）

試験番号（国内／海外）及び添付場所	試験デザイン	安全性評価項目	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	投与期間	試験の進行状況･報告書の種類	MedDRA Version
CXA-201-01 （海外） [資料5.3.3.1.2: 201-01]	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、用量漸増、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体所見	パート1： 各6例からなる3コホートでセフトロザン（500 mg、1 g、2 g）、タゾバクタム（250 mg、500 mg、1 g）又は MK-7625A（750 mg、1.5 g、3 g）をコホート内クロスオーバー法で用量漸増単回静脈内投与 パート2： 各20例からなる2コホートでセフトロザン（1 g を8時間ごと、1.5 g を12時間ごと）、タゾバクタム（500 mg を8時間ごと、750 mg を12時間ごと）又は MK-7625A（1.5 g を8時間ごと、2.25 g を12時間ごと）に用量漸増反復静脈内投与	パート1：18例 パート2：40例	パート1：単回 パート2：10日間	完了 完全な報告書	12.0
CXA-ELF-10-03 （海外） [資料5.3.3.1.6: 10-03]	健康被験者を対象とした非盲検、比較薬対照、無作為化、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体所見	MK-7625A 1.5 g（3回／日）を8時間ごとに静脈内投与又はピペラシリン／タゾバクタム4.5 g（3回／日）を6時間ごとに静脈内投与	MK-7625A 群：25例 ピペラシリン／タゾバクタム群：26例	3回	完了 完全な報告書	13.1
CXA-DDI-12-10 （海外） [資料5.3.3.4.1: 12-10]	健康被験者を対象とした非盲検、単回及び反復投与、1シークエンス5期クロスオーバー、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査及び身体所見	MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与、フロセミド20 mg 経口錠、カフェイン200 mg 経口錠又はミダゾラム2 mg 経口シロップを単回投与	16例	単回	完了 完全な報告書	14.1
CXA-201-02 （海外） [資料5.3.3.3.2: 201-02]	腎機能正常被験者、軽度又は中等度腎機能障害被験者を対象とした非盲検、単回投与、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査、心電図及び身体所見	MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与（投与時間1時間）	軽度腎機能障害：6例 中等度腎機能障害：7例 腎機能正常：11例	単回	完了 完全な報告書	12.1

Confidential

表 2.7.4-2　　安全性評価対象試験一覧（第 I 相試験）（続き）

試験番号（国内／海外）及び添付場所	試験デザイン	安全性評価項目	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類	MedDRA Version
CXA-MD-11-07 （海外） [資料5.3.3.1.4:11-07]	健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査、ホルター心電図及び身体所見	MK-7625A（3 g を8時間ごと、1.5 g を8時間ごと）又はプラセボ（生理食塩液）を静脈内投与	全体：16例 1.5 g：4例 3 g：8例 プラセボ：4例	10日間	完了 完全な報告書	14.0
CXA-REN-11-01 （海外） [資料5.3.3.3.4:11-01]	重度腎機能障害被験者又は血液透析を要する末期腎不全被験者を対象とした非盲検、第 I 相試験	バイタルサイン、有害事象、臨床検査、心電図及び身体所見	重度腎機能：MK-7625A 750 mg を単回静脈内投与、HD を要する ESRD 被験者：Day 1の HD 直後及び Day 4の HD2時間前に MK-7625A 750 mg を単回静脈内投与	重度腎機能障害：6例 HD を要する ESRD：6例	単回	完了 完全な報告書	14.0
ESRD=末期腎不全、HD＝血液透析、MK-7625A=タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩							

Confidential

2.7.4.1.1.1　　安全性評価方法

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において、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、本剤の投与法や安全性評価方法は同様であることから、併合可能と考えた。

- 国内第Ⅲ相試験013試験（100例）及び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）及び10-08/09試験（957例）の個々の試験データ
- 海外第Ⅲ相併合データ［10-04/05試験 ＋10-08/09試験（計2,019例）］

なお、海外第Ⅱ相及び第Ⅰ相試験の安全性は、個々の試験のデータを基に評価した。

2.7.4.1.1.1.1　　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（All Subjects as Treated、以下 ASaT）を安全性解析対象集団に含めた。海外第Ⅲ相試験では、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。海外第Ⅱ相試験及び第Ⅰ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。

なお、海外第Ⅲ相試験では、データの品質保証の点から、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（3施設）に組み入れられた29例をすべての解析集団から除外した[資料5.3.5.1.1:10-04/05][資料5.3.5.1.2.10-08/09]。

2.7.4.1.1.1.2　　安全性評価項目

<u>安全性評価項目</u>

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。

海外第Ⅱ相試験及び第Ⅰ相試験の各安全性評価項目については、[表 2.7.4-1]及び[表 2.7.4-2]にそれぞれ示す。

<u>有害事象及び副作用の収集及び報告</u>

有害事象とは、「医薬品が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない」と定義した。また、治験薬使用開始前から存在した状態が、治験薬使用と時間的な関連をもって悪化した場合（すなわち頻度や程度に関して、臨床的に問題となるあらゆる好ましくない変化が生じた場合など）も有害事象として扱った。

国内第Ⅲ相試験では、同意取得時から Late Follow-up（LFU）時点までを有害事象の収集期間とし、治験薬投与開始から LFU 時点までの結果を安全性評価に使用した。

海外第Ⅲ相試験では、治験薬投与開始から各試験の LFU 時点までに発現したすべての有害事象を収集し評価した。なお、海外第Ⅱ相及び第Ⅰ相試験でも同様に、治験薬投与開始から各試験の LFU 時点までに発現したすべての有害事象を収集し評価した。

また、有害事象は、程度、重篤性、持続期間、治験薬との因果関係、処置及び転帰を記録した。有害事象の程度は、軽度、中等度及び重度の3段階で評価した。有害事象の因果関係は、国内外第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相及び第Ⅰ相試験とも「関連あり」又は「関連なし」の2段階で評価した。治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」として扱った。有害事象の程度及び治験薬との因果関係の定義をそれぞれ[表 2.7.4-3]及び[表 2.7.4-4]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-3　　有害事象の程度

	国内第Ⅲ相試験	海外第Ⅲ相、第Ⅱ相及び第Ⅰ相試験
軽度	徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの	徴候又は症状が患者本人に認められ、治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師等）によって確認されるが、通常の活動に支障をきたすものではない
中等度	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの	通常の活動に支障をきたす程度であるが、対症療法又は休息によるコントロール可能
重度	仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたすもの	通常の活動が著しく制限され、対症療法によるコントロール不可

表 2.7.4-4　　治験薬との因果関係

国内第Ⅲ相試験	
関連あり	治験薬に曝露した事実がある。治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的である。有害事象は、他の要因（他剤、原疾患、既往歴、合併症などの被験者素因や環境因子など）より治験薬が原因であるという説明の方がふさわしい。
関連なし	治験薬が投与されていない、又は、治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的ではない、又は治験薬より、その他の要因が有害事象発現の原因であるという説明がよりふさわしい。（有害事象を伴わない過量投与も“関連なし”とする）
海外第Ⅲ相、第Ⅱ相及び第Ⅰ相試験	
関連あり	治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的である。他の要因（他剤、被験者の臨床状態など）より治験薬が原因であるという説明のほうがふさわしい。有害事象が治験薬の投与中止後に回復した。
関連なし	治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的ではない。治験薬より、その他の要因（有害事象が発現する前の被験者の臨床状態、他剤など）が有害事象発現の原因であるという説明がよりふさわしい。治験薬の投与中止が臨床的に必要ではない又は治験薬の投与を中止しても臨床的に回復しない。

有害事象の読み替え

有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬品用語集（MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に読み替えて示した。各試験の MedDRA バージョンを [表 2.7.4-1]及び[表 2.7.4-2]に示す。なお、国内第Ⅲ相併合データ及び海外第Ⅲ相併合データの MedDRA バージョンは、それぞれ20.0及び14.1であった。

重篤な有害事象の定義

国内外第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相及び第Ⅰ相試験では、重篤な有害事象を、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

- 死に至るもの

Confidential

- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 先天異常・出生異常
- その他の医学的に重要な事象

注記：上記の基準に加え、ICH の重篤な有害事象の基準ではないものの、各国の規制要件を満たすために、本剤の試験では、以下の事象を重篤な有害事象と同様に収集した。

- 癌
- 過量投与に伴う有害事象

重篤な有害事象（原因にかかわらず死亡も含む）及び重篤な有害事象のフォローアップについては、治験薬投与開始から LFU 時点までの期間に発現した場合、治験依頼者製品との因果関係の有無にかかわらず、治験依頼者に24時間以内に電子媒体又は紙媒体で報告することとした。

さらに、前段に規定する期間外であっても、治験担当医師が知り得た重篤な有害事象で、治験薬との因果関係について「関連あり」と判定された事象は、治験依頼者に速やかに報告することとした。

重篤な有害事象を発現した患者についてはすべて、その転帰をフォローアップすることとした。

2.7.4.1.1.1.2.1　　注目すべき事象（ECI）

国内第Ⅲ相試験では、治験薬投与開始から LFU 時点までに生じた、以下の事象を注目すべき事象（ECI）と定義し評価した。

- 治験依頼者製品の過量投与（MK-7625A 1回あたり3 g 又は1日あたり9 g を超えた用量、若しくはメトロニダゾール注射液1回あたり500 mg 又は1日あたり2 g を超えた用量）のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの
- 各試験の治験実施計画書に規定する臨床検査又は規定外検査において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の基準範囲上限（ULN）の3倍以上の上昇かつ総ビリルビンの ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に、アルカリフォスファターゼ（ALP）が ULN の2倍未満[1]

海外第Ⅲ相試験では、患者の潜在的な薬物性肝障害の有無を検出するため、Hy の法則[資料5.4:6]の基準を臨床検査の評価に用いた。臨床検査の結果が1回でも Hy の法則における潜在的薬剤性肝障害の基準（AST 又は ALT の ULN の3倍以上の上昇かつ総ビリルビンの ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が ULN の2倍未満）に合致した場合は、ECI として評価した。

[1] 本基準は米国の規制ガイダンス（Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury : Premarketing Clinical Evaluation）に定義された Hy の法則の基準に基づくものである。

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

国内外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の全般的な曝露状況（曝露期間及び被験者の内訳）を以下に記載する。なお、第Ⅰ相試験については[2.7.6.2 項]及び各治験総括報告書に示す。

2.7.4.1.2.1　　曝露期間

2.7.4.1.2.1.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験の治験薬の曝露期間を[表 2.7.4-5]に示す。

014試験では、単純性腎盂腎炎及び cUTI 患者に、MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに7日間静脈内投与した。曝露期間（初回投与日時から最終投与日時までの期間）の中央値は7.0日であった。

013試験では、cIAI 患者に、MK-7625A 1.5 g + メトロニダゾール500 mg を8時間ごとに4～14日間静脈内投与した。曝露期間（初回投与日から最終投与日までの期間）の中央値は6.5日であった。

表 2.7.4-5　　曝露期間（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験、013 試験）
Extent of Exposure to MK-7625A by Days
(All Subjects as Treated) [P014 and P013]

	P014 (cUTI)		P013 (cIAI)	
Number of Days on Therapy	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		100	
1 to 3 days	15	(13.2)	1	(1.0)
4 to 7 days	99	(86.8)	62	(62.0)
8 to 10 days	0	(0.0)	28	(28.0)
11 to 14 days	0	(0.0)	9	(9.0)
> 14 days	0	(0.0)	0	(0.0)
Duration Range	1 to 7 days		2 to 14 days	
Mean Duration (SD)	6.2 days (1.64)		6.9 days (2.31)	
Median Duration	7.0 days		6.5 days	

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; adexsum]

C Confidential

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

海外第Ⅲ相試験の治験薬の曝露期間を試験ごとに[表 2.7.4-6]及び[表 2.7.4-7]に示す。

10-04/05試験では、腎盂腎炎を含む cUTI 患者に MK-7625A 1.5 g（8時間ごと）又はレボフロキサシン750 mg（1日1回）を7日間静脈内投与した。曝露期間の中央値は MK-7625A 群及びレボフロキサシン群とも6.7日であった。

10-08/09試験では、cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g ＋ メトロニダゾール500 mg 又はメロペネム1 g を8時間ごとに4～10日間静脈内投与した。曝露期間の中央値は MK-7625A＋ メトロニダゾール群及びメロペネム群とも7.0日であった。

表 2.7.4-6　　曝露期間（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験）

		10-04/05 (cUTI)	
	Statistic	MK-7625A (N=530)	Levofloxacin (N=532)
Length of Exposure : Categorized (days)			
0	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
1-4	n (%)	97 (18.3)	87 (16.4)
5-6	n (%)	21 (4.0)	38 (7.1)
7	n (%)	407 (76.8)	402 (75.6)
8-9	n (%)	3 (0.6)	5 (0.9)
>9	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Length of Exposure (days)	n	528	532
	Mean (SD)	5.79 (1.795)	5.82 (1.718)
	Median	6.68	6.66
	Q1,Q3	6.42, 6.73	6.35, 6.72
	Min,Max	0.05, 8.40	0.01, 7.40

cUTI = complicated urinary tract infection; n = number of subjects in specific category; N = number of subjects in the Safety population; Max = maximum; Min = minimum; Q = Quartile; SD = standard deviation
Note: Percentages are calculated as 100 × (n/N)
Length of Exposure (in days) = (last dose datetime – first dose datetime)/86400.
Two subjects in the MK-7625A treatment arm were missing the last datetime.

Source: [資料5.3.5.1.1: 10-04/05] Table 14.3.7

C Confidential

表 2.7.4-7　　曝露期間（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験（10-08/09 試験）

	10-08/09 (cIAI)		
	Statistic	MK-7625A + Metronidazole (N=472)	Meropenem (N=485)
Length of Exposure : Categorized (days)			
1-3	n (%)	15 (3.2)	8 (1.6)
4-7	n (%)	226 (47.9)	243 (50.1)
8-10	n (%)	170 (36.0)	181 (37.3)
11-14	n (%)	57 (12.1)	46 (9.5)
>14	n (%)	4 (0.8)	7 (1.4)
Length of Exposure (days)	n	472	485
	Mean (SD)	7.6 (2.52)	7.6 (2.43)
	Median	7.0	7.0
	Q1,Q3	6.0, 9.0	6.0, 10.0
	Min,Max	1, 15	1, 15

cIAI = complicated intra-abdominal infection; n = number of subjects in specific category; N = number of subjects in the Safety population; Max = maximum; Min = minimum; Q = Quartile; SD = standard deviation
Note: Percentages are calculated as 100 × (n/N)
Length of Exposure (in days) = (End date of last study drug administration – Start date of first study drug administration) + 1.

Source: [資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Table 14.3.7.4

C Confidential

2.7.4.1.2.1.3　　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

海外第Ⅱ相試験の治験薬の曝露期間を試験ごとに[表 2.7.4-8]及び[表 2.7.4-9]に示す。

101-03試験では、腎盂腎炎を含む cUTI 患者にセフトロザン1 g 又はセフタジジム1 g を8時間ごとに7～10日間静脈内投与した。曝露期間の中央値は、セフトロザン群及びセフタジジム群とも7.0日と同じであった。また、10-01試験では、cIAI 患者に MK-7625A 1.5 g + メトロニダゾール500 mg 又はメロペネム1 g + プラセボを8時間ごとに4～7日間静脈内投与した。曝露期間の中央値は、MK-7625A 群5.5日及びメロペネム群6.0日であり、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-8　　曝露期間（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03 試験）

	Ceftolozane (N=85)	Ceftazidime (N=42)
Duration of Exposure (days)		
Mean (SD)	7.1 (2.29)	7.3 (2.14)
Median	7.0	7.0
Min,Max	1, 13	1, 11
Duration of Exposure (days), n (%)		
0-4	16 (18.8)	5 (11.9)
≥5-6	2 (2.4)	2 (4.8)
≥7-10	65 (76.5)	34 (81.0)
≥11-12	1 (1.2)	1 (2.4)
>12	1 (1.2)	0 (0.0)
n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the Safety population; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation		

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 14.3.7.1

表 2.7.4-9　　曝露期間（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（10-01 試験）

	MK-7625A (N=82)	Meropenem (N=39)
Duration of Exposure (days)		
Mean (SD)	5.7 (1.50)	6.0 (1.27)
Median	5.5	6.0
Min,Max	1, 11	4, 8
Duration of Exposure (days), n (%)		
0-3	3 (3.7)	0 (0.0)
4-7	75 (91.5)	36 (92.3)
8-10	3 (3.7)	3 (7.7)
11-14	1 (1.2)	0 (0.0)
>14	0 (0.0)	0 (0.0)
n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the Safety population; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation		

Source: [資料5.3.5.1.4: 10-01] Table 14.3.7.2

C Confidential

2.7.4.1.2.2　　被験者の内訳

2.7.4.1.2.2.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験の被験者の内訳を[表 2.7.4-10]に示す。

cUTI 患者を対象とした014試験では、試験に組み入れられた115例のうち114例が治験薬を投与された。LFU 時点までの試験期間を完了した被験者の割合は、97.4%（112/115例）であった。試験を中止した理由は、医師の判断（2例）及び被験者の都合（1例）であった。また、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、20.2%（23/114例）であった。治験薬の投与中止の理由は、選択基準に該当しない（14.9%）、有害事象及び重度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）<30 mL/min］の中止基準に該当（各1.8%）、医師の判断及び被験者の都合（各0.9%）であった。

cIAI 患者を対象とした013試験では、試験に組み入れられた100例の全被験者が治験薬を投与された。このうち、LFU 時点までの試験期間を完了した被験者の割合は98.0%（98/100例）であった。試験を中止した理由は、死亡（1例）及び被験者の都合（1例）であった。また、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、4.0%（4/100例）であった。治験薬の投与中止の理由は、重度の腎機能障害（CL_{CR}<30 mL/min）の中止基準に該当、効果不十分、治験実施計画書からの逸脱及び被験者の都合（各1.0%）であった。

治験薬の投与を中止した被験者の割合が、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。

また、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（014試験 vs. 10-04/05試験、013試験 v.s.10-08/09試験）において、被験者の内訳に大きな違いはなかった[表 2.7.4-11]。

Confidential

表 2.7.4-10　被験者の内訳（全被験者）国内第Ⅲ相試験（014 試験、013 試験）

Disposition of Subjects
(All Enrolled Subjects) [P014 and P013]

	P014 (cUTI)		P013 (cIAI)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	115		100	
Trial Disposition				
Completed	112	(97.4)	98	(98.0)
Discontinued	3	(2.6)	2	(2.0)
Death	0	(0.0)	1	(1.0)
Physician Decision	2	(1.7)	0	(0.0)
Withdrawal By Subject	1	(0.9)	1	(1.0)
Subject Study Medication Disposition				
Started	114		100	
Completed	91	(79.8)	96	(96.0)
Discontinued	23	(20.2)	4	(4.0)
Adverse Event	2	(1.8)	0	(0.0)
Creatinine or eGFR Discontinuation Criteria	2	(1.8)	1	(1.0)
Failure To Meet Randomization Criteria	17	(14.9)	0	(0.0)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	1	(1.0)
Physician Decision	1	(0.9)	0	(0.0)
Protocol Violation	0	(0.0)	1	(1.0)
Withdrawal By Subject	1	(0.9)	1	(1.0)

Each subject is counted once for Trial Disposition, Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.

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]

C Confidential

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

海外第Ⅲ相試験の被験者の内訳を[表 2.7.4-11]に示す。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験では、1,083例が組み入れられ、543例が MK-7625A 群、540例がレボフロキサシン群に無作為に割り付けられたものの、データの品質保証の点から、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（1施設）に組み入れられた6例（MK-7625A 群3例及びレボフロキサシン群3例）をすべての解析対象集団から除外し、1077例（MK-7625A 群540例、レボフロキサシン群537例）で解析した（ITT 集団）。LFU 時点までの試験期間を完了した被験者の割合は、MK-7625A 群で94.4%（510/540例）、レボフロキサシン群で95.3%（512/537例）であった。試験を中止した主な理由は、両投与群とも、被験者の都合及び追跡不能であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、MK-7625A 群で22.6%（122/540例）、レボフロキサシン群で24.8%（133/537例）であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、ベースライン時の尿検体の原因菌量不足であった。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験では、993例が組み入れられ、487例が MK-7625A ＋ メトロニダゾール群に、506例がメロペネム群に無作為に割り付けられたものの、データの品質保証の点から、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（2施設）に組み入れられた23例（MK-7625A+メトロニタゾール群11例及びメロペネム群12例）をすべての解析対象集団から除外し、970例（MK-7625A+メトロニタゾール群476例、メロペネム群494例）で解析した（ITT 集団）。LFU 時点までの試験期間を完了した被験者の割合は、MK-7625A ＋ メトロニダゾール群で92.9%（442/476例）、メロペネム群で93.9%（464/494例）であった。試験を中止した主な理由は、両投与群とも、有害事象、被験者の都合及び追跡不能であった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、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）であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、両投与群とも有害事象であった。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、10-08/09試験と比較して10-04/05試験で高かった。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と考えられた。

C Confidential

表 2.7.4-11　被験者の内訳（Intent-To-Treat 集団）

海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験、10-08/09 試験）

Subject Disposition	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)	
	MK-7625A (N=540) n (%)	Levofloxacin (N=537) n (%)	MK-7625A + Metronidazole (N=476) n (%)	Meropenem (N=494) n (%)
Subjects in the Intent-to-treat Population	540	537	476	494
Number of Subjects in the Safety Population	530 (98.1)	532 (99.1)	472 (99.2)	485 (98.2)
Number of Subjects Completing Study thru LFU	510 (94.4)	512 (95.3)	442 (92.9)	464 (93.9)
Number of Subjects Discontinuing Study Drug	122 (22.6)	133 (24.8)	30 (6.3)	29 (5.9)
Reason for Discontinuation of Study Drug				
Adverse Event	7 (1.3)	9 (1.7)	13 (2.7)	11 (2.2)
Lack of Efficacy	2 (0.4)	6 (1.1)	4 (0.8)	3 (0.6)
Major Protocol Violation	3 (0.6)	4 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)
Failure of Prior Antibiotic Therapy and Negative Intra-abdominal Specimen	NA	NA	1 (0.2)	4 (0.8)
Negative/Contaminated Urine Culture	96 (17.8)	91 (16.9)	NA	NA
Subject's Decision	12 (2.2)	15 (2.8)	9 (1.9)	7 (1.4)
Other	2 (0.4)	8 (1.5)	1 (0.2)	4 (0.8)
Number of Subjects Withdrawing from Study	30 (5.6)	25 (4.7)	34 (7.1)	30 (6.1)
Reason for Withdrawing from Study				
Adverse Event	0 (0.0)	1 (0.2)	12 (2.5)	8 (1.6)
Lack of Efficacy	NA	NA	0 (0.0)	2 (0.4)
Major Protocol Violation	NA	NA	2 (0.4)	4 (0.8)
Investigator's Decision	NA	NA	1 (0.2)	0
Withdrawal by Subject	13 (2.4)	10 (1.9)	10 (2.1)	7 (1.4)
Lost to Follow-up	9 (1.7)	10 (1.9)	8 (1.7)	5 (1.0)
Lack of Informed Consent Form	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Other	7 (1.3)	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)

cUTI = complicated urinary tract infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection; LFU = late follow-up; n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the Intent-to-treat population; NA = not applicable

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 1.1

C Confidential

2.7.4.1.2.2.3　　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

海外第Ⅱ相試験の被験者の内訳を[表 2.7.4-12]に示す。

腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした101-03試験では、試験に組み入れられた129例のうち127例（セフトロザン群85例、セフタジジム群42例）が治験薬の投与を受けた。LFU 時点までの試験期間を完了した被験者の割合は、両投与群とも90.0%以上［セフトロザン群94.2%（81/86例）、セフタジジム群90.7%（39/43例）］であった。試験を中止した主な理由は、セフトロザン群で追跡不能及び代替抗菌薬の投与、セフタジジム群で同意の撤回であった。また、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、両投与群とも約21%［セフトロザン群20.9%（18/86例）、セフタジジム群20.9%（9/43例）］であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、両投与群とも、治験実施計画書で規定されたベースラインでの適切な尿培養検体が得られなかったためであった（セフトロザン群17.4%、セフタジジム群7.0%）。両投与群とも有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者は1例のみであった。

cIAI 患者を対象とした10-01試験では、試験に組み入れられた122例のうち121例（MK-7625A 群82例、メロペネム群39例）が治験薬の投与を受けた。LFU 時点までの試験期間を完了した被験者の割合は、両投与群とも94%以上［MK-7625A 群94.0%（78/83例）、メロペネム群97.4%（38/39例）］であった。また、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、両投与群とも10%以下［MK-7625A 群9.6%（8/83例）、メロペネム群5.1%（2/39例）］であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、効果不十分のため代替抗菌薬の使用であった（MK-7625A 群3.6%、メロペネム群2.6%）。有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかったが、MK-7625A 群の2例（2.4%）が、重篤な有害事象（尿路性敗血症及び肺塞栓症）のため LFU 時点前に試験を中止した。

C Confidential

表 2.7.4-12　被験者の内訳（Intent-To-Treat 集団）海外第Ⅱ相試験（101-03 試験、10-01 試験）

Subject Disposition	101-03 (cUTI‖)		10-01 (cIAI)	
	Ceftolozane n (%)	Ceftazidime n (%)	MK-7625A n (%)	Meropenem n (%)
Subjects Randomised	86	43	83	39
Number of Subjects who Received Study Drug	85 (98.8)	42 (97.7)	82 (98.8)	39 (100.0)
Number of Subjects Completing the Study†	81 (94.2)	39 (90.7)	78 (94.0)	38 (97.4)
Number of Subjects Prematurely Withdrawn From Study	5 (5.8)	4 (9.3)	5 (6.0)	1 (2.6)
Reason for Prematurely Withdrawing from Study				
Serious Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)
Physician's Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Withdrew Consent	0 (0.0)	4 (9.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Other‡	3 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Number of Subjects Prematurely Discontinued Study Drug	18 (20.9)	9 (20.9)	8 (9.6)	2 (5.1)
Reason for Prematurely Discontinnuation of Study Drug				
Need for Alternative Antibacterial Agent	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	1 (2.6)
Lack of Study-qualifying Baseline Culture	15 (17.4)	3 (7.0)	2 (2.4)	1 (2.6)
Development of Moderate/Severe Renal Impairment	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event or Clinically Significant Laboratory Abnormality	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrew Consent	0 (0.0)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other§	2 (2.3)	1 (2.3)	3 (3.6)	0 (0.0)

cUTI = complicated urinary tract infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection; EKG = Elektrokardiogramm; n = number of subjects in a specific category
All percentages are based on the number of subjects randomized.
† Includes subjects who were discontinued from study drug due to lack of a study-qualifying baseline culture but remained on study for completion of safety assessments.
‡ Other reasons for premature withdrawal include "Inclusion Criteria #12" (1 subject) and "Alternative antimicrobial therapy" (2 subjects) in Study 101-03 and "Subject did not require surgical intervention and lost to follow-up" in Study 10-01.
§ Other reasons for premature discontinuation of study drug include "Subject transferred to VA hospital", "Subject refused further treatment", and "Subject's UTI had completely resolved or improved" in Study 101-03 and "Voluntarily discontinued", "Subject did not require surgical intervention", and "Patient not likely to live and abnormal EKG" in Study 10-01
‖ Pyelonephritis includes uncomplicated pyelonephritis and complicated pyelonephritis.

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 14.1.1.1, Table 14.1.2, Listing 16.2.1.2; [資料5.3.5.1.4: 10-01] Table 14.1.1, Table 14.1.2, Listing 16.2.1.2.

Confidential

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験の人口統計学的特性及びその他の特性を[表 2.7.4-13]に示す。

cUTI 患者を対象とした014試験では、被験者の67.0%（77/115例）が女性で、68.7%（79/115例）が65歳以上であった。被験者の69.6%が、組入れ時に腎盂腎炎（単純性腎盂腎炎：46例、複雑性腎盂腎炎：34例）を有していた。ベースライン時の腎機能は、被験者の32.2%（37/115例）は正常で、67.8%（78/115例）は軽度（CL_{CR} 50 mL/min 以上～80 mL/min 未満）又は中等度（CL_{CR} 30 mL/min 以上～50 mL/min 未満）の腎機能障害であった。

cIAI 患者を対象とした013試験では、被験者の33.0%（33/100例）が女性で、47.0%（47/100例）が65歳以上であった。被験者の19.0%（19/100例）が APACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation）Ⅱスコアが10以上であり、11.0%は原発感染巣が腸穿孔であった。ベースライン時の腎機能は被験者の55.0%（55/100例）は正常で、45.0%（45/100例）は軽度又は中等度の腎機能障害であった。

また、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（014試験 vs. 10-04/05試験、013試験 v.s.10-08/09試験）において、概して、人口統計学的特性及びその他の特性に大きな違いはみられなかったが、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[2.7.4.1.3.2 項]。

C Confidential

表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びその他の特性（全被験者）国内第Ⅲ相試験（014 試験、013 試験）

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects) [P014 and P013]

	P014 (cUTI)		P013 (cIAI)	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	115		100	
Gender				
Male	38	(33.0)	67	(67.0)
Female	77	(67.0)	33	(33.0)
Age (Years)				
18 to 44	8	(7.0)	17	(17.0)
45 to 64	28	(24.3)	36	(36.0)
65 to 74	39	(33.9)	24	(24.0)
≥ 75	40	(34.8)	23	(23.0)
Subjects with data	115		100	
Mean	68.2		61.1	
SD	13.8		16.3	
Median	71		63	
Range	20 to 90		23 to 88	
Race				
Asian	115	(100.0)	100	(100.0)
Ethnicity				
Japanese	115	(100.0)	100	(100.0)
Weight (kg)				
Subjects with data	115		100	
Mean	59.6		63.1	
SD	13.6		13.9	
Median	57		63	
Range	34 to 110		35 to 110	
Baseline BMI (kg/m^2)				
Subjects with data	114		99	
Mean	24.3		23.5	
SD	4.7		4.4	
Median	24		23	
Range	15 to 39		16 to 43	

C Confidential

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects) [P014 and P013]

	P014 (cUTI)		P013 (cIAI)	
	n	(%)	n	(%)
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)				
Subjects with data	115		100	
Mean	72.9		90.4	
SD	26.3		36.8	
Median	70		83	
Range	30 to 156		34 to 223	
CL_{CR} Group (mL/min)				
$CL_{CR} \geq 80$ (normal)	37	(32.2)	55	(55.0)
$50 \leq CL_{CR} < 80$ (mild impairment)	60	(52.2)	35	(35.0)
$30 \leq CL_{CR} < 50$ (moderate impairment)	18	(15.7)	10	(10.0)
APACHE II				
Subjects with data	NA		94	
Mean	NA		7.0	
SD	NA		3.5	
Median	NA		7	
Range	NA		0 to 17	
APACHE II Category				
< 10	NA	NA	75	(75.0)
≥ 10	NA	NA	19	(19.0)
Unknown	NA	NA	6	(6.0)
Primary Site of Infection				
Bowel (small or large)	NA	NA	11	(11.0)
Other site of infection	NA	NA	89	(89.0)
Baseline Diagnosis				
Uncomplicated pyelonephritis	46	(40.0)	NA	NA
Complicated pyelonephritis	34	(29.6)	NA	NA

C Confidential

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects) [P014 and P013]

	P014 (cUTI)		P013 (cIAI)	
	n	(%)	n	(%)
Complicated cystitis	35	(30.4)	NA	NA

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]

C Confidential

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

海外第Ⅲ相試験の人口統計学的特性及びその他の特性を[表 2.7.4-14]に示す。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験及び cIAI 患者を対象とした10-08/09試験のいずれも、被験者の大多数が東ヨーロッパの白人であった。また、両試験とも、年齢の中央値は51～52歳であり、被験者の21.2%～26.3%が65歳以上の高齢被験者であった。Body Mass Index（BMI） 30 kg/m^2以上の被験者は25.0%以下であった。

10-04/05試験では、MK-7625A 群及びレボフロキサシン群とも被験者の70.0%近くが女性で、80.0%近くが組入れ時に腎盂腎炎を有していた。重度の腎機能障害被験者6例（MK-7625A 群5例、レボフロキサシン群1例）は、試験の除外基準に抵触していたが組み入れられた。

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とも被験者の約40%が女性であった。10-08/09試験では重症患者も組み入れられ、APACHE Ⅱ スコアが10以上の被験者が17.1%～18.4%及び原発感染巣が腸穿孔の被験者が17.6%～17.7%であった。

C Confidential

表 2.7.4-14　人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析集団）

海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験、10-08/09 試験）

Demographic Characteristic	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)	
	MK-7625A (N=530)	Levofloxacin (N=532)	MK-7625A + Metronidazole (N=472)	Meropenem (N=485)
Age (years)				
Mean (SD)	49.6 (19.56)	48.6 (20.08)	50.6 (17.97)	50.6 (16.86)
Median	52.0	51.0	51.0	52.0
Minimum, Maximum	18, 91	18, 87	18, 92	18, 94
Age Group (years), n (%)				
18-64	397 (74.9)	392 (73.7)	358 (75.8)	382 (78.8)
≥65	133 (25.1)	140 (26.3)	114 (24.2)	103 (21.2)
65-74	76 (14.3)	80 (15.0)	58 (12.3)	61 (12.6)
≥75	57 (10.8)	60 (11.3)	56 (11.9)	42 (8.7)
Sex, n (%)				
Male	157 (29.6)	154 (28.9)	266 (56.4)	295 (60.8)
Female	373 (70.4)	378 (71.1)	206 (43.6)	190 (39.2)
Race, n (%)				
White/Caucasian	449 (84.7)	464 (87.2)	445 (94.3)	454 (93.6)
Black or African American	8 (1.5)	6 (1.1)	4 (0.8)	2 (0.4)
Asian	47 (8.9)	41 (7.7)	13 (2.8)	18 (3.7)
Other	26 (4.9)	21 (3.9)	8 (1.7)	11 (2.3)
Not applicable	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Geographic Region, n (%)				
North America	22 (4.2)	24 (4.5)	34 (7.2)	32 (6.6)
South America	45 (8.5)	45 (8.5)	41 (8.7)	47 (9.7)
Western Europe	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (3.0)	19 (3.9)
Eastern Europe	400 (75.5)	404 (75.9)	360 (76.3)	364 (75.1)
European Union	191 (36.0)	186 (35.0)	270 (57.2)	273 (56.3)
Rest of World	63 (11.9)	59 (11.1)	23 (4.9)	23 (4.7)
BMI (kg/m²)				
Mean (SD)	25.71 (5.757)	26.03 (5.521)	26.86 (5.450)	27.00 (5.077)
Median	24.80	25.10	26.00	26.35
Minimum, Maximum	15.8, 55.3	15.3, 53.2	14.0, 59.7	15.9, 53.6

C Confidential

表 2.7.4-14　人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析集団）

海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験、10-08/09 試験）（続き）

Demographic Characteristic	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)	
	MK-7625A (N=530)	Levofloxacin (N=532)	MK-7625A + Metronidazole (N=472)	Meropenem (N=485)
BMI, n (%)				
<30 kg/m²	411 (77.5)	409 (76.9)	353 (74.8)	363 (74.8)
≥30 kg/m²	117 (22.1)	120 (22.6)	115 (24.4)	121 (24.9)
Renal Function Status, n (%)				
CL_{CR} ≥80 mL/min (normal)	333 (62.8)	353 (66.4)	331 (70.1)	346 (71.3)
CL_{CR} >50 - <80 mL/min (mild)	147 (27.7)	140 (26.3)	115 (24.4)	123 (25.4)
CL_{CR} ≥30 - <50 mL/min (moderate)	43 (8.1)	38 (7.1)	26 (5.5)	16 (3.3)
CL_{CR} <30 mL/min (severe)	5 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
APACHE II Score, n (%)				
<10	NA	NA	384 (81.4)	402 (82.9)
≥10	NA	NA	87 (18.4)	83 (17.1)
Primary site of infection, n (%)				
Bowel	NA	NA	83 (17.6)	86 (17.7)
Other	NA	NA	389 (82.4)	399 (82.3)
Baseline Diagnosis, n (%)				
cLUTI	113 (21.3)	112 (21.1)	NA	NA
Pyelonephritis†	417 (78.7)	420 (78.9)	NA	NA

APACHE = acute physiology and chronic health evaluation; BMI = body mass index; cLUTI = complicated lower urinary tract infection; cUTI = complicated urinary tract infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection; n = number of subjects in the specific category; N = number of subjects in the Safety population; NA = not applicable; SD = standard deviation

† Pyelonephritis includes uncomplicated pyelonephritis and complicated pyelonephritis.

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 2, Table 3

Confidential

2.7.4.1.3.3　　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

海外第Ⅱ相試験の人口統計学的特性及びその他の特性を[表 2.7.4-15]に示す。

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試験とも、年齢、人種及び APACHEⅡスコア（cIAI）の分布は、海外第Ⅲ相試験の結果と類似していた。しかし、101-03試験では、男性［複雑性膀胱炎（cLUTI）患者］、軽度腎機能及び65歳以上の被験者の各割合が、海外第Ⅲ相試験の10-04/05試験（cUTI 患者を対象）よりも高かった。

101-03試験では、被験者の87.0%が EU（ドイツ及びポーランド）、13.0%が米国の治験実施医療機関で治験薬の投与を受けた[資料5.3.5.1.3: 101-03]。10-01試験では、被験者の71.0%がヨーロッパ（ロシア、セルビア及びジョージア）、15.0%が米国、14.0%がアルゼンチンの治験実施医療機関で治験薬の投与を受けた[資料5.3.5.1.4: 10-01]。また、被験者のおよそ80.0%がベースライン時の APACHEⅡスコアが10未満であった。

101-03試験及び10-01試験とも、被験者の年齢の範囲は18～88歳で、被験者の38.0%が65歳以上であった。また、海外第Ⅲ相併合データと同様に、大多数の被験者が白人（96.0%）であり、被験者の56.0%が男性、およそ半数以上（49.0%）が軽度以上の腎機能障害を有していた。前述のように、主に腎盂腎炎の患者が多く組み入れられた海外第Ⅲ相試験の10-04/05試験と比較して、101-03試験では cLUTI 患者の割合（67.0%）が高かった。

C Confidential

表 2.7.4-15　人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析集団）

海外第Ⅱ相試験（101-03 試験、10-01 試験）

	101-03（cUTI[§]）		10-01（cIAI）	
Demographic Characteristic	Ceftolozane (N=85)	Ceftazidime (N=42)	MK-7625A (N=82)	Meropenem (N=39)
Age (years)				
Mean (SD)	56.8 (19.78)	62.7 (19.74)	48.5 (18.79)	46.4 (18.48)
Median	62.0	70.0	47.5	47.0
Minimum, Maximum	19, 84	21, 88	18, 85	18, 86
Age Group (years), n (%)				
<65	46 (54.1)	14 (33.3)	63 (76.8)	32 (82.1)
65-74	22 (25.9)	14 (33.3)	10 (12.2)	4 (10.3)
≥75	17 (20.0)	14 (33.3)	9 (11.0)	3 (7.7)
Sex, n (%)				
Male	43 (50.6)	26 (61.9)	45 (54.9)	24 (61.5)
Female	42 (49.4)	16 (38.1)	37 (45.1)	15 (38.5)
Race, n (%)				
White/Caucasian	80 (94.1)	42 (100.0)	80 (97.6)	37 (94.9)
Black or African American	4 (4.7)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (2.6)
Other	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
BMI (kg/m²)				
Mean (SD)	27.14 (7.037)	26.59 (4.791)	28.20 (8.737)	25.84 (4.000)
Median	26.20	25.55	26.95	25.20
Minimum, Maximum	14.7, 56.3	19.2, 40.7	18.4, 85.5	18.5, 34.1
Renal Function Status[†], n (%)				
Normal	40 (47.6)	12 (28.6)	51 (62.2)	23 (59.0)
Mild Impairment	43 (51.2)	26 (61.9)	17 (20.7)	13 (33.3)
Moderate or Severe Impairment	1 (1.2)	4 (9.5)	14 (17.1)	3 (7.7)
APACHE II Score Category[‡]			n=72	n=35
<10	NA	NA	54 (75.0)	30 (85.7)
≥10	NA	NA	18 (25.0)	5 (14.3)
cUTI Diagnosis				
cLUTI	56 (65.9)	29 (69.0)	NA	NA
Pyelonephritis[§]	29 (34.1)	13 (31.0)	NA	NA

APACHE = acute physiology and chronic health evaluation; BMI = body mass index; cUTI = complicated urinary tract infection; cLUTI = complicated lower urinary tract infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection; n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the Safety population; NA = not applicable; SD = standard deviation

[†] 10-01:Normal renal function = baseline creatinine clearance ≥90 mL/min; Mild renal impairment = baseline creatinine clearance 60 to <90 mL/min; Moderate renal impairment = baseline creatinine clearance 30 to <60 mL/min.
101-03:Normal renal function = baseline creatinine clearance ≥80 mL/min; Mild renal impairment = baseline creatinine clearance 50 to <80 mL/min; Moderate to severe renal impairment = baseline creatinine clearance <50 mL/min

[‡] Not all subjects had baseline APACHE II scores obtained; percents are based on those with data available.

[§] Pyelonephritis includes uncomplicated pyelonephritis and complicated pyelonephritis.

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 14.1.4.1a; [資料5.3.5.1.4: 10-01] Table 14.1.3.2

C Confidential

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

国内外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の有害事象の結果を以下に示す。第Ⅰ相試験の結果は、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の概要をそれぞれ[2.7.4.2.1.2.4 項]、[2.7.4.2.1.3.4 項]及び[2.7.4.2.1.4.4 項]に示し、その他の詳細については[2.7.6.2 項]及び各治験総括報告書に示した。なお、第Ⅰ相試験で MK-7625A を単回又は反復投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

有害事象の要約

国内第Ⅲ相試験で治験薬投与開始から LFU 時点までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-16]に示す。試験期間中に死亡を含む重篤な有害事象及び副作用を発現した被験者の簡潔な叙述を[2.7.6.3 項]に、詳細な叙述を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: 014]及び[資料5.3.5.2.2: 013]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）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった[付録 2.7.4.7-1]。重篤な有害事象の発現割合は10.7%（23/214例）であった。重篤な副作用は認められなかった。

cUTI 患者を対象とした014試験では、有害事象の発現割合は58.8%（67/114例）、副作用の発現割合は17.5%（20/114例）であった。また、重篤な有害事象の発現割合は11.4%（13/114例）であった。重篤な副作用及び死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象が2例（中等度の頭痛1例、軽度の肝機能異常1例）に認められ、治験担当医師は治験薬との因果関係はありと判定した。当該2例とも追跡調査期間中（治験薬投与終了日から治験薬投与終了後28～35日）に回復した。

cIAI 患者を対象とした013試験では、有害事象の発現割合は62.0%（62/100例）、副作用の発現割合は19.0%（19/100例）であった。重篤な有害事象の発現割合は10.0%（10/100例）であり、重篤な副作用は認められなかった。死亡が1例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）に認められたが、治験担当医師は、治験薬との因果関係はなしと判定した。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。

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）[2.7.4.2.1.1.2 項]で、有害事象［国内第Ⅲ相併合データ：60.3%、海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）：38.8%］及び副作用［国内第Ⅲ相併合データ：18.2%、海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）：9.3%］の発現割合は、国内第Ⅲ相試験で数値的に高かった。これは、海外第Ⅲ相試験より国内第Ⅲ相試験で、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、全般的な有害事象及び副作用の種類には、大きな違いはみられなかった。

Confidential

表 2.7.4-16　有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験

（014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合）

Analysis of Adverse Events
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)		P013 (cIAI)		P014 + P013		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	95% Confidence Interval†
Subjects in population	114		100		214		
with one or more adverse events	67	(58.8)	62	(62.0)	129	(60.3)	(53.4, 66.9)
with no adverse event	47	(41.2)	38	(38.0)	85	(39.7)	
with drug-related‡ adverse events	20	(17.5)	19	(19.0)	39	(18.2)	(13.3, 24.1)
with serious adverse events	13	(11.4)	10	(10.0)	23	(10.7)	(6.9, 15.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	(0.0, 1.7)
who died	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	
discontinued drug due to an adverse event	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	(0.1, 3.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

† Based on Clopper-Pearson Method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

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]

C Confidential

有害事象及び副作用

国内第Ⅲ相試験で発現割合2%以上の有害事象及び副作用を試験別、SOC 及び PT 別に[表2.7.4-17]に示す。なお、すべての有害事象（発現割合0%超）及び副作用（発現割合0%超）を[付録2.7.4.7-2]に示す。

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%及び16.4%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、ALT 増加（9.3%）及び 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21.1%及び16.7%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31.0%及び20.0%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。014試験と013試験の有害事象の発現割合及び種類に大きな違いはなかった。

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、AST 増加（7.0%）及び ALT 増加（7.0%）であった。

C Confidential

表 2.7.4-17　有害事象及び副作用の発現例数（%）（発現割合 2%以上）（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 Adverse Events - Overall and Drug-Related
(Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	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)

C Confidential

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

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7**	**(6.1)**	**1**	**(0.9)**	**8**	**(8.0)**	**1**	**(1.0)**	**15**	**(7.0)**	**2**	**(0.9)**
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	**3**	**(2.6)**	**2**	**(1.8)**	**3**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(2.8)**	**2**	**(0.9)**
感染症および寄生虫症	**19**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(15.0)**	**1**	**(1.0)**	**34**	**(15.9)**	**1**	**(0.5)**
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	**9**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(6.0)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**
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)

Confidential

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

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**9**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(6.0)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**
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	**15**	**(13.2)**	**8**	**(7.0)**	**20**	**(20.0)**	**12**	**(12.0)**	**35**	**(16.4)**	**20**	**(9.3)**
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	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**	**1**	**(1.0)**	**9**	**(4.2)**	**1**	**(0.5)**
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	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**
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）	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**

Confidential

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

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**8**	**(7.0)**	**1**	**(0.9)**	**2**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(4.7)**	**1**	**(0.5)**
頭痛	4	(3.5)	1	(0.9)	1	(1.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	1	(0.5)
精神障害	**7**	**(6.1)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(12.0)**	**0**	**(0.0)**	**19**	**(8.9)**	**0**	**(0.0)**
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	**3**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(5.0)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
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	**10**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**

Confidential

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

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**10**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**
そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)

†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]

C Confidential

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

有害事象の要約

海外第Ⅲ相試験で治験薬投与開始から LFU 時点までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-18]に示す。試験期間中に死亡を含む重篤な有害事象及び副作用を発現した被験者の簡潔な叙述を[2.7.6.3 項]に、詳細な叙述を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]及び[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]に示す。

海外第Ⅲ相併合データでの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）と同程度であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で1.2%（12例）、対照薬群で0.8%（8例）であった。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定した。死亡に至った有害事象については[2.7.4.2.1.2.2 項]で記述する。また、重篤な有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で5.1%（51例）、対照薬群で5.2%（53例）と同程度であった。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験での有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で34.3%（182/530例）、レボフロキサシン群で34.4%（183/532例）と同程度であった。ほとんどの有害事象は軽度から中等度で、重度の有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で2.8%（15/530例）及びレボフロキサシン群で1.9%（10/532例）であった[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験では、有害事象の発現割合は MK-7625A ＋ メトロニダゾール群で43.9%（207/472例）、メロペネム群で42.9%（208/485例）と同程度であった。ほとんどの有害事象は軽度から中等度で、重度の有害事象の発現割合は、MK-7625A ＋ メトロニダゾール群で7.6%（36/472例）及びメロペネム群で5.6%（27/485例）であった[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]。10-04/05試験の MK-7625A 群（2.8%）と比較して10-08/09試験の MK-7625A＋ メトロニダゾール群（7.6%）で重度な有害事象の発現割合が高かったのは、cIAI は疾患の重症度が高く、外科的介入が行われたためと考えられた。治験担当医師は、ほとんどの重篤な有害事象を治験薬との因果関係はなしと判定しており、重篤な副作用の発現割合は低く、投与群間で重篤な有害事象の発現割合に特記すべき違いはみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象については[2.7.4.2.1.3.2 項]に記載する。

また、10-04/05試験及び10-08/09試験とも、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く（3.0%未満）、各試験とも投与群間で大きな違いはなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象については[2.7.4.2.1.4.2 項]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-18　有害事象の要約（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）

Type of Adverse Event	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)		10-04/05 + 10-08/09	
	MK-7625A (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All Comparators (N=1017) n (%)
Any TEAE	182 (34.3)	183 (34.4)	207 (43.9)	208 (42.9)	389 (38.8)	391 (38.4)
Any SAE	13 (2.5)	18 (3.4)	38 (8.1)	35 (7.2)	51 (5.1)	53 (5.2)
Any TEAE leading to Discontinuation of Study Drug	7 (1.3)	9 (1.7)	13 (2.8)	11 (2.3)	20 (2.0)	20 (2.0)
Any TEAE Resulting in Death	1 (0.2)	0	11 (2.3)	8 (1.6)	12 (1.2)	8 (0.8)
Any Treatment Related TEAE	55 (10.4)	63 (11.8)	38 (8.1)	44 (9.1)	93 (9.3)	107 (10.5)
Any Treatment Related SAE	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
Any Treatment Related TEAE leading to Discontinuation of Study Drug	3 (0.6)	6 (1.1)	3 (0.6)	4 (0.8)	6 (0.6)	10 (1.0)
Any Treatment Related TEAE Resulting in Death	0	0	0	0	0	0

cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the Safety population; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 6

Confidential

有害事象及び副作用

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[表 2.7.4-19]に示す。なお、すべての有害事象（発現割合0%超）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表7）に示す。

海外第Ⅲ相併合データの有害事象の発現割合は、MK-7625A 群と対照薬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%、対照薬群で14.1%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、悪心であった。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験の有害事象の発現割合は、MK-7625A 群とレボフロキサシン群で同程度であり、有害事象の種類に両投与群で大きな違いはなかった。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、頭痛［5.8%（31/530例）］であった。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験の有害事象の発現割合は、MK-7625A＋ メトロニダゾール群とメロペネム群で同程度であり、有害事象の種類に両投与群で大きな違いはなかった。MK-7625A ＋ メトロニダゾール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［7.8%（37/472例）］、下痢［6.4%（30/472例）］及び発熱［5.5%（26/472例）］であった。

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は両試験に共通して高かった。

C Confidential

表 2.7.4-19　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 Preferred Term	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)		10-04/05 +10-08/09	
	MK-7625A (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A + Metronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All Comparators (N=1017) 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)
イレウス	0	0	2 (0.4)	5 (1.0)	2 (0.2)	5 (0.5)
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†	9 (1.7)	5 (0.9)	26 (5.5)	19 (3.9)	35 (3.5)	24 (2.4)
注射部位反応‡	7 (1.3)	11 (2.1)	3 (0.6)	6 (1.2)	10 (1.0)	17 (1.7)
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)

Confidential

表 2.7.4-19　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 Preferred Term	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)		10-04/05 +10-08/09	
	MK-7625A (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A + Metronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All Comparators (N=1017) n (%)
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)
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§	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)

C Confidential

表 2.7.4-19　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 Preferred Term	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)		10-04/05 +10-08/09	
	MK-7625A (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A + Metronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All Comparators (N=1017) n (%)
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)
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‖	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)

表 2.7.4-19　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 Preferred Term	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)		10-04/05 +10-08/09	
	MK-7625A (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A + Metronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All Comparators (N=1017) n (%)
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)
筋肉痛	6 (1.1)	4 (0.8)	0	1 (0.2)	6 (0.6)	5 (0.5)
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¶	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;
n = number of subjects in the specific category; N = number of subjects in the Safety Population.
† Pyrexia includes the following preferred terms : pyrexia, body temperature increased and hyperthermia.
‡ Infusion site reactions includes the following preferred terms: infusion site erythema, infusion site oedema, infusion site induration, infusion site pain, infusion site phlebitis, infusion site pruritus, infusion site thrombosis, infusion site infection, infusion site rash.
§ Hypokalemia includes the following preferred terms : hypokalemia and blood potassium decreased.
‖ Anaemia includes the following preferred terms : anaemia, hemoglobin decreased and iron deficiency anaemia.
¶ Rash includes the following preferred terms : rash, rash 52eneralized, rash maculo-papular, rash pruritic, rash macular and rash erythematosus.
MedDRA vers.14.1

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 7

海外第Ⅲ相試験でいずれかの投与群で発現割合1%以上の副作用を[表 2.7.4-20]に示す。

すべての副作用（発現割合0%超）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表9、表9.1）に示す。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は、悪心、頭痛、AST 増加及び ALT 増加であった。

表 2.7.4-20　副作用の発現例数（%）
（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）

	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)		10-04/05 + 10-08/09	
PT	MK-7625A (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A + Metronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All Comparators (N=1017) n (%)
Any treatment-related TEAE	55 (10.4)	63 (11.8)	38 (8.1)	44 (9.1)	93 (9.3)	107 (10.5)
悪心	7 (1.3)	3 (0.6)	10 (2.1)	3 (0.6)	17 (1.7)	6 (0.6)
下痢	4 (0.8)	19 (3.6)	12 (2.5)	12 (2.5)	16 (1.6)	31 (3.0)
頭痛	10 (1.9)	4 (0.8)	4 (0.8)	0	14 (1.4)	4 (0.4)
AST 増加	7 (1.3)	4 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	10 (1.0)	7 (0.7)
ALT 増加	6 (1.1)	4 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	9 (0.9)	7 (0.7)
静脈炎	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	5 (1.0)	3 (0.3)	6 (0.6)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; 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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA version14.1

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 9, Table 9.1

C Confidential

2.7.4.2.1.1.3　　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

有害事象の要約

海外第Ⅱ相試験で治験薬投与開始から LFU 時点までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-21]に示す。海外第Ⅲ相試験と同様に、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、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。101-03試験では、死亡例はなく、重篤な有害事象は1件報告された。一方、10-01試験では、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は、メロペネム群と比較して MK-7625A 群で高かった。治験担当医師は、すべての死亡及び重篤な有害事象について治験薬との因果関係はなしと判定した。

表 2.7.4-21　有害事象の要約（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03 試験、10-01 試験）

Type of Adverse Event	101-03 (cUTI†)		10-01 (cIAI)	
	Ceftolozane (N=85) n (%)	Ceftazidime (N=42) n (%)	MK-7625A (N=82) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE				
TEAE	40 (47.1)	16 (38.1)	41 (50.0)	19 (48.8)
TEAE Related to Study Drug	6 (7.1)	2 (4.8)	7 (8.5)	13 (33.3)
TEAE of Severe Intensity	2 (2.4)	2 (4.8)	5 (6.1)	1 (2.6)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)
SAE	1 (1.2)	0 (0.0)	14 (17.1)	2 (5.1)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	1 (1.2)	1 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)

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; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event
† Pyelonephritis includes uncomplicated pyelonephritis and complicated pyelonephritis.

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.4.1, Table 14.3.2.1;[資料5.3.5.1.4: 10-01] Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3.1, Table 14.3.2.1, Listing 16.2.7.4.

有害事象及び副作用

腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした101-03試験において、いずれかの投与群で発現割合5%以上の有害事象を[表 2.7.4-22]に、すべての副作用（発現割合0%超）を[表 2.7.4-23]に示す。なお、すべての有害事象（発現割合0%超）を[付録 2.7.4.7-3]に示す。

有害事象の発現割合及び種類は、セフトロザン群とセフタジジム群で全般的に類似していた。いずれかの投与群で発現割合5%以上の有害事象のうち、セフタジジム群と比較してセフトロザン群でより発現割合が高かった有害事象は、便秘（セフトロザン群9.4%、セフタジジム群4.8%）、睡眠障害（セフトロザン群7.1%、セフタジジム群4.8%）、悪心（セフトロザン群5.9%、セフタジジム群0%）、頭痛（セフトロザン群5.9%、セフタジジム群0%）であった。副作用の発現割合は、セフトロザン群で7.1%（6例）、セフタジジム群で4.8%（2例）であった。このうち、2例以上に認められた副作用は悪心であり、セフトロザン群（2例、2.4%）のみにみられた。すべての副作用は軽

度又は中等度であった[資料5.3.5.1.3: 101-03]。

表 2.7.4-22　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03 試験）

PT	Ceftolozane (N=85) n (%)	Ceftazidime (N=42) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	40 (47.1)	16 (38.1)
便秘	8 (9.4)	2 (4.8)
睡眠障害	6 (7.1)	2 (4.8)
頭痛	5 (5.9)	0 (0.0)
悪心	5 (5.9)	0 (0.0)
下痢	3 (3.5)	3 (7.1)
n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the Safety population; TEAE = treatment-emergent adverse event. MedDRA version 12.0		

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 14.3.1.1

表 2.7.4-23　副作用の発現例数（%）（発現割合 0%超）（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（101-03 試験）

SOC PT	Ceftolozane (N=85) n (%)	Ceftazidime (N=42) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE related to study drug	6 (7.1)	2 (4.8)
胃腸障害	4 (4.7)	1 (2.4)
悪心	2 (2.4)	0 (0.0)
下痢	1 (1.2)	1 (2.4)
便秘	1 (1.2)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	1 (1.2)	1 (2.4)
疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	1 (1.2)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.2)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.2)	0 (0.0)
静脈炎	1 (1.2)	0 (0.0)
n = number of subjects in a specific category; N = number of subjects in the Safety population; TEAE = treatment-emergent adverse event. MedDRA version 12.0		

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 14.3.1.3

Confidential

cIAI 患者を対象とした10-01試験において、いずれかの投与群で発現割合5%以上の有害事象を[表 2.7.4-24]に、すべての副作用（発現割合0%超）を[表 2.7.4-25]に示す。なお、すべての有害事象（発現割合0%超）を[資料5.3.5.1.4: 10-01]に示す。有害事象を発現した被験者の割合は、MK-7625A群で50.0%、メロペネム群で48.8%と同程度であった。いずれかの投与群で発現割合10%以上の有害事象は、発熱（MK-7625A 群14.7%、メロペネム群10.3%）及び悪心（MK-7625A 群6.1%、メロペネム群10.3%）であった[資料5.3.5.1.4: 10-01]。MK-7625A 群で発現割合5%以上のその他の有害事象は貧血のみであり、発現割合は MK-7625A 群で6.1%及びメロペネム群で2.6%であった。ほとんどの有害事象は軽度及び中等度であった[資料5.3.5.1.4: 10-01]。副作用の発現割合は、MK-7625A群（8.5%）と比較してメロペネム群（33.3%）で高かった。MK-7625A 群と比較してメロペネム群で発現割合が高かった主な副作用は肝機能検査値異常であった。MK-7625A 群で認められた副作用はすべて各1例に発現した。

表 2.7.4-24　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（10-01 試験）

PT	MK-7625A (N=82) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	41 (50.0)	19 (48.8)
発熱	12 (14.7)	4 (10.3)
貧血	5 (6.1)	1 (2.6)
悪心	5 (6.1)	4 (10.3)
下痢	4 (4.9)	3 (7.7)
高血圧	4 (4.9)	2 (5.1)
嘔吐	4 (4.9)	3 (7.7)
低マグネシウム血症	2 (2.4)	2 (5.2)
静脈炎	2 (2.4)	2 (5.1)
γ-GTP 増加	1 (1.2)	2 (5.1)
ALT 増加	0 (0.0)	3 (7.7)
AST 増加	0 (0.0)	2 (5.1)
創し開	0 (0.0)	2 (5.2)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; n = number of subjects in a specific category; N = number of
subjects in the Safety population; TEAE = treatment-emergent adverse event; γ-GTP = γ-glutamyltransferase
MedDRA version 13.0

Source: [資料5.3.5.1.4: 10-01] Table 14.3.1.1

C Confidential

表 2.7.4-25　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（安全性解析集団）海外第Ⅱ相試験（10-01 試験）

SOC PT	MK-7625A (N=82) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE related to study drug	7 (8.5)	13 (33.3)
胃腸障害	4 (4.9)	3 (7.7)
下痢	1 (1.2)	2 (5.1)
消化不良	1 (1.2)	1 (2.6)
心窩部不快感	1 (1.2)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (1.2)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (1.2)	0 (0.0)
悪心	1 (1.2)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.2)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	2 (2.4)	2 (5.1)
無力症	0 (0.0)	1 (2.6)
空腹	1 (1.2)	0 (0.0)
注入部位疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.6)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (2.6)
術後貧血	0 (0.0)	1 (2.6)
臨床検査	2 (2.4)	3 (7.7)
ALT 増加	0 (0.0)	3 (7.7)
AST 増加	0 (0.0)	2 (5.1)
血中 ALP 増加	1 (1.2)	1 (2.6)
γ-GTP 増加	1 (1.2)	2 (5.1)
肝酵素上昇	1 (1.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.6)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害	0 (0.0)	2 (5.1)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.6)
振戦	0 (0.0)	1 (2.6)
精神障害	1 (1.2)	0 (0.0)
異常な夢	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (7.7)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.6)
発疹	0 (0.0)	1 (2.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (2.6)
血管障害	1 (1.2)	1 (2.6)
静脈炎	1 (1.2)	1 (2.6)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; n = number of subjects in a specific
category; N = number of subjects in the Safety population; TEAE = treatment-emergent adverse event; γ-GTP = γ-glutamyltransferase
MedDRA version 13.0

Source: [資料5.3.5.1.4: 10-01] Table 14.3.1.2

C Confidential

2.7.4.2.1.2　　死亡

2.7.4.2.1.2.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験で報告された、死亡に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4.7-4]に示す。国内第Ⅲ相併合データでは、死亡に至った有害事象を発現した被験者は、cIAI 患者を対象とした013試験の1例であった[表 2.7.4-16]。なお、cUTI 患者を対象とした014試験での死亡例の報告はなかった。

013試験で認められた死亡に至った有害事象は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫で、治験担当医師によって治験薬との因果関係はなしと判定された。当該被験者の叙述を[2.7.6.3 項]に、簡潔な叙述を以下に記載する。

cIAI 患者を対象とした013試験

1)　被験者番号13-01*（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）

被験者（[redacted]、61歳）は、直腸新生物、肛門周囲痛、水腎症、高血圧及び高尿酸血症を合併していた。被験者は、腹痛のため来院し、コンピューター断層撮影法（CT）検査の結果、腹膜炎と診断され緊急手術を受けた。同日、MK-7625A 750 mg＋ メトロニダゾール500 mg の1日3回投与を開始した。CL_{CR} は40.9 mL/min であった。治験薬投与4日目、治験薬の用量を1.5 g（1日3回）へ増量した。CL_{CR} は50.8 mL/min であった。治験薬投与6日目、治験薬の用量を750 mg（1日3回）へ減量した。CL_{CR} は39 mL/min であった。翌日（治験薬投与7日目）、CL_{CR} が30 mL/min 以下となり、治験薬の投与中止基準に該当したため、治験薬の投与を中止した。水腎症の治療のため留置カテーテルを挿入した。血清クレアチニン値上昇及び尿量減少がみられたため、右腎瘻造設を実施した。また、本試験登録時点で合併していた直腸腫瘍の生検及び直腸内視鏡検査を実施した。治験薬投与中止後8日目、生検の結果、重度のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断され、重篤な有害事象として報告された。治験薬投与中止後16日目、被験者は化学療法を拒否し、緩和ケアを希望したため、ホスピスケア又は緩和ケアを受けることができる病院へ転院した。治験薬投与中止後26日目、意識レベル及び心肺機能が低下し、治験薬投与中止後28日目に被験者は死亡した。

治験担当医師は、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なしと判定した。

***新薬承認情報提供時置き換え**

Confidential

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

海外第Ⅲ相試験で報告された、死亡に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-26]に示す。海外第Ⅲ相併合データでは、死亡に至った有害事象を発現した被験者は20例［MK-7625A 群（12例）及び対照薬群（8例）］であった[表 2.7.4-18]。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定した。死亡したすべての被験者の叙述を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]及び[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]に示す。MK-7625A 群の12例の叙述を[2.7.6.3 項]に、簡潔な叙述を以下に記述する。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験では、死亡に至った有害事象は MK-7625A 群の1例に発現し、レボフロキサシン群では発現しなかった。死亡した MK-7625A 群の1例は、治験薬投与終了後38日目に膀胱癌により死亡した。治験担当医師は、膀胱癌と治験薬及び対象疾患の cUTI との因果関係はなしと判定した。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験では、死亡に至った有害事象は19例（MK-7625A＋ メトロニダゾール群11例、メロペネム群8例）に発現した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係はなく、cIAI 及びその他の病因が有害事象発現の原因であるという説明がより適切と判定した。死亡に至った有害事象を発現した19例中7例（MK-7625A 群4例、メロペネム群3例）は治験薬投与中又は治験薬投与中止24時間以内に死亡した。それ以外の12例（MK-7625A 群7例、メロペネム群5例）は治験薬投与終了後24時間以降に死亡した[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]。
なお、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（3施設）の被験者に死亡に至った有害事象は発現しなかった。

C Confidential

表 2.7.4-26　死亡に至った有害事象の被験者一覧（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験、10-08/09 試験）

Subject/Age/Sex/ Race	Adverse Event (PT)	Start Date(Day)†/Stop Date(Day)‡	Frequency	Severity	Relationship	Action Taken Drug	Serious	Concomitant/Additional Treatment
MK-7625A								
005-01* 79[redacted]	膀胱癌	4D/43	Continuous	Moderate	Not Related	DW	Yes	Cmed,Proc
MK-7625A + Metoronidazole								
008-01* 81[redacted]	シュードモナス菌性肺感染	25/30	Continuous	Severe	Not Related	NA	Yes	Cmed
008-02* 66[redacted]	心不全	9D/9	Once	Severe	Not Related	DW	Yes	Proc
008-03* 73[redacted]	多臓器不全	22/22	Once	Severe	Not Related	NA	Yes	None
009-01* 55[redacted]	急性腎不全	23/32	Continuous	Severe	Not Related	NA	Yes	None
008-04* 81[redacted]	虚血性脳卒中	3D/15	Continuous	Severe	Not Related	DW	Yes	Cmed,Proc
	多臓器不全	4D/15	Continuous	Severe	Not Related	NA	Yes	None
009-02* 74[redacted]	心筋梗塞	20/20	Once	Severe	Not Related	NA	Yes	None
009-03* 59[redacted]	突然死	12/12	Once	Severe	Not Related	NA	Yes	None
009-04* 79[redacted]	突然死	3/3	Once	Severe	Not Related	DW	Yes	None
009-05* 60[redacted]	多臓器不全	10D/11	Continuous	Severe	Not Related	NA	Yes	Cmed
	敗血症性ショック	10D/11	Continuous	Severe	Not Related	NA	Yes	Cmed
009-06* 76[redacted]	心原性ショック	7/7	Once	Severe	Not Related	DW	Yes	Cmed
009-07* 80[redacted]	心肺不全	2D/3	Intermittent	Severe	Not Related	DW	Yes	Cmed,Proc

***新薬承認情報提供時に置き換え**

表 2.7.4-26　死亡に至った有害事象の被験者一覧（安全性解析集団）海外第Ⅲ相試験　（10-04/05 試験、10-08/09 試験）（続き）

Subject/Age/Sex/ Race	Adverse Event	Start Date(Day)†/Stop Date(Day)‡	Frequency	Severity	Relationship	Action Taken Drug	Serious	Concomitant/Additional Treatment
Meropenem								
008-05* 63/[redacted]	循環虚脱	13/13	Once	Severe	Not Related	NA	Yes	Cmed,Proc
008-06* 58/[redacted]	敗血症性ショック	12/12	Once	Severe	Not Related	NA	Yes	None
009-08* 69/[redacted]	心房細動	16/30	Continuous	Severe	Not Related	NA	Yes	Cmed
	移植片感染	16/30	Continuous	Severe	Not Related	NA	Yes	Cmed,Proc
008-07* 58[redacted]	交通事故	24/24	Once	Severe	Not Related	NA	Yes	None
008-08* 80/[redacted]	敗血症性ショック	4D/4	Once	Severe	Not Related	DW	Yes	Cmed
008-09* 41[redacted]	心血管不全	2D/2	Once	Severe	Not Related	DW	Yes	Cmed,Proc
009-09* 81/[redacted]	心筋梗塞	8D/9	Continuous	Severe	Not Related	DW	Yes	Cmed,Proc
008-10* 88/[redacted]	肺塞栓症	11/14	Intermittent	Severe	Not Related	NA	Yes	Cmed,Proc

F = female; M = male; W = white; DW = drug withdrawn; NA = not applicable; Cmed = concomitant medication; Proc = procedure performed
†Day is relative to the start date of study drug : event start date – administration start date + 1, if event start date is on or after the date of the start of study drug administration , or event star date – administration start date if event date before the date of the start of study drug administration. D denotes the event happened during study drug.
‡ Day is relative to the start date of study drug, event end date – administration start date +1. D denotes the event happened during study drug.
MedDRA version14.1

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 15

***新薬承認情報提供時に置き換え**

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験、MK-7625A 群

1)　被験者番号　005-01*　（膀胱癌）

被験者（79歳、[redacted]）は、cLUTI の治療のため、MK-7625A を6日間投与した。治験薬投与4日目、腹部超音波検査の結果、浸潤を伴う右膀胱腫瘍及び軽度の右水腎症が見つかった。治験薬投与6日目、膀胱鏡による膀胱腫瘍の生検を実施し、尿道上皮癌が確認された。同日、治験薬の投与を中止した。その後、治験薬投与中止後23日目に検査したところ、腫瘍は切除不能であることが判明し、緩和的放射線療法を実施することとなった。治験薬投与中止後38日目、被験者は膀胱癌のため死亡した。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験、MK-7625A＋ メトロニダゾール群

1)　被験者番号　008-01*　（[redacted]）

被験者（81歳、[redacted]）の主な病歴は、肺塞栓症、胸水、心房細動及び憩室炎であった。MK-7625A＋ メトロニダゾールの併用投与を7日間受けた。治験薬投与開始3日前に、腹痛、悪寒、下痢及び空嘔吐が発現し、憩室炎が疑われた。心電図（ECG）は心房細動を示した。被験者は入院し、感染症予防にバンコマイシン及びエルタペネムの投与、心房細動の治療にジルチアゼムの点滴投与を受けた。治験薬投与1日目、開腹手術の結果、穿孔及び多発性膿瘍を伴う憩室症と診断された。同日、MK-7625A＋ メトロニダゾールの併用投与を開始した。治験薬投与3日目、胸部 X 線検査を実施したところ、左肺底に浸潤影が広がっていた。翌日、喀痰培養及び血液培養でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*、以下 MRSA）陽性であった。12時間ごとにバンコマイシン1 g を追加投与した。この時、腹部症状は改善していたが呼吸器症状は継続していた。治験薬投与7日目、胸部 X 線検査を実施し、肺炎が確認された。MK-7625A＋ メトロニダゾールの併用投与を中止し、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を開始した。呼吸器症状の改善がみられなかったため、リファンピシンが追加投与された。また、急性呼吸窮迫症候群の治療のため、メチルプレドニゾンの治療を開始した。治験薬投与中止後18日目、喀痰培養で *Pseudomonas aeruginosa* 陽性であった。被験者の症状は継続して悪化し、3日後に気管切開を行った。翌日、ドリペネムの静脈内投与が追加された。治験薬投与中止後23日目、被験者の家族は緩和ケアのみを希望し、蘇生処置を拒否した。同日、被験者は[redacted]のため死亡した。

2)　被験者番号　008-02*　（心不全）

被験者（66歳、[redacted]）の主な病歴は高血圧、脳血管発作及び結腸癌であった。大腸の穿孔による腹膜炎の治療のため、MK-7625A＋ メトロニダゾールの併用投与を9日間受けた。治験薬投与1日目、ECG で軽度の間欠性頻拍及び頻回の細動が確認された。被験者は、心室細動の治療にアミオダロンの静脈内投与、過剰輸液の予防のためにフロセミドの静脈内投与を受けた。治験薬投与1日目の夜、被験者は低血圧を発現した。ドブタミン及びノルアドレナリンが投与され、低血圧は改善した。治験薬投与7日目、合併症の高血圧の治療にウラピジルの静脈内投与を開始した。翌日、ドブタミンの投与を中止した。治験薬投与9日目、ウラピジルの投与を中止し、アミオダロ

ンの経口投与を開始した。この時、軽度の腹痛以外に腹部症状は認められなかった。治験薬投与9日目の夜、突然の気分不良が発現し（症状は不明）、ECG 上は洞性徐脈を示していた。その後心停止となり、蘇生及び二次救命処置は実施されなかった。被験者の死因は突発性の心不全であった。

3)　被験者番号　008-03*　（多臓器不全）

被験者（73歳、[redacted]）の主な病歴は高血圧及び糖尿病であった。MK-7625A ＋ メトロニダゾールの併用投与を8日間受けた。治験薬投与開始1日前、被験者は一過性脳虚血発作及び腹痛を発現し入院した。開腹手術の結果、多発性膿瘍及びびまん性腹膜炎を伴った盲腸のリンパ腫による大腸イレウス及び穿孔が明らかになった。同日、治験薬の投与を開始した。治験薬投与2日目、腎機能悪化のため治験薬の用量を減量した。また、同日に被験者は気管挿管を受けた。治験薬投与8日目、被験者は発熱、高血圧、心拍上昇を示した。血液培養の結果、*Staphylococcus lentus* 及び *Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。ウラピジル、エナラプリル及びイソソルビドが投与された。2回目の開腹手術の結果、腹膜炎を伴う腸管穿孔、多発性膿瘍、小腸虚血が認められた。同日、MK-7625A ＋ メトロニダゾールの併用投与を中止し、シプロフロキサシンの投与を開始した。症状は改善したが、腸管穿孔が悪化し、シプロフロキサシン投与後6日目、直腸の穿孔及び宿便性腹膜炎が疑われ、同日、3回目の開腹手術を行った。また、治験薬投与中止後14日目、排膿に糞便が確認され、創傷から便が漏出していたため、4回目の開腹手術を行った。術後、無尿、呼吸状態の悪化、血圧が不安定であった。その夜、低血圧及び徐脈を発現し、アトロピンの投与を受けるが心停止が発現し、同日、被験者は多臓器不全のため死亡した。

4)　被験者番号　009-01*　（急性腎不全）

被験者（55歳、[redacted]）の主な病歴は、中等度分化侵襲性子宮頚部扁平上皮癌であった。被験者は MK-7625A＋ メトロニダゾールの併用投与を7日間受けた。治験薬投与開始1日前、被験者は腹痛及び腹部膨満を発現し、その日に入院し開腹手術を受けた。直腸穿孔による汎発性腹膜炎と診断された。被験者は横行結腸人工肛門形成術を受け、直腸穿孔は切除することなく治癒した。硬い壊死性の腫瘍（サイズは不明）が子宮体部に認められた。翌日、治験薬の投与を開始した。治験薬投与7日目、被験者は右脇腹の急性疼痛を発現した。継続している咳嗽が原因の、内臓吐出を伴う手術創離開が疑われ、再度開腹手術を実施した。治験薬の投与を中止し、バンコマイシン及びイミペネムの静脈内投与を開始した。バンコマイシン及びイミペネムの投与7日目、腎機能が低下［尿素50 mg/dL（参照範囲17~43）、クレアチニン2.41 mg/dL（参照範囲0.66~1.08）］したため、バンコマイシン及びイミペネムの静脈内投与を中止した（バンコマイシンは投与3日目に中止）。被験者は退院したが8日後に内臓吐出を伴う手術創離開の治療のため再度入院した。腎機能低下は継続しており、治験薬投与中止後23日目、被験者の尿素は183 mg/dL 及びクレアチニンは8.77 mg/dL であった。治験薬投与中止後24日目、下肢の浮腫を伴った無尿、精神運動興奮及び攻撃的行動が認められ、これらは急性腎不全によるものと考えられた。治験担当医師は、急性腎不全は、子宮頚部癌に関連する流出路の閉塞によるものとした。尿道カテーテルの処置はされず、

被験者と被験者の家族は血液透析を拒絶した。治験薬投与中止後25日目、被験者は急性腎不全により死亡した。

5)　被験者番号　008-04*　（虚血性脳卒中、多臓器不全）

被験者（81歳、[redacted]）の主な病歴は、結腸癌、高血圧、右脚ブロック、左心室肥大、虚血性心筋症、大動脈弁逆流症を伴う変性大動脈疾患であった。被験者は、MK-7625A + メトロニダゾールの併用投与を4日間受けた。結腸吻合部の大腸内視鏡検査後8日目、被験者は、嘔吐、頻呼吸、頻脈、尿量減少、低血圧、筋性防御を伴う腹痛、圧痛、反跳圧痛を発現した。被験者は結腸吻合部の破裂及び急性腹膜炎と診断され、エルタペネムの投与が開始された。同日、被験者は前治療無効例として本試験に組み入れられた。治験薬投与3日目、対麻痺、傾眠を発現し、CT スキャンの結果、右後頭葉の脳卒中を伴う失見当識が認められた。翌日、軽度の貧血を伴う乏尿が認められ、虚血性脳卒中のため治験薬の投与を中止した。被験者の状態は悪化した。限局性腹膜炎が発現したため、治験薬投与中止後7日目、左脇腹から腸排泄物のドレナージを実施した。ストーマの除去及び壊死した腸管の切除が必要な状態であった。更に状態が悪化し、治験薬投与中止後11日目に、心循環器系の機能が不安定になり低血圧を発現し、ノルアドレナリン及びアドレナリンを投与したが心停止した。

6)　被験者番号　009-02*　（心筋梗塞）

被験者（74歳、[redacted]）の主な病歴は高血圧、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患であった。被験者は穿孔を伴う壊疽性胆嚢及び限局性腹膜炎の治療のため、MK-7625A + メトロニダゾールの併用投与を6日間受けた。被験者は6日間の投与を終了し、治験薬投与終了後8日目に退院した。治験薬投与終了後14日目、強い胸痛を発現し倒れ、自宅で死亡した。死因は心筋梗塞とされた。

7)　被験者番号　009-03*　（突然死）

被験者（59歳、[redacted]）の主な病歴は、虚血性心疾患、動脈性高血圧、コントロール不良の気管支喘息及び脂質異常症であった。被験者は、再発性の嵌頓臍ヘルニア、腸管穿孔、壊死及び腹膜炎の治療のため MK-7625A + メトロニダゾールの併用投与を11日間受けた。11日間の投与を終了し、軽度の腹痛以外のすべての腹部に関する症状は軽快した。治験薬投与終了日、アミノフィリンで治療中であった気管支喘息が悪化し、被験者は気管支収縮を訴えた。治験薬投与終了から約14時間後、被験者は突然死した。気管支収縮以外の臨床症状、徴候及び主訴はなかった。剖検は実施されなかった。死亡に至った事象は特定できず、突然死として報告された。

8)　被験者番号　009-04*　（突然死）

被験者（79歳、[redacted]）の主な病歴は、グレード3の慢性閉塞性肺疾患であった。被験者は、穿孔を伴う壊疽性胆嚢炎及び急性びまん性腹膜炎の治療のため、MK-7625A + メトロニダゾールの併用投与を2日間受けた。腹部症状は改善し、経口／経腸栄養摂取ができるようになった。治験薬投与終了後1日目、治験薬の4回目の投与後、被験者は腹痛を訴え、ペチジンの筋肉内投与を受

けた。約3時間後、顔面及び上半身がチアノーゼの状態で死亡しているのが発見された。剖検は実施されなかった。死亡に至った事象を特定することはできず、突然死として報告された。

9)　被験者番号　009-05*　（多臓器不全、敗血症性ショック）

被験者（60歳、[redacted]）の主な病歴は、慢性高血圧性心疾患、アルコール性肝硬変、アルコール性慢性膵炎、肝腺維症、糖尿病、高血圧及び慢性活動性直腸炎であった。被験者は、突発性結腸穿孔が原因の直腸膀胱窩膿瘍の治療のため、MK-7625A＋ メトロニダゾールの併用投与を10日間受けた。ベースライン時の培養結果は、*Proteus mirabilis*、*Enterobacter cloacae*、*Enterococcus faecalis* 及び *Staphylococcus haemolyticus* に対して陽性であった。治験薬投与7日目、被験者は胸の中心部に規則的な中等度の痛みを訴え、治験薬投与8日目にペチジンの筋肉内投与を受けた。その後2日間に渡って、胸痛、除脈及び低血圧が認められた。ECG 検査では時折、上室性期外収縮が認められたが、特に重要な所見は確認されなかった。治験薬投与10日目、治験担当医師は、被験者を術後創傷感染（培養結果は未入手）のため臨床的効果なしと判定し、治験薬の投与を中止した。同日、被験者は、突発性の心血管及び呼吸器の虚脱を発現し、緊急挿管され集中治療室に移動した。被験者は、多臓器不全及び敗血症性ショックと診断され、翌日死亡した。剖検の結果、化膿性直腸傍結合組織炎、化膿性骨盤腹膜炎、腎不全及び肝不全を伴う慢性活動性直腸炎が明らかとなった。また、急性出血性胃十二指腸潰瘍、腎実質の萎縮、心筋の病変、肺、腎臓及び脾臓の急性充血、肺及び脳の浮腫、並びに肺拡張不全及び右後頭葉の軟化が確認された。

10)　被験者番号　009-06*　（心原性ショック）

被験者（76歳、[redacted]）の主な病歴は、高血圧、心筋梗塞、心不全、発作性上室性頻脈及び脳血管発作であった。被験者は、虫垂炎及びびまん性腹膜炎の治療のため、MK-7625A ＋ メトロニダゾールの併用投与を6日間受けた。虫垂切除術後、被験者の腹部症状は改善したが、脱力を伴う息切れを発現した。ECG 検査の結果、発作性上室性頻脈が認められた。治験薬投与7日目（治験薬投与終了日の翌日）の朝、被験者はアミオダロンの定期投与を受けた。同日の夜、被験者は不整脈（ECG 検査は実施しておらず、心拍も測定していない）が原因と考えられる急性心原性ショックを発現した。被験者は呼吸停止、意識喪失及び血圧低下（測定不能）となり、心臓マッサージを実施したが、電気的除細動及び薬物治療は実施しなかった。治験薬投与終了後2日目、被験者は死亡した。死因は不整脈が原因の心原性ショックと報告された。

11)　被験者番号　009-07*　（心肺不全）

被験者（80歳、[redacted]）の主な病歴は、高血圧及び冠動脈バイパス移植であった。被験者は、複数の膿瘍を伴う直腸 S 状部の穿孔性憩室炎及びびまん性糞便性腹膜炎の治療のため、MK-7625A＋ メトロニダゾールの併用投与を3日間受けた。術後、被験者に間欠的挿管チューブ及び人工呼吸器が装着された。治験薬投与3日目、被験者は突発性の頻脈、四肢のチアノーゼ及び低血圧を発現し、エピネフリン及びソマトロピンが静脈内投与された。被験者は、除脈及び心室細動を発現した。蘇生を実施したが被験者は死亡した。死因は心肺不全と報告された。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

2.7.4.2.1.2.3　　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

2つの海外第Ⅱ相試験のうち、cUTI 患者を対象とした101-03試験では死亡は認められなかった[資料5.3.5.1.3: 101-03]。一方、cIAI 患者を対象とした10-01試験では3例（尿路性敗血症、肺塞栓症及び心肺停止を伴う腎不全）に死亡が認められた[付録 2.7.4.7-5]。これら3例はすべて MK-7625A 群で、治験薬投与終了後30日以内に発現したが、治験担当医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定した。死亡した3例の詳細な叙述は[資料5.3.5.1.4: 10-01]に示し、簡潔な叙述を[2.7.6.3 項]に示す。

2.7.4.2.1.2.4　　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験で死亡は認められなかった[2.7.6.2 項]。

2.7.4.2.1.3　　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験でみられたすべての重篤な有害事象（発現割合0%超）を試験別、SOC 及び PT 別に[表 2.7.4-27]に示す。重篤な副作用（発現割合0%超）は[付録 2.7.4.7-6]に示す。また、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を[付録 2.7.4.7-7]に示す。

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。特定の SOC 及び PT で発現割合の高い事象はなかった。

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。治験担当医師は、すべての事象を治験薬との因果関係はなしと判定した。

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。乳癌を発現した1例及び死亡に至った重篤な有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）を発現した1例を除くすべての事象は、LFU 時点までに回復又は軽快した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定した。

また、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）[表 2.7.4-28]において、特定の事象（PT）や SOC に偏った発現は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-27　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 > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)		P013 (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	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**
心不全	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃腸障害	**3**	**(2.6)**	**3**	**(3.0)**	**6**	**(2.8)**
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	**1**	**(0.9)**	**1**	**(1.0)**	**2**	**(0.9)**
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	**6**	**(5.3)**	**2**	**(2.0)**	**8**	**(3.7)**
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	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**
膝蓋骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
代謝および栄養障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**
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	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**
筋力低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

C Confidential

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 (cUTI)		P013 (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）	**1**	**(0.9)**	**3**	**(3.0)**	**4**	**(1.9)**
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	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**1**	**(0.5)**
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.

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]

Confidential

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

海外第Ⅲ相試験でみられた重篤な有害事象（併合データで2例以上に発現）を、試験別及び PT 別に[表 2.7.4-28]に示す。重篤な副作用（発現割合0%超）を試験別、SOC 及び PT 別に[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表17）に示す。また、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表17.1）に示す。

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例）、対照薬群で5.2%（53例）と同程度であった。10-04/05試験及び10-08/09試験で、重篤な有害事象の発現割合は低く、各試験の投与群間で発現割合に大きな違いはなかった。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 に分類される有害事象が最も多く発現した。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験での重篤な有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で2.5%（13例）、レボフロキサシン群で3.4%（18例）であった。治験担当医師は、2件の有害事象（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と偽膜性大腸炎）以外のすべての事象を治験薬との因果関係はなしと判定した。MK-7625A 群の2例及びレボフロキサシン群の2例は、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象を発現した[2.7.4.2.1.4.2 項]。死亡した1例及び MK-7625A 群の3例を除いたすべての被験者は、試験終了時に回復又は軽快していた。10-04/05試験の MK-7625A 群の死亡例1例は、膀胱癌が原因であり、多臓器不全との関連はなく、治験薬との因果関係はなしと判定された。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験での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例）、メロペネム群で7.2%（35例）と同程度であった。MK-7625A＋ メトロニダゾール群で突然死2例、多臓器不全3例（すべて死亡に至った）が認められたが、メロペネム群ではこれらの事象は認められなかった。突然死及び多臓器不全は、治験薬の毒性に関連するものではなく、術後合併症の腹腔内敗血症といった被験者の広範囲な併存疾患によるものと考えられた。MK-7625A ＋ メトロニダゾール群で、突然死及び多臓器不全で死亡した5例のうち4例は、MK-7625A ＋ メトロニダゾール投与中止後に発現したもので、治験薬曝露と有害事象との明白な時間的関連性はない。全5例のうち2例は死亡時に感染症の合併症があったが、これら2例のうち1例は、最初の手術の際に感染源の管理が不十分であったため臨床的治癒に至らなかった可能性が高いと考えられた。また、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者は MK-7625A＋ メトロニダゾール群7例、メロペネム群5例と少なかった[2.7.4.2.1.4.2 項]。死亡した被験者並びに、MK-7625A ＋ メトロニダゾール群2例及びメロペネム群1例を除くすべての重篤な有害事象は、試験終了時に回復又は軽快していた。

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の被験者に発現した重篤な有害事象の叙述を[2.7.6.3 項]に、すべての詳細な叙述を[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]及び[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]に示す。

なお、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（3施設）の被験者に発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示す。

C Confidential

10-04/05試験：

1)　被験者番号[redacted]（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肝膿瘍（なし）

被験者（60歳、[redacted]）は10-05試験に参加し、MK-7625A 群に割り付けられた。スクリーニング時の診断は腎盂腎炎であった。MK-7625A は3日間投与された。治験薬投与1日目に、発熱38.3℃、悪寒、重度の右側腹部痛、重度の恥骨上疼痛及び圧痛、重度の排尿困難、並びに重度の頻尿及び尿意切迫が認められ来院した。同日行われた超音波検査では、右腎の腎盂腎炎が疑われた。血液検査結果は白血球数21000/cumm（基準範囲：3500-11100）、好中球数85%（基準範囲：40-70）、尿検査は白血球10/hpf であった。同日、MK-7625A の投与が開始された。

治験薬投与3日目、被験者は治験薬投与開始前のベースライン時の尿培養結果が選択基準を満たさなかったため、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止した。ベースライン時の尿及び血液培養から原因菌は検出されなかったが、治験担当医師はその当時腎盂腎炎を示唆する症状を呈していたことから腎盂腎炎と判断した。同日被験者は軽快しなかったため、腹部 CT 検査を受けた。その結果、肝臓の右葉と左葉の接合部に5.2×6.3×5.5 cm の肝膿瘍が見つかり、右葉後部にさらに局所性肝膿瘍、腹水貯留（軽度）、脾腫（軽度）、虫垂及び上行結腸の肥厚を伴う大腸炎（軽度）が見つかった。肝膿瘍（重度）は重篤な有害事象と報告され、治験担当医師は、腹水貯留及び脾腫は、肝膿瘍により肝静脈が流出路閉塞したことが原因であると判断した。同日、ドレーン留置され、局所麻酔により超音波ガイド下で右葉後部の局所性肝膿瘍から100 mL の膿が吸引された。膿培養は陰性であった。肝膿瘍と大腸炎に対しピペラシリン／タゾバクタム及びメトロニダゾールを投与し、肝機能改善のためビタミン K の投与を開始した。

治験薬投与3日目の関連する検査結果は、ALP197 IU/L（基準範囲：38-126）、直接ビリルビン0.5 mg/dL（基準範囲：0.1-0.4）、総タンパク5.8 gm/dL（基準範囲：6.30-8.20）及び血清アルブミン3.4 gm/dL（基準範囲：3.90-5.00）であった。同日、低蛋白血症のためアルブミン投与を開始した。

治験薬投与中止後1日目、被験者の排尿困難、頻尿及び尿意切迫、並びに側腹部痛及び恥骨上圧痛は改善し、解熱した。腹水貯留も改善し、腎盂腎炎は回復した。

治験薬投与中止後5日目に肝膿瘍は回復したと考えられ、被験者はドレーン留置したまま退院し、オフロキサシン／オルニダゾールを処方された。

治験薬投与中止後14日目、腹部超音波検査の結果から、肝臓の右葉と左葉の接合部の膿瘍は軽快し、後方に位置し、液状化は認められなかった。他の局所的肝膿瘍は右葉後方に位置しており、新規ではなく、治験薬投与3日目の CT 検査の所見で認められたものであった。虫垂壁周囲の肥厚がみられ、腫瘍性というよりも炎症性のものであった。虫垂壁の生検は行われなかった。

治験薬投与中止後34日目、ドレーンは抜去された。臨床検査値は改善し、平熱が持続した。食欲も改善し、便通は正常となった。同日の検査結果はすべて基準範囲内であった。

治験薬投与中止後38日目、被験者は試験を完了し、LFU 時に採取された検体から、本事象の回復が確認された。治験担当医師は、肝膿瘍と治験薬との因果関係はなしと判定した。治験依頼者は、肝膿瘍と　治験薬との因果関係はなしと判断した。レトロスペクティブな視点から見ると、腹水貯留、脾腫及び大腸炎を伴う肝膿瘍の事象は、被験者の既存の臨床所見（発熱、悪寒、右側腹部痛及び圧痛、並びに白血球増多症）と合致するものであることから、被験者は腎盂腎炎でなかった可能性があると考える。菌血症から腎盂腎炎、肝膿瘍、脾腫、腹水貯留及び大腸炎が認められたという経過も考えられるが、どちらの場合も治験薬は本事象に起因していないと考える。

2)　被験者番号[redacted]（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：尿路性敗血症（なし）

被験者（65歳、[redacted]）は10-05試験に参加し、MK-7625A 群に割り付けられた。スクリーニング時の診断は腎盂腎炎であった。MK-7625A は3日間投与された。

治験薬投与1日目、被験者は左側腹部の圧痛と疝痛、発熱（37.6℃）、悪寒、悪心、及び2日間にわたる食欲喪失のため入院した。入院時の血清クレアチニンは2.2 mg/dL（基準範囲：0.5-1.5）、尿培養は ESBL 産生 *E.coli* 陽性、及び血液培養は陰性であった。

治験薬投与2日目、超音波検査より水尿管症を伴う軽度の左腎水腎症及び閉塞性尿路疾患が示唆された。同日、尿管閉塞を解消するため尿管中部にダブル J ステント留置を行った。その結果解熱（36.4℃）したが、咳嗽及び軽度の息切れを発現した。

治験薬投与3日目、重篤な有害事象として中等度の尿路性敗血症を発現した。同日、被験者は血圧130/80 mmHg 及び体温35.9°C であった。胸部 X 線で右肺の中下部に肺炎状の斑点がみられた。追加の培養検査は行われなかった。被験者の血清クレアチニンは3.8 mg/dL で、この上昇は尿路性敗血症によるものと思われた。治験担当医師は、白血球数が14600/cumm（基準範囲：4000-10000）に上昇、及び血清クレアチニンがベースライン時2.2 から3.8 mg/dL に上昇したのは、臨床的非奏功のためと判断した。

治験担当医師は尿路性敗血症による急性肺損傷と診断し、重篤な有害事象である尿路性敗血症と治験薬との因果関係はなしと判定した。

治験薬投与3日目に MK-7625A の投与を中止し、リネゾリド、レボフロキサシン及びメロペネムの投与を開始した。治験薬投与中止後1日目、検査結果は白血球数14600/cumm 及び血清クレアチニン2.9 mg/dL であった。

治験薬投与中止後4日目、尿路性敗血症は回復し退院した。退院時の検査結果は白血球数10800/cumm 及び血清クレアチニン2.2 mg/dL であった。

治験薬投与中止後6日目、メロペネムの投与は中止され、治験薬投与中止後8日目にリネゾリドとレボフロキサシンの投与を中止した。

治験薬投与終了後12日目、白血球数（9200/cumm）及び血清クレアチニン（1.5 mg/dL）は基準値の範囲内となり、尿路感染症状は完全に回復した。

治験薬投与中止後32日目に被験者は試験を完了した。治験担当医師は、尿路性敗血症は

治験薬との因果関係はなしと判定し、*Escherichia coli* 腎盂　腎炎の進行によるものと判断した。治験依頼者は、被験者が30年来の糖尿病、腎機能障害及び尿管閉塞を患っており、ESBL 産生 *Escherichia coli* による感染症を起こしていたことから、疾患の進行に伴う治療非奏功が尿路性敗血症を引き起こしたと考え、尿路性敗血症と治験薬との因果関係はなしと判断した。

10-08/09試験：

1)　被験者番号[redacted]（MK-7625A 群+メトロニダゾール群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：治療抵抗性の腹腔内感染（なし）

被験者（26歳、[redacted]）は、10-08試験に参加し MK-7625A＋メトロニダゾール群に割り付けられ、治験薬を11日間投与された。被験者は胆石症に伴い、治験薬投与開始27日前に胆嚢を切除した。被験者は右側腹部痛の悪化及び横臥位での呼吸困難とともに、悪寒及び発熱が継続していた。また、水様便及び食後の悪心が3週間継続した。

治験薬投与開始1日前、被験者は救急治療室受診前に青白く、発汗しており、脱水状態であった。低カリウム血症及び反応性血小板増加症並びに体温101.5°F（38.6°C）を呈し、敗血症と診断された。同日の臨床検査結果は、カリウム3.2 mmol/L（基準範囲：3.5-5.2）、白血球数20.10×10^9/L（基準範囲：3.5-11.10×10^9）、血小板数599×10^3/mm^3（基準範囲：150-450×10^3）であった。腹部及び骨盤 CT 検査により、肝下及び肝門脈に大きな貯留物が認められた。胆嚢後方に壁で囲まれた貯留物及び胆汁の貯留物若しくは膿瘍が独立した位置にあった。また右肺基底部の無気肺を伴う右側肺に小さな胸水貯留が認められた。

治験薬投与1日目のバイタルサインは、血圧142/86 mmHg 及び脈拍数121 bpm であった。臨床検査結果は、白血球数16.80×10^9/L、絶対好中球数12.84×10^9/L（基準範囲：1.8-7.0×10^9）であった。血液培養は陰性であった。同日、被験者は入院し、右上腹部の経皮的吸引を行ったところ、800 mL の黄色の濁った液体が採取され、*Staphylococcus aureus* 陽性であった。ジャクソン・プラットドレインチューブが留置され、ピペラシリン／タゾバクタム3.375 mgを2回、治験薬初回投与前の午後9時44分に静脈内投与した。被験者の最初の診断はその他腹腔内膿瘍（肝臓及び脾臓を含む）であった。

治験薬投与7日目、被験者の血圧は134/87 mmHg 及び体温は98.8°F（37.1°C）であった。被験者は退院し、外来にて治験薬の投与を継続した。

治験薬投与11日目に治験薬の投与を完了した。同日、被験者の血圧は130/70 mmHg 及び体温は97.5°F（36.4°C）であった。治験担当医師は、すべての腹部症状が回復し、臨床的治癒と判定した。

治験薬投与終了後13日目、被験者は排尿中に間欠的な灼熱感を覚えるようになり、治験担当医師により難治性の腹腔内感染によるものと判定された。

治験薬投与終了後14日目に採取された尿培養は、グラム陽性の混合細菌に陽性（25000 CFU/mL）であったが、おそらく皮膚表面の細菌が混入したものと考えられた。それ以上の検査は行われなかった。

治験薬投与終了後17日目、被験者は、排尿後の間欠的骨盤痛を発現した。同日、外来にてダプトマイシン700 mg/日を静脈内投与された。治験担当医師は、治療的治癒せずと判定した。

治験薬投与終了後26日目に被験者は、特に排尿中に悪化する右下腹部痛、精巣への放散痛、発熱100°F（37.8°C）、不安及び冷汗を訴え、同日再入院した。腹部感染（難治性の腹腔内感染と記載）は、中等度の重篤な有害事象と報告された。同日、尿培養結果は陰性で、臨床検査結果は白血球数12.6×10^3/mm^3、絶対好中球数7.6×10^3/mm^3（基準範囲：1.3-6.0×10^3）であった。CT 検査では、肝臓に隣接する右側の膿瘍及び横隔膜下に少量の液体、ドレーンカテーテルの上方に残存膿瘍腔、被包化された液体貯留の消失、並びに骨盤下部のびまん性の炎症性変化の所見が認められ、改善していた。同日、発熱、冷汗及び不安の症状は消失した。バイタルサインは血圧117/74　mmHg、呼吸数20回／分及び酸素飽和度94%であった。臨床検査値は、白血球数9.6、ヘモグロビン11.4、ヘマトクリット36.4、血小板数461（単位及び基準範囲不明）であった。膿瘍の培養結果は、*Staphylococcus aureus* がわずかに陽性で、エルタペネム1 g/日の静脈内投与が開始された。

治験薬投与終了後29日目、排尿時の灼熱感の症状は回復した。被験者のドレーンは抜去され、本事象は回復したと判定され、エルタペネムの投与は中止された。

治験薬投与終了後31日目、精巣の灼熱感も回復した。

治験薬投与終了後34日目の被験者の報告によると体調は全体的に改善しており、ドレーンされた液体は1日10 cc 未満に減少した。骨盤下部及び会陰部の不快症状は軽減し、排尿時の灼熱感もなかった。被験者は治験薬投与終了後34日目に治験を完了した。

治験薬投与終了後55日目、被験者の身体検査により腹部圧痛なし、腹壁反跳痛なし及び臓器肥大なしであり、腹部感染は回復した。さらに、炎症、ドレーン及び局所圧痛もなかった。治験担当医師は、腹部感染（難治性の腹腔内感染）と治験薬との因果関係はなしと判定した。治験依頼者は、腹部感染と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬の既知の薬理作用からは、難治性腹部感染が治験薬に影響するという知見は得られていない。さらに、難治性腹部感染の症状が発現する13日前には治験薬の投与は終了していた。

2)　被験者番号[redacted]（メロペネム群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：横隔膜下膿瘍（なし）

被験者（23歳、[redacted]）は、10-09試験に参加しメロペネム群に割り付けられ、治験薬を7日間投与された。被験者は組入れ時に横隔膜下膿瘍を発現しており、治験薬投与開始1日前に入院し、同日、腹腔鏡検査を実施した。被験者は虫垂穿孔と診断され（一次診断）、培養結果は *Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Streptococcus constellatus* 陽性であった。

治験薬投与3日目、下痢が9回発現し、血液培養の結果、*Clostridium difficile* 毒素は陰性であった。発熱はなく、その他の臨床症状も認められなかった。下痢の治療として、ジクロフェナク及びメトクロプラミドを投与した。

治験薬投与7日目、被験者に発熱、その他の臨床症状［1件の発熱（38℃）を除く］又は活動性感染部位の徴候は認められなかったため、治験担当医師は臨床的治癒と判定した。CT スキャンでは、右横隔膜下に液貯留及び左結腸傍溝 に1 cm 未満の小さな貯留が認められたが、腹部にそのほかの変化は認められなかった。被験者は横隔膜下膿瘍と判断され、同日、本事象は軽度の重篤な有害事象として報告された。

治験薬投与終了後1日目、CT スキャンを追加で実施したが、実施中に60 mL の液検体が得られ、細菌は陰性であった。

治験薬投与終了後2日目、再度 CT スキャンを実施したが、結腸傍溝に液貯留は認められなかった。

治験薬投与終了後3日目、再実施した培養検査は陰性であった。同日、被験者は血行力学的に安定しており、発熱はなく、経口食が摂れる状態であった。本事象は回復したと判定され、同日被験者は退院した。

治験薬投与終了後33日目、被験者は治験を完了した。治験担当医師は、横隔膜下膿瘍と治験薬との因果関係はなしと判定し、炎症反応（非特異性）との因果関係はありと判定した。治験依頼者は、横隔膜下膿瘍と治験薬との因果関係はなしと判断し、本事象は回復中の虫垂炎に起因する局所炎症反応である可能性が高いと考えた。治験薬の既知の安全性プロファイル及び作用機序からは、横隔膜下膿瘍の一因となる作用を示す知見は得られていない。

C Confidential

表 2.7.4-28　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 (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A + Metoronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All Comparators (N=1017) 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)

表 2.7.4-28　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 (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A + Metoronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All Comparators (N=1017) 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

Confidential

2.7.4.2.1.3.3　　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

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、セフトロザン群で1例（腎盂腎炎）のみであった[資料5.3.5.1.3: 101-03]。当該被験者は、最初に腎盂腎炎の治療を受けて回復し、治験薬投与終了後16日目に腎盂腎炎が再発したため再入院し、治験薬以外の抗菌薬による治療後に回復した。腎盂腎炎は中等度で、治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判定した[資料5.3.5.1.3: 101-03]。当該事象の簡潔な叙述を[2.7.6.3 項]に示す。

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、MK-7625A 群で17.1%（14/82例）及びメロペネム群で5.1%（2/39例）であり、各事象1例に発現した[資料5.3.5.1.4: 10-01]。治験担当医師は、すべての事象と治験薬との因果関係はなしと判定した[資料5.3.5.1.4: 10-01]。MK-7625A 群の被験者14例に発現した重篤な有害事象の原因をそれぞれ臨床的に評価した。その結果、主な原因が「臨床的に治癒せず」又は「再発」に関連するものが5例、「基礎疾患である腹腔内感染」又は「外科的手技」と関連するものが6例、「基礎疾患である心疾患」と関連するものが2例、治験薬投与終了後6日目に発現した肺炎に関連するものが1例であった。メロペネム群の被験者2例に発現した重篤な有害事象の原因は、「基礎疾患である腹腔内感染」又は「外科的手技」によるものであり、2例のうち1例は「臨床的治癒せず」に至った。死亡した3例を除いて[2.7.4.2.1.2.3 項]、重篤な有害事象はすべて試験終了時に回復又は軽快した。これらの MK-7625A 群の被験者に発現した重篤な有害事象の簡潔な叙述は[2.7.6.3 項]に、すべての詳細な叙述を治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: 10-01]に示す。

2.7.4.2.1.3.4　　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験で重篤な有害事象を発現した被験者は、重度腎機能障害被験者又は血液透析を要する末期腎不全被験者を対象とした11-01試験の1例のみであった。被験者は、MK-7625A 750 mg の2回目の投与後7日目に動静脈瘻の血栓症を発現し入院した。ヘパリン化及びカテーテル交換の処置を受けた。治験担当医師は当該事象と治験薬の因果関係はなしと判定した。当該事象の叙述を治験総括報告書[資料5.3.3.3.4: 11-01]に示す。

C Confidential

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、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[表 2.7.4-29]。

頭痛を発現した被験者は、治験薬投与2日目に発現し、翌日に治験薬の投与を中止した。治験担当医師は、頭痛の程度は中等度、転帰は回復、治験薬との因果関係はありと判定した。肝機能異常を発現した被験者は、治験薬投与3日目に発現し、同日に治験薬の投与を中止した。治験担当医師は、肝機能異常の程度は軽度、転帰は回復とし、治験薬との因果関係はありと判定した。

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[資料5.3.5.2.2: 013]。

また、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）[表 2.7.4-30]において、特定の事象（PT）や SOC に偏った発現は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-29　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧（全被験者）国内第Ⅲ相試験

（014 試験）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P014]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A										
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-15*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=50 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3										
14-15*	Treatment	2	頭痛	6 Days	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-7625A 4500 mg
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted] Subject ID=14-16* Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3										
14-16*	Treatment	3	肝機能異常	1.02 Months	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-7625A 1500 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 20.0

Source:　[P014MK7625A: adam-adae; adex]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

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

海外第Ⅲ相試験での、治験薬の投与中止に至った有害事象（併合データで2例以上に発現）を[表2.7.4-30]に示す。また、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表14.1）に示す。

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例）、対照薬群で2.0%（20例）と同程度であった。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）。これら腎機能障害の有害事象のうち、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験の1例を除くすべての事象について、治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判定した。腎機能障害又は腎不全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[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]、[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]及び[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表14.1）、治験薬投与期間中に CL_{CR} 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1.3%、レボフロキサシン群1.7%と同程度であった。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、偽膜性大腸炎であり、どれも静注抗菌薬治療によくみられる有害事象であった。また、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、MK-7625A 群で偽膜性大腸炎及び膀胱癌、レボフロキサシン群で敗血症及び腎尿細管性アシドーシスであった。

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2.8%、メロペネム群2.3%と同程度であった。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、腹痛、急性腎不全及び心不快感であり、いずれの事象も非重篤で、治験薬投与中止後に回復した。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、MK-7625A + メトロニダゾール群で心不全、虚血性脳卒中、創部内臓脱出、突然死、出血性ショック、心原性ショック及び心肺不全であり、メロペネム群では、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、心筋梗塞、敗血症性ショック、心血管不全及び呼吸窮迫であった。

なお、GCP 逸脱が認められた治験実施医療機関（3施設）の被験者に投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

C Confidential

表 2.7.4-30　治験薬の投与中止に至った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）

	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)		10-04/05 + 10-08/09	
Preferred Term	MK-7625A (N=530) n (%)	Levofloxacin (N=532) n (%)	MK-7625A + Metoronidazole (N=472) n (%)	Meropenem (N=485) n (%)	MK-7625A (N=1002) n (%)	All comparators (N=1017) n (%)
Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	7 (1.3)	9 (1.7)	13 (2.8)	11 (2.3)	20 (2.0)	20 (2.0)
腎機能障害†	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.5)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
薬物過敏症	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	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; TEAE = treatment-emergent adverse event
† Includes preferred terms of renal impairment, renal failure, and renal failure acute.
MedDRA version 14.1

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 14

C Confidential

2.7.4.2.1.4.3　　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

腎盂腎炎を含むcUTI患者を対象とした101-03試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は2例であった（各投与群1例）。このうちセフトロザン群で発現した1例は、治験薬投与3日目にCL_{CR}が50 mL/min未満に低下したため、治験実施計画書の規定に従い投与を中止した。治験担当医師は、治験薬との因果関係はなしと判定した。また、残りのセフタジジム群の1例は、嘔吐及び下痢のため投与を中止した。治験担当医師は、治験薬との因果関係はありと判定した[資料5.3.5.1.3: 101-03]。

cIAI患者を対象とした10-01試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象はMK-7625A群の2例に認められ、その内訳は、腸管穿孔1例及び漿液腫1例であった。これらの事象は重篤な有害事象として報告され、治験担当医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定した[資料5.3.5.1.4: 10-01]。

2.7.4.2.1.4.4　　第Ⅰ相試験

健康被験者を対象とした4つの第Ⅰ相試験［CXA-MD-11-07（11-07）試験、CXA-ELF-10-03（10-03）試験、CXA-QT-10-02（10-02）試験及びCXA-EB-13-05（13-05試験）］において、4例に治験薬［MK-7625A（3例）及びタゾバクタム／ピペラシリン（1例）］の投与中止に至った有害事象が認められた[資料5.3.3.1.4: 11-07]、[資料5.3.3.1.6: 10-03]、[資料5.3.4.1.1: 10-02]及び[資料5.3.3.1.5: 13-05]。

11-07試験

被験者はMK-7625A 3 gを8時間ごとに反復投与した際、2回目の投与終了1時間後（治験薬投与1日目）に軽度の間欠性の嘔吐を発現し、治験薬の投与を中止した。同日、被験者は回復した。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係はありと判定した[資料5.3.3.1.4: 11-07]。

10-03試験

被験者は、タゾバクタム／ピペラシリン4.5 gを6時間ごとに3回投与した際、初回投与中に、Ⅰ型（即時型）過敏症反応を発現したため投与を中止した。治療の必要なく、被験者は4時間以内に回復した。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係はありと判定した[資料5.3.3.1.6: 10-03]。

10-02試験

被験者は、治験薬投与1日目のMK-7625A 4.5 g（高用量）及び治験薬投与5日目のMK-7625A 1.5 g（治療用量）の単回投与後にそれぞれ発熱を発現したため、治験薬の投与を中止した。治験担当医師は、当該事象と治験薬との因果関係はなしと判定した[資料5.3.4.1.1: 10-02]。

13-05試験

被験者は、MK-7625A 1.5 gの投与3日目、軽度の薬疹を発現したため、治験薬の投与を中止した。被験者はジフェンヒドラミンの治療を受け、治験薬投与中止後4日目に回復した。治験担当医師は、

Confidential

当該事象と治験薬との因果関係はありと判定した[資料5.3.3.1.5: 13-05]。

C Confidential

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

国内外第Ⅲ相試験で認められた器官別又は症候群別の有害事象を、それぞれ以下に示す。器官別又は症候群別の有害事象のうち、特に注目すべき有害事象（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、急性腎不全）については、[2.7.4.2.1.6 項]に示す。

2.7.4.2.1.5.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相併合データでは、各試験とも有害事象は「胃腸障害」の SOC で最も多く認められた。「胃腸障害」の有害事象を発現した被験者は、25.7%（55/214例）であった。これはよく使用されるその他の抗菌薬で典型的に認められる有害事象の発現傾向と一致していた[表 2.7.4-17]。

cUTI 患者を対象とした014試験で2番目に多く認められた有害事象は「感染症および寄生虫症」の SOC（16.7%）で、その次が「臨床検査」の SOC（13.2%）であった。

cIAI 患者を対象とした013試験で2番目に多く認められた有害事象は「臨床検査」の SOC（20.0%）で、その次が「感染症および寄生虫症」の SOC（15.0%）であった。

概して、SOC 別及び症候群別の有害事象の発現割合に試験間（014試験 vs. 013試験）で大きな違いはなかった。また、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）[2.7.4.2.1.5.2 項]においても、特定の SOC に偏った有害事象の発現は認められなかった。

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

海外第Ⅲ併合データでは、各試験とも有害事象は、「胃腸障害」の SOC で最も多く認められた。「胃腸障害」の有害事象を発現した被験者は、MK-7625A 群で15.8%（158例）、対照薬群では14.1%（143例）であった。これは、よく使用される他の抗菌薬で典型的に認められる有害事象の SOC と一致していた[表 2.7.4-19]。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験で、2番目に多く認められた有害事象は「神経系障害」の SOC（MK-7625A 群7.7%、レボフロキサシン群6.0%）で、その次が「感染症および寄生虫症」の SOC（MK-7625A 群6.8%、レボフロキサシン群7.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC（MK-7625A 群4.9%、レボフロキサシン群3.9%）であった。

cIAI 患者を対象とした10-08/09試験で、2番目に多く認められた有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC（MK-7625A＋ メトロニダゾール群10.4%、メロペネム群8.7%）で、その次は「代謝および栄養障害」の SOC（MK-7625A＋ メトロニダゾール群8.3%、メロペネム群6.8%）、「感染症および寄生虫症」の SOC（MK-7625A＋ メトロニダゾール群6.6%、メロペネム群10.1%）であった。

概して、10-04/05試験及び10-08/09試験共に、SOC 別又は症候群別の有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなく、対照薬と比較して MK-7625A は、特定の器官に有害事象を発現させるものではないことが示された。

C Confidential

2.7.4.2.1.6　　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。

2.7.4.2.1.6.1　　アナフィラキシー

アナフィラキシーを示唆する有害事象として、循環虚脱、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、初回透析症候群、コーニス症候群、ショック及び1型過敏症の発現を評価した。

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の発現は認められなかった[付録2.7.4.7-2]。

海外第Ⅲ相併合データでのアナフィラキシーを示唆する有害事象を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表28.1）に示す。海外第Ⅲ相併合データの MK-7625A 群ではアナフィラキシーを示唆する有害事象の発現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試験では、メロペネム群の1例にアナフィラキシー反応が発現した。当該被験者は、循環虚脱を発現し死亡した。治験担当医師は、循環虚脱について治験薬との因果関係はなしと判定した[表 2.7.4-26]。当該被験者の詳細な叙述は治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]に示す。

2.7.4.2.1.6.2　　偽膜性大腸炎

偽膜性大腸炎を示唆する有害事象には、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を含めた。

国内第Ⅲ相試験で、偽膜性大腸炎を示唆する有害事象を発現した被験者は2例であった[付録2.7.4.7-2]。cUTI 患者を対象とした014試験では、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。治験担当医師は、当該事象について治験薬との因果関係はなしと判定した。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。治験担当医師は、当該事象について治験薬との因果関係はありと判定した。

C Confidential

海外第Ⅲ相併合データでの、偽膜性大腸炎を示唆する有害事象（発現割合0%超）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表28.2）に示す。海外第Ⅲ相併合データでは、偽膜性大腸炎の発現割合は MK-7625A 群で0.4%、対照薬群で0.3%と低く、同程度であった。

cUTI 患者を対象とした10-04/05試験では、偽膜性大腸炎は MK-7625A 群0.6%（3例）に発現した。cIAI 患者を対象とした10-08/09試験では、MK-7625A＋ メトロニダゾール群0.2%（1例）及びメロペネム群0.6%（3例）に発現した。MK-7625A を投与した群では、すべての有害事象の程度は中等度で、治療によって回復した[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表8、表12）。

2.7.4.2.1.6.3　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。クームス試験の結果、ベースライン時の陰性から End-of-Therapy（EOT）時点に抗体陽性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[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表30）、[付録 2.7.4.7-8]及び[付録 2.7.4.7-9]。しかし、クームス試験の判定方法が国内外で異なることから、結果の解釈にあたっては限界がある。また、国内第Ⅲ相試験の陽性例のほとんど（25/34例）は「非常に弱い反応」（+/-）であり、残り9例が1+の判定であった。国内第Ⅲ相試験で EOT 時点に抗体陽性を示した被験者のうち、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。

2.7.4.2.1.6.4　血栓性静脈炎及び注入に伴う事象

血栓性静脈炎を示唆する有害事象には、静脈炎、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症、骨盤静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎及び血栓症を含めた。

国内第Ⅲ相試験では、血栓性静脈炎を示唆する有害事象は認められなかった[付録 2.7.4.7-2]。

海外第Ⅲ相併合データでの血栓性静脈炎を示唆する有害事象（発現割合0%超）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表28.4）に示す。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低かった。血栓性静脈炎を示唆する有害事象の発現割合は、MK-7625A 群0.8%（8例）、対照薬群1.1%（11例）で、すべての事象の程度は軽度又は中等度で、これらの有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表8、表14）。MK-7625A 群の3例、対照薬群の6例に発現した事象について、治験担当医師は治験薬との因果関係はありと判定した。海外第Ⅲ相併合データでは、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低く、両投与群とも1%未満であった[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表7）。

2.7.4.2.1.6.5　急性腎不全

タゾバクタム及びセフトロザンの主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検討した。急性腎不全を示唆する有害事象として、腎機能障害、乏尿、腎不全、急性腎不全、急性リン酸腎症、急性腎前性腎不全、無尿、高窒素血症、持続的血液透析濾過、透析、血液透析、新生児無尿、中毒性ネフロパシー、腹膜透析、新生児腎不全及び新生児腎障害の発現を

評価した。

国内第Ⅲ相試験で、急性腎不全を示唆する有害事象を発現した被験者は cUTI 患者を対象とした014試験で、軽度の腎機能障害を発現した1例のみであった[付録 2.7.4.7-2]。治験担当医師は、当該事象について治験薬との因果関係はありと判定した。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発現しなかった。

海外第Ⅲ相併合データでの急性腎不全を示唆する有害事象を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表28.5）に示す。腎機能障害、腎不全、急性腎不全及び乏尿を含む急性腎不全を示唆する有害事象の発現割合は MK-7625A 群で1.1%（11例）、対照薬群で0.8%（8例）と低く、同程度であった。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、CL_{CR} でみた腎機能分類基準上、臨床的に問題となるようなものはなかった。MK-7625A 群では、重度の2例を除き、すべての急性腎不全を示唆する事象は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係は、ありと判定された MK-7625A＋ メトロニダゾール群の1例及びレボフロキサシン群の1例を除いたすべての事象について、治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判定した[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表8、表9）。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

評価資料とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験で死亡した被験者の簡潔な叙述を[2.7.4.2.1.2.1 項]及び[2.7.4.2.1.2.2 項]に示す。また、MK-7625A の投与を受けた被験者に発現した重篤な有害事象の簡潔な叙述を[2.7.6.3 項]、詳細な叙述を各試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: 014]、[資料5.3.5.2.2: 013]、[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]及び[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]に示す。

参考資料とした海外第Ⅱ相試験で死亡した被験者の簡潔な叙述を[2.7.4.2.1.2.3 項]に示す。また、セフトロザン単剤又は MK-7625A の投与を受けた被験者に発現した重篤な有害事象の簡潔な叙述を[2.7.6.3 項]、詳細な叙述を各試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: 101-03]及び[資料5.3.5.1.4: 10-01]に示す。

C Confidential

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

国内外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の臨床検査値のベースライン、投与期間中及び投与終了後の値、ベースラインからの変化量の要約統計量、並びにベースラインから各評価時点までの毒性グレードの変動を以下に記載する。毒性グレードは「the Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Adult Toxicity Table (November 2007)」に基づき分類した[資料5.3.5.3: 04DC39]。

また、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 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]、海外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ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]についても分析し、以下に記載する。なお、第Ⅰ相試験については[2.7.6.2 項]及び各治験総括報告書を参照とした。

治験担当医師は、臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた場合、有害事象として報告した[2.7.4.2.1.1 項]。

2.7.4.3.1　　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

<u>血液学的検査</u>

国内第Ⅲ相試験の各血液学的検査項目のベースラインから各評価時点までの平均変化量を[付録2.7.4.7-10]～[付録2.7.4.7-31]に示す。いずれの検査項目も、平均値の変動に臨床的に問題となるものはなかった。国内第Ⅲ相試験では、クームス試験の結果、ベースライン時の陰性から EOT 時点に抗体陽性を示した被験者は34例であったが[付録2.7.4.7-8]及び[付録2.7.4.7-9]、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[資料5.3.5.2.1: 014]及び[資料5.3.5.2.2: 013]。

また、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、いずれかの血液学的検査値のグレードがベースライン時よりも2グレード以上変動した被験者の割合は10.3%であった[表 2.7.4-31]。この割合に、試験間［014試験（8.8%）v.s. 013試験（12.0%）］で大きな違いはなかった。2グレード以上変動した被験者の割合が高かった（発現割合5%以上）検査項目は、ヘモグロビン（6.1%）であった。

C Confidential

表 2.7.4-31　血液学的検査値のグレードがベースライン時よりも 2 グレード以上変動した被験者の割合（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合）

Shifts of 2 or More Grades from Baseline in Clinical Hematology Laboratory Findings
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)		P013 (cIAI)		P014 + P013	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		100		214	
Subject with shifts of 2 or more grades in hematology laboratory findings from Baseline	**10**	**(8.8)**	**12**	**(12.0)**	**22**	**(10.3)**
Hemoglobin (gm/dL)	4	(3.5)	9	(9.0)	13	(6.1)
Leukocytes (/microL)	1	(0.9)	3	(3.0)	4	(1.9)
Neutrophils (/microL)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Platelet (10[4]/microL)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Prothrombin Time (sec)	4	(3.5)	2	(2.0)	6	(2.8)

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; adlb]

生化学検査

国内第Ⅲ相試験の各生化学検査項目のベースラインから各評価時点までの平均変化量を[付録2.7.4.7-32]～[付録2.7.4.7-62]に示す。いずれの検査項目も、平均値の変動に臨床的に問題となるものはなかった。

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、いずれかの生化学検査値のグレードがベースライン時よりも2グレード以上変動した被験者の割合は、28.5%であった[表 2.7.4-32]。この割合は、014試験（20.2%）と比較して、013試験（38.0%）で高かった。2グレード以上変動した被験者の割合が高かった（発現割合5%以上）検査項目は、グルコース（9.8%）、リン酸塩（8.4%）、AST（6.5%）及び ALT（5.6%）であった。

C Confidential

表 2.7.4-32　生化学検査値のグレードがベースライン時よりも 2 グレード以上変動した被験者の割合（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合）

Shifts of 2 or More Grades from Baseline in Clinical Chemistry Laboratory Findings
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)		P013 (cIAI)		P014 + P013	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		100		214	
Subject with shifts of 2 or more grades in chemistry laboratory findings from Baseline	**23**	**(20.2)**	**38**	**(38.0)**	**61**	**(28.5)**
Alanine Aminotransferase (IU/L)	7	(6.1)	5	(5.0)	12	(5.6)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	10	(8.8)	4	(4.0)	14	(6.5)
Bilirubin (mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
Calcium (mg/dL)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
Creatinine (mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.4)
Glucose (mg/dL)	11	(9.6)	10	(10.0)	21	(9.8)
Magnesium (mg/dL)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
Phosphate (mg/dL)	0	(0.0)	18	(18.0)	18	(8.4)
Potassium (mEq/L)	3	(2.6)	1	(1.0)	4	(1.9)
Sodium (mEq/L)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
Urate (mg/dL)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)

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; adlb]

C Confidential

ECI の基準（過量投与を除く）に合致した臨床検査値に関する有害事象の発現

ECI の基準（過量投与を除く）[2.7.4.1.1.1.2.1 項]に合致した被験者が、cIAI 患者を対象とした013試験で1例認められた[付録2.7.4.7-65]。当該被験者は87歳の[redacted]で、治験薬投与2日目の肝機能臨床検査値が ECI の基準に合致したが、ベースライン時の値も合致していた。これらの肝機能臨床検査値は、治験薬投与3日目から速やかに低下し、治験薬投与8日目には基準値内に回復した。また、これら肝機能臨床検査値の上昇は、軽度の肝機能障害の有害事象として報告された。治験担当医師は、当該事象（肝機能障害）は原疾患（胆嚢炎）に対する初回外科的介入の影響と判定し、治験薬との因果関係はなしと判定した。なお、過量投与については[2.7.4.5.6 項]に記載する。

C Confidential

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

血液学的検査

海外第Ⅲ相試験における、各血液学的検査項目のベースラインから各評価時点までの平均変化量を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表29.1）に示す。

血液学的検査項目のベースライン値は、MK-7625A 群と対照薬群で同程度であり、いずれの検査項目でも、ベースラインからの経時的な平均変化量に投与群間で大きな違いはなかった。また、いずれの検査項目でもベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となるものはなかった。

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、血液学的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、MK-7625A 群10.7%及び対照薬群8.4%であった[表 2.7.4-33]。この割合は、腎盂腎炎を対象とした cUTI 患者を対象とした10-04/05試験（MK-7625A 群6.7%、レボフロキサシン群4.9%）と比較して、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験（MK-7625A ＋ メトロニダゾール群15.1%、メロペネム群12.3%）で高かった。これは、cIAI でのベースライン時の外科的介入に一因があると考えられた。

直接クームス試験の結果を評価し、EOT 時点でのベースラインからの変動（陰性から陽性又は陽性から陰性）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表30）に示す。海外第Ⅲ相併合データでは、MK-7625A 群の2例（各試験に各1例）は、EOT 時点でのクームス試験の結果、陰性からの抗体陽性を示した。2例とも溶血性貧血を示す臨床検査値異常又は所見は認められなかった。

海外第Ⅲ相併合データで、血液学的検査値のグレードがベースライン時の0、1又は2から3又は4に変動した被験者はまれであった（ヘモグロビン低値、好中球数低値及び血小板数低値は各投与群1%未満）。ただし、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とも被験者の約6.0%は、白血球数の増加によりベースライン時のグレード0、1又は2からグレード3又は4へ変動した[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表31.5）。これらの被験者での白血球数の増加は、ほとんどが投与開始後早期（治験薬投与3日目）に発現し投与中に回復した。

Confidential

表 2.7.4-33　血液学的検査値のグレードがベースライン時よりも 2 グレード以上変動した被験者の割合（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）

	10-04/05 (cUTI)		10-08/09 (cIAI)		10-04/05 + 10-08/09	
Haematology Parameter	MK-7625A (N=530) n/N1 (%)	Levofloxacin (N=532) n/N1 (%)	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n/N1 (%)	Meropenem (N=485) n/N1 (%)	MK-7625A (N=1002) n/N1 (%)	All Comparators (N=1017) n/N1 (%)
Subjects with at Least 1 ≥2 Grade Shift from Baseline	30/448 (6.7)	22/452 (4.9)	60/397 (15.1)	50/408 (12.3)	90/845 (10.7)	72/860 (8.4)
Hemoglobin (low)	6/448 (1.3)	10/452 (2.2)	23/397 (5.8)	20/408 (4.9)	29/845 (3.4)	30/860 (3.5)
Leukocytes (high)	15/448 (3.3)	11/452 (2.4)	40/397 (10.1)	31/408 (7.6)	55/845 (6.5)	42/860 (4.9)
Neutrophils (low)	9/448 (2.0)	0	1/397 (0.3)	2/408 (0.5)	10/845 (1.2)	2/860 (0.2)
Platelets (low)	1/448 (0.2)	1/452 (0.2)	2/397 (0.5)	0	3/845 (0.4)	1/860 (0.1)
cUTI = complicated urinary tract infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection; n = number of subjects with a shift of greater than or equal to two grades at any time post-baseline relative to baseline, within a given laboratory parameter; N = number of subjects in the Safety population; N1 = number of subjects with a value at baseline and post-baseline.						

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 31.2

Confidential

生化学検査

海外第Ⅲ相試験における、各生化学検査項目のベースライン時から各評価時点までの変化量を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表29.2）に示す。

生化学的検査項目のベースライン値は、MK-7625A 群と対照薬群で同程度であり、いずれの検査項目でも、ベースラインからの経時的な平均変化量に投与群間で大きな違いはなかった。

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、生化学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、MK-7625A 群で26.2%、対照薬群で27.1%と同程度であった。これを試験別でみると、10-04/05試験（MK-7625群16.2%、レボフロキサシン群14.6%）と比較して10-08/09試験（MK-7625A ＋ メトロニダゾール群37.5%、メロペネム群41.0%）で高かった。

海外第Ⅲ相併合データでは、生化学検査値のグレードがベースライン時の0、1又は2から3又は4に変動することはまれであった[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表31.5）。cUTI 患者を対象とした10-04/05試験では、いずれかの検査項目のグレードが3又は4へ変動した被験者の割合は約2%未満であった。一方、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験では、グレード3又は4への変動が、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）（MK-7625A＋ メトロニダゾール群8.7%、メロペネム群13.0%）、リン酸塩（MK-7625A＋ メトロニダゾール群4.5%、メロペネム群6.8%）、AST（MK-7625A＋ メトロニダゾール群2.4%、メロペネム群1.7%）、ALT（MK-7625A＋ メトロニダゾール群2.7%、メロペネム群2.4%）、カルシウム（MK-7625A＋ メトロニダゾール群2.4%、メロペネム群1.9%）で多くみられた。その他の検査項目では、グレード3又は4への変動がみられた被験者の割合はいずれの投与群でも2%未満であった。

特に、肝機能検査値のグレード3又は4への変動は、10-04/05試験ではほとんどみられず、その割合は対照薬群と比較して MK-7625A 群で低かった。よって、肝機能検査値の上昇は MK-7625A の投与によるものではないと考えられる。

β-ラクタム系抗菌薬による影響が知られているトランスアミナーゼ上昇については、10-04/05試験及び10-08/09試験共に ALT 及び AST 上昇の発現割合は低く、投与群間で発現割合に大きな違いはなかった。全体的に、MK-7625A 群では投与中にトランスアミナーゼがわずかに上昇し、EOT時点で最高値となり試験終了時までにベースライン値に回復した。また、ALT 及び AST 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は、MK-7625A 群と対照薬群で同程度であった[表 2.7.4-34]。海外第Ⅲ相併合データでは、ALT 又は AST の ULN × 3を超える上昇の発現割合は MK-7625A 群及び対照薬群共に低かった（約1%）[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表32）。10-04/05試験と比較して10-08/09試験では、ALT 又は AST の上昇の発現割合がわずかに高かった。しかしながら、10-08/09試験の MK-7625A＋ メトロニダゾール群では ALT 又は AST の ULN × 3を超える上昇の発現割合は低く、メロペネム群と同程度であることから（両投与群とも約2%）、ALT 又は AST の上昇は、MK-7625A の安全性上の特質的なものではなく、β-ラクタム系抗菌薬全般に共通の特質によるものと考えられる。

Confidential

表 2.7.4-34　生化学検査値のグレードがベースライン時よりも 2 グレード以上変動した被験者の割合（併合データのいずれかの投与群で発現割合 1%超）（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）

Chemistry Parameter	10-04/05(cUTI)		10-08/09(cIAI)		10-04/05 +10-08/09	
	MK-7625A (N=530) n/N1 (%)	Levofloxacin (N=532) n/N1 (%)	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n/N1 (%)	Meropenem (N=485) n/N1 (%)	MK-7625A (N=1002) n/N1 (%)	All Comparators (N=1017) n/N1 (%)
Subjects with at Least 1 ≥2 Grade Shift from Baseline	83/511 (16.2)	75/514 (14.6)	167/445 (37.5)	190/463 (41.0)	250/956 (26.2)	265/977 (27.1)
Gamma Glutamyl Transferase	0 (0.0)	0 (0.0)	59/445 (13.3)	71/463 (15.3)	59/956 (6.2)	71/977 (7.3)
Hypophosphataemia (Phosphate)	0 (0.0)	0 (0.0)	55/445 (12.4)	67/463 (14.5)	55/956 (5.8)	67/977 (6.9)
Aspartate Aminotransferase	20/511 (3.9)	15/514 (2.9)	31/445 (7.0)	22/463 (4.8)	51/956 (5.3)	37/977 (3.8)
Alanine Aminotransferase	20/511 (3.9)	18/514 (3.5)	25/445 (5.6)	24/463 (5.2)	45/956 (4.7)	42/977 (4.3)
Hyperglycaemia (Glucose)	21/511 (4.1)	19/514 (3.7)	17/445 (3.8)	19/463 (4.1)	38/956 (4.0)	38/977 (3.9)
Hypoglycaemia (Glucose)	16/511 (3.1)	13/514 (2.5)	7/445 (1.6)	11/463 (2.4)	23/956 (2.4)	24/977 (2.5)
Hypocalcaemia (Calcium)	0 (0.0)	0 (0.0)	20/445 (4.5)	14/463 (3.0)	20/956 (2.1)	14/977 (1.4)
Hyperkalaemia (Potassium)	9/511 (1.8)	7/514 (1.4)	9/445 (2.0)	4/463 (0.9)	18/956 (1.9)	11/977 (1.1)
Hypokalaemia (Potassium)	3/511 (0.6)	5/514 (1.0)	13/445 (2.9)	10/463 (2.2)	16/956 (1.7)	15/977 (1.5)
Alkaline Phosphatase	3/511 (0.6)	6/514 (1.2)	10/445 (2.2)	8/463 (1.7)	13/956 (1.4)	14/977 (1.4)
Hyponatraemia (Sodium)	4/511 (0.8)	1/514 (0.2)	7/445 (1.6)	1/463 (0.2)	11/956 (1.2)	2/977 (0.2)
Hyperbilirubinaemia (Bilirubin)	3/511 (0.6)	5/514 (1.0)	7/445 (1.6)	14/463 (3.0)	10/956 (1.0)	19/977 (1.9)

cUTI = complicated urinary tract infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection; n = number of subjects with a shift of greater than or equal to two grades at any time post-baseline relative to baseline, within a given laboratory parameter; N = number of subjects in the Safety population; N1 = number of subjects with a value at baseline and post-baseline.

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 31.4

Confidential

Hy の法則の基準に合致した被験者

[2.7.4.1.1.1.2.1 項]に示したとおり、海外第Ⅲ相試験では、患者の潜在的な薬物性肝障害の有無を検出するため、Hy の法則[資料5.4: 6]の基準を臨床検査の評価に用いた。その結果、cIAI 患者を対象とした10-08/09試験のメロペネム群の2例が治験薬投与開始後に Hy の法則の基準に合致した[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表33）。当該2例はトランスアミラーゼの上昇がベースライン時には認められなかったものの、治験薬投与3日目に上昇し、Test-of-Cure（TOC）時点の来院までに回復した。2例のうち1例は、ベースライン時に虫垂膿瘍及び局所的な腹膜炎と診断され、ベースライン時にビリルビンの上昇が認められた（ALT、AST 及び ALP 値は基準値内）。残りの1例はベースライン時に破裂性の胆嚢炎及び局所的な腹膜炎と診断され、AST 及びビリルビンの上昇が認められた（ALT 及び ALP 値は基準値内）。当該被験者の肝機能検査値上昇は、胆嚢炎の一次診断による可能性が高かった[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]。

一方、MK-7625A＋ メトロニダゾール群では1例が治験薬投与3日目に Hy の法則の基準に合致したが、当該被験者はスクリーニング時にも合致していた。発現時期が治験薬投与開始前であり、投与中に肝機能検査値は低下し、肝毒性を示す有害事象は認められなかった。また、cUTI 患者を対象とした10-04/05試験では、Hy の法則の基準に合致した被験者はいなかったため、MK-7625A の投与によって薬物性肝障害を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.3.3　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

腎盂腎炎を含む cUTI 患者を対象とした101-03試験では、血液学的検査項目のベースラインから各評価時点までの平均変化量は、腎盂腎炎を含む cUTI の診断から回復までの疾患ステージに概ね一致し、セフトロザン群とセフタジジム群で同様であった[資料5.3.5.1.3: 101-03]。

トランスアミナーゼ値は、両投与群で治験薬投与中にわずかに上昇したが臨床的に重要なものではなく、TOC 時点までにベースライン値まで回復した。直接クームス試験の結果、セフトロザン群の3.0%（2/67例）及びセフタジジム群の5.9%（2/34例）は、ベースライン時に陰性であったが TOC 時点では陽性となった。間接クームス試験の結果では、セフタジジム群の2.9%（1/35例）がベースライン時に陰性であったが、TOC 時点では陽性となった[資料5.3.5.1.3: 101-03]。直接クームス試験で陰性から陽性となった全被験者のうち3例は、TOC 時点のヘモグロビン値はベースライン値よりも改善したか又は基準値内であった。セフトロザン群の1例は、ベースライン時のヘモグロビン値が基準値下限（13.5 g/dL）であったが、TOC 時点では12.9 g/dL に低下した。ヘマトクリット及び赤血球数は基準値内であった。また、本試験では Hy の法則の基準に合致した被験者はいなかった。

cIAI 患者を対象とした10-01試験では、血液学的検査項目のベースラインから各評価時点までの平均変化量は、MK-7625A 群とメロペネム群で同程度であった[資料5.3.5.1.4: 10-01]。EOT 時点の ALT、AST 及び γ-GTP の平均値は、MK-7625A 群ではベースライン時からわずかに低下したのに対し、メロペネム群では上昇した[資料5.3.5.1.4: 10-01]。EOT 時点の総ビリルビンの平均値は、両投与群でベースライン時からわずかに低下した[資料5.3.5.1.4: 10-01]。直接クームス試験の結果、MK-7625A 群の5.6%（4/72例）はスクリーニング時に陰性であったが、TOC 時点で陽性になった。

C Confidential

これら4例のうち、溶血性貧血の基準に該当した被験者はいなかった。一方、メロペネム群では陰性から陽性になった被験者はいなかった[資料5.3.5.1.4: 10-01]。

また、MK-7625A 群の1例が治験薬投与2日目に Hy の法則の基準に合致した[資料5.3.5.1.4: 10-01]。当該被験者は、ベースライン時に胆嚢炎を合併しており、ALT、AST 及び総ビリルビン値の上昇は、胆嚢炎及び外科的介入と関連している可能性が高く、これらのすべての値は MK-7625A の投与期間中に低下した。

Confidential

2.7.4.4　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

国内外第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験の結果を以下に記載し、第Ⅰ相試験については[2.7.6.2項]及び各治験総括報告書に示す。

2.7.4.4.1　国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験におけるバイタルサインのベースライン値及びベースラインからの平均変化量を、[付録2.7.4.7-66]及び[付録2.7.4.7-67]に示す。国内第Ⅲ相試験では、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。

また、EOT 時点のバイタルサインの結果に、試験間（014試験 vs. 013試験）で大きな違いは認められなかった。

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

海外第Ⅲ相併合データにおける、バイタルサインのベースライン値及びベースラインから EOT 時点までの変化量を[付録 2.7.4.7-68]に示す。

海外第Ⅲ相併合データでは、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。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のベースラインから EOT 時点までの平均変化量は小さく、MK-7625A 群と対照薬群で同様であった。両投与群の被験者で、投与期間中に心拍数減少及び体温低下が認められたが、治療中に認められた被験者の症状軽快と整合する所見であった。EOT 時点に認められたバイタルサインの臨床的に重要な結果を[付録2.7.4.7-69]に示す。各試験のいずれの投与群でも EOT 時点で、臨床的に重要なバイタルサインの変動を示した被験者は少なかった。臨床的に重要なバイタルサインの変動のために、治験薬の投与を中止又は試験を中止した被験者はいなかった。

EOT 時点又は TOC 時点の臨床的に重要な身体的所見に、MK-7625A 群と対照薬群で大きな違いはなかった[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表38）。

2.7.4.4.3　海外第Ⅱ相試験（101-03試験、10-01試験）

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試験では、バイタルサインのベースラインからの変化量に、投与群間で特記すべき違いは認められず、バイタルサインの予期しない臨床的に重要な変動はなかった[資料5.3.5.1.3: 101-03]及び[資料5.3.5.1.4: 10-01]。

C Confidential

2.7.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

評価資料である国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験では、内因性及び外因性要因に基づき有害事象の部分集団解析を行った。さらに、軽度から重度の腎機能障害及び血液透析を受けている末期腎不全被験者を対象として第Ⅰ相試験3試験を実施した。これらの安全性の結果を[2.7.4.5.1.4項]に示す。

2.7.4.5.1　　内因性要因

2.7.4.5.1.1　　年齢

国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験における、年齢層別（<65歳, ≥65歳）及び（<75歳, ≥75歳）の有害事象の要約をそれぞれ[表 2.7.4-35]及び[付録 2.7.4.7-70]に示す。また、年齢層別（<65歳, ≥65歳）及び（<75歳, ≥75歳）の有害事象（発現割合0%超）をそれぞれ[付録 2.7.4.7-71]及び[付録 2.7.4.7-72]に示す。

国内第Ⅲ相併合データでは、89例が65歳未満、125例が65歳以上であった。

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。高齢被験者でより多く発現した有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC に分類される有害事象であった。また、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（MK-7625A 群）の各併合データ間で、有害事象の年齢層別の発現割合又は種類に、大きな違いはなかった。

C Confidential

表 2.7.4-35　年齢層別（<65、≥65）の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験
（014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合）

Analysis of Adverse Event by Age Category (<65, ≥65 Years)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013					
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years			≥ 65 Years		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	95% Confidence Interval†	n	(%)	95% Confidence Interval†
Subjects in population	36		78		53		47		89			125		
with one or more adverse events	22	(61.1)	45	(57.7)	33	(62.3)	29	(61.7)	55	(61.8)	(50.9, 71.9)	74	(59.2)	(50.1, 67.9)
with no adverse event	14	(38.9)	33	(42.3)	20	(37.7)	18	(38.3)	34	(38.2)		51	(40.8)	
with drug-related‡ adverse events	9	(25.0)	11	(14.1)	10	(18.9)	9	(19.1)	19	(21.3)	(13.4, 31.3)	20	(16.0)	(10.1, 23.6)
with serious adverse events	2	(5.6)	11	(14.1)	6	(11.3)	4	(8.5)	8	(9.0)	(4.0, 16.9)	15	(12.0)	(6.9, 19.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	(0.0, 4.1)	0	(0.0)	(0.0, 2.9)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)		0	(0.0)	
discontinued drug due to an adverse event	2	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	(0.3, 7.9)	0	(0.0)	(0.0, 2.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)		0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	

† Based on Clopper-Pearson Method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

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]

C Confidential

海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験）

海外第Ⅲ相試験における、年齢層別の有害事象の要約、年齢層別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表18.1.1.1、表18.1.1.2、表18.1.2.1、表18.1.2.2、表18.1.3.1、表18.1.3.2、表18.3.1.1、表18.3.1.2、表18.3.2.1、表18.3.2.2、表18.3.3.1、表18.3.3.2）に示す。

海外第Ⅲ相併合データでは、65歳以上の高齢被験者490例（24.3%）で安全性解析を実施した。

海外第Ⅲ相併合データの有害事象、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歳以上の被験者で高い傾向が認められた。ただし、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[付録 2.7.4.7-73]。高齢被験者で有害事象の発現割合が高かったのは、治験薬ではなく、被験者の基礎疾患に関連していると考えられた。一方、副作用の発現割合では、64歳以下の被験者と比較して高齢被験者で高い傾向は認められなかった。高齢被験者でより多く発現したいずれかの投与群で発現割合5%以上の有害事象は、両投与群共に、「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」、「血管障害」、「精神障害」、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC に分類される有害事象であった。概して、MK-7625A の投与による年齢に特異的な有害事象プロファイルは認められなかった[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表18.2.3.1）。

2.7.4.5.1.2　　性別

国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験における、性別の有害事象の要約を[表 2.7.4-36]に、性別の有害事象（発現割合0%超）を[付録 2.7.4.7-74]に示す。

国内第Ⅲ相併合データでは、105例が男性、109例が女性であり、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相併合データにおいて、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相試験及び海外第Ⅲ相試験（MK-7625A 群）の各併合データ間で、有害事象の性別の発現割合又は種類に、顕著な違いは認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-36　性別の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験

（014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合）

Analysis of Adverse Event by Gender
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013					
	Male		Female		Male		Female		Male			Female		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	95% Confidence Interval†	n	(%)	95% Confidence Interval†
Subjects in population	38		76		67		33		105			109		
with one or more adverse events	25	(65.8)	42	(55.3)	41	(61.2)	21	(63.6)	66	(62.9)	(52.9, 72.1)	63	(57.8)	(48.0, 67.2)
with no adverse event	13	(34.2)	34	(44.7)	26	(38.8)	12	(36.4)	39	(37.1)		46	(42.2)	
with drug-related‡ adverse events	8	(21.1)	12	(15.8)	14	(20.9)	5	(15.2)	22	(21.0)	(13.6, 30.0)	17	(15.6)	(9.4, 23.8)
with serious adverse events	4	(10.5)	9	(11.8)	8	(11.9)	2	(6.1)	12	(11.4)	(6.0, 19.1)	11	(10.1)	(5.1, 17.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	(0.0, 3.5)	0	(0.0)	(0.0, 3.3)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)		0	(0.0)	
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	(0.0, 3.5)	2	(1.8)	(0.2, 6.5)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		2	(1.8)	
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	

† Based on Clopper-Pearson Method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

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]

Confidential

海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験）

海外第Ⅲ相試験における、性別の有害事象の要約、性別の有害事象（発現割合0%超）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表19.1.1、表19.1.2、表19.1.3、表19.2.1、表19.2.2、表19.2.3）に示す。

海外第Ⅲ相併合データでは、被験者の43.2%が男性、56.8%が女性であり、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。

海外第Ⅲ相併合データでは、有害事象の発現割合又は種類に、性別による明確な違いはみられず、MK-7625A 群と対照薬群の間で、大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.3　Body Mass Index（BMI）

国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験における、BMI 別（25 kg/m^{2}未満、25 kg/m^{2}以上）の有害事象の要約を[表 2.7.4-37]に示す。BMI 別（25 kg/m^{2}未満、25 kg/m^{2}以上）の有害事象（発現割合0%超）を[付録 2.7.4.7-75]に示す。国内第Ⅲ相併合データにおいて、BMI が25 kg/m^{2}未満の被験者では60.3% (82/136例)、BMI が25 kg/m^{2}以上の被験者では60.5% (46/76例)に有害事象が発現した。有害事象の発現割合及び種類に、BMI による明確な違いはみられなかった。また、有害事象の BMI 別の発現割合及び種類に、国内第Ⅲ相併合データと海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）の間で、大きな違いはなかった。

C Confidential

表 2.7.4-37　BMI 別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験
（014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合）
Analysis of Adverse Event by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	67		46		1		69		30		1	
with one or more adverse events	39	(58.2)	27	(58.7)	1	(100.0)	43	(62.3)	19	(63.3)	0	(0.0)
with no adverse event	28	(41.8)	19	(41.3)	0	(0.0)	26	(37.7)	11	(36.7)	1	(100.0)
with drug-related‡ adverse events	13	(19.4)	7	(15.2)	0	(0.0)	14	(20.3)	5	(16.7)	0	(0.0)
with serious adverse events	7	(10.4)	5	(10.9)	1	(100.0)	7	(10.1)	3	(10.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Based on Clopper-Pearson Method.
‡ Determined by the investigator to be related to the drug.
cUTI = complicated Urinary Tract Infection
cIAI = complicated Intra-Abdominal Infection
Treatment in P014 is MK-7625A, and Treatment in P013 is MK-7625A + Metronidazole

Analysis of Adverse Event by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 + P013								
	< 25			≥ 25			Unknown		
	n	(%)	95% Confidence Interval[†]	n	(%)	95% Confidence Interval[†]	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Subjects in population	136			76			2		
with one or more adverse events	82	(60.3)	(51.6, 68.6)	46	(60.5)	(48.6, 71.6)	1	(50.0)	(1.3, 98.7)
with no adverse event	54	(39.7)		30	(39.5)		1	(50.0)	
with drug-related[‡] adverse events	27	(19.9)	(13.5, 27.6)	12	(15.8)	(8.4, 26.0)	0	(0.0)	(0.0, 84.2)
with serious adverse events	14	(10.3)	(5.7, 16.7)	8	(10.5)	(4.7, 19.7)	1	(50.0)	(1.3, 98.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 2.7)	0	(0.0)	(0.0, 4.7)	0	(0.0)	(0.0, 84.2)
who died	1	(0.7)		0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued drug due to an adverse event	2	(1.5)	(0.2, 5.2)	0	(0.0)	(0.0, 4.7)	0	(0.0)	(0.0, 84.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(1.5)		0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)		0	(0.0)		0	(0.0)	

[†] Based on Clopper-Pearson Method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
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]

Confidential

海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験）

海外第Ⅲ相試験における、BMI 別の有害事象の要約、及び BMI 別の有害事象（発現割合0%超）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表21.1.1、表21.1.2、表21.1.3、表21.2.1、表21.2.2、表21.2.3）に示す。海外第Ⅲ相併合データでは、被験者の23.5%（473/2,009例）で BMI が30 kg/m^{2}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。

海外第Ⅲ相併合データにおいて、高血圧以外では、有害事象の発現割合及び種類に BMI による明確な違いはみられなかった。MK-7625A 群の高血圧の発現割合は、BMI が30 kg/m^{2}未満の被験者では1.4%、BMI が30 kg/m^{2}以上の被験者では6.0%と、BMI が30 kg/m^{2}以上の被験者で高かった[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表21.3.3）。

2.7.4.5.1.4　　腎機能

国内外第Ⅲ相試験での腎機能別の有害事象を評価した。また、腎機能正常、軽度から重度の腎機能障害及び血液透析を受けている末期腎不全被験者を対象とした第 I 相試験の3試験（101-02試験、201-02試験及び11-01試験）の安全性の結果を以下に要約した。なお、国内外第Ⅲ相試験では被験者の腎機能を1998年5月の FDA のガイダンス[資料5.4: 7]に基づき分類した。

国内第Ⅲ相試験（014試験、013試験）

国内第Ⅲ相試験における腎機能別の有害事象の要約を[表 2.7.4-38]に示す。腎機能別の有害事象（発現割合0%超）を[付録 2.7.4.7-76]に示す。なお、国内第Ⅲ相併合データで、ベースライン時の CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者は28例、CL_{CR} が50 mL/min 超の被験者は186例であった。なお、重度（CL_{CR} 30 mL/min 未満）の腎機能障害被験者は組入れ対象外とした[2.7.4.1.2.2.1 項]。

国内第Ⅲ相併合データでは、ベースライン時の CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者と CL_{CR} 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顕著な差はなかったが、重篤な有害事象の発現割合は、ベースライン時の CL_{CR} が50 mL/min 以下の被験者で高かった［CL_{CR} 50 mL/min 以下：21.4%（6/28例）、CL_{CR} 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。

腎機能別の有害事象の発現割合及び種類に、国内第Ⅲ相併合データと海外第Ⅲ相併合データ（MK-7625A 群）の間に大きな違いはなかった。

C Confidential

表 2.7.4-38　腎機能別（CL_{CR} 50 mL/min 以下、50 mL/min 超）の有害事象の要約（ASaT 集団）

国内第Ⅲ相試験（014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合）

Analysis of Adverse Event by CL_{CR} (mL/min) Group
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013					
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50			> 50		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	95% Confidence Interval†	n	(%)	95% Confidence Interval†
Subjects in population	18		96		10		90		28			186		
with one or more adverse events	13	(72.2)	54	(56.3)	6	(60.0)	56	(62.2)	19	(67.9)	(47.6, 84.1)	110	(59.1)	(51.7, 66.3)
with no adverse event	5	(27.8)	42	(43.8)	4	(40.0)	34	(37.8)	9	(32.1)		76	(40.9)	
with drug-related‡ adverse events	3	(16.7)	17	(17.7)	2	(20.0)	17	(18.9)	5	(17.9)	(6.1, 36.9)	34	(18.3)	(13.0, 24.6)
with serious adverse events	4	(22.2)	9	(9.4)	2	(20.0)	8	(8.9)	6	(21.4)	(8.3, 41.0)	17	(9.1)	(5.4, 14.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	(0.0, 12.3)	0	(0.0)	(0.0, 2.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)		0	(0.0)	
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	(0.0, 12.3)	2	(1.1)	(0.1, 3.8)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		2	(1.1)	
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	

† Based on Clopper-Pearson Method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

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]

Confidential

海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験、10-08/09試験）

海外第Ⅲ相試験における、腎機能別の有害事象（発現割合0%超）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表24.1、表24.2、表24.3）に示す。なお、海外第Ⅲ相併合データの MK-7625A 群及び対照薬群で、腎機能正常（CL_{CR} 80 mL/min 以上）の被験者は67.6%以上、軽度の腎機能障害（CL_{CR} 50 mL/min 以上～80 mL/min 未満）の被験者は26.0%、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 以上～50 mL/min 未満）の被験者は、MK-7625A 群及び対照薬群でそれぞれ3.4%及び2.6%であった。ベースライン時に重度の腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 未満）を有する cUTI 患者6例が、除外基準に抵触しているにもかかわらず試験に組み入れられた[2.7.4.1.3.2 項]。

海外第Ⅲ相併合データでは、ベースライン時の腎機能別の有害事象の発現割合は、ベースラインの腎機能が正常から中等度へ悪化するに伴い、MK-7625A 群及び対照薬群共に発現割合が高くなった[付録 2.7.4.7-77]。ベースライン時の腎機能別の有害事象の発現割合の違いは、「腎および尿路障害」の SOC で最も顕著であった。治験担当医師は、「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はなしと判定した。

第Ⅰ相試験（101-02試験）

101-02試験は、腎機能正常（CL_{CR} 80 mL/min 超）及び軽度の腎機能障害（CL_{CR} 50～80 mL/min）被験者を対象にセフトロザン 1 g を1時間かけて単回静脈内投与する第Ⅰ相単施設非盲検試験であった[資料5.3.3.3.1: 101-02]。

腎機能正常又は軽度の腎機能障害被験者にセフトロザン 1 g を単回静脈内投与したところ、セフトロザンは概ね安全で、忍容性は良好であった。有害事象及び副作用の発現割合は低かった。有害事象の発現割合及び種類について特記すべきものはなかった。軽度の腎機能障害被験者では66.7%（4/6例）、腎機能正常被験者では16.7%（1/6例）に有害事象が発現した[資料5.3.3.3.1: 101-02]。101-02試験全体で、8件の有害事象が発現した（軽度の腎機能障害被験者4例に5件、腎機能正常被験者1例に3件）。これら8件の有害事象のうち5件の有害事象は軽度であり、治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判定した。1例に副作用の悪心（軽度）及び頭痛（軽度、中等度が各1件）が発現した。死亡、その他の重篤な有害事象及び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。

第Ⅰ相試験（201-02試験）

201-02試験は、腎機能正常、並びに軽度又は中等度の腎機能障害被験者に、MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回静脈内投与した際の、MK-7625A の安全性、忍容性及び薬物動態を比較、評価する第Ⅰ相、多施設共同、非盲検試験であった。なお、201-02試験では、1998年5月の FDA ガイダンスに基づき被験者を組み入れ、腎機能を分類した[資料5.4: 7]。しかし、データ解析時には2010年3月の FDA ガイドラインに基づき被験者の腎機能を分類した[資料5.4: 9]。

軽度（CL_{CR} 60～89 mL/min）の腎機能障害被験者6例［対照：腎機能正常被験者5例（CL_{CR} 90 mL/min 超）］、中等度（CL_{CR} 30～59 mL/min）の腎機能障害被験者7例（対照：腎機能正常被験者6例）の合計24例に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて単回静脈内投与した結果、MK-7625A は安全

C Confidential

で忍容性は良好であった。全体で24例中4例（腎機能正常被験者2例、軽度の腎機能障害被験者2例）に、治験薬投与開始から LFU 時点までに計8件（腎機能正常被験者2例3件、軽度の腎機能障害被験者2例5件）の有害事象が発現した。中等度の腎機能障害被験者7例では有害事象は認められなかった[資料5.3.3.3.2: 201-02]。最も多く発現した有害事象は頭痛であり、全体で3例（軽度の腎機能障害被験者群及びその対照の腎機能正常被験者群各1例、中等度の腎機能障害被験者群の対照である腎機能正常被験者群1例）に発現した。その他の有害事象は、軽度の腎機能障害被験者群で下痢、注射部位出血及び注入部位出血、中等度の腎機能障害被験者群の対照である腎機能正常被験者群で皮膚裂傷がいずれも各1例で報告された。

中等度の腎機能障害被験者群の対照である腎機能正常被験者群で発現した中等度の頭痛1件を除き、有害事象はいずれも軽度であった[資料5.3.3.3.2: 201-02]。計8件の有害事象のうち5件の有害事象について、治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判定した[資料5.3.3.3.2: 201-02]。死亡、その他の重篤な有害事象及び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。

第 I 相試験（11-01試験）

11-01試験は、重度の腎機能障害（推定 CL_{CR} 30 mL/min 未満）及び血液透析を受けている末期腎不全被験者に MK-7625A 750 mg を1時間かけて静脈内投与したときの、MK-7625A の安全性、忍容性及び薬物動態を比較、評価する第 I 相非盲検試験であった。

重度の腎機能障害及び血液透析を受けている末期腎不全被験者に対して MK-7625A は概して安全で、忍容性は良好であった。重度の腎機能障害被験者では、治験薬投与開始から LFU 時点までに有害事象は認められなかった。血液透析を受けている末期腎不全被験者では、50.0%（3/6例）に動静脈瘻血栓症、鼓腸、舌痛、筋肉痛及び外陰腟痛（各1例）が発現した。いずれも軽度又は中等度で、鼓腸、舌痛及び筋肉痛は、治験担当医師は治験薬と因果関係はありと判定した[資料5.3.3.3.4: 11-01]。

なお、血液透析を受けている末期腎不全被験者の1例は、MK-7625A 750 mg の2回目の投与から7日後に重篤な有害事象である動静脈瘻血栓症が発現し、ヘパリン化及びカテーテル交換のため入院した。治験担当医師は動静脈瘻血栓症を治験薬と因果関係はなしと判定した。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[資料5.3.3.3.4: 11-01]。

2.7.4.5.1.5　　肝機能

国内外第Ⅲ相試験での肝機能に関連する副作用の発現を評価した。

海外第Ⅲ相併合データと比較して、国内第Ⅲ相併合データでは、肝機能に関連する副作用の発現割合が高かった。

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例）に認められた[表 2.7.4-20]。一方、国内第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、ALT 増加7.0%（15/214例）、AST 増加7.0%（15/214例）、ALP 増加0.5%（1/214例）、γ-GTP 増加1.4%（3/214例）及び肝機能異常0.9%（2/214例）であった[付録 2.7.4.7-2]。これらの事象はすべて軽度であり、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[資料5.3.5.2.2: 013]及び[資料5.3.5.2.1: 014]。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　cUTI の第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

cUTI 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験で、ベースライン時の診断別の有害事象の解析を実施した。

国内014試験では、単純性腎盂腎炎患者の66.7%（30/45例）、複雑性腎盂腎炎患者の64.7%（22/34例）及び、複雑性膀胱炎患者の42.9%（15/35例）に有害事象が発現した[付録 2.7.4.7-78]。有害事象の発現割合は、複雑性膀胱炎患者で若干低かったが、有害事象の種類に、ベースライン時の診断による顕著な違いは認められなかった。

海外10-04/05試験の MK-7625A 群及びレボフロキサシン群では、cLUTI 患者のそれぞれ31.9%及び31.3%、腎盂腎炎患者の35.0%及び35.2%に有害事象が発現した[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表26）。有害事象の発現割合及び種類に、ベースライン時の診断による大きな違いはなかった。

2.7.4.5.2.2　cIAI の第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

cIAI 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験で、原発感染巣［腸（小腸又は大腸）又はその他］別の有害事象の解析を実施した。

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。特に多く発現した有害事象は、腸（小腸又は大腸）の被験者では、「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」、その他の被験者では、「胃腸障害」及び「臨床検査」の SOC に分類される有害事象であった[付録 2.7.4.7-79]。

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。両投与群において、特に多く発現した有害事象は、腸（小腸又は大腸）の被験者、その他の被験者共に、「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC に分類される有害事象であった[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表25）。

013試験及び018/09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。

2.7.4.5.2.3　　cIAI の第Ⅲ相試験における APACHEⅡスコア別の有害事象

cIAI 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験で、ベースライン時の APACHE Ⅱスコア別の有害事象の解析を実施した。APACHEⅡスコアの基準を[付録 2.7.4.7-80]に示す。

国内013試験では、被験者の75.0%が APACHEⅡスコア10未満であった[2.7.4.1.3.1 項]。また、APACHEⅡスコアが10未満の被験者の58.7%、10以上の被験者の63.2%に有害事象が発現した。APACHEⅡスコア10以上の被験者に多く発現した有害事象は、SOC「胃腸障害」の事象であった[資料5.3.5.2.2: 013]。また、海外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被験者の80.0%以上が APACHEⅡスコア10未満であった[2.7.4.1.3.2 項]。いずれの投与群でも、有害事象の発現割合は APACHEⅡスコア10未満の被験者と比較して10以上の被験者で高かった（MK-7625A 群：10未満の被験者42.4%、10以上の被験者50.6%、メロペネム群：10未満の被験者40.5%、10以上の被験者54.2%）[資料5.3.5.3: 04DC3T]（表27）。MK-7625A＋ メトロニダゾール群では、APACHEⅡスコア10以上の被験者に特に多く発現した有害事象は、SOC「心臓障害」、「精神障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象であった。メロペネム群では、APACHEⅡスコア10以上の被験者に特に多く発現した有害事象は、SOC「心臓障害」、「精神障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」の事象であった。

2.7.4.5.2.4　　地域別の有害事象

海外第Ⅲ相併合データでの、地域（北米、南米、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ及びその他）別の有害事象の要約を[資料5.3.5.3:　04DC3T]の（表22.1.1、表22.1.2、表22.1.3）に、有害事象（発現割合0%超）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表22.2.1、表22.2.2、表22.2.3）に示す。また、有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[資料5.3.5.3: 04DC3T]の（表22.3.1、表22.3.2、表22.3.3）に示す。

有害事象の発現割合は東ヨーロッパで最も低かったが、有害事象の種類は地域全体で概して類似していた。各地域内では、MK-7625A 群と対照薬群で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

非臨床 in vitro 試験で薬物相互作用の可能性を広範囲に検討した。その結果、ヒトにおける臨床用量での血漿中薬物濃度で、セフトロザンがチトクロム P450（CYP）及びトランスポーターを介した阻害又は誘導を示す可能性はほとんどないことが明らかになったが、ヒト肝細胞において、セフトロザンは治療域を超える濃度で CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 発現量を減少させた。タゾバクタムは、ヒト有機アニオントランスポーター（OAT）1及び3を阻害するとともにこれらの基質でもあったが、CYP 並びに OAT1及び3以外の主要なトランスポーターを介した薬物相互作用示す可能性はほとんどないことが明らかになった。

そこで、MK-7625A の臨床プログラムでは、非日本人健康成人を対象に薬物相互作用に関する1

試験（12-10試験）を実施した結果、CYP1A2及び3A4並びに OAT 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、概して安全で、忍容性は良好であった。なお、MK-7625A の薬物相互作用については[2.7.2.3.3 項]に詳述する。

2.7.4.5.4　　敗血症に対する使用

国内第Ⅲ相試験において、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[資料5.3.5.3.1: Sepsis]。国内第Ⅲ相試験において敗血症の基準に合致した被験者に認められた有害事象の要約を[表 2.7.4-39]に示す。すべての有害事象（発現割合0%超）及び副作用（発現割合0%超）の発現例数をそれぞれ[付録 2.7.4.7-81]及び[付録 2.7.4.7-82]に示す。

国内第Ⅲ相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例のみに発現した。4例に5件（便秘、下痢、AST 増加、ALT 増加及び骨髄機能不全）の副作用が発現した。いずれも非重篤であった。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。

表 2.7.4-39　敗血症の基準に合致した被験者の有害事象の要約
Analysis of Adverse Event in Subjects - Sepsis
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated)

	MK-7625A		
	n	(%)	95% Confidence Interval†
Subjects in population	14		
with one or more adverse events	11	(78.6)	(49.2, 95.3)
with no adverse event	3	(21.4)	
with drug-related‡ adverse events	4	(28.6)	(8.4, 58.1)
with serious adverse events	3	(21.4)	(4.7, 50.8)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 23.2)
who died	0	(0.0)	
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	(0.0, 23.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	

† Based on Clopper-Pearson Method.
‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

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が、緊急条件下で適応外使用した敗血症患者（2例）の叙述を以下に示す。

- 49歳、[redacted]：急性骨髄性白血病、骨髄移植後の移植片対宿主病の病歴があり、心停止より回復した49歳の[redacted]は、感染源が不明の多剤耐性エンテロバクター属による敗血症の治療のため、試験対象外患者への緊急使用としてMK-7625A 1.5 gの単回投与を受けた。治験薬投与前に収集した検体の培養結果で、細菌がMK-7625A耐性であることが判明し、判明時に治験薬の投与を中止した。翌日、別の治療に切り替えられた。その後患者は死亡した。死因及び死亡日は不明であった。報告した医師によれば、MK-7625Aと因果関係のある有害事象は認められなかった。
- 6歳、[redacted]：患者の既往歴として、新生児黄疸、指炎、[redacted]、血管閉塞発作、脳卒中、アザチオプリン投与に伴う骨髄毒性、脳血管疾患、可逆性後白質脳症症候群、発熱及び海綿状皮膚炎があった。患者は多剤耐性*Pseudomonas aeruginosa*による敗血症のために入院した。セフタジジムを適応外の用量で投与したものの、発熱、乳酸アシドーシス、体液及び血圧のコントロール不良、並びに骨盤及び会陰部分の広範囲の感染が持続した。トブラマイシン、コリスチン及びMK-7625Aの投与を開始した。患者の好中球減少は持続し、敗血症、多臓器不全及び未生着による状態悪化が続いた。最終的には投与中止となり、患者は侵襲性の緑膿菌皮膚感染及び敗血症に起因する多臓器不全により死亡した。報告した医師及び治験依頼者は、多臓器不全とMK-7625Aの因果関係はなし、多臓器不全と敗血症の因果関係はありと判定した。

2.7.4.5.5　　妊娠及び授乳時の使用

日本人及び非日本人の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2000 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3000 mg/kg/日のタゾバクタムを妊娠ラットに投与したところ、胚・胎児発生又は催奇形性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 mg/kg/日及び1,000 mg/kg/日の投与で生後60日目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、タゾバクタムを腹腔内反復投与したところ、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]。

2.7.4.5.6　　過量投与

国内第Ⅲ相試験（013試験及び014試験）では、規定された1回又は1日の用量を超えた用量（MK-7625A：1回あたり3 g又は1日あたり9 g、メトロニダゾール注射液：1回あたり500 mg又は

1日あたり2 g）を過量投与と定義した。国内第Ⅲ相試験では、過量投与に該当した被験者はいなかった。

また、海外第Ⅲ相試験（10-04/05試験及び10-08/09試験）では、規定された用量（MK-7625A 1.5 gを8時間ごと）を超えた用量を投与された被験者はいなかった。

2.7.4.5.7　　薬物乱用

日本人及び非日本人の cUTI 患者又は cIAI 患者を対象とした臨床試験において、MK-7625A の薬物乱用又は依存性を示す事象は認められなかった。また、本剤は注射剤で医療関係者によってのみ投与されるため、患者自身が投与することはない。

2.7.4.5.8　　離脱症状及び反跳現象

日本人及び非日本人の cUTI 患者又は cIAI 患者を対象とした臨床試験において、MK-7625A 投与後の離脱症状及び反跳現象は認められなかった。

2.7.4.5.9　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

通常、MK-7625A は cUTI 又は cIAI の入院患者に対して静脈内投与するため、自動車運転及び機械操作に及ぼす影響に関する試験は実施しておらず、関連情報はない。

2.7.4.6　　市販後データ

全世界における市販後データについて、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report、以下 PSUR）（調査単位期間：2017年9月19日から2018年3月18日）を基に記載する[資料5.3.6.1: PSUR]。

2.7.4.6.1　　全世界における市販後の使用経験

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。

2.7.4.6.2　　推定使用患者数

MK-7625A が世界で初めて販売されてから2018年3月18日までの累積出荷数は、1,224,311バイアル　（1バイアル中にタゾバクタムナトリウム0.5 g 及びセフトロザン硫酸塩1 g）であった。本剤は通常1バイアルを8時間ごとに投与することから、当該期間中の延べ投与日数（patient treatment-days）は408,104日（1,224,311バイアル÷3バイアル/日）である。また、本剤の投与期間は通常4～14日であり、感染症の種類によって異なる。したがって、推定使用患者数は治療期間に応じて、29,150人（408,104日÷14日）～102,026人（408,104日÷4日）の範囲である。

C Confidential

2.7.4.6.3　　重篤な副作用

MK-7625A が世界で初めて販売されてから2018年3月18日までに報告された重篤な副作用は228件であった。これらの重篤な副作用の発現件数を MedDRA 器官別大分類別に集計した一覧を[表2.7.4-40]に示す。

表 2.7.4-40　器官別大分類別の重篤な副作用一覧（販売開始から 2018 年 3 月 18 日まで）

器官別大分類	自発報告（世界の規制当局からの報告及び文献報告を含む）（件）	非介入製造販売後臨床試験及び他の非自発的な報告（件）	計
総件数	213	15	228
血液およびリンパ系障害	10	1	11
心臓障害	10	0	10
胃腸障害	10	0	10
一般・全身障害および投与部位の状態	46	4	50
肝胆道系障害	7	0	7
免疫系障害	2	0	2
感染症および寄生虫症	50	10	60
傷害、中毒および処置合併症	7	0	7
臨床検査	7	0	7
代謝および栄養障害	5	0	5
筋骨格系および結合組織障害	1	0	1
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）	2	0	2
神経系障害	16	0	16
精神障害	1	0	1
腎および尿路障害	18	0	18
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	0	5
皮膚および皮下組織障害	6	0	6
社会環境	1	0	1
外科および内科処置	5	0	5
血管障害	4	0	4

また、MK-7625A が世界で初めて販売されてから2018年3月18日までに報告された報告のうち、1件以上の未知の重篤な有害事象を含む報告は117例あり、うち107例は自発報告であり、10例は非介入試験からの報告であった。予測性の判断基準には、企業中核データシート（Company Core Data Sheet）を用いた。

117例には、208件の重篤な有害事象が含まれ、このうち183件が未知の事象であった。

最も多く報告された未知の重篤な事象は、器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」（52の未知の重篤な事象）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（43の未知の重篤な事象）に含まれる事象であった。

SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる未知の重篤な事象は、本剤での治療を目的とした感染症であるか、しばしば本剤の投与対象となる免疫抑制状態及び/又は治療困難な多剤耐性感染症を含む重症患者であったことを反映している。

C Confidential

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」のうち最も多く認められた事象は、「死亡」（23件）であったが、これらの報告では死因を含め情報が限られていた。これまでに入手している報告から、死亡に至る主要な危険因子は、複数の医学的な問題及び疾患が重症であることである。

その他の未知の重篤な有害事象を含む報告では、事象は合併症又は併用薬と交絡しており、重症の患者に本剤が処方されていることを反映したものであった。また、他の未知の重篤な有害事象を含む報告には、本剤投与から事象発現までの期間、併用薬、合併症、臨床症状及び臨床検査のデータ等の情報が不足しており、十分な評価を行うことができなかった。なお、「適応外使用」等の未知の重篤な有害事象は製品使用上の問題であり、安全性上の懸念を示すものではない。

これらの症例を検討した結果、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.6.3.1　　死亡例

本 PSUR の調査単位期間中に死亡が9例報告されたが、これらの症例評価から新たな安全性上の懸念は認められなかった。

MK-7625A が世界で初めて販売されてから2018年3月18日までに、46件の死亡に至った有害事象が報告されている。

死亡に至った有害事象の報告には、複数の医学的に問題のある、重症患者での報告を含んでいる。現在までに得られている情報から、死因は、心疾患、悪性腫瘍や臓器移植に伴う免疫抑制状態、多剤耐性菌による敗血症又は敗血症性ショックの増悪などの基礎疾患によるものが多かった。本剤の薬効欠如や薬剤耐性に起因すると考えられる死亡例はほとんどなかった。

これまでに集積された報告においては、死亡に至る主要な危険因子は、本剤の投与開始前に発現していた敗血症の増悪、及び薬剤耐性を引き起こす危険因子を有していることであった。

2.7.4.6.4　　重要なリスク

本 PSUR の調査単位期間の開始日（2017年9月19日）時点の core-医薬品リスク管理計画（RMP）及び EU-RMP に特定された安全性検討事項の一覧を[表 2.7.4-41]に示す。

本 PSUR の調査単位期間中に得られた安全性情報の検討から、これらの重要なリスク又は不足情報に関する新たな情報は特定されなかった。

C Confidential

表 2.7.4-41　安全性検討事項の一覧（2017 年 9 月 19 日現在）

	core-RMP	EU-RMP
重要な特定されたリスク	• 過敏症反応 • クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症	• 過敏症反応 • クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症 • 腎機能障害 • 投薬過誤
重要な潜在的リスク	• タゾバクタム・セフトロザンに対する薬剤耐性 • 重度の皮膚反応 • 腎機能障害	• タゾバクタム・セフトロザンに対する薬剤耐性 • 重度の皮膚反応 • 溶血性貧血
不足情報	• 18歳未満の小児等への投与時の安全性及び有効性 • 妊婦又は授乳婦への投与 • 免疫不全患者への投与時の安全性及び有効性 • 適応外使用	• 18歳未満の小児等への投与時の安全性及び有効性 • 妊婦又は授乳婦への投与 • 免疫不全患者への投与時の安全性及び有効性 • 適応外使用

2.7.4.6.5　市販後データの結論

本 PSUR に含まれるデータを検討した結果、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。引き続き本剤の安全性プロファイルのモニタリングを継続する。

C Confidential

2.7.4.7　付録

付録 2.7.4.7-1　重症度別の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 Adverse Events by Maximum Intensity
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
Subjects in population		114		100		214	
With one or more adverse events	Total	67	(58.8)	62	(62.0)	129	(60.3)
	Mild	41	(36.0)	47	(47.0)	88	(41.1)
	Moderate	20	(17.5)	11	(11.0)	31	(14.5)
	Severe	6	(5.3)	4	(4.0)	10	(4.7)
血液およびリンパ系障害							
貧血	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
骨髄機能不全	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
播種性血管内凝固	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
心臓障害							
心不全	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
動悸	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
耳および迷路障害							
耳そう痒症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
回転性めまい	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)

C Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
頭位性回転性めまい	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
眼障害							
眼乾燥	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
胃腸障害							
腹部不快感	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
腹部膨満	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
腹痛	Total	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.4)
	Mild	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
下腹部痛	Total	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
上腹部痛	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
裂肛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
アフタ性潰瘍	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
便秘	Total	9	(7.9)	6	(6.0)	15	(7.0)
	Mild	9	(7.9)	6	(6.0)	15	(7.0)

C Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
齲歯	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
下痢	Total	9	(7.9)	7	(7.0)	16	(7.5)
	Mild	9	(7.9)	6	(6.0)	15	(7.0)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
十二指腸潰瘍	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
消化不良	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
胃炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
消化管浮腫	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
胃食道逆流性疾患	Total	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
	Moderate	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
イレウス	Total	1	(0.9)	4	(4.0)	5	(2.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.4)
	Severe	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
麻痺性イレウス	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
悪心	Total	1	(0.9)	5	(5.0)	6	(2.8)
	Mild	1	(0.9)	5	(5.0)	6	(2.8)
直腸脱	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

C Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
口内炎	Total	2	(1.8)	1	(1.0)	3	(1.4)
	Mild	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
歯の脱落	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
食道静脈瘤	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
嘔吐	Total	0	(0.0)	4	(4.0)	4	(1.9)
	Mild	0	(0.0)	4	(4.0)	4	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態							
廃用症候群	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
全身性浮腫	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
注入部位血管外漏出	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
注入部位浮腫	Total	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
	Mild	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
注射部位紅斑	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
注射部位硬結	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
注射部位疼痛	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)

Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
注射部位疼痛	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
倦怠感	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
浮腫	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
末梢性浮腫	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
発熱	Total	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
	Mild	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
分泌物分泌	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
血管穿刺部位紅斑	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
肝胆道系障害							
胆嚢炎	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
胆石症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
肝機能異常	Total	2	(1.8)	1	(1.0)	3	(1.4)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
肝障害	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)

Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
感染症および寄生虫症							
腹部膿瘍	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
口角口唇炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
気管支炎	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
蜂巣炎	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
膀胱炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
真菌感染	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
帯状疱疹	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
感染	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
インフルエンザ	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
口腔ヘルペス	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
腹膜炎	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
咽頭炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
肺炎	Total	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
細菌性肺炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
術後膿瘍	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
術後創感染	Total	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.4)
	Mild	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.4)
腎盂腎炎	Total	4	(3.5)	0	(0.0)	4	(1.9)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Severe	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
急性腎盂腎炎	Total	4	(3.5)	0	(0.0)	4	(1.9)
	Moderate	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.4)
	Severe	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
慢性腎盂腎炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Severe	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
敗血症	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)

C Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
敗血症性ショック	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
上気道感染	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
尿路感染	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
ウイルス性上気道感染	Total	3	(2.6)	3	(3.0)	6	(2.8)
	Mild	3	(2.6)	2	(2.0)	5	(2.3)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症							
腹部創離開	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
挫傷	Total	4	(3.5)	0	(0.0)	4	(1.9)
	Mild	4	(3.5)	0	(0.0)	4	(1.9)
裂傷	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
口唇損傷	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
開放骨折	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
膝蓋骨骨折	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Severe	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
外傷後頚部症候群	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
術後譫妄	Total	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
	Mild	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
術後イレウス	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
処置による疼痛	Total	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.4)
	Mild	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(1.4)
熱傷	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
創合併症	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
臨床検査							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Total	9	(7.9)	11	(11.0)	20	(9.3)
	Mild	9	(7.9)	11	(11.0)	20	(9.3)
アミラーゼ増加	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Total	7	(6.1)	13	(13.0)	20	(9.3)
	Mild	7	(6.1)	13	(13.0)	20	(9.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
血中ブドウ糖増加	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

C Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
血中ブドウ糖増加	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
血中カリウム減少	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
血中カリウム増加	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
血圧低下	Total	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
尿中血陽性	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Total	2	(1.8)	3	(3.0)	5	(2.3)
	Mild	2	(1.8)	3	(3.0)	5	(2.3)
ヘモグロビン減少	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
リパーゼ増加	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
好中球数増加	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
酸素飽和度低下	Total	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
	Mild	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
血小板数増加	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
白血球数減少	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	(%)	P013 (cIAI) n	(%)	P014 + P013 n	(%)
代謝および栄養障害							
食欲減退	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
脱水	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
体液貯留	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
高アンモニア血症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
高血糖	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
高カリウム血症	Total	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
低血糖	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
低ナトリウム血症	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
栄養障害	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

C Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
関節痛	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
背部痛	Total	2	(1.8)	1	(1.0)	3	(1.4)
	Mild	2	(1.8)	1	(1.0)	3	(1.4)
筋力低下	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
四肢痛	Total	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
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）							
結腸腺癌	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
乳癌	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
結腸癌	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Severe	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	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
神経系障害							
脳梗塞	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
頚腕症候群	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
頭痛	Total	4	(3.5)	1	(1.0)	5	(2.3)
	Mild	3	(2.6)	1	(1.0)	4	(1.9)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
感覚鈍麻	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
被殻出血	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
緊張性頭痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
血栓性脳梗塞	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Severe	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
精神障害							
譫妄	Total	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
不快気分	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
摂食障害	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
不眠症	Total	5	(4.4)	11	(11.0)	16	(7.5)
	Mild	5	(4.4)	11	(11.0)	16	(7.5)
腎および尿路障害							
排尿困難	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)

Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
血尿	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
水腎症	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
腎機能障害	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
尿管結石症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
生殖系および乳房障害							
良性前立腺肥大症	Total	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
不正子宮出血	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
咳嗽	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
呼吸困難	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
低酸素症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
口腔咽頭不快感	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
呼吸不全	Total	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.9)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Severe	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
上気道の炎症	Total	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
	Mild	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
皮膚および皮下組織障害							
皮膚炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
接触皮膚炎	Total	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
湿疹	Total	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
	Mild	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(0.9)
紅斑	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮下出血	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
掌蹠角皮症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
そう痒症	Total	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
	Mild	1	(0.9)	2	(2.0)	3	(1.4)
発疹	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
脂漏性皮膚炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)

C Confidential

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

	Intensity Grading	P014 (cUTI) n	P014 (cUTI) (%)	P013 (cIAI) n	P013 (cIAI) (%)	P014 + P013 n	P014 + P013 (%)
脂漏性皮膚炎	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
蕁麻疹	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
血管障害							
高血圧	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)
静脈炎	Total	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns is greater than or equal to the percent incidence specified 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]

C Confidential

付録 2.7.4.7-2　　有害事象及び副作用の発現例数（%）（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 Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	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)**
貧血	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.5)
骨髄機能不全	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心臓障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**
心不全	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)**
耳そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	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)**
腹部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
下腹部痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
裂肛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
アフタ性潰瘍	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
便秘	9	(7.9)	1	(0.9)	6	(6.0)	0	(0.0)	15	(7.0)	1	(0.5)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**24**	**(21.1)**	**9**	**(7.9)**	**31**	**(31.0)**	**6**	**(6.0)**	**55**	**(25.7)**	**15**	**(7.0)**
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
下痢	9	(7.9)	6	(5.3)	7	(7.0)	3	(3.0)	16	(7.5)	9	(4.2)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃炎	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
消化管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
悪心	1	(0.9)	1	(0.9)	5	(5.0)	2	(2.0)	6	(2.8)	3	(1.4)
直腸脱	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口内炎	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
歯の脱落	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
食道静脈瘤	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.0)	1	(1.0)	4	(1.9)	1	(0.5)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7**	**(6.1)**	**1**	**(0.9)**	**8**	**(8.0)**	**1**	**(1.0)**	**15**	**(7.0)**	**2**	**(0.9)**
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
全身性浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
注入部位浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	2	(0.9)	1	(0.5)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位硬結	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位疼痛	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
倦怠感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
浮腫	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
発熱	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
分泌物分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管穿刺部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**3**	**(2.6)**	**2**	**(1.8)**	**3**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(2.8)**	**2**	**(0.9)**
胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胆石症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肝機能異常	2	(1.8)	2	(1.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	2	(0.9)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**19**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(15.0)**	**1**	**(1.0)**	**34**	**(15.9)**	**1**	**(0.5)**
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口角口唇炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**19**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(15.0)**	**1**	**(1.0)**	**34**	**(15.9)**	**1**	**(0.5)**
インフルエンザ	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
細菌性肺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
術後膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	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)
慢性腎盂腎炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
尿路感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**19**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(15.0)**	**1**	**(1.0)**	**34**	**(15.9)**	**1**	**(0.5)**
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	**9**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(6.0)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**
腹部創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
挫傷	4	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.9)	0	(0.0)
裂傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口唇損傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
開放骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
膝蓋骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	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)
術後イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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)
熱傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**9**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(6.0)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**
創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
臨床検査	**15**	**(13.2)**	**8**	**(7.0)**	**20**	**(20.0)**	**12**	**(12.0)**	**35**	**(16.4)**	**20**	**(9.3)**
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)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
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)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
血中ブドウ糖増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中カリウム減少	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血圧低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**15**	**(13.2)**	**8**	**(7.0)**	**20**	**(20.0)**	**12**	**(12.0)**	**35**	**(16.4)**	**20**	**(9.3)**
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)
ヘモグロビン減少	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
好中球数増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**	**1**	**(1.0)**	**9**	**(4.2)**	**1**	**(0.5)**
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脱水	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
体液貯留	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
高アンモニア血症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**	**1**	**(1.0)**	**9**	**(4.2)**	**1**	**(0.5)**
高血糖	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
背部痛	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
筋力低下	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	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）	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
結腸腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
結腸癌	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害	**8**	**(7.0)**	**1**	**(0.9)**	**2**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(4.7)**	**1**	**(0.5)**
脳梗塞	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
頚腕症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
頭痛	4	(3.5)	1	(0.9)	1	(1.0)	0	(0.0)	5	(2.3)	1	(0.5)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
被殻出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
緊張性頭痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血栓性脳梗塞	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**7**	**(6.1)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(12.0)**	**0**	**(0.0)**	**19**	**(8.9)**	**0**	**(0.0)**
譫妄	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
不快気分	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
摂食障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
不眠症	5	(4.4)	0	(0.0)	11	(11.0)	0	(0.0)	16	(7.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**2**	**(1.8)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.4)**	**1**	**(0.5)**
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
尿管結石症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
良性前立腺肥大症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
不正子宮出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(5.0)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口腔咽頭不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
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	**10**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**
皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
湿疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
紅斑	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮下出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**10**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**
掌蹠角皮症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
発疹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
蕁麻疹	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
血管障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Overall and Drug-Related
(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 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†		Overall		Drug-Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

†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]

C Confidential

付録 2.7.4.7-3　　有害事象の発現例数（%）（発現割合 0%超）
（試験別、SOC 及び PT 別）（MITT 集団）海外第Ⅱ相試験（101-03 試験）

System Organ Class/Preferred Term	Ceftolozane (N=85) n (%)	Ceftazidime (N=42) n (%)
有害事象あり	40 (47.1)	16 (38.1)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	1 (2.4)
貧血	1 (1.2)	1 (2.4)
心臓障害	1 (1.2)	0 (0.0)
頻脈	1 (1.2)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.2)	0 (0.0)
先天性嚢胞性腎疾患	1 (1.2)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (2.4)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (2.4)
内分泌障害	1 (1.2)	0 (0.0)
甲状腺嚢腫	1 (1.2)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.2)	2 (4.8)
動脈硬化性網膜症	0 (0.0)	1 (2.4)
眼瞼痙攣	1 (1.2)	0 (0.0)
網膜変性	0 (0.0)	1 (2.4)
霧視	0 (0.0)	1 (2.4)
視力障害	0 (0.0)	1 (2.4)
胃腸障害	18 (21.2)	8 (19.0)
腹痛	2 (2.4)	1 (2.4)
上腹部痛	1 (1.2)	1 (2.4)
便秘	8 (9.4)	2 (4.8)
下痢	3 (3.5)	3 (7.1)
憩室	1 (1.2)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.2)	0 (0.0)
鼓腸	1 (1.2)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	1 (2.4)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (2.4)
悪心	5 (5.9)	0 (0.0)
口腔内痛	0 (0.0)	1 (2.4)
レッチング	1 (1.2)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.2)	1 (2.4)

C Confidential

付録 2.7.4.7-3　有害事象の発現例数（%）（発現割合 0%超）
（試験別、SOC 及び PT 別）（MITT 集団）海外第Ⅱ相試験（101-03 試験）（続き）

System Organ Class/Preferred Term	Ceftolozane (N=85) n (%)	Ceftazidime (N=42) n (%)
全身障害および投与局所様態	11 (12.9)	5 (11.9)
胸痛	0 (0.0)	1 (2.4)
悪寒	0 (0.0)	1 (2.4)
異常感	0 (0.0)	1 (2.4)
冷感	1 (1.2)	0 (0.0)
注入部位紅斑	2 (2.4)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	2 (2.4)	0 (0.0)
注入部位血腫	1 (1.2)	0 (0.0)
注入部位刺激感	3 (3.5)	0 (0.0)
注入部位疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)
注入部位反応	1 (1.2)	1 (2.4)
注入部位腫脹	2 (2.4)	0 (0.0)
疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)
発熱	3 (3.5)	1 (2.4)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (1.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (8.2)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.2)	0 (0.0)
肺感染	1 (1.2)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (1.2)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (1.2)	0 (0.0)
上気道感染	1 (1.2)	0 (0.0)
尿路感染	2 (2.4)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	1 (1.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0 (0.0)
既曝露ワクチンに対する反応	1 (1.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (3.5)	1 (2.4)
高カリウム血症	1 (1.2)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.2)	1 (2.4)
低ナトリウム血症	1 (1.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (8.2)	1 (2.4)
背部痛	2 (2.4)	1 (2.4)
側腹部痛	2 (2.4)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (1.2)	0 (0.0)
頚部痛	1 (1.2)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	7 (8.2)	0 (0.0)
痙攣	1 (1.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)
頭痛	5 (5.9)	0 (0.0)

C Confidential

付録 2.7.4.7-3　有害事象の発現例数（%）（発現割合 0%超）
（試験別、SOC 及び PT 別）（MITT 集団）海外第Ⅱ相試験（101-03 試験）（続き）

System Organ Class/Preferred Term	Ceftolozane (N=85) n (%)	Ceftazidime (N=42) n (%)
精神障害	12 (14.1)	4 (9.5)
攻撃性	0 (0.0)	1 (2.4)
激越	1 (1.2)	0 (0.0)
アルコール離脱症候群	1 (1.2)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (1.2)	0 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (2.4)
不眠症	4 (4.7)	0 (0.0)
睡眠障害	6 (7.1)	2 (4.8)
腎および尿路障害	4 (4.7)	2 (4.8)
血尿	0 (0.0)	1 (2.4)
腎嚢胞	1 (1.2)	1 (2.4)
急性腎不全	1 (1.2)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (1.2)	0 (0.0)
尿臭異常	1 (1.2)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (2.4)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	1 (1.2)	0 (0.0)
前立腺痛	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.7)	1 (2.4)
咳嗽	2 (2.4)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (1.2)	1 (2.4)
喘鳴	1 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.5)	1 (2.4)
水疱	1 (1.2)	1 (2.4)
乾癬	1 (1.2)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	5 (5.9)	1 (2.4)
高血圧	2 (2.4)	0 (0.0)
低血圧	1 (1.2)	1 (2.4)
静脈炎	2 (2.4)	0 (0.0)

Source: [資料5.3.5.1.3: 101-03] Table 14.3.1.1

C Confidential

付録 2.7.4.7-4　　死亡に至った有害事象の被験者一覧（ASaT 集団）

国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Death
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P013]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A + Metronidazole										
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-01*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=61 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7										
13-01*	Follow-Up	15	Diffuse large B-cell lymphoma	3 Weeks	Severe	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Fatal	8 days since previous dose

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s). N = not related to specified medication(s). MK = MK-7625A, MTZ = Metronidazole.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE. MK = MK-7625A, MTZ = Metronidazole.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 20.0

Source:　[P013MK7625A: adam-adae; adex]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

付録 2.7.4.7-5　　死亡に至った有害事象（MITT 集団）海外第Ⅱ相試験（10-01 試験）

被験者番号	投与群	年齢、性別、人種	治験薬の投与期間（日）	事象名（Preferred Term）†	有害事象の発現日～消失日‡	程度	転帰	治験薬との因果関係	治験薬の処置§
007-01*	MK-7625A	83歳、[redacted]、[redacted]	7	尿路性敗血症	[redacted] (10)～(10)	重度	死亡	なし	NA
007-02*	MK-7625A	43歳、[redacted]、[redacted]	7	肺塞栓症	[redacted] (30)～(30)	重度	死亡	なし	NA
007-03*	MK-7625A	48歳、[redacted]、[redacted]	2	腎不全	[redacted] (3)～(9)	中等度	死亡	なし	NA
				心肺停止	[redacted] (9)～(9)	重度	死亡	なし	NA

† MedDRA Version 13.0
‡　() 内の数字は、投与開始日からの相対日（投与開始日=1日目）
§ NA：投与終了後の発現のため該当なし
Source: [資料5.3.5.1.4: 10-01] Listing 16.2.7.4.

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

付録 2.7.4.7-6　　重篤な副作用の発現例数（%）（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 Drug-Related 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 (cUTI)		P013 (cIAI)		P014 + P013	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		100		214	
with one or more serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no serious drug-related adverse events	114	(100.0)	100	(100.0)	214	(100.0)

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]

C Confidential

付録 2.7.4.7-7　　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験、013 試験）

Listing of Subjects With Serious Adverse Events
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P014]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A										
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-17*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7										
14-17*	Follow-Up	17	急性腎盂腎炎	3.14 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved	10 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-18*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
14-18*	Treatment	7	胆石症	1.29 Weeks	Moderate	Y	N	None	Resolved	MK-7625A 4500 mg
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-19*, Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5										
14-19*	Follow-Up	16	細菌性肺炎	1.29 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved	11 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-05* Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=86 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
14-05*	Follow-Up	23	腎盂腎炎	2 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved	15 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-20*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4										
14-20*	Follow-Up	18	胃炎	1.45 Months	Moderate	Y	N	N/A	Resolved	14 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-21*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=86 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4										
14-21*	Follow-Up	26	直腸脱	3 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved	22 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-22*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=86 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4										
14-22*	Follow-Up	8	筋力低下	3.86 Weeks	Mild	Y	N	N/A	Resolved	4 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-23*, Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=85 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

Listing of Subjects With Serious Adverse Events
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P014]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A										
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted] Subject ID=14-23*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=85 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
14-23*	Follow-Up	27	急性腎盂腎炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved	19 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-01*, Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=74 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
14-01*	Follow-Up	32	慢性腎盂腎炎	5 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved	24 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-12*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=82 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
14-12*	Treatment	5	心不全	1.71 Weeks	Moderate	Y	N	None	Resolved	MK-7625A 3000 mg
	Follow-Up	12	高カリウム血症	1.57 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved	4 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-24*, Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=87 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
14-24*	Treatment	5	結腸癌	Continuing	Severe	Y	N	None	Resolving	MK-7625A 2250 mg
		5	イレウス	2 Weeks	Severe	Y	N	None	Resolved	MK-7625A 2250 mg
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID14-25*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=46 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
14-25*	Follow-Up	23	急性腎盂腎炎	1.29 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved	15 days since previous dose
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted] Subject ID=14-26*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										

***新薬承認情報提供に置き換え**

Confidential

Listing of Subjects With Serious Adverse Events
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P014]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A										
Trial Number=7625A-014, Site Number=[redacted], Subject ID=14-26*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
14-26*	Follow-Up	16	膝蓋骨骨折	1.58 Months	Severe	Y	N	N/A	Resolved	8 days since previous dose

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 20.0

Source:　[P014MK7625A: adam-adae; adex]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

Listing of Subjects With Serious Adverse Events
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P013]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A + Metronidazole										
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-02*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=46 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7†										
13-02*	Follow-Up	12	イレウス	1.29 Weeks	Moderate	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Resolved	4 days since previous dose
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-03*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6										
13-03*	Follow-Up	33	胆嚢炎	1.29 Weeks	Mild	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Resolved	27 days since previous dose
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-04*, Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6										
13-04*	Follow-Up	16	結腸腺癌	23 Hours	Mild	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Resolved	10 days since previous dose
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-05*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=34 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9										
13-05*	Treatment	7	敗血症	2.86 Weeks	Moderate	Y	N(MK, MTZ)	None(MK, MTZ)	Resolved	MK-7625A 4500 mg; metronidazole 1500 mg
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-06*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=82 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11										
13-06*	Follow-Up	18	胃食道逆流性疾患	1.94 Months	Moderate	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Resolved	7 days since previous dose
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-07* Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
13-07*	Follow-Up	26	乳癌	Continuing	Severe	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Not Resolved	18 days since previous dose
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-08*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=81 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7										

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Listing of Subjects With Serious Adverse Events
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P013]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A + Metronidazole										
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-08*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=81 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7										
13-08*	Treatment	7	肺炎	3.43 Weeks	Severe	Y	N(MK, MTZ)	None(MK, MTZ)	Resolved	MK-7625A 3000 mg; metronidazole 1500 mg
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-01*, Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=61 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7										
13-01*	Follow-Up	15	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	3 Weeks	Severe	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Fatal	8 days since previous dose
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-09*, Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=46 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4										
13-09*	Follow-Up	8	イレウス	3.43 Weeks	Moderate	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Resolved	4 days since previous dose
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=13-10*, Gender=[redacted], Race=[redacted] Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11										

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

Listing of Subjects With Serious Adverse Events
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P013]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A + Metronidazole										
Trial Number=7625A-013, Site Number[redacted], Subject ID=13-10*, Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11										
13-10*	Follow-Up	17	摂食障害	2.73 Months	Mild	Y	N(MK, MTZ)	N/A(MK, MTZ)	Resolved	6 days since previous dose

†Rel day of Last Recorded Dose of Study Medication is based on the start date of infusion.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s). N = not related to specified medication(s). MK = MK-7625A, MTZ = Metronidazole.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE. MK = MK-7625A, MTZ = Metronidazole.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 20.0

Source:　[P013MK7625A: adam-adae; adex]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

付録 2.7.4.7-8　　ベースラインからの変化（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）直接クームス検査

Shift from Baseline in Direct Coombs Tests
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

Baseline		Result at the EOT visit						
Test Result	n	Negative –	Positive ±	Positive 1+	Positive 2+	Positive 3+	Positive 4+	Not Available
Negative –	113	93 (82.3)	13 (11.5)	7 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Positive ±	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive 1+	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Positive 2+	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive 3+	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive 4+	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Available	0	0	0	0	0	0	0	0

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-9　　ベースラインからの変化（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）直接クームス検査

Shift from Baseline in Direct Coombs Tests
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

Baseline		Result at the EOT visit						
Test Result	n	Negative –	Positive ±	Positive 1+	Positive 2+	Positive 3+	Positive 4+	Not Available
Negative –	100	84 (84.0)	12 (12.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
Positive ±	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive 1+	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive 2+	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive 3+	0	0	0	0	0	0	0	0
Positive 4+	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Available	0	0	0	0	0	0	0	0

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-10　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Erythrocytes

Descriptive Summary Statistics of Erythrocytes (10[4]/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	417.8 (54.21)	[283, 568]	399.3 (54.10)	[245, 516]	-18.4 (30.36)	[-127, 57]
EOT	113	417.4 (53.87)	[283, 568]	401.2 (53.13)	[245, 509]	-16.2 (31.77)	[-92, 62]
TOC	111	416.7 (54.03)	[283, 568]	411.9 (55.24)	[241, 515]	-4.8 (32.66)	[-124, 69]
LFU	111	416.7 (54.03)	[283, 568]	422.4 (56.24)	[209, 547]	5.6 (31.55)	[-77, 94]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-11　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Hemoglobin

Descriptive Summary Statistics of Hemoglobin (gm/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	12.34 (1.69)	[7.4, 16.5]	11.72 (1.66)	[7.3, 15.1]	-0.63 (0.90)	[-3.7, 2.1]
EOT	113	12.30 (1.70)	[7.4, 16.5]	11.74 (1.69)	[6.7, 14.7]	-0.56 (0.97)	[-2.9, 2.2]
TOC	111	12.28 (1.71)	[7.4, 16.5]	12.08 (1.73)	[6.6, 15.2]	-0.20 (0.99)	[-3.5, 2.4]
LFU	111	12.28 (1.71)	[7.4, 16.5]	12.38 (1.81)	[6.9, 15.9]	0.10 (0.99)	[-3.4, 2.7]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-12　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Hematocrit

Descriptive Summary Statistics of Hematocrit (%) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	37.73 (4.66)	[25.5, 49.1]	35.92 (4.72)	[23.6, 48.4]	-1.81 (2.73)	[-11.7, 4.9]
EOT	113	37.63 (4.65)	[25.5, 49.1]	36.09 (4.57)	[23.6, 44.7]	-1.54 (2.93)	[-8.8, 6.0]
TOC	111	37.60 (4.68)	[25.5, 49.1]	37.44 (4.80)	[22.7, 46.3]	-0.16 (3.02)	[-12.6, 6.8]
LFU	111	37.60 (4.68)	[25.5, 49.1]	38.24 (5.07)	[22.1, 47.9]	0.64 (3.04)	[-11.2, 7.1]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-13　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Leukocytes

Descriptive Summary Statistics of Leukocytes (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	11027.3 (5024.29)	[3000, 29800]	6338.2 (2283.61)	[2500, 14500]	-4689.1 (4953.70)	[-22200, 5600]
EOT	113	10960.2 (4987.37)	[3000, 29800]	5977.0 (2343.11)	[2700, 20400]	-4983.2 (5231.17)	[-22200, 12100]
TOC	111	10949.5 (5019.16)	[3000, 29800]	6193.7 (1786.63)	[2900, 11900]	-4755.9 (4798.33)	[-23100, 5000]
LFU	111	10949.5 (5019.16)	[3000, 29800]	6064.0 (1841.83)	[3000, 13600]	-4885.6 (4628.70)	[-21500, 3100]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-14　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Neutrophils

Descriptive Summary Statistics of Neutrophils (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	9116.1 (4939.81)	[1650, 26860]	4430.1 (2150.99)	[1040, 11620]	-4686.0 (4826.03)	[-22070, 5320]
EOT	113	9046.1 (4910.24)	[1650, 26860]	3838.8 (2137.12)	[1140, 18850]	-5207.3 (5169.05)	[-22070, 12440]
TOC	111	9031.0 (4942.65)	[1650, 26860]	3930.8 (1561.71)	[850, 9380]	-5100.2 (4763.81)	[-22600, 4500]
LFU	111	9031.0 (4942.65)	[1650, 26860]	3765.9 (1530.16)	[1040, 9920]	-5265.1 (4678.08)	[-21770, 2630]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-15　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Eosinophils

Descriptive Summary Statistics of Eosinophils (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	58.6 (114.07)	[0, 820]	117.3 (116.79)	[0, 870]	58.6 (67.76)	[-130, 320]
EOT	113	58.8 (113.22)	[0, 820]	159.5 (120.85)	[0, 680]	100.7 (103.94)	[-230, 430]
TOC	111	59.5 (114.11)	[0, 820]	151.2 (116.45)	[0, 530]	91.7 (108.14)	[-370, 400]
LFU	111	59.5 (114.11)	[0, 820]	163.2 (124.46)	[0, 610]	103.8 (122.23)	[-300, 600]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-16　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Basophils

Descriptive Summary Statistics of Basophils (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	19.4 (12.21)	[0, 80]	21.7 (19.39)	[0, 150]	2.4 (18.17)	[-30, 150]
EOT	113	19.3 (12.08)	[0, 80]	28.5 (20.10)	[0, 110]	9.2 (18.28)	[-20, 100]
TOC	111	19.4 (12.16)	[0, 80]	37.0 (30.26)	[0, 200]	17.7 (29.60)	[-20, 190]
LFU	111	19.4 (12.16)	[0, 80]	30.2 (20.49)	[0, 110]	10.8 (17.95)	[-20, 60]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-17　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Lymphocytes

Descriptive Summary Statistics of Lymphocytes (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	1228.9 (621.42)	[290, 3030]	1312.2 (581.20)	[390, 3290]	83.3 (422.63)	[-970, 930]
EOT	113	1234.1 (617.25)	[290, 3030]	1596.8 (610.88)	[390, 3680]	362.7 (517.44)	[-970, 1460]
TOC	111	1240.0 (619.86)	[290, 3030]	1730.2 (607.46)	[510, 3300]	490.2 (533.76)	[-900, 1930]
LFU	111	1240.0 (619.86)	[290, 3030]	1749.3 (697.37)	[520, 5730]	509.3 (559.22)	[-800, 2860]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-18　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Monocytes

Descriptive Summary Statistics of Monocytes (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	597.9 (315.62)	[90, 1840]	451.9 (165.25)	[210, 940]	-146.0 (274.72)	[-1440, 480]
EOT	113	595.3 (312.34)	[90, 1840]	343.8 (135.74)	[130, 820]	-251.5 (298.57)	[-1440, 260]
TOC	111	593.7 (314.76)	[90, 1840]	334.4 (145.16)	[120, 1270]	-259.3 (275.79)	[-1160, 330]
LFU	111	593.7 (314.76)	[90, 1840]	355.3 (162.35)	[140, 1280]	-238.4 (260.50)	[-970, 290]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-19　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Platelet

Descriptive Summary Statistics of Platelet (10[4]/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	110	21.14 (6.97)	[5.5, 41.6]	21.21 (8.00)	[4.5, 40.2]	0.07 (3.59)	[-7.4, 11.8]
EOT	113	21.23 (6.94)	[5.5, 41.6]	28.83 (10.70)	[4.5, 58.0]	7.60 (8.56)	[-7.2, 35.9]
TOC	111	21.38 (6.85)	[5.5, 41.6]	33.40 (10.52)	[9.0, 61.9]	12.02 (10.20)	[-9.5, 40.7]
LFU	111	21.38 (6.85)	[5.5, 41.6]	25.46 (7.03)	[9.3, 45.1]	4.07 (6.15)	[-19.4, 23.6]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-20　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Prothrombin Time

Descriptive Summary Statistics of Prothrombin Time (sec) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	14.47 (2.29)	[11.8, 31.9]	14.64 (6.75)	[11.8, 79.9]	0.17 (6.61)	[-5.9, 67.2]
EOT	114	14.47 (2.27)	[11.8, 31.9]	13.89 (2.83)	[11.8, 38.5]	-0.57 (1.49)	[-5.2, 6.6]
TOC	112	14.46 (2.29)	[11.8, 31.9]	14.17 (6.84)	[11.3, 79.9]	-0.29 (6.41)	[-6.1, 64.8]
LFU	112	14.46 (2.29)	[11.8, 31.9]	13.36 (2.72)	[11.0, 35.2]	-1.10 (1.64)	[-6.8, 6.8]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-21　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Erythrocytes

Descriptive Summary Statistics of Erythrocytes (10[4]/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	416.4 (58.03)	[284, 607]	394.2 (54.06)	[243, 569]	-22.2 (39.67)	[-146, 53]
EOT	98	416.4 (58.59)	[284, 607]	403.0 (57.45)	[247, 552]	-13.4 (42.10)	[-118, 94]
TOC	97	417.6 (57.82)	[284, 607]	434.1 (51.09)	[278, 589]	16.5 (41.83)	[-130, 159]
LFU	68	419.3 (59.06)	[308, 607]	436.4 (52.56)	[316, 596]	17.1 (44.19)	[-92, 140]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-22　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Hemoglobin

Descriptive Summary Statistics of Hemoglobin (gm/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	12.63 (1.75)	[8.2, 17.1]	11.92 (1.60)	[7.3, 16.0]	-0.72 (1.24)	[-4.6, 1.7]
EOT	98	12.61 (1.76)	[8.2, 17.1]	12.09 (1.69)	[7.3, 15.3]	-0.52 (1.32)	[-3.8, 3.1]
TOC	97	12.63 (1.77)	[8.2, 17.1]	13.01 (1.53)	[7.8, 16.7]	0.38 (1.29)	[-3.8, 4.0]
LFU	68	12.69 (1.82)	[8.5, 17.1]	13.02 (1.55)	[8.6, 16.3]	0.33 (1.38)	[-3.8, 3.3]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-23　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Hematocrit

Descriptive Summary Statistics of Hematocrit (%) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	38.19 (4.97)	[24.90, 51.10]	35.93 (4.49)	[22.60, 46.80]	-2.27 (3.68)	[-14.30, 4.50]
EOT	98	38.13 (5.00)	[24.90, 51.10]	36.60 (4.73)	[22.90, 46.10]	-1.53 (4.00)	[-11.80, 9.10]
TOC	97	38.19 (5.02)	[24.90, 51.10]	39.79 (4.16)	[26.00, 49.70]	1.60 (3.96)	[-11.50, 12.90]
LFU	68	38.32 (5.18)	[28.10, 51.10]	39.83 (4.19)	[28.80, 48.10]	1.50 (4.20)	[-9.00, 11.40]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-24　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Leukocytes

Descriptive Summary Statistics of Leukocytes (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	10966.0 (4064.16)	[2800, 28400]	8240.5 (3167.38)	[2300, 18300]	-2725.5 (4106.80)	[-17900, 13200]
EOT	98	11013.3 (4081.48)	[2800, 28400]	6596.4 (1967.52)	[2800, 14300]	-4416.8 (3915.91)	[-20900, 11500]
TOC	97	11052.6 (4086.44)	[2800, 28400]	5459.8 (1486.16)	[2600, 11600]	-5592.8 (4071.07)	[-21900, 8800]
LFU	68	10894.1 (3821.73)	[2800, 23500]	5339.7 (1459.01)	[2500, 9100]	-5554.4 (3703.75)	[-17800, 6300]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-25　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Neutrophils

Descriptive Summary Statistics of Neutrophils (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	9202.4 (3889.38)	[2200, 26380]	6545.1 (3036.63)	[1540, 16340]	-2657.4 (3970.77)	[-16770, 12790]
EOT	98	9229.4 (3913.86)	[2200, 26380]	4729.3 (1799.59)	[1760, 12260]	-4500.1 (3722.89)	[-19950, 10060]
TOC	97	9266.0 (3925.31)	[2200, 26380]	3340.7 (1340.07)	[1020, 9910]	-5925.3 (3942.64)	[-21270, 7710]
LFU	68	9030.1 (3638.83)	[2200, 20350]	3211.8 (1229.01)	[1270, 7120]	-5818.4 (3542.57)	[-17420, 4920]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-26　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Eosinophils

Descriptive Summary Statistics of Eosinophils (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	63.3 (79.23)	[0, 390]	157.6 (126.14)	[0, 600]	94.3 (108.80)	[-110, 480]
EOT	98	64.3 (79.70)	[0, 390]	193.7 (147.37)	[0, 780]	129.4 (136.26)	[-130, 770]
TOC	97	64.5 (80.08)	[0, 390]	213.0 (163.96)	[0, 990]	148.5 (158.20)	[-230, 890]
LFU	68	63.4 (81.29)	[0, 390]	171.5 (135.15)	[20, 840]	108.1 (135.65)	[-140, 780]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-27　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Basophils

Descriptive Summary Statistics of Basophils (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	15.3 (11.76)	[0, 60]	17.4 (12.44)	[0, 75]	2.1 (12.10)	[-40, 35]
EOT	98	15.6 (11.67)	[0, 60]	26.4 (18.15)	[0, 120]	10.8 (16.39)	[-20, 80]
TOC	97	15.8 (11.62)	[0, 60]	29.8 (19.74)	[0, 100]	14.0 (18.07)	[-30, 80]
LFU	68	15.0 (10.86)	[0, 40]	25.7 (16.87)	[0, 80]	10.7 (15.58)	[-30, 60]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-28　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Lymphocytes

Descriptive Summary Statistics of Lymphocytes (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	1087.6 (510.90)	[320, 2740]	1059.2 (399.21)	[490, 2520]	-28.4 (462.95)	[-1990, 1000]
EOT	98	1100.8 (507.51)	[320, 2740]	1228.1 (400.29)	[280, 3000]	127.2 (459.87)	[-1320, 1100]
TOC	97	1099.2 (512.94)	[320, 2740]	1525.8 (459.58)	[710, 2990]	426.6 (493.65)	[-1130, 2070]
LFU	68	1153.4 (556.78)	[320, 2740]	1605.7 (490.30)	[770, 3710]	452.4 (537.85)	[-1360, 1880]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-29　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Monocytes

Descriptive Summary Statistics of Monocytes (/microL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	594.1 (302.87)	[100, 1450]	463.0 (231.57)	[90, 1620]	-131.2 (277.73)	[-960, 530]
EOT	98	600.5 (302.40)	[100, 1450]	413.9 (146.15)	[160, 980]	-186.6 (310.74)	[-1090, 670]
TOC	97	604.5 (301.32)	[100, 1450]	340.7 (109.62)	[170, 700]	-263.8 (299.12)	[-1040, 470]
LFU	68	631.0 (304.74)	[100, 1450]	316.3 (110.52)	[140, 690]	-314.7 (295.03)	[-1050, 460]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-30　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Platelet

Descriptive Summary Statistics of Platelet (10[4]/microL) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days (All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	24.70 (9.39)	[8.70, 59.90]	28.14 (12.64)	[9.60, 76.00]	3.45 (6.35)	[-8.00, 32.30]
EOT	98	24.89 (9.37)	[8.70, 59.90]	37.27 (14.35)	[13.90, 96.40]	12.38 (11.40)	[-27.30, 52.70]
TOC	97	24.88 (9.47)	[8.70, 59.90]	23.69 (7.16)	[11.60, 58.90]	-1.19 (8.05)	[-33.10, 17.30]
LFU	68	25.22 (9.00)	[8.70, 59.10]	27.19 (8.16)	[14.10, 64.10]	1.97 (6.25)	[-21.40, 20.40]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-31　　ベースラインから各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Prothrombin Time

Descriptive Summary Statistics of Prothrombin Time (sec) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	14.95 (4.19)	[12.20, 53.40]	15.39 (1.74)	[11.70, 19.90]	0.45 (3.98)	[-35.90, 5.90]
EOT	98	14.95 (4.23)	[12.20, 53.40]	15.68 (1.62)	[12.90, 22.00]	0.73 (4.03)	[-36.50, 4.00]
TOC	97	14.95 (4.24)	[12.20, 53.40]	13.06 (2.70)	[11.10, 34.70]	-1.89 (3.69)	[-29.90, 15.30]
LFU	68	15.02 (4.95)	[12.20, 53.40]	12.89 (2.49)	[10.70, 26.60]	-2.13 (3.38)	[-26.80, 6.80]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-32　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Protein

Descriptive Summary Statistics of Protein (gm/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	6.73 (0.62)	[5.2, 8.3]	6.28 (0.62)	[4.9, 7.7]	-0.45 (0.59)	[-2.2, 1.4]
EOT	114	6.73 (0.61)	[5.2, 8.3]	6.56 (0.61)	[4.9, 8.3]	-0.17 (0.68)	[-1.9, 1.4]
TOC	112	6.73 (0.62)	[5.2, 8.3]	7.01 (0.64)	[3.5, 8.5]	0.29 (0.72)	[-3.5, 1.7]
LFU	112	6.73 (0.62)	[5.2, 8.3]	7.10 (0.51)	[5.7, 8.3]	0.37 (0.65)	[-1.0, 2.1]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-33　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Albumin

Descriptive Summary Statistics of Albumin (gm/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	3.75 (0.44)	[2.60, 4.70]	3.40 (0.48)	[2.30, 4.40]	-0.35 (0.34)	[-1.40, 0.40]
EOT	114	3.75 (0.44)	[2.60, 4.70]	3.57 (0.46)	[2.30, 4.70]	-0.18 (0.38)	[-1.00, 1.10]
TOC	112	3.75 (0.44)	[2.60, 4.70]	3.92 (0.47)	[1.80, 4.60]	0.17 (0.41)	[-1.80, 1.40]
LFU	112	3.75 (0.44)	[2.60, 4.70]	4.02 (0.40)	[2.40, 4.80]	0.27 (0.38)	[-0.50, 1.30]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-34　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Bilirubin

Descriptive Summary Statistics of Bilirubin (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	0.85 (0.52)	[0.20, 2.50]	0.47 (0.22)	[0.10, 1.10]	-0.38 (0.46)	[-2.10, 0.40]
EOT	114	0.85 (0.52)	[0.20, 2.50]	0.42 (0.19)	[0.10, 1.20]	-0.43 (0.46)	[-2.00, 0.40]
TOC	112	0.85 (0.52)	[0.20, 2.50]	0.50 (0.23)	[0.10, 1.40]	-0.35 (0.42)	[-1.60, 0.30]
LFU	112	0.85 (0.52)	[0.20, 2.50]	0.53 (0.24)	[0.00, 1.50]	-0.32 (0.40)	[-1.70, 0.40]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-35　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）AST

Descriptive Summary Statistics of Aspartate Aminotransferase (IU/L) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	24.59 (12.69)	[11.0, 71.0]	30.09 (25.20)	[11.0, 218.0]	5.50 (24.96)	[-40.0, 195.0]
EOT	114	24.44 (12.64)	[11.0, 71.0]	36.07 (45.93)	[12.0, 432.0]	11.64 (47.48)	[-47.0, 415.0]
TOC	112	24.45 (12.73)	[11.0, 71.0]	23.34 (11.74)	[11.0, 96.0]	-1.11 (14.21)	[-51.0, 69.0]
LFU	112	24.45 (12.73)	[11.0, 71.0]	22.82 (10.91)	[10.0, 86.0]	-1.63 (12.33)	[-48.0, 27.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-36　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）ALT

Descriptive Summary Statistics of Alanine Aminotransferase (IU/L) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	20.9 (14.23)	[3, 90]	27.8 (27.55)	[4, 205]	6.9 (22.71)	[-14, 175]
EOT	114	20.7 (14.19)	[3, 90]	34.3 (35.17)	[4, 251]	13.6 (34.66)	[-32, 240]
TOC	112	20.7 (14.30)	[3, 90]	23.5 (14.57)	[3, 92]	2.8 (14.16)	[-44, 68]
LFU	112	20.7 (14.30)	[3, 90]	19.3 (15.57)	[5, 145]	-1.4 (12.45)	[-43, 55]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-37　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）ALP

Descriptive Summary Statistics of Alkaline Phosphatase (IU/L) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	242.82 (91.11)	[90.0, 605.0]	232.02 (90.79)	[90.0, 537.0]	-10.80 (55.24)	[-136.0, 233.0]
EOT	114	242.44 (90.35)	[90.0, 605.0]	239.96 (84.19)	[116.0, 605.0]	-2.48 (66.95)	[-185.0, 324.0]
TOC	112	241.72 (90.83)	[90.0, 605.0]	246.19 (73.69)	[104.0, 425.0]	4.46 (52.13)	[-184.0, 159.0]
LFU	112	241.72 (90.83)	[90.0, 605.0]	247.35 (82.70)	[110.0, 646.0]	5.63 (68.25)	[-250.0, 272.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-38　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）BUN

Descriptive Summary Statistics of Blood Urea Nitrogen (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	15.40 (6.58)	[6.00, 47.10]	12.23 (5.41)	[4.80, 45.70]	-3.17 (5.17)	[-25.80, 24.30]
EOT	114	15.31 (6.56)	[6.00, 47.10]	12.84 (6.34)	[3.20, 55.10]	-2.47 (7.67)	[-32.80, 40.20]
TOC	112	15.28 (6.61)	[6.00, 47.10]	13.82 (4.29)	[3.50, 30.90]	-1.46 (5.99)	[-32.70, 6.70]
LFU	112	15.28 (6.61)	[6.00, 47.10]	14.21 (5.27)	[5.00, 43.80]	-1.07 (5.65)	[-33.10, 14.80]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-39　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Sodium

Descriptive Summary Statistics of Sodium (mEq/L) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	138.59 (3.30)	[125.0, 146.0]	140.79 (2.59)	[134.0, 146.0]	2.20 (2.73)	[-5.0, 13.0]
EOT	114	138.59 (3.27)	[125.0, 146.0]	141.45 (2.13)	[137.0, 147.0]	2.86 (3.14)	[-5.0, 13.0]
TOC	112	138.59 (3.27)	[125.0, 146.0]	141.19 (2.48)	[134.0, 148.0]	2.60 (3.13)	[-6.0, 12.0]
LFU	112	138.59 (3.27)	[125.0, 146.0]	141.11 (2.47)	[130.0, 147.0]	2.52 (3.39)	[-10.0, 11.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-40　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Potassium

Descriptive Summary Statistics of Potassium (mEq/L) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	3.88 (0.42)	[3.1, 5.4]	3.79 (0.44)	[2.5, 5.3]	-0.09 (0.44)	[-1.6, 1.2]
EOT	114	3.88 (0.41)	[3.1, 5.4]	3.94 (0.38)	[2.9, 4.9]	0.06 (0.49)	[-1.9, 1.3]
TOC	112	3.88 (0.42)	[3.1, 5.4]	4.26 (0.48)	[3.1, 6.0]	0.38 (0.50)	[-1.5, 1.5]
LFU	112	3.88 (0.42)	[3.1, 5.4]	4.18 (0.46)	[3.0, 5.5]	0.30 (0.51)	[-1.4, 1.9]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-41　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Glucose

Descriptive Summary Statistics of Glucose (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	143.8 (50.49)	[74, 325]	143.5 (53.63)	[76, 353]	-0.2 (54.03)	[-137, 125]
EOT	114	143.4 (50.11)	[74, 325]	133.6 (46.34)	[73, 345]	-9.8 (49.94)	[-162, 146]
TOC	112	143.5 (50.54)	[74, 325]	127.0 (48.79)	[65, 401]	-16.5 (49.95)	[-218, 126]
LFU	112	143.5 (50.54)	[74, 325]	122.5 (42.53)	[41, 304]	-20.9 (54.16)	[-202, 105]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-42　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）Creatinine

Descriptive Summary Statistics of Creatinine (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	109	0.79 (0.27)	[0.37, 1.81]	0.72 (0.31)	[0.30, 2.94]	-0.06 (0.19)	[-0.54, 1.58]
EOT	6	0.88 (0.31)	[0.43, 1.36]	1.15 (0.95)	[0.38, 2.94]	0.27 (0.69)	[-0.18, 1.58]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-43　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）C-Reactive Protein

Descriptive Summary Statistics of C-Reactive Protein (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	112	8.87 (7.96)	[0.02, 35.87]	6.74 (6.45)	[0.02, 29.68]	-2.13 (6.48)	[-22.77, 20.24]
EOT	114	8.86 (7.91)	[0.02, 35.87]	2.10 (4.24)	[0.02, 28.64]	-6.76 (7.79)	[-34.81, 15.65]
TOC	112	8.95 (7.95)	[0.02, 35.87]	0.54 (0.92)	[0.02, 4.92]	-8.41 (7.84)	[-35.68, 0.96]
LFU	112	8.95 (7.95)	[0.02, 35.87]	0.71 (2.18)	[0.02, 16.47]	-8.24 (8.05)	[-29.24, 8.71]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P014MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-44　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Protein

Descriptive Summary Statistics of Protein (gm/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	6.16 (0.76)	[4.70, 8.00]	5.70 (0.63)	[4.20, 7.10]	-0.46 (0.75)	[-2.10, 1.10]
EOT	98	6.15 (0.75)	[4.70, 8.00]	5.99 (0.62)	[4.70, 7.30]	-0.16 (0.73)	[-1.90, 1.60]
TOC	97	6.16 (0.75)	[4.70, 8.00]	7.09 (0.48)	[5.80, 9.00]	0.93 (0.84)	[-1.10, 3.90]
LFU	68	6.18 (0.75)	[4.70, 8.00]	7.12 (0.45)	[6.10, 8.70]	0.94 (0.73)	[-0.50, 3.10]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-45　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Albumin

Descriptive Summary Statistics of Albumin (gm/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	3.41 (0.52)	[2.10, 4.50]	3.05 (0.47)	[1.70, 4.20]	-0.36 (0.43)	[-1.50, 0.50]
EOT	98	3.41 (0.52)	[2.10, 4.50]	3.26 (0.45)	[1.90, 4.40]	-0.15 (0.43)	[-1.40, 0.80]
TOC	97	3.41 (0.52)	[2.10, 4.50]	4.10 (0.34)	[2.70, 4.80]	0.69 (0.47)	[-0.70, 1.80]
LFU	68	3.40 (0.52)	[2.30, 4.50]	4.14 (0.31)	[3.20, 4.80]	0.74 (0.43)	[-0.30, 1.60]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-46　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Bilirubin

Descriptive Summary Statistics of Bilirubin (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	0.95 (0.48)	[0.20, 3.10]	0.53 (0.26)	[0.20, 1.70]	-0.42 (0.40)	[-1.80, 0.30]
EOT	98	0.95 (0.48)	[0.20, 3.10]	0.37 (0.16)	[0.20, 1.20]	-0.58 (0.43)	[-2.60, 0.20]
TOC	97	0.95 (0.48)	[0.20, 3.10]	0.54 (0.21)	[0.20, 1.20]	-0.41 (0.44)	[-2.70, 0.50]
LFU	68	0.91 (0.42)	[0.20, 2.50]	0.53 (0.21)	[0.20, 1.30]	-0.39 (0.39)	[-2.10, 0.30]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-47　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）AST

Descriptive Summary Statistics of Aspartate Aminotransferase (IU/L) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	36.36 (90.08)	[10.0, 898.0]	25.14 (21.33)	[8.0, 207.0]	-11.22 (71.94)	[-691.0, 36.0]
EOT	98	36.85 (90.94)	[10.0, 898.0]	32.79 (19.61)	[8.0, 116.0]	-4.06 (93.97)	[-877.0, 102.0]
TOC	97	36.76 (91.42)	[10.0, 898.0]	22.33 (9.61)	[9.0, 77.0]	-14.43 (92.10)	[-880.0, 47.0]
LFU	68	28.03 (24.25)	[10.0, 124.0]	22.10 (6.38)	[9.0, 50.0]	-5.93 (23.75)	[-105.0, 34.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-48　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）ALT

Descriptive Summary Statistics of Alanine Aminotransferase (IU/L) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	33.1 (66.32)	[5, 655]	25.6 (34.19)	[5, 318]	-7.5 (38.17)	[-337, 84]
EOT	98	33.5 (66.92)	[5, 655]	27.0 (16.96)	[6, 92]	-6.5 (65.59)	[-604, 75]
TOC	97	33.7 (67.24)	[5, 655]	22.7 (16.02)	[5, 119]	-11.0 (69.67)	[-644, 98]
LFU	68	27.4 (22.07)	[5, 122]	23.1 (13.05)	[6, 96]	-4.3 (23.27)	[-92, 75]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-49　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）ALP

Descriptive Summary Statistics of Alkaline Phosphatase (IU/L) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	234.45 (117.71)	[86.0, 853.0]	206.56 (98.47)	[90.0, 751.0]	-27.90 (55.26)	[-237.0, 184.0]
EOT	98	235.39 (118.45)	[86.0, 853.0]	198.28 (71.97)	[107.0, 506.0]	-37.11 (76.50)	[-347.0, 123.0]
TOC	97	235.99 (118.95)	[86.0, 853.0]	229.97 (86.36)	[108.0, 644.0]	-6.02 (106.00)	[-483.0, 437.0]
LFU	68	225.54 (91.53)	[86.0, 523.0]	229.04 (68.86)	[110.0, 497.0]	3.50 (85.80)	[-324.0, 290.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-50　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）γ-GTP

Descriptive Summary Statistics of Gamma Glutamyl Transferase (IU/L) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	55.30 (66.60)	[6.0, 358.0]	47.71 (49.14)	[8.0, 269.0]	-7.60 (35.87)	[-130.0, 219.0]
EOT	98	56.14 (67.02)	[6.0, 358.0]	51.29 (43.34)	[10.0, 247.0]	-4.85 (44.04)	[-191.0, 171.0]
TOC	97	56.40 (67.33)	[6.0, 358.0]	42.42 (35.73)	[10.0, 190.0]	-13.98 (50.32)	[-260.0, 60.0]
LFU	68	50.54 (49.55)	[6.0, 243.0]	39.15 (30.23)	[10.0, 155.0]	-11.40 (38.19)	[-193.0, 76.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-51　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）BUN

Descriptive Summary Statistics of Blood Urea Nitrogen (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	14.86 (8.33)	[3.5, 62.8]	11.15 (5.92)	[4.5, 43.2]	-3.71 (5.11)	[-19.9, 10.2]
EOT	98	14.90 (8.40)	[3.5, 62.8]	10.63 (4.89)	[3.5, 42.5]	-4.27 (7.85)	[-50.7, 10.4]
TOC	97	14.78 (8.24)	[3.5, 62.8]	13.38 (3.80)	[5.8, 25.4]	-1.41 (8.04)	[-47.4, 13.0]
LFU	68	15.04 (8.64)	[5.3, 62.8]	14.17 (4.32)	[7.8, 26.7]	-0.87 (8.53)	[-49.6, 14.4]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-52　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Creatinine

Descriptive Summary Statistics of Creatinine (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	99	0.79 (0.26)	[0.26, 1.70]	0.68 (0.22)	[0.33, 1.53]	-0.10 (0.13)	[-0.54, 0.30]
EOT	10	0.98 (0.35)	[0.50, 1.70]	0.98 (0.79)	[0.42, 3.15]	-0.00 (0.54)	[-0.42, 1.45]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-53　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Urate

Descriptive Summary Statistics of Urate (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	4.38 (1.57)	[0.90, 9.00]	3.75 (1.63)	[1.60, 11.90]	-0.62 (1.16)	[-3.20, 3.90]
EOT	98	4.39 (1.58)	[0.90, 9.00]	3.94 (1.40)	[1.00, 8.70]	-0.45 (1.30)	[-4.90, 2.60]
TOC	97	4.37 (1.53)	[0.90, 9.00]	5.18 (1.42)	[1.40, 8.90]	0.81 (1.30)	[-2.70, 4.60]
LFU	68	4.44 (1.56)	[1.40, 9.00]	5.49 (1.45)	[2.80, 10.10]	1.05 (1.31)	[-2.30, 4.40]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-54　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Bicarbonate

Descriptive Summary Statistics of Bicarbonate (mEq/L) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	21.73 (2.59)	[15.0, 36.0]	22.32 (2.26)	[17.0, 33.0]	0.59 (2.05)	[-6.0, 6.0]
EOT	98	21.74 (2.61)	[15.0, 36.0]	22.81 (2.33)	[17.0, 31.0]	1.07 (2.48)	[-5.0, 7.0]
TOC	97	21.76 (2.62)	[15.0, 36.0]	23.11 (2.18)	[19.0, 29.0]	1.35 (2.62)	[-7.0, 7.0]
LFU	68	21.57 (2.19)	[16.0, 29.0]	23.10 (1.95)	[19.0, 28.0]	1.53 (2.31)	[-4.0, 7.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-55　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Calcium

Descriptive Summary Statistics of Calcium (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	8.34 (0.54)	[7.10, 9.60]	8.10 (0.50)	[6.90, 9.40]	-0.24 (0.51)	[-1.50, 1.10]
EOT	98	8.34 (0.54)	[7.10, 9.60]	8.36 (0.53)	[7.20, 9.50]	0.03 (0.56)	[-1.50, 1.20]
TOC	97	8.33 (0.54)	[7.10, 9.60]	9.09 (0.34)	[7.90, 9.90]	0.76 (0.55)	[-0.70, 2.50]
LFU	68	8.32 (0.57)	[7.10, 9.60]	9.17 (0.32)	[8.20, 9.80]	0.85 (0.52)	[-0.30, 2.00]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-56　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Chloride

Descriptive Summary Statistics of Chloride (mEq/L) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	101.4 (3.50)	[93, 110]	102.9 (3.89)	[82, 112]	1.4 (4.33)	[-21, 11]
EOT	98	101.4 (3.41)	[93, 110]	103.1 (3.65)	[89, 112]	1.6 (3.94)	[-9, 11]
TOC	97	101.4 (3.41)	[93, 110]	103.7 (2.92)	[91, 109]	2.3 (3.57)	[-7, 13]
LFU	68	101.4 (3.41)	[93, 110]	104.6 (2.69)	[98, 109]	3.2 (3.62)	[-6, 11]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-57　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Mg

Descriptive Summary Statistics of Magnesium (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	2.07 (0.25)	[1.40, 2.60]	2.05 (0.22)	[1.50, 2.70]	-0.02 (0.24)	[-0.60, 0.70]
EOT	98	2.07 (0.25)	[1.40, 2.60]	2.08 (0.18)	[1.50, 2.50]	0.01 (0.26)	[-0.50, 0.70]
TOC	97	2.06 (0.25)	[1.40, 2.60]	2.09 (0.21)	[1.20, 2.60]	0.03 (0.27)	[-0.50, 0.70]
LFU	68	2.07 (0.26)	[1.40, 2.60]	2.11 (0.18)	[1.50, 2.50]	0.04 (0.25)	[-0.50, 0.80]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-58　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Potassium

Descriptive Summary Statistics of Potassium (mEq/L) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	3.92 (0.44)	[2.60, 5.40]	3.98 (0.55)	[2.40, 7.80]	0.07 (0.55)	[-1.20, 3.50]
EOT	98	3.92 (0.43)	[2.60, 5.40]	4.10 (0.45)	[2.70, 5.60]	0.18 (0.51)	[-1.20, 1.80]
TOC	97	3.92 (0.44)	[2.60, 5.40]	4.22 (0.44)	[3.00, 5.90]	0.30 (0.58)	[-1.90, 1.80]
LFU	68	3.96 (0.39)	[2.80, 5.40]	4.21 (0.37)	[3.30, 5.60]	0.25 (0.56)	[-2.10, 2.00]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-59　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Phosphate

Descriptive Summary Statistics of Phosphate (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	3.14 (0.66)	[1.60, 4.80]	2.69 (0.94)	[1.30, 9.20]	-0.44 (1.05)	[-2.70, 6.00]
EOT	98	3.15 (0.66)	[1.60, 4.80]	3.10 (0.54)	[1.50, 4.50]	-0.05 (0.77)	[-1.90, 1.70]
TOC	97	3.13 (0.66)	[1.60, 4.80]	3.51 (0.56)	[2.10, 5.10]	0.38 (0.78)	[-1.60, 2.30]
LFU	68	3.15 (0.66)	[1.60, 4.80]	3.49 (0.57)	[2.30, 5.10]	0.34 (0.85)	[-1.60, 2.20]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-60　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Sodium

Descriptive Summary Statistics of Sodium (mEq/L) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	138.7 (2.64)	[130, 145]	138.9 (3.89)	[112, 145]	0.2 (4.00)	[-27, 10]
EOT	98	138.7 (2.60)	[130, 145]	139.4 (3.03)	[126, 147]	0.7 (3.27)	[-9, 11]
TOC	97	138.7 (2.62)	[130, 145]	141.4 (2.41)	[129, 145]	2.7 (2.72)	[-4, 13]
LFU	68	138.6 (2.68)	[130, 145]	141.8 (1.98)	[138, 147]	3.1 (2.73)	[-5, 10]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-61　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Glucose

Descriptive Summary Statistics of Glucose (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	131.0 (45.81)	[68, 297]	135.8 (41.18)	[77, 274]	4.8 (46.66)	[-152, 169]
EOT	98	129.4 (43.15)	[68, 297]	128.9 (34.90)	[78, 261]	-0.4 (44.50)	[-164, 86]
TOC	97	129.5 (43.35)	[68, 297]	122.7 (40.23)	[73, 257]	-6.7 (44.39)	[-167, 109]
LFU	68	133.9 (48.36)	[68, 297]	123.7 (34.47)	[76, 234]	-10.2 (46.14)	[-179, 101]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-62　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）CRP

Descriptive Summary Statistics of C-Reactive Protein (mg/dL) Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	100	13.86 (8.70)	[0.08, 41.05]	11.71 (8.59)	[0.62, 38.18]	-2.16 (9.76)	[-28.11, 32.43]
EOT	98	13.75 (8.69)	[0.08, 41.05]	2.61 (2.63)	[0.14, 19.52]	-11.15 (8.68)	[-37.70, 6.21]
TOC	97	13.73 (8.69)	[0.08, 41.05]	0.44 (0.99)	[0.02, 7.72]	-13.29 (8.61)	[-39.53, -0.06]
LFU	68	13.64 (8.75)	[0.29, 38.03]	0.31 (0.79)	[0.02, 5.77]	-13.32 (8.57)	[-37.78, -0.24]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-63　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）Specific Gravity

Descriptive Summary Statistics of Specific Gravity Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	99	1.04 (0.04)	[1.00, 1.16]	1.02 (0.01)	[1.00, 1.04]	-0.03 (0.04)	[-0.15, 0.01]
EOT	97	1.04 (0.04)	[1.00, 1.16]	1.01 (0.01)	[1.00, 1.03]	-0.03 (0.03)	[-0.16, 0.01]
TOC	96	1.04 (0.04)	[1.00, 1.16]	1.02 (0.01)	[1.00, 1.03]	-0.03 (0.04)	[-0.14, 0.02]
LFU	67	1.04 (0.03)	[1.00, 1.12]	1.02 (0.01)	[1.00, 1.03]	-0.02 (0.03)	[-0.11, 0.02]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-64　　ベースラインからの各評価時点までの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）pH

Descriptive Summary Statistics of pH Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Day 3	99	6.17 (0.76)	[5.0, 8.5]	6.83 (0.80)	[5.0, 8.5]	0.67 (1.05)	[-2.0, 3.0]
EOT	97	6.16 (0.77)	[5.0, 8.5]	6.54 (0.79)	[5.5, 8.0]	0.38 (1.05)	[-2.0, 3.0]
TOC	96	6.17 (0.77)	[5.0, 8.5]	6.14 (0.72)	[5.0, 8.0]	-0.03 (1.02)	[-2.5, 2.5]
LFU	67	6.11 (0.76)	[5.0, 8.5]	6.13 (0.79)	[5.0, 8.0]	0.02 (0.97)	[-2.5, 2.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4.7-65　ECI の基準に合致した被験者の一覧（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Listing of Subjects With Adverse Events of Clinical Interest
Entire Study Period
(All Enrolled Subjects) [P013]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
MK-7625A + Metronidazole										
Trial Number=7625A-013, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=[redacted], Race=[redacted], Age=87 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8										
[redacted]	Treatment	2	Liver disorder	4.14 Weeks	Mild	N	N(MK, MTZ)	None(MK, MTZ)	Resolved	MK-7625A 4500 mg; metronidazole 1500 mg ‡

‡On the day of AE onset, this subject completed an intravenous infusion the next day of the start date. The total daily dose listed represents the total amount of study medication received in all infusions started on the day of AE onset.

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s). N = not related to specified medication(s). MK = MK-7625A, MTZ = Metronidazole.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE. MK = MK-7625A, MTZ = Metronidazole.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 20.0

Source:　[P013MK7625A: adam-adae; adex]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

付録 2.7.4.7-66　ベースライン値及びベースラインからの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験）バイタルサイン

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Systolic Blood Pressure (mmHg)							
Day 2	114	126.02 (18.82)	[86.0, 173.0]	120.56 (19.04)	[80.0, 176.0]	-5.46 (20.74)	[-52.0, 54.0]
Day 3	112	126.11 (18.94)	[86.0, 173.0]	122.69 (16.92)	[85.0, 165.0]	-3.42 (20.50)	[-60.0, 55.0]
Day 4	108	125.85 (18.84)	[86.0, 173.0]	125.38 (18.46)	[88.0, 164.0]	-0.47 (22.97)	[-60.0, 61.0]
Day 5	98	125.91 (19.52)	[86.0, 173.0]	126.94 (17.60)	[92.0, 168.0]	1.03 (22.75)	[-49.0, 53.0]
Day 6	93	125.65 (19.58)	[86.0, 173.0]	125.95 (20.23)	[86.0, 196.0]	0.30 (24.80)	[-69.0, 71.0]
Day 7	93	125.65 (19.58)	[86.0, 173.0]	126.81 (19.39)	[94.0, 186.0]	1.16 (22.09)	[-60.0, 56.0]
EOT	114	126.02 (18.82)	[86.0, 173.0]	127.04 (20.56)	[85.0, 184.0]	1.02 (24.27)	[-58.0, 76.0]
TOC	112	125.76 (18.67)	[86.0, 173.0]	128.92 (16.83)	[88.0, 169.0]	3.16 (22.28)	[-56.0, 70.0]
LFU	112	125.76 (18.67)	[86.0, 173.0]	131.01 (15.07)	[98.0, 165.0]	5.25 (20.52)	[-42.0, 62.0]
Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
Day 2	114	72.49 (13.61)	[44.0, 127.0]	66.38 (11.93)	[40.0, 102.0]	-6.11 (15.54)	[-53.0, 37.0]
Day 3	112	72.42 (13.54)	[44.0, 127.0]	69.22 (12.05)	[41.0, 105.0]	-3.20 (15.03)	[-48.0, 38.0]
Day 4	108	72.28 (13.58)	[44.0, 127.0]	70.94 (11.58)	[42.0, 102.0]	-1.33 (15.21)	[-58.0, 40.0]
Day 5	98	72.29 (13.64)	[44.0, 127.0]	71.11 (12.23)	[48.0, 104.0]	-1.17 (16.28)	[-52.0, 40.0]
Day 6	93	72.12 (13.64)	[44.0, 127.0]	71.17 (12.05)	[43.0, 102.0]	-0.95 (14.47)	[-53.0, 41.0]

Confidential

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Diastolic Blood Pressure (mmHg) (Continues)							
Day 7	93	72.12 (13.64)	[44.0, 127.0]	72.40 (11.32)	[49.0, 96.0]	0.28 (13.79)	[-45.0, 37.0]
EOT	114	72.49 (13.61)	[44.0, 127.0]	71.53 (11.61)	[41.0, 100.0]	-0.96 (15.70)	[-54.0, 44.0]
TOC	112	72.18 (13.47)	[44.0, 127.0]	74.25 (12.05)	[40.0, 115.0]	2.07 (14.24)	[-45.0, 36.0]
LFU	112	72.18 (13.47)	[44.0, 127.0]	75.87 (12.17)	[35.0, 107.0]	3.69 (15.90)	[-49.0, 41.0]
Temperature (C)							
Day 2	114	38.07 (1.25)	[35.4, 41.1]	37.74 (1.11)	[35.5, 40.6]	-0.33 (0.99)	[-2.6, 3.2]
Day 3	112	38.05 (1.25)	[35.4, 41.1]	37.28 (0.84)	[35.9, 40.2]	-0.77 (1.10)	[-3.5, 2.7]
Day 4	108	38.02 (1.23)	[35.4, 41.1]	36.96 (0.54)	[35.6, 39.2]	-1.06 (1.08)	[-4.5, 0.9]
Day 5	98	38.10 (1.22)	[35.4, 41.1]	36.82 (0.49)	[35.7, 38.8]	-1.28 (1.16)	[-5.4, 1.4]
Day 6	93	38.12 (1.23)	[35.4, 41.1]	36.75 (0.47)	[36.0, 39.0]	-1.36 (1.16)	[-4.5, 1.4]
Day 7	93	38.12 (1.23)	[35.4, 41.1]	36.75 (0.33)	[36.2, 37.9]	-1.36 (1.16)	[-4.2, 1.3]
EOT	114	38.07 (1.25)	[35.4, 41.1]	36.75 (0.46)	[35.6, 38.9]	-1.32 (1.18)	[-4.7, 1.3]
TOC	112	38.07 (1.25)	[35.4, 41.1]	36.44 (0.47)	[34.7, 37.4]	-1.62 (1.25)	[-5.1, 0.5]
LFU	112	38.07 (1.25)	[35.4, 41.1]	36.39 (0.55)	[34.6, 38.9]	-1.68 (1.28)	[-5.3, 1.5]
Respiratory Rate (breaths/min)							

C Confidential

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Respiratory Rate (breaths/min) (Continues)							
Day 2	114	18.99 (5.04)	[11.0, 36.0]	18.32 (3.99)	[11.0, 28.0]	-0.68 (5.04)	[-24.0, 10.0]
Day 3	112	18.95 (5.07)	[11.0, 36.0]	17.98 (3.03)	[10.0, 26.0]	-0.96 (5.24)	[-23.0, 12.0]
Day 4	108	18.97 (5.12)	[11.0, 36.0]	17.38 (3.31)	[11.0, 28.0]	-1.59 (5.17)	[-22.0, 10.0]
Day 5	98	19.21 (5.23)	[12.0, 36.0]	17.56 (2.81)	[11.0, 25.0]	-1.65 (4.70)	[-20.0, 8.0]
Day 6	93	19.31 (5.33)	[12.0, 36.0]	17.22 (2.99)	[9.0, 26.0]	-2.10 (5.33)	[-20.0, 6.0]
Day 7	93	19.31 (5.33)	[12.0, 36.0]	17.33 (3.45)	[11.0, 28.0]	-1.98 (5.46)	[-24.0, 8.0]
EOT	114	18.99 (5.04)	[11.0, 36.0]	16.96 (3.49)	[11.0, 30.0]	-2.03 (5.55)	[-24.0, 14.0]
TOC	111	18.95 (5.10)	[11.0, 36.0]	17.32 (3.37)	[10.0, 28.0]	-1.63 (5.07)	[-20.0, 12.0]
LFU	112	18.95 (5.08)	[11.0, 36.0]	17.25 (3.11)	[10.0, 28.0]	-1.70 (4.79)	[-16.0, 12.0]
Pulse Rate (beats/min)							
Day 2	114	87.03 (14.62)	[52.0, 121.0]	77.33 (12.88)	[50.0, 113.0]	-9.69 (14.33)	[-52.0, 26.0]
Day 3	112	86.87 (14.70)	[52.0, 121.0]	73.63 (12.24)	[48.0, 110.0]	-13.23 (14.85)	[-66.0, 30.0]
Day 4	108	86.95 (14.64)	[52.0, 121.0]	72.31 (10.72)	[44.0, 103.0]	-14.65 (14.11)	[-58.0, 20.0]
Day 5	98	87.53 (14.64)	[52.0, 121.0]	71.22 (10.63)	[52.0, 113.0]	-16.31 (14.71)	[-60.0, 15.0]
Day 6	93	87.53 (14.82)	[52.0, 121.0]	70.45 (10.69)	[47.0, 107.0]	-17.08 (15.15)	[-67.0, 17.0]
Day 7	93	87.53 (14.82)	[52.0, 121.0]	71.34 (11.85)	[50.0, 120.0]	-16.18 (14.98)	[-62.0, 17.0]

Confidential

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Pulse Rate (beats/min) (Continues)							
EOT	114	87.03 (14.62)	[52.0, 121.0]	71.15 (10.54)	[47.0, 124.0]	-15.88 (15.20)	[-67.0, 18.0]
TOC	112	86.88 (14.70)	[52.0, 121.0]	75.70 (12.83)	[44.0, 126.0]	-11.18 (16.69)	[-56.0, 39.0]
LFU	112	86.88 (14.70)	[52.0, 121.0]	76.30 (12.23)	[48.0, 126.0]	-10.57 (15.36)	[-55.0, 57.0]
Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.							
SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.							

Source:　[P014MK7625A: adam-advs]

Confidential

付録 2.7.4.7-67　ベースライン値及びベースラインからの平均変化量（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）バイタルサイン

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Systolic Blood Pressure (mmHg)							
Day 2	99	124.53 (19.60)	[92.0, 173.0]	123.98 (21.73)	[84.0, 188.0]	-0.55 (20.65)	[-53.0, 52.0]
Day 3	99	124.53 (19.60)	[92.0, 173.0]	129.53 (18.56)	[90.0, 168.0]	5.00 (20.65)	[-51.0, 54.0]
Day 4	95	124.95 (19.50)	[92.0, 173.0]	128.48 (17.77)	[86.0, 192.0]	3.54 (19.98)	[-50.0, 63.0]
Day 5	83	126.82 (20.00)	[92.0, 173.0]	130.80 (17.36)	[93.0, 164.0]	3.98 (19.55)	[-47.0, 44.0]
Day 6	66	129.35 (20.40)	[92.0, 173.0]	128.53 (17.52)	[94.0, 165.0]	-0.82 (17.05)	[-50.0, 40.0]
Day 7	46	129.93 (20.07)	[92.0, 173.0]	126.04 (17.25)	[92.0, 168.0]	-3.89 (21.55)	[-55.0, 27.0]
Day 8	36	130.17 (19.29)	[99.0, 173.0]	125.03 (14.89)	[100.0, 162.0]	-5.14 (21.11)	[-57.0, 26.0]
Day 9	22	132.59 (18.23)	[105.0, 173.0]	122.41 (12.80)	[100.0, 141.0]	-10.18 (22.38)	[-57.0, 34.0]
Day 10	11	131.55 (19.58)	[107.0, 173.0]	119.00 (14.79)	[101.0, 147.0]	-12.55 (27.21)	[-63.0, 40.0]
Day 11	9	129.56 (18.96)	[107.0, 173.0]	117.00 (13.44)	[92.0, 135.0]	-12.56 (22.66)	[-63.0, 15.0]
Day 12	5	125.60 (10.01)	[113.0, 138.0]	109.40 (11.57)	[98.0, 128.0]	-16.20 (12.62)	[-30.0, 4.0]
Day 13	2	122.00 (2.83)	[120.0, 124.0]	106.00 (19.80)	[92.0, 120.0]	-16.00 (16.97)	[-28.0, -4.0]
EOT	99	124.32 (19.75)	[92.0, 173.0]	124.16 (16.75)	[84.0, 168.0]	-0.16 (20.97)	[-63.0, 50.0]
TOC	96	124.14 (19.45)	[92.0, 173.0]	127.14 (17.71)	[90.0, 185.0]	3.00 (20.24)	[-60.0, 65.0]
LFU	68	127.07 (19.47)	[97.0, 173.0]	128.12 (15.87)	[81.0, 162.0]	1.04 (20.15)	[-55.0, 45.0]
Diastolic Blood Pressure (mmHg)							
Day 2	99	69.69 (12.65)	[38.0, 105.0]	70.20 (14.11)	[38.0, 131.0]	0.52 (13.86)	[-34.0, 30.0]

C Confidential

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Diastolic Blood Pressure (mmHg) (Continues)							
Day 3	99	69.69 (12.65)	[38.0, 105.0]	74.53 (12.79)	[45.0, 109.0]	4.84 (14.81)	[-38.0, 45.0]
Day 4	95	70.09 (12.44)	[38.0, 105.0]	73.95 (12.36)	[44.0, 108.0]	3.85 (13.88)	[-23.0, 47.0]
Day 5	83	70.29 (12.47)	[38.0, 105.0]	75.08 (11.59)	[50.0, 105.0]	4.80 (12.89)	[-25.0, 38.0]
Day 6	66	71.44 (12.78)	[38.0, 105.0]	72.12 (13.23)	[50.0, 107.0]	0.68 (13.36)	[-39.0, 30.0]
Day 7	46	71.35 (11.76)	[38.0, 99.0]	71.85 (12.91)	[43.0, 107.0]	0.50 (13.85)	[-24.0, 35.0]
Day 8	36	72.11 (12.04)	[53.0, 99.0]	72.81 (11.76)	[47.0, 100.0]	0.69 (15.25)	[-34.0, 24.0]
Day 9	22	71.14 (10.16)	[53.0, 93.0]	68.59 (8.81)	[54.0, 84.0]	-2.55 (14.61)	[-26.0, 31.0]
Day 10	11	71.27 (11.28)	[53.0, 93.0]	67.45 (9.82)	[54.0, 84.0]	-3.82 (16.58)	[-25.0, 31.0]
Day 11	9	70.44 (12.19)	[53.0, 93.0]	67.11 (9.05)	[51.0, 78.0]	-3.33 (16.16)	[-27.0, 22.0]
Day 12	5	71.20 (8.41)	[62.0, 78.0]	61.80 (9.36)	[53.0, 76.0]	-9.40 (14.15)	[-22.0, 14.0]
Day 13	2	70.00 (11.31)	[62.0, 78.0]	56.00 (8.49)	[50.0, 62.0]	-14.00 (19.80)	[-28.0, 0.0]
EOT	99	69.65 (12.67)	[38.0, 105.0]	71.69 (13.16)	[43.0, 108.0]	2.04 (14.06)	[-34.0, 47.0]
TOC	96	69.70 (12.77)	[38.0, 105.0]	74.74 (12.05)	[46.0, 116.0]	5.04 (14.15)	[-34.0, 38.0]
LFU	68	71.66 (12.40)	[40.0, 105.0]	75.74 (12.62)	[47.0, 119.0]	4.07 (14.29)	[-49.0, 45.0]
Temperature (C)							
Day 2	99	37.65 (0.81)	[36.1, 39.6]	37.56 (0.67)	[36.0, 39.1]	-0.09 (0.90)	[-2.4, 2.3]
Day 3	99	37.65 (0.81)	[36.1, 39.6]	37.33 (0.54)	[36.3, 39.1]	-0.32 (0.79)	[-2.4, 1.7]

C Confidential

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Temperature (C) (Continues)							
Day 4	95	37.65 (0.82)	[36.1, 39.6]	37.15 (0.46)	[36.1, 39.0]	-0.50 (0.86)	[-2.7, 2.1]
Day 5	83	37.69 (0.82)	[36.1, 39.6]	37.00 (0.42)	[35.5, 38.5]	-0.70 (0.84)	[-2.8, 1.8]
Day 6	66	37.69 (0.88)	[36.1, 39.6]	36.95 (0.48)	[35.6, 39.1]	-0.74 (0.95)	[-3.1, 1.9]
Day 7	46	37.67 (0.88)	[36.1, 39.5]	37.06 (0.75)	[35.9, 40.7]	-0.61 (1.02)	[-3.0, 1.8]
Day 8	36	37.62 (0.87)	[36.2, 39.5]	36.96 (0.75)	[36.2, 40.5]	-0.66 (0.93)	[-2.3, 1.7]
Day 9	22	37.85 (0.92)	[36.3, 39.5]	37.03 (0.89)	[36.2, 40.7]	-0.82 (0.91)	[-2.1, 1.2]
Day 10	11	37.64 (0.94)	[36.4, 38.9]	36.93 (0.63)	[35.9, 38.1]	-0.71 (1.12)	[-2.2, 0.8]
Day 11	9	37.62 (0.86)	[36.4, 38.9]	36.91 (0.37)	[36.4, 37.6]	-0.71 (0.94)	[-2.1, 0.5]
Day 12	5	37.48 (0.93)	[36.4, 38.9]	36.92 (0.34)	[36.6, 37.5]	-0.56 (0.91)	[-2.0, 0.2]
Day 13	2	37.65 (1.77)	[36.4, 38.9]	37.20 (0.14)	[37.1, 37.3]	-0.45 (1.63)	[-1.6, 0.7]
EOT	99	37.68 (0.82)	[36.1, 39.6]	36.92 (0.54)	[35.9, 40.7]	-0.76 (0.87)	[-3.1, 1.7]
TOC	96	37.69 (0.82)	[36.2, 39.6]	36.51 (0.44)	[34.9, 37.5]	-1.18 (0.91)	[-3.4, 0.6]
LFU	68	37.66 (0.78)	[36.2, 39.5]	36.46 (0.33)	[35.5, 37.1]	-1.21 (0.77)	[-3.1, 0.3]
Respiratory Rate (breaths/min)							
Day 2	98	19.38 (4.46)	[11.0, 34.0]	18.38 (3.80)	[12.0, 35.0]	-1.00 (5.11)	[-13.0, 19.0]
Day 3	98	19.51 (4.55)	[11.0, 34.0]	18.44 (3.66)	[12.0, 35.0]	-1.07 (4.85)	[-15.0, 11.0]
Day 4	94	19.53 (4.63)	[11.0, 34.0]	18.06 (3.79)	[10.0, 27.0]	-1.47 (5.29)	[-19.0, 10.0]

Confidential

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

Visit	N	Baseline		Value		Change from Baseline	
		Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Respiratory Rate (breaths/min) (Continues)							
Day 5	83	19.53 (4.58)	[11.0, 34.0]	17.52 (3.56)	[9.0, 26.0]	-2.01 (5.05)	[-15.0, 8.0]
Day 6	65	19.65 (4.77)	[11.0, 34.0]	17.49 (3.44)	[11.0, 30.0]	-2.15 (5.20)	[-14.0, 8.0]
Day 7	46	20.30 (5.04)	[11.0, 34.0]	18.59 (4.32)	[12.0, 30.0]	-1.72 (5.17)	[-10.0, 10.0]
Day 8	35	20.29 (5.34)	[12.0, 34.0]	18.34 (3.60)	[12.0, 26.0]	-1.94 (5.61)	[-13.0, 10.0]
Day 9	22	19.27 (5.03)	[13.0, 34.0]	18.41 (3.85)	[10.0, 24.0]	-0.86 (4.63)	[-12.0, 7.0]
Day 10	11	19.36 (3.67)	[14.0, 26.0]	16.64 (5.84)	[12.0, 30.0]	-2.73 (7.23)	[-12.0, 15.0]
Day 11	9	19.78 (3.96)	[14.0, 26.0]	16.67 (4.50)	[10.0, 24.0]	-3.11 (6.55)	[-10.0, 5.0]
Day 12	5	18.60 (4.34)	[14.0, 24.0]	16.80 (2.95)	[14.0, 21.0]	-1.80 (5.85)	[-10.0, 6.0]
Day 13	2	20.00 (2.83)	[18.0, 22.0]	17.00 (1.41)	[16.0, 18.0]	-3.00 (1.41)	[-4.0, -2.0]
EOT	96	19.57 (4.53)	[11.0, 34.0]	17.82 (3.31)	[10.0, 27.0]	-1.75 (5.22)	[-16.0, 11.0]
TOC	96	19.44 (4.49)	[11.0, 34.0]	17.95 (3.38)	[12.0, 29.0]	-1.49 (5.49)	[-17.0, 10.0]
LFU	68	19.09 (4.30)	[11.0, 34.0]	17.76 (2.65)	[11.0, 25.0]	-1.32 (4.99)	[-18.0, 10.0]
Pulse Rate (beats/min)							
Day 2	99	81.71 (16.47)	[53.0, 142.0]	76.51 (12.70)	[41.0, 105.0]	-5.20 (16.52)	[-67.0, 35.0]
Day 3	99	81.71 (16.47)	[53.0, 142.0]	74.99 (11.69)	[46.0, 107.0]	-6.72 (14.08)	[-57.0, 25.0]
Day 4	95	81.82 (16.76)	[53.0, 142.0]	71.67 (12.83)	[47.0, 105.0]	-10.15 (15.71)	[-69.0, 25.0]
Day 5	83	82.13 (15.72)	[53.0, 129.0]	72.92 (12.10)	[44.0, 103.0]	-9.22 (12.51)	[-48.0, 20.0]

Confidential

Descriptive Summary Statistics of Vital Signs Results and Change from Baseline by Visit Treatment Period and Follow-Up Days (All Subjects as Treated) [P013]

		Baseline		Value		Change from Baseline	
Visit	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Pulse Rate (beats/min) (Continues)							
Day 6	66	82.80 (15.73)	[53.0, 129.0]	71.98 (12.58)	[46.0, 107.0]	-10.82 (13.76)	[-51.0, 17.0]
Day 7	46	82.50 (15.37)	[53.0, 129.0]	72.39 (12.78)	[53.0, 117.0]	-10.11 (14.35)	[-45.0, 40.0]
Day 8	36	83.61 (17.58)	[53.0, 129.0]	73.19 (12.63)	[52.0, 105.0]	-10.42 (15.37)	[-47.0, 23.0]
Day 9	22	85.32 (18.85)	[53.0, 129.0]	75.00 (13.73)	[53.0, 100.0]	-10.32 (16.90)	[-45.0, 24.0]
Day 10	11	85.73 (19.80)	[57.0, 129.0]	73.91 (12.79)	[54.0, 100.0]	-11.82 (20.45)	[-55.0, 11.0]
Day 11	9	88.89 (20.65)	[57.0, 129.0]	73.67 (14.74)	[59.0, 103.0]	-15.22 (20.40)	[-54.0, 17.0]
Day 12	5	83.00 (15.92)	[57.0, 98.0]	75.80 (13.79)	[59.0, 90.0]	-7.20 (7.46)	[-18.0, 2.0]
Day 13	2	75.00 (25.46)	[57.0, 93.0]	69.00 (12.73)	[60.0, 78.0]	-6.00 (12.73)	[-15.0, 3.0]
EOT	99	81.83 (16.41)	[53.0, 142.0]	72.44 (11.63)	[52.0, 105.0]	-9.38 (15.50)	[-65.0, 24.0]
TOC	96	81.67 (16.62)	[53.0, 142.0]	79.67 (13.33)	[55.0, 112.0]	-2.00 (17.37)	[-58.0, 41.0]
LFU	68	81.93 (15.26)	[53.0, 129.0]	78.50 (10.87)	[56.0, 115.0]	-3.43 (14.36)	[-44.0, 34.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment during treatment phase. A baseline and Treatment Value are required for a subject to be counted at a time point.

SD=Standard deviation, Min=Minimum, Max=Maximum.

Source:　[P013MK7625A: adam-advs]

Confidential

付録 2.7.4.7-68　ベースライン値及びベースラインから EOT 時点までの変化量（安全性解析対象集団）海外第Ⅲ相併合データ（バイタルサイン）

Vital Signs Parameters	Integrated Phase 3 cUTI and cIAI			
	Ceftolozane/Tazobactam (N=1002)		All Comparators (N=1017)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Systolic Blood Pressure:				
Baseline	992	124.3 (16.98)	1012	124.5 (16.64)
Change from Baseline to EOT	957	0.1 (16.12)	983	-0.9 (14.97)
Diastolic Blood Pressure:				
Baseline	992	75.0 (10.80)	1012	75.0 (10.12)
Change from Baseline to EOT	957	0.3 (11.22)	983	-0.2 (10.49)
Pulse:				
Baseline	992	85.2 (13.81)	1014	85.9 (14.51)
Change from Baseline to EOT	956	-10.0 (13.73)	985	-11.2 (14.80)
Temperature:				
Baseline	991	37.9 (0.98)	1014	37.9 (1.00)
Change from Baseline to EOT	954	-1.1 (1.00)	984	-1.2 (0.98)

cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end of therapy; n = number of subjects with a non-missing value for the relevant vital sign parameter at baseline and at the visit; N = number of subjects in the Safety Population.

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 35.1

C Confidential

付録 2.7.4.7-69　　EOT 時点で臨床的に重要なバイタルサイン（安全性解析対象集団）海外第Ⅲ相試験

（10-04/05 試験、10-08/09 試験、海外第Ⅲ相併合データ）

Vital Sign Parameter PCS Criteria	Phase 3 cUTI		Phase 3 cIAI		Integrated Phase 3 cUTI and cIAI	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=530) n/N1 (%)	Levofloxacin (N=532) n/N1 (%)	Ceftolozane/ Tazobactam+ Metronidazole (N=472) n/N1 (%)	Meropenem (N=485) n/N1 (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=1002) n/N1 (%)	All Comparators (N=1017) n/N1 (%)
Pulse, N1	513	519	443	466	956	985
≥120 bpm and increase ≥15 bpm	0	0	0	1/466 (0.2)	0	1/985 (0.1)
≤50 bpm and decrease ≥15 bpm	1/513 (0.2)	1/519 (0.2)	1/443 (0.2)	1/466 (0.2)	2/956 (0.2)	2/985 (0.2)
Systolic blood pressure, N1	514	517	443	466	957	983
≥180 mmHg and increase ≥20 mmHg	2/514 (0.4)	0	0	0	2/957 (0.2)	0
≤90 mmHg and decrease ≥20 mmHg	4/514 (0.8)	2/517 (0.4)	1/443 (0.2)	0	5/957 (0.5)	2/983 (0.2)
Diastolic blood pressure, N1	514	517	443	466	957	983
≥105 mmHg and increase ≥15 mmHg	1/514 (0.2)	1/517 (0.2)	2/443 (0.4)	0	3/957 (0.3)	1/983 (0.1)
≤50 mmHg and decrease ≥15 mmHg	3/514 (0.6)	2/517 (0.4)	1/443 (0.2)	0	4/957 (0.4)	2/983 (0.2)
Temperature, N1	513	519	441	465	954	984
≥38 degrees Celsius	9/513 (1.8)	7/519 (1.3)	10/441 (2.3)	5/465 (1.1)	19/954 (2.0)	12/984 (1.2)
≤35 degrees Celsius	0	0	0	1/465 (0.2)	0	1/984 (0.1)

Bpm = beats per minute; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; mmHg = millimeters of mercury; n = number of subjects in specific category; N = number of subjects in the Safety Population; N1 = number of subjects with a value at baseline and post-baseline.

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 36

Confidential

付録 2.7.4.7-70　年齢別（<75、≥75）の有害事象の要約（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（014 試験、013 試験、014 試験+013 試験併合）

Analysis of Adverse Event by Age Category (<75, ≥75 Years)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013					
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years			≥ 75 Years		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	95% Confidence Interval†	n	(%)	95% Confidence Interval†
Subjects in population	74		40		77		23		151			63		
with one or more adverse events	45	(60.8)	22	(55.0)	48	(62.3)	14	(60.9)	93	(61.6)	(53.3, 69.4)	36	(57.1)	(44.0, 69.5)
with no adverse event	29	(39.2)	18	(45.0)	29	(37.7)	9	(39.1)	58	(38.4)		27	(42.9)	
with drug-related‡ adverse events	16	(21.6)	4	(10.0)	16	(20.8)	3	(13.0)	32	(21.2)	(15.0, 28.6)	7	(11.1)	(4.6, 21.6)
with serious adverse events	4	(5.4)	9	(22.5)	8	(10.4)	2	(8.7)	12	(7.9)	(4.2, 13.5)	11	(17.5)	(9.1, 29.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	(0.0, 2.4)	0	(0.0)	(0.0, 5.7)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)		0	(0.0)	
discontinued drug due to an adverse event	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	(0.2, 4.7)	0	(0.0)	(0.0, 5.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)		0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)		0	(0.0)	

† Based on Clopper-Pearson Method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

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]

Confidential

付録 2.7.4.7-71　年齢別（<65、≥65）の有害事象発現例数（%）（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 Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	36		78		53		47		89		125	
with one or more adverse events	22	(61.1)	45	(57.7)	33	(62.3)	29	(61.7)	55	(61.8)	74	(59.2)
with no adverse events	14	(38.9)	33	(42.3)	20	(37.7)	18	(38.3)	34	(38.2)	51	(40.8)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(2.8)**	**2**	**(2.6)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.2)**	**2**	**(1.6)**
貧血	1	(2.8)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.8)
骨髄機能不全	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.6)**
心不全	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
耳および迷路障害	**2**	**(5.6)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.1)**	**2**	**(2.2)**	**2**	**(1.6)**
耳そう痒症	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
頭位性回転性めまい	1	(2.8)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.8)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
胃腸障害	**7**	**(19.4)**	**17**	**(21.8)**	**19**	**(35.8)**	**12**	**(25.5)**	**26**	**(29.2)**	**29**	**(23.2)**
腹部不快感	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.7)	0	(0.0)	3	(3.4)	0	(0.0)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.8)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
裂肛	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
便秘	2	(5.6)	7	(9.0)	3	(5.7)	3	(6.4)	5	(5.6)	10	(8.0)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
下痢	4	(11.1)	5	(6.4)	4	(7.5)	3	(6.4)	8	(9.0)	8	(6.4)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**7**	**(19.4)**	**17**	**(21.8)**	**19**	**(35.8)**	**12**	**(25.5)**	**26**	**(29.2)**	**29**	**(23.2)**
消化管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(2.1)	1	(1.1)	1	(0.8)
イレウス	0	(0.0)	1	(1.3)	4	(7.5)	0	(0.0)	4	(4.5)	1	(0.8)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
悪心	1	(2.8)	0	(0.0)	4	(7.5)	1	(2.1)	5	(5.6)	1	(0.8)
直腸脱	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
口内炎	1	(2.8)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(1.1)	2	(1.6)
歯の脱落	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
食道静脈瘤	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	3	(6.4)	1	(1.1)	3	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(2.8)**	**6**	**(7.7)**	**3**	**(5.7)**	**5**	**(10.6)**	**4**	**(4.5)**	**11**	**(8.8)**
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
注入部位血管外漏出	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(2.8)**	**6**	**(7.7)**	**3**	**(5.7)**	**5**	**(10.6)**	**4**	**(4.5)**	**11**	**(8.8)**
注入部位浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	2	(1.6)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
注射部位硬結	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
浮腫	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
発熱	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(3.8)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(0.8)
分泌物分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
血管穿刺部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
肝胆道系障害	**2**	**(5.6)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.9)**	**2**	**(4.3)**	**3**	**(3.4)**	**3**	**(2.4)**
胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
胆石症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
肝機能異常	2	(5.6)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	3	(3.4)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**2**	**(5.6)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.9)**	**2**	**(4.3)**	**3**	**(3.4)**	**3**	**(2.4)**
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	**4**	**(11.1)**	**15**	**(19.2)**	**7**	**(13.2)**	**8**	**(17.0)**	**11**	**(12.4)**	**23**	**(18.4)**
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
口角口唇炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**4**	**(11.1)**	**15**	**(19.2)**	**7**	**(13.2)**	**8**	**(17.0)**	**11**	**(12.4)**	**23**	**(18.4)**
咽頭炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	2	(1.6)
細菌性肺炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
術後膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(2.1)	2	(2.2)	1	(0.8)
腎盂腎炎	0	(0.0)	4	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.2)
急性腎盂腎炎	2	(5.6)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(1.6)
慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	3	(3.8)	1	(1.9)	2	(4.3)	1	(1.1)	5	(4.0)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**(8.3)**	**6**	**(7.7)**	**2**	**(3.8)**	**4**	**(8.5)**	**5**	**(5.6)**	**10**	**(8.0)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**(8.3)**	**6**	**(7.7)**	**2**	**(3.8)**	**4**	**(8.5)**	**5**	**(5.6)**	**10**	**(8.0)**
腹部創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
挫傷	2	(5.6)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(1.6)
裂傷	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
口唇損傷	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
開放骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
膝蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
外傷後頚部症候群	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
術後譫妄	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	3	(2.4)
術後イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(2.1)	2	(2.2)	1	(0.8)
熱傷	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
臨床検査	**6**	**(16.7)**	**9**	**(11.5)**	**11**	**(20.8)**	**9**	**(19.1)**	**17**	**(19.1)**	**18**	**(14.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(11.1)	5	(6.4)	7	(13.2)	4	(8.5)	11	(12.4)	9	(7.2)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**6**	**(16.7)**	**9**	**(11.5)**	**11**	**(20.8)**	**9**	**(19.1)**	**17**	**(19.1)**	**18**	**(14.4)**
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.8)	6	(7.7)	9	(17.0)	4	(8.5)	10	(11.2)	10	(8.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
血中カリウム減少	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
血圧低下	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(5.6)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(2.1)	4	(4.5)	1	(0.8)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
好中球数増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(2.1)	1	(1.1)	1	(0.8)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**5**	**(6.4)**	**2**	**(3.8)**	**2**	**(4.3)**	**2**	**(2.2)**	**7**	**(5.6)**
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
脱水	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
体液貯留	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
高アンモニア血症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
高血糖	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(3.8)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(0.8)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**(0.0)**	**5**	**(6.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(4.3)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(5.6)**
関節痛	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
背部痛	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	3	(2.4)
筋力低下	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
四肢痛	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	2	(1.6)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	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）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**2**	**(3.8)**	**1**	**(2.1)**	**2**	**(2.2)**	**2**	**(1.6)**
結腸腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
結腸癌	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
神経系障害	**2**	**(5.6)**	**6**	**(7.7)**	**2**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.5)**	**6**	**(4.8)**
脳梗塞	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
頚腕症候群	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
頭痛	1	(2.8)	3	(3.8)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	3	(2.4)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
被殻出血	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
緊張性頭痛	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血栓性脳梗塞	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
精神障害	**5**	**(13.9)**	**2**	**(2.6)**	**6**	**(11.3)**	**6**	**(12.8)**	**11**	**(12.4)**	**8**	**(6.4)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**5**	**(13.9)**	**2**	**(2.6)**	**6**	**(11.3)**	**6**	**(12.8)**	**11**	**(12.4)**	**8**	**(6.4)**
譫妄	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.8)
不快気分	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
摂食障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
不眠症	4	(11.1)	1	(1.3)	5	(9.4)	6	(12.8)	9	(10.1)	7	(5.6)
腎および尿路障害	**1**	**(2.8)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.2)**	**1**	**(0.8)**
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
尿管結石症	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**1**	**(2.8)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.2)**	**1**	**(0.8)**
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.8)
不正子宮出血	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(2.8)**	**2**	**(2.6)**	**2**	**(3.8)**	**3**	**(6.4)**	**3**	**(3.4)**	**5**	**(4.0)**
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
口腔咽頭不快感	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(2.1)	1	(1.1)	1	(0.8)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	3	(2.4)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(8.3)**	**7**	**(9.0)**	**4**	**(7.5)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(7.9)**	**7**	**(5.6)**
皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
接触皮膚炎	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.8)
紅斑	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
皮下出血	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
掌蹠角皮症	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(3.8)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(0.8)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(8.3)**	**7**	**(9.0)**	**4**	**(7.5)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(7.9)**	**7**	**(5.6)**
発疹	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
蕁麻疹	1	(2.8)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.8)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**1**	**(0.8)**
高血圧	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<65, ≥65 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years		< 65 Years		≥ 65 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**1**	**(0.8)**
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

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]

Confidential

付録 2.7.4.7-72　年齢別（<75、≥75）の有害事象発現例数（%）（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 Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	74		40		77		23		151		63	
with one or more adverse events	45	(60.8)	22	(55.0)	48	(62.3)	14	(60.9)	93	(61.6)	36	(57.1)
with no adverse events	29	(39.2)	18	(45.0)	29	(37.7)	9	(39.1)	58	(38.4)	27	(42.9)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(2.7)**	**1**	**(2.5)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.0)**	**1**	**(1.6)**
貧血	1	(1.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.6)
骨髄機能不全	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.5)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**1**	**(1.6)**
心不全	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
耳および迷路障害	**3**	**(4.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
耳そう痒症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸障害	**16**	**(21.6)**	**8**	**(20.0)**	**25**	**(32.5)**	**6**	**(26.1)**	**41**	**(27.2)**	**14**	**(22.2)**
腹部不快感	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
下腹部痛	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
裂肛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
便秘	6	(8.1)	3	(7.5)	5	(6.5)	1	(4.3)	11	(7.3)	4	(6.3)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
下痢	8	(10.8)	1	(2.5)	6	(7.8)	1	(4.3)	14	(9.3)	2	(3.2)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**16**	**(21.6)**	**8**	**(20.0)**	**25**	**(32.5)**	**6**	**(26.1)**	**41**	**(27.2)**	**14**	**(22.2)**
消化管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(4.3)	1	(0.7)	1	(1.6)
イレウス	0	(0.0)	1	(2.5)	4	(5.2)	0	(0.0)	4	(2.6)	1	(1.6)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
悪心	1	(1.4)	0	(0.0)	5	(6.5)	0	(0.0)	6	(4.0)	0	(0.0)
直腸脱	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
口内炎	1	(1.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(0.7)	2	(3.2)
歯の脱落	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
食道静脈瘤	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	2	(8.7)	2	(1.3)	2	(3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(5.4)**	**3**	**(7.5)**	**5**	**(6.5)**	**3**	**(13.0)**	**9**	**(6.0)**	**6**	**(9.5)**
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
注入部位血管外漏出	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(5.4)**	**3**	**(7.5)**	**5**	**(6.5)**	**3**	**(13.0)**	**9**	**(6.0)**	**6**	**(9.5)**
注入部位浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
注射部位硬結	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
注射部位疼痛	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
浮腫	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
発熱	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
分泌物分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
血管穿刺部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
肝胆道系障害	**2**	**(2.7)**	**1**	**(2.5)**	**2**	**(2.6)**	**1**	**(4.3)**	**4**	**(2.6)**	**2**	**(3.2)**
胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
肝機能異常	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**2**	**(2.7)**	**1**	**(2.5)**	**2**	**(2.6)**	**1**	**(4.3)**	**4**	**(2.6)**	**2**	**(3.2)**
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	**10**	**(13.5)**	**9**	**(22.5)**	**9**	**(11.7)**	**6**	**(26.1)**	**19**	**(12.6)**	**15**	**(23.8)**
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
口角口唇炎	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
インフルエンザ	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**10**	**(13.5)**	**9**	**(22.5)**	**9**	**(11.7)**	**6**	**(26.1)**	**19**	**(12.6)**	**15**	**(23.8)**
咽頭炎	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
細菌性肺炎	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
術後膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
腎盂腎炎	2	(2.7)	2	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(3.2)
急性腎盂腎炎	3	(4.1)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(1.6)
慢性腎盂腎炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ウイルス性上気道感染	1	(1.4)	2	(5.0)	1	(1.3)	2	(8.7)	2	(1.3)	4	(6.3)
傷害、中毒および処置合併症	**7**	**(9.5)**	**2**	**(5.0)**	**3**	**(3.9)**	**3**	**(13.0)**	**10**	**(6.6)**	**5**	**(7.9)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**7**	**(9.5)**	**2**	**(5.0)**	**3**	**(3.9)**	**3**	**(13.0)**	**10**	**(6.6)**	**5**	**(7.9)**
腹部創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
挫傷	3	(4.1)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(1.6)
裂傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
口唇損傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
開放骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
膝蓋骨骨折	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
術後譫妄	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
術後イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
熱傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
臨床検査	**10**	**(13.5)**	**5**	**(12.5)**	**17**	**(22.1)**	**3**	**(13.0)**	**27**	**(17.9)**	**8**	**(12.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(10.8)	1	(2.5)	10	(13.0)	1	(4.3)	18	(11.9)	2	(3.2)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**10**	**(13.5)**	**5**	**(12.5)**	**17**	**(22.1)**	**3**	**(13.0)**	**27**	**(17.9)**	**8**	**(12.7)**
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(6.8)	2	(5.0)	12	(15.6)	1	(4.3)	17	(11.3)	3	(4.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中カリウム減少	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
血圧低下	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(4.3)	4	(2.6)	1	(1.6)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
好中球数増加	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**2**	**(2.7)**	**3**	**(7.5)**	**2**	**(2.6)**	**2**	**(8.7)**	**4**	**(2.6)**	**5**	**(7.9)**
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
脱水	1	(1.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.6)
体液貯留	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
高アンモニア血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(2.5)	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(1.6)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(2.7)**	**3**	**(7.5)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(4.3)**	**3**	**(2.0)**	**4**	**(6.3)**
関節痛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
背部痛	1	(1.4)	1	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(1.6)
筋力低下	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
四肢痛	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)	2	(3.2)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	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）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.5)**	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.0)**	**1**	**(1.6)**
結腸腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
結腸癌	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
神経系障害	**5**	**(6.8)**	**3**	**(7.5)**	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(4.6)**	**3**	**(4.8)**
脳梗塞	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頚腕症候群	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
頭痛	3	(4.1)	1	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	4	(2.6)	1	(1.6)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
被殻出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
緊張性頭痛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血栓性脳梗塞	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
精神障害	**6**	**(8.1)**	**1**	**(2.5)**	**10**	**(13.0)**	**2**	**(8.7)**	**16**	**(10.6)**	**3**	**(4.8)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**6**	**(8.1)**	**1**	**(2.5)**	**10**	**(13.0)**	**2**	**(8.7)**	**16**	**(10.6)**	**3**	**(4.8)**
譫妄	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.6)
不快気分	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
摂食障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
不眠症	5	(6.8)	0	(0.0)	9	(11.7)	2	(8.7)	14	(9.3)	2	(3.2)
腎および尿路障害	**2**	**(2.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
尿管結石症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**1**	**(1.4)**	**1**	**(2.5)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.3)**	**1**	**(1.6)**
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.6)
不正子宮出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(2.7)**	**1**	**(2.5)**	**3**	**(3.9)**	**2**	**(8.7)**	**5**	**(3.3)**	**3**	**(4.8)**
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
口腔咽頭不快感	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(4.3)	1	(0.7)	1	(1.6)
上気道の炎症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(4.3)	2	(1.3)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	**7**	**(9.5)**	**3**	**(7.5)**	**4**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(7.3)**	**3**	**(4.8)**
皮膚炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.6)
紅斑	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮下出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
掌蹠角皮症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(2.5)	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(1.6)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**7**	**(9.5)**	**3**	**(7.5)**	**4**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(7.3)**	**3**	**(4.8)**
発疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(1.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.6)
血管障害	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Age Category (<75, ≥75 Years)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years		< 75 Years		≥ 75 Years	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

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]

Confidential

付録 2.7.4.7-73　　年齢別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験、10-08/09 試験、海外第Ⅲ相併合データ）

	Phase 3 cUTI				Phase 3 cIAI				Integrated Phase 3 cUTI and cIAI			
	Age ≤64 years		Age ≥65 years		Age ≤64 years		Age ≥65 years		Age ≤64 years		Age ≥65 years	
TEAEs by Age Group	TOL/ TAZ (N=397) n (%)	LVX (N=392) n (%)	TOL/ TAZ (N=133) n (%)	LVX (N=140) n (%)	TOL/ TAZ+MTZ (N=358) n (%)	MEM (N=382) n (%)	TOL/ TAZ+MTZ (N=114) n (%)	MEM (N=103) n (%)	TOL/ TAZ (N=755) n (%)	All Comp (N=774) n (%)	TOL/ TAZ (N=247) n (%)	All Comp (N=243) n (%)
TEAE	134 (33.8)	124 (31.6)	48 (36.1)	59 (42.1)	148 (41.3)	152 (39.8)	59 (51.8)	56 (54.4)	282(37.4)	276 (35.7)	107 (43.3)	115 (47.3)
Serious TEAE	8 (2.0)	13 (3.3)	5 (3.8)	5 (3.6)	19 (5.3)	21 (5.5)	19 (16.7)	14 (13.6)	27 (3.6)	34 (4.4)	24 (9.7)	19 (7.8)
TEAE leading to Discontinuation of Study Drug	5 (1.3)	6 (1.5)	2 (1.5)	3 (2.1)	4 (1.1)	8 (2.1)	9 (7.9)	3 (2.9)	9 (1.2)	14 (1.8)	11 (4.5)	6 (2.5)
TEAE Resulting in Death	0	0	1 (0.8)	0	3 (0.8)	4 (1.0)	8 (7.0)	4 (3.9)	3 (0.4)	4 (0.5)	9 (3.6)	4 (1.6)
Related TEAE	44 (11.1)	42 (10.7)	11 (8.3)	21 (15.0)	33 (9.2)	42 (11.0)	5 (4.4)	2 (1.9)	77 (10.2)	84 (10.9)	16 (6.5)	23 (9.5)
Related Serious TEAE	1 (0.3)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.9)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.8)	0
Related TEAE leading to Discontinuation of Study Drug	3 (0.8)	3 (0.8)	0	3 (2.1)	2 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.0)	5 (0.7)	6 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.6)
Related TEAE Resulting in Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; Comp = comparators; LVX = levofloxacin; MEM = meropenem; MTZ = metronidazole; n = number of subjects in specific category; N = number of subjects in the Safety Population in the specified age group; TEAE = treatment-emergent adverse event; TOL/TAZ = ceftolozane/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 18.1.1.1, Table 18.1.2.1, Table 18.1.3.1

Confidential

付録 2.7.4.7-74　性別の有害事象発現例数（%）（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 Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	38		76		67		33		105		109	
with one or more adverse events	25	(65.8)	42	(55.3)	41	(61.2)	21	(63.6)	66	(62.9)	63	(57.8)
with no adverse events	13	(34.2)	34	(44.7)	26	(38.8)	12	(36.4)	39	(37.1)	46	(42.2)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(5.3)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.9)**	**1**	**(0.9)**
貧血	1	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
骨髄機能不全	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**1**	**(0.9)**
心不全	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	**1**	**(2.6)**	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.0)**	**1**	**(1.0)**	**3**	**(2.8)**
耳そう痒症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
頭位性回転性めまい	1	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
胃腸障害	**6**	**(15.8)**	**18**	**(23.7)**	**17**	**(25.4)**	**14**	**(42.4)**	**23**	**(21.9)**	**32**	**(29.4)**
腹部不快感	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	2	(6.1)	1	(1.0)	2	(1.8)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
裂肛	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
便秘	3	(7.9)	6	(7.9)	3	(4.5)	3	(9.1)	6	(5.7)	9	(8.3)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
下痢	2	(5.3)	7	(9.2)	5	(7.5)	2	(6.1)	7	(6.7)	9	(8.3)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
胃炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
消化管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**6**	**(15.8)**	**18**	**(23.7)**	**17**	**(25.4)**	**14**	**(42.4)**	**23**	**(21.9)**	**32**	**(29.4)**
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)
イレウス	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(3.0)	2	(6.1)	3	(2.9)	2	(1.8)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
悪心	0	(0.0)	1	(1.3)	4	(6.0)	1	(3.0)	4	(3.8)	2	(1.8)
直腸脱	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
口内炎	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	3	(2.8)
歯の脱落	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
食道静脈瘤	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	3	(9.1)	1	(1.0)	3	(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(5.3)**	**5**	**(6.6)**	**5**	**(7.5)**	**3**	**(9.1)**	**7**	**(6.7)**	**8**	**(7.3)**
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
注入部位浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(3.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(5.3)**	**5**	**(6.6)**	**5**	**(7.5)**	**3**	**(9.1)**	**7**	**(6.7)**	**8**	**(7.3)**
注射部位硬結	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
発熱	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	3	(2.9)	0	(0.0)
分泌物分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
血管穿刺部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
肝胆道系障害	**1**	**(2.6)**	**2**	**(2.6)**	**2**	**(3.0)**	**1**	**(3.0)**	**3**	**(2.9)**	**3**	**(2.8)**
胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
肝機能異常	1	(2.6)	1	(1.3)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(0.9)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
感染症および寄生虫症	**7**	**(18.4)**	**12**	**(15.8)**	**10**	**(14.9)**	**5**	**(15.2)**	**17**	**(16.2)**	**17**	**(15.6)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**7**	**(18.4)**	**12**	**(15.8)**	**10**	**(14.9)**	**5**	**(15.2)**	**17**	**(16.2)**	**17**	**(15.6)**
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
口角口唇炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
膀胱炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
口腔ヘルペス	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(3.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
細菌性肺炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
術後膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**7**	**(18.4)**	**12**	**(15.8)**	**10**	**(14.9)**	**5**	**(15.2)**	**17**	**(16.2)**	**17**	**(15.6)**
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	1	(3.0)	2	(1.9)	1	(0.9)
腎盂腎炎	2	(5.3)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(1.8)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	4	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.7)
慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
尿路感染	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	3	(3.9)	1	(1.5)	2	(6.1)	1	(1.0)	5	(4.6)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(5.3)**	**7**	**(9.2)**	**3**	**(4.5)**	**3**	**(9.1)**	**5**	**(4.8)**	**10**	**(9.2)**
腹部創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
挫傷	1	(2.6)	3	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	3	(2.8)
裂傷	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
口唇損傷	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
開放骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(5.3)**	**7**	**(9.2)**	**3**	**(4.5)**	**3**	**(9.1)**	**5**	**(4.8)**	**10**	**(9.2)**
膝蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
術後譫妄	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(3.0)	2	(1.9)	1	(0.9)
術後イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	1	(3.0)	2	(1.9)	1	(0.9)
熱傷	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
臨床検査	**8**	**(21.1)**	**7**	**(9.2)**	**16**	**(23.9)**	**4**	**(12.1)**	**24**	**(22.9)**	**11**	**(10.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(7.9)	6	(7.9)	8	(11.9)	3	(9.1)	11	(10.5)	9	(8.3)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(10.5)	3	(3.9)	10	(14.9)	3	(9.1)	14	(13.3)	6	(5.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
血中カリウム減少	1	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**8**	**(21.1)**	**7**	**(9.2)**	**16**	**(23.9)**	**4**	**(12.1)**	**24**	**(22.9)**	**11**	**(10.1)**
血圧低下	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.6)	1	(1.3)	2	(3.0)	1	(3.0)	3	(2.9)	2	(1.8)
ヘモグロビン減少	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
好中球数増加	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(3.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**1**	**(2.6)**	**4**	**(5.3)**	**3**	**(4.5)**	**1**	**(3.0)**	**4**	**(3.8)**	**5**	**(4.6)**
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
脱水	1	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
体液貯留	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
高アンモニア血症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
高血糖	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(0.9)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**1**	**(2.6)**	**4**	**(5.3)**	**3**	**(4.5)**	**1**	**(3.0)**	**4**	**(3.8)**	**5**	**(4.6)**
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(2.6)**	**4**	**(5.3)**	**1**	**(1.5)**	**1**	**(3.0)**	**2**	**(1.9)**	**5**	**(4.6)**
関節痛	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
背部痛	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(1.8)
筋力低下	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	2	(1.8)
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）	**1**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.0)**	**1**	**(3.0)**	**3**	**(2.9)**	**1**	**(0.9)**
結腸腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
結腸癌	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**1**	**(2.6)**	**7**	**(9.2)**	**2**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.9)**	**7**	**(6.4)**
脳梗塞	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
頚腕症候群	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
頭痛	1	(2.6)	3	(3.9)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.9)	3	(2.8)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
被殻出血	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
血栓性脳梗塞	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
精神障害	**2**	**(5.3)**	**5**	**(6.6)**	**8**	**(11.9)**	**4**	**(12.1)**	**10**	**(9.5)**	**9**	**(8.3)**
譫妄	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)
不快気分	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
摂食障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
不眠症	1	(2.6)	4	(5.3)	7	(10.4)	4	(12.1)	8	(7.6)	8	(7.3)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.6)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**2**	**(1.8)**
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.6)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**2**	**(1.8)**
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
尿管結石症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
生殖系および乳房障害	**1**	**(2.6)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.9)**	**1**	**(0.9)**
良性前立腺肥大症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)
不正子宮出血	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(2.6)**	**2**	**(2.6)**	**2**	**(3.0)**	**3**	**(9.1)**	**3**	**(2.9)**	**5**	**(4.6)**
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
低酸素症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(3.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
上気道の炎症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(3.0)	2	(1.9)	1	(0.9)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**6**	**(15.8)**	**4**	**(5.3)**	**3**	**(4.5)**	**1**	**(3.0)**	**9**	**(8.6)**	**5**	**(4.6)**
皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
接触皮膚炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
湿疹	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
皮下出血	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
掌蹠角皮症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
そう痒症	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	3	(2.9)	0	(0.0)
発疹	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(2.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.9)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**1**	**(0.9)**
高血圧	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Gender
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**1**	**(0.9)**
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)

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]

Confidential

付録 2.7.4.7-75　　BMI 別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）の有害事象発現例数（%）（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 Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)

(Incidence > 0% in Any Column)

Treatment Period and Follow-Up Days

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

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	67		46		1		69		30		1		136		76		2	
with one or more adverse events	39	(58.2)	27	(58.7)	1	(100.0)	43	(62.3)	19	(63.3)	0	(0.0)	82	(60.3)	46	(60.5)	1	(50.0)
with no adverse events	28	(41.8)	19	(41.3)	0	(0.0)	26	(37.7)	11	(36.7)	1	(100.0)	54	(39.7)	30	(39.5)	1	(50.0)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(4.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
貧血	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨髄機能不全	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
心不全	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
耳そう痒症	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	**14**	**(20.9)**	**10**	**(21.7)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(33.3)**	**8**	**(26.7)**	**0**	**(0.0)**	**37**	**(27.2)**	**18**	**(23.7)**	**0**	**(0.0)**
腹部不快感	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂肛	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
アフタ性潰瘍	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	7	(10.4)	2	(4.3)	0	(0.0)	5	(7.2)	1	(3.3)	0	(0.0)	12	(8.8)	3	(3.9)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**14**	**(20.9)**	**10**	**(21.7)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(33.3)**	**8**	**(26.7)**	**0**	**(0.0)**	**37**	**(27.2)**	**18**	**(23.7)**	**0**	**(0.0)**
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
下痢	4	(6.0)	5	(10.9)	0	(0.0)	5	(7.2)	2	(6.7)	0	(0.0)	9	(6.6)	7	(9.2)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
胃炎	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
イレウス	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.3)	2	(6.7)	0	(0.0)	4	(2.9)	2	(2.6)	0	(0.0)
直腸脱	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(2.6)	0	(0.0)
歯の脱落	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
食道静脈瘤	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**(7.5)**	**2**	**(4.3)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(10.1)**	**1**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(8.8)**	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
全身性浮腫	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
注入部位浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位硬結	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位疼痛	1	(1.5)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
倦怠感	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
分泌物分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管穿刺部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**1**	**(1.5)**	**2**	**(4.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.9)**	**1**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.2)**	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(1.5)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**13**	**(19.4)**	**5**	**(10.9)**	**1**	**(100.0)**	**12**	**(17.4)**	**3**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**25**	**(18.4)**	**8**	**(10.5)**	**1**	**(50.0)**
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
口角口唇炎	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**13**	**(19.4)**	**5**	**(10.9)**	**1**	**(100.0)**	**12**	**(17.4)**	**3**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**25**	**(18.4)**	**8**	**(10.5)**	**1**	**(50.0)**
インフルエンザ	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
細菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(50.0)
術後膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)
腎盂腎炎	2	(3.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(2.6)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	3	(4.5)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	1	(1.3)	0	(0.0)
慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**13**	**(19.4)**	**5**	**(10.9)**	**1**	**(100.0)**	**12**	**(17.4)**	**3**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**25**	**(18.4)**	**8**	**(10.5)**	**1**	**(50.0)**
ウイルス性上気道感染	2	(3.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.9)	1	(3.3)	0	(0.0)	4	(2.9)	2	(2.6)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**5**	**(7.5)**	**4**	**(8.7)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.8)**	**2**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(6.6)**	**6**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**
腹部創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
挫傷	3	(4.5)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	1	(1.3)	0	(0.0)
裂傷	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
口唇損傷	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
開放骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
膝蓋骨骨折	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
術後譫妄	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)
術後イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**5**	**(7.5)**	**4**	**(8.7)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.8)**	**2**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(6.6)**	**6**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
臨床検査	**10**	**(14.9)**	**5**	**(10.9)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(21.7)**	**5**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**25**	**(18.4)**	**10**	**(13.2)**	**0**	**(0.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(7.5)	4	(8.7)	0	(0.0)	7	(10.1)	4	(13.3)	0	(0.0)	12	(8.8)	8	(10.5)	0	(0.0)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(6.0)	3	(6.5)	0	(0.0)	8	(11.6)	5	(16.7)	0	(0.0)	12	(8.8)	8	(10.5)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム減少	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**10**	**(14.9)**	**5**	**(10.9)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(21.7)**	**5**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**25**	**(18.4)**	**10**	**(13.2)**	**0**	**(0.0)**
血圧低下	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	1	(3.3)	0	(0.0)	4	(2.9)	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球数増加	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**4**	**(6.0)**	**1**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.9)**	**2**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**4**	**(6.0)**	**1**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.9)**	**2**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
脱水	1	(1.5)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
体液貯留	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
高アンモニア血症	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血糖	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(3.0)**	**3**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**5**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)	0	(0.0)
筋力低下	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	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）	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**2**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
結腸腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
結腸癌	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	**4**	**(6.0)**	**4**	**(8.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**1**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(3.7)**	**5**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**
脳梗塞	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚腕症候群	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
頭痛	1	(1.5)	3	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(5.3)	0	(0.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
被殻出血	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張性頭痛	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**4**	**(6.0)**	**4**	**(8.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**1**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(3.7)**	**5**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**
血栓性脳梗塞	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	**4**	**(6.0)**	**3**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(13.0)**	**3**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(9.6)**	**6**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**
譫妄	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
不快気分	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
摂食障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	3	(4.5)	2	(4.3)	0	(0.0)	8	(11.6)	3	(10.0)	0	(0.0)	11	(8.1)	5	(6.6)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**1**	**(1.5)**	**1**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
尿管結石症	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.2)**	**1**	**(100.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.6)**	**1**	**(50.0)**
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(50.0)
不正子宮出血	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(1.5)**	**2**	**(4.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.8)**	**1**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(3.7)**	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
低酸素症	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**7**	**(10.4)**	**3**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(8.1)**	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**7**	**(10.4)**	**3**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(8.1)**	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
皮膚炎	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
湿疹	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
皮下出血	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
掌蹠角皮症	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(1.5)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.3)	0	(0.0)
血管障害	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by BMI (<25, ≥25 kg/m^2)
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)						P013 (cIAI)						P014 + P013					
	< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown		< 25		≥ 25		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

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]

Confidential

付録 2.7.4.7-76　腎機能別の有害事象発現例数（%）（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 Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	18		96		10		90		28		186	
with one or more adverse events	13	(72.2)	54	(56.3)	6	(60.0)	56	(62.2)	19	(67.9)	110	(59.1)
with no adverse events	5	(27.8)	42	(43.8)	4	(40.0)	34	(37.8)	9	(32.1)	76	(40.9)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(5.6)**	**2**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**1**	**(3.6)**	**3**	**(1.6)**
貧血	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
骨髄機能不全	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
心臓障害	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**1**	**(3.6)**	**1**	**(0.5)**
心不全	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.2)**
耳そう痒症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃腸障害	**6**	**(33.3)**	**18**	**(18.8)**	**4**	**(40.0)**	**27**	**(30.0)**	**10**	**(35.7)**	**45**	**(24.2)**
腹部不快感	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.3)	0	(0.0)	3	(1.6)
下腹部痛	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	1	(0.5)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
裂肛	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
便秘	3	(16.7)	6	(6.3)	1	(10.0)	5	(5.6)	4	(14.3)	11	(5.9)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
下痢	0	(0.0)	9	(9.4)	0	(0.0)	7	(7.8)	0	(0.0)	16	(8.6)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
消化管浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**6**	**(33.3)**	**18**	**(18.8)**	**4**	**(40.0)**	**27**	**(30.0)**	**10**	**(35.7)**	**45**	**(24.2)**
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.1)
イレウス	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.4)	1	(3.6)	4	(2.2)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(10.0)	4	(4.4)	1	(3.6)	5	(2.7)
直腸脱	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
口内炎	1	(5.6)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	2	(1.1)
歯の脱落	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
食道静脈瘤	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	3	(3.3)	1	(3.6)	3	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(5.6)**	**6**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(8.9)**	**1**	**(3.6)**	**14**	**(7.5)**
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
注入部位浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.1)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(5.6)**	**6**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(8.9)**	**1**	**(3.6)**	**14**	**(7.5)**
注射部位硬結	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
注射部位疼痛	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
浮腫	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
発熱	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(3.6)	2	(1.1)
分泌物分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
血管穿刺部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(3.2)**
胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
胆石症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
肝機能異常	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.6)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	**2**	**(11.1)**	**17**	**(17.7)**	**2**	**(20.0)**	**13**	**(14.4)**	**4**	**(14.3)**	**30**	**(16.1)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**2**	**(11.1)**	**17**	**(17.7)**	**2**	**(20.0)**	**13**	**(14.4)**	**4**	**(14.3)**	**30**	**(16.1)**
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
口角口唇炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	1	(0.5)
細菌性肺炎	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
術後膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**2**	**(11.1)**	**17**	**(17.7)**	**2**	**(20.0)**	**13**	**(14.4)**	**4**	**(14.3)**	**30**	**(16.1)**
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.3)	0	(0.0)	3	(1.6)
腎盂腎炎	0	(0.0)	4	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	4	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)
慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
尿路感染	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
ウイルス性上気道感染	1	(5.6)	2	(2.1)	0	(0.0)	3	(3.3)	1	(3.6)	5	(2.7)
傷害、中毒および処置合併症	**4**	**(22.2)**	**5**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(6.7)**	**4**	**(14.3)**	**11**	**(5.9)**
腹部創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
挫傷	2	(11.1)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	2	(1.1)
裂傷	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
口唇損傷	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
開放骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**4**	**(22.2)**	**5**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(6.7)**	**4**	**(14.3)**	**11**	**(5.9)**
膝蓋骨骨折	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
術後譫妄	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	1	(3.6)	2	(1.1)
術後イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.3)	0	(0.0)	3	(1.6)
熱傷	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
臨床検査	**4**	**(22.2)**	**11**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**20**	**(22.2)**	**4**	**(14.3)**	**31**	**(16.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(16.7)	6	(6.3)	0	(0.0)	11	(12.2)	3	(10.7)	17	(9.1)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(11.1)	5	(5.2)	0	(0.0)	13	(14.4)	2	(7.1)	18	(9.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
血中カリウム減少	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**4**	**(22.2)**	**11**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**20**	**(22.2)**	**4**	**(14.3)**	**31**	**(16.7)**
血圧低下	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	3	(3.3)	0	(0.0)	5	(2.7)
ヘモグロビン減少	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
好中球数増加	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.1)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
代謝および栄養障害	**1**	**(5.6)**	**4**	**(4.2)**	**1**	**(10.0)**	**3**	**(3.3)**	**2**	**(7.1)**	**7**	**(3.8)**
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
脱水	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
体液貯留	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
高アンモニア血症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
高血糖	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(1.1)	2	(7.1)	1	(0.5)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**1**	**(5.6)**	**4**	**(4.2)**	**1**	**(10.0)**	**3**	**(3.3)**	**2**	**(7.1)**	**7**	**(3.8)**
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(11.1)**	**3**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.2)**	**2**	**(7.1)**	**5**	**(2.7)**
関節痛	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.6)
筋力低下	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
四肢痛	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	1	(0.5)
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）	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(10.0)**	**2**	**(2.2)**	**2**	**(7.1)**	**2**	**(1.1)**
結腸腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
結腸癌	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**1**	**(5.6)**	**7**	**(7.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.2)**	**1**	**(3.6)**	**9**	**(4.8)**
脳梗塞	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
頚腕症候群	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
頭痛	1	(5.6)	3	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	4	(2.2)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
被殻出血	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
血栓性脳梗塞	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**7**	**(7.3)**	**1**	**(10.0)**	**11**	**(12.2)**	**1**	**(3.6)**	**18**	**(9.7)**
譫妄	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(0.5)
不快気分	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
摂食障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
不眠症	0	(0.0)	5	(5.2)	1	(10.0)	10	(11.1)	1	(3.6)	15	(8.1)
腎および尿路障害	**1**	**(5.6)**	**1**	**(1.0)**	**1**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**	**1**	**(0.5)**
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**1**	**(5.6)**	**1**	**(1.0)**	**1**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**	**1**	**(0.5)**
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
生殖系および乳房障害	**2**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**2**	**(7.1)**	**1**	**(0.5)**
良性前立腺肥大症	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	1	(0.5)
不正子宮出血	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.1)**	**2**	**(20.0)**	**3**	**(3.3)**	**2**	**(7.1)**	**6**	**(3.2)**
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
低酸素症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	1	(0.5)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(10.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	2	(1.1)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(5.6)**	**9**	**(9.4)**	**1**	**(10.0)**	**3**	**(3.3)**	**2**	**(7.1)**	**12**	**(6.5)**
皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)
湿疹	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)
紅斑	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮下出血	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
掌蹠角皮症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
そう痒症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(10.0)	1	(1.1)	1	(3.6)	2	(1.1)
発疹	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
脂漏性皮膚炎	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.1)**
高血圧	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

Subjects With Adverse Events by CL_{CR} (mL/min) Group
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014, P013, and P014 + P013 Integrated]

	P014 (cUTI)				P013 (cIAI)				P014 + P013			
	≤ 50		> 50		≤ 50		> 50		≤ 50		> 50	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.1)**
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.5)

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]

Confidential

付録 2.7.4.7-77　　腎機能別の有害事象発現例数（%）（SOC 別）（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

（安全性解析対象集団）海外第Ⅲ相試験（10-04/05 試験、10-08/09 試験、海外第Ⅲ相併合データ）

	Integrated Phase 3 cUTI and cIAI							
	Normal		Mild Renal Impairment		Moderate Renal Impairment		Severe Renal Impairment	
System Organ Class	TOL/TAZ (N=664) n (%)	All Comp (N=699) n (%)	TOL/TAZ (N=262) n (%)	All Comp (N=263) n (%)	TOL/TAZ (N=69) n (%)	All Comp (N=54) n (%)	TOL/TAZ (N=5) n (%)	All Comp (N=1) n (%)
Any Treatment-emergent Adverse Event	226 (34.0)	245 (35.1)	120 (45.8)	110 (41.8)	40 (58.0)	35 (64.8)	1 (20.0)	1 (100.0)
Gastrointestinal disorders	93 (14.0)	90 (12.9)	54 (20.6)	38 (14.4)	11 (15.9)	14 (25.9)	0	1 (100.0)
General disorders and administration site conditions	44 (6.6)	47 (6.7)	23 (8.8)	12 (4.6)	8 (11.6)	4 (7.4)	0	0
Infections and infestations	37 (5.6)	58 (8.3)	20 (7.6)	21 (8.0)	9 (13.0)	10 (18.5)	0	1 (100.0)
Nervous system disorders	45 (6.8)	37 (5.3)	19 (7.3)	12 (4.6)	4 (5.8)	3 (5.6)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	26 (3.9)	29 (4.1)	21 (8.0)	15 (5.7)	4 (5.8)	6 (11.1)	0	0
Vascular disorders	23 (3.5)	19 (2.7)	15 (5.7)	18 (6.8)	8 (11.6)	3 (5.6)	0	0
Psychiatric disorders	24 (3.6)	24 (3.4)	15 (5.7)	18 (6.8)	5 (7.2)	3 (5.6)	0	1 (100.0)
Renal and urinary disorders	20 (3.0)	14 (2.0)	11 (4.2)	14 (5.3)	9 (13.0)	5 (9.3)	1 (20.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (3.6)	27 (3.9)	13 (5.0)	9 (3.4)	1 (1.4)	8 (14.8)	0	0
Investigations	24 (3.6)	24 (3.4)	8 (3.1)	7 (2.7)	2 (2.9)	2 (3.7)	0	1 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	13 (2.0)	19 (2.7)	10 (3.8)	4 (1.5)	4 (5.8)	2 (3.7)	0	0
Cardiac disorders	9 (1.4)	9 (1.3)	11 (4.2)	7 (2.7)	4 (5.8)	4 (7.4)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (1.5)	18 (2.6)	4 (1.5)	6 (2.3)	1 (1.4)	3 (5.6)	0	0

cIAI = complicated intra-abdominal infection; Comp = comparators; cUTI = complicated urinary tract infection; n = number of subjects in specific category; N = number of subjects in the Safety Population with the specified renal function; TOL/TAZ = ceftolozane/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.3: 04DC3T] Table 24.3

Confidential

付録 2.7.4.7-78　尿路感染症診断別の有害事象発現例数（%）（発現割合 0%超）（ASaT 集団）

国内第Ⅲ相試験（014 試験）

Subjects With Adverse Events by Baseline Diagnosis
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A					
	Uncomplicated Pyelonephritis		Complicated Pyelonephritis		Complicated Cystitis	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	45		34		35	
with one or more adverse events	30	(66.7)	22	(64.7)	15	(42.9)
with no adverse events	15	(33.3)	12	(35.3)	20	(57.1)
Blood and lymphatic system disorders	**1**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(5.7)**
Anaemia	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.9)
Bone marrow failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Cardiac disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**
Cardiac failure	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**2**	**(4.4)**	**1**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**
Ear pruritus	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Vertigo positional	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**10**	**(22.2)**	**9**	**(26.5)**	**5**	**(14.3)**
Abdominal discomfort	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal distension	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anal fissure	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aphthous ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Constipation	5	(11.1)	3	(8.8)	1	(2.9)
Diarrhoea	4	(8.9)	3	(8.8)	2	(5.7)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Ileus	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Nausea	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Rectal prolapse	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Stomatitis	1	(2.2)	1	(2.9)	0	(0.0)
Tooth loss	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Varices oesophageal	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**3**	**(6.7)**	**3**	**(8.8)**	**1**	**(2.9)**
Generalised oedema	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Baseline Diagnosis
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A					
	Uncomplicated Pyelonephritis		Complicated Pyelonephritis		Complicated Cystitis	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**3**	**(6.7)**	**3**	**(8.8)**	**1**	**(2.9)**
Infusion site extravasation	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Injection site induration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Injection site pain	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.9)
Malaise	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Pyrexia	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(2.2)**	**2**	**(5.9)**	**0**	**(0.0)**
Cholelithiasis	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
Infections and infestations	**7**	**(15.6)**	**9**	**(26.5)**	**3**	**(8.6)**
Angular cheilitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Clostridium difficile infection	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cystitis	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.9)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Pneumonia bacterial	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Pyelonephritis	1	(2.2)	3	(8.8)	0	(0.0)
Pyelonephritis acute	2	(4.4)	2	(5.9)	0	(0.0)
Pyelonephritis chronic	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Urinary tract infection	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	1	(2.2)	1	(2.9)	1	(2.9)
Injury, poisoning and procedural complications	**4**	**(8.9)**	**2**	**(5.9)**	**3**	**(8.6)**
Contusion	2	(4.4)	1	(2.9)	1	(2.9)
Laceration	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Lip injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Patella fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Post-traumatic neck syndrome	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Baseline Diagnosis
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A					
	Uncomplicated Pyelonephritis		Complicated Pyelonephritis		Complicated Cystitis	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**4**	**(8.9)**	**2**	**(5.9)**	**3**	**(8.6)**
Postoperative delirium	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Thermal burn	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**8**	**(17.8)**	**5**	**(14.7)**	**2**	**(5.7)**
Alanine aminotransferase increased	5	(11.1)	4	(11.8)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3	(6.7)	4	(11.8)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Blood potassium decreased	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
Blood pressure decreased	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Metabolism and nutrition disorders	**2**	**(4.4)**	**3**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**
Dehydration	1	(2.2)	1	(2.9)	0	(0.0)
Fluid retention	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperammonaemia	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**3**	**(6.7)**	**2**	**(5.9)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**
Colon cancer	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Baseline Diagnosis
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A					
	Uncomplicated Pyelonephritis		Complicated Pyelonephritis		Complicated Cystitis	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**4**	**(8.9)**	**3**	**(8.8)**	**1**	**(2.9)**
Cerebral infarction	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Cervicobrachial syndrome	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	2	(4.4)	1	(2.9)	1	(2.9)
Putamen haemorrhage	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Tension headache	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**2**	**(4.4)**	**4**	**(11.8)**	**1**	**(2.9)**
Delirium	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Dysphoria	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Insomnia	2	(4.4)	2	(5.9)	1	(2.9)
Renal and urinary disorders	**1**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.9)**
Renal impairment	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ureterolithiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(2.2)**	**1**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**
Benign prostatic hyperplasia	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Metrorrhagia	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**(2.2)**	**1**	**(2.9)**	**1**	**(2.9)**
Dyspnoea	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Hypoxia	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**4**	**(8.9)**	**3**	**(8.8)**	**3**	**(8.6)**
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Dermatitis contact	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Haemorrhage subcutaneous	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Baseline Diagnosis
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A					
	Uncomplicated Pyelonephritis		Complicated Pyelonephritis		Complicated Cystitis	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**4**	**(8.9)**	**3**	**(8.8)**	**3**	**(8.6)**
Palmoplantar keratoderma	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Rash	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Urticaria	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**
Hypertension	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)

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

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4.7-79　原発感染巣［腸（小腸又は大腸）又はその他］別の有害事象発現例数（%）（発現割合 0%超）（ASaT 集団）国内第Ⅲ相試験（013 試験）

Subjects With Adverse Events by Primary Site of Infection
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole			
	Bowel (Small Or Large)		Other Site Of Infection	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	11		89	
with one or more adverse events	6	(54.5)	56	(62.9)
with no adverse events	5	(45.5)	33	(37.1)
Blood and lymphatic system disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Disseminated intravascular coagulation	0	(0.0)	1	(1.1)
Cardiac disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Palpitations	0	(0.0)	1	(1.1)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Vertigo	0	(0.0)	1	(1.1)
Eye disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Dry eye	0	(0.0)	1	(1.1)
Gastrointestinal disorders	**4**	**(36.4)**	**27**	**(30.3)**
Abdominal pain	1	(9.1)	2	(2.2)
Abdominal pain lower	0	(0.0)	1	(1.1)
Abdominal pain upper	0	(0.0)	1	(1.1)
Constipation	0	(0.0)	6	(6.7)
Dental caries	1	(9.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	0	(0.0)	7	(7.9)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	1	(1.1)
Dyspepsia	0	(0.0)	1	(1.1)
Gastrointestinal oedema	0	(0.0)	1	(1.1)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(9.1)	1	(1.1)
Ileus	0	(0.0)	4	(4.5)
Ileus paralytic	1	(9.1)	0	(0.0)
Nausea	1	(9.1)	4	(4.5)
Stomatitis	1	(9.1)	0	(0.0)
Vomiting	0	(0.0)	4	(4.5)
General disorders and administration site conditions	**1**	**(9.1)**	**7**	**(7.9)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Primary Site of Infection
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole			
	Bowel (Small Or Large)		Other Site Of Infection	
	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**1**	**(9.1)**	**7**	**(7.9)**
Disuse syndrome	1	(9.1)	0	(0.0)
Infusion site oedema	0	(0.0)	2	(2.2)
Injection site erythema	0	(0.0)	1	(1.1)
Oedema peripheral	0	(0.0)	1	(1.1)
Pyrexia	0	(0.0)	2	(2.2)
Secretion discharge	0	(0.0)	1	(1.1)
Vessel puncture site erythema	1	(9.1)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.4)**
Cholecystitis	0	(0.0)	1	(1.1)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	1	(1.1)
Liver disorder	0	(0.0)	1	(1.1)
Infections and infestations	**2**	**(18.2)**	**13**	**(14.6)**
Abdominal abscess	0	(0.0)	1	(1.1)
Bronchitis	0	(0.0)	1	(1.1)
Cellulitis	0	(0.0)	1	(1.1)
Clostridium difficile colitis	0	(0.0)	1	(1.1)
Fungal infection	0	(0.0)	1	(1.1)
Herpes zoster	0	(0.0)	1	(1.1)
Infection	1	(9.1)	0	(0.0)
Peritonitis	1	(9.1)	0	(0.0)
Pneumonia	1	(9.1)	1	(1.1)
Postoperative abscess	0	(0.0)	1	(1.1)
Postoperative wound infection	0	(0.0)	3	(3.4)
Sepsis	0	(0.0)	1	(1.1)
Septic shock	1	(9.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(1.1)
Viral upper respiratory tract infection	0	(0.0)	3	(3.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**1**	**(9.1)**	**5**	**(5.6)**
Abdominal wound dehiscence	1	(9.1)	0	(0.0)
Open fracture	0	(0.0)	1	(1.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Primary Site of Infection
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole			
	Bowel (Small Or Large)		Other Site Of Infection	
	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**1**	**(9.1)**	**5**	**(5.6)**
Postoperative delirium	1	(9.1)	1	(1.1)
Postoperative ileus	0	(0.0)	1	(1.1)
Procedural pain	0	(0.0)	3	(3.4)
Wound complication	0	(0.0)	1	(1.1)
Investigations	**2**	**(18.2)**	**18**	**(20.2)**
Alanine aminotransferase increased	1	(9.1)	10	(11.2)
Amylase increased	0	(0.0)	1	(1.1)
Aspartate aminotransferase increased	2	(18.2)	11	(12.4)
Blood potassium increased	0	(0.0)	1	(1.1)
Blood pressure decreased	0	(0.0)	1	(1.1)
Blood urine present	0	(0.0)	1	(1.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(9.1)	2	(2.2)
Lipase increased	0	(0.0)	1	(1.1)
Oxygen saturation decreased	0	(0.0)	2	(2.2)
Platelet count increased	0	(0.0)	1	(1.1)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	1	(1.1)
Metabolism and nutrition disorders	**3**	**(27.3)**	**1**	**(1.1)**
Decreased appetite	0	(0.0)	1	(1.1)
Hyperkalaemia	2	(18.2)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(9.1)	0	(0.0)
Hyponatraemia	0	(0.0)	1	(1.1)
Malnutrition	1	(9.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1**	**(9.1)**	**1**	**(1.1)**
Back pain	0	(0.0)	1	(1.1)
Pain in extremity	1	(9.1)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(9.1)**	**2**	**(2.2)**
Adenocarcinoma of colon	0	(0.0)	1	(1.1)
Breast cancer	0	(0.0)	1	(1.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Primary Site of Infection
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole			
	Bowel (Small Or Large)		Other Site Of Infection	
	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(9.1)**	**2**	**(2.2)**
Diffuse large B-cell lymphoma	1	(9.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.2)**
Headache	0	(0.0)	1	(1.1)
Hypoaesthesia	0	(0.0)	1	(1.1)
Psychiatric disorders	**1**	**(9.1)**	**11**	**(12.4)**
Delirium	1	(9.1)	0	(0.0)
Eating disorder	0	(0.0)	1	(1.1)
Insomnia	1	(9.1)	10	(11.2)
Renal and urinary disorders	**1**	**(9.1)**	**0**	**(0.0)**
Dysuria	1	(9.1)	0	(0.0)
Haematuria	1	(9.1)	0	(0.0)
Hydronephrosis	1	(9.1)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Benign prostatic hyperplasia	0	(0.0)	1	(1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(18.2)**	**3**	**(3.4)**
Cough	0	(0.0)	1	(1.1)
Respiratory failure	2	(18.2)	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)	2	(2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(9.1)**	**3**	**(3.4)**
Dermatitis contact	0	(0.0)	1	(1.1)
Eczema	0	(0.0)	1	(1.1)
Pruritus	1	(9.1)	1	(1.1)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Primary Site of Infection
(Incidence > 0% in Any Column)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole			
	Bowel (Small Or Large)		Other Site Of Infection	
	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Phlebitis	0	(0.0)	1	(1.1)

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

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4.7-80　APACHE Ⅱスコアの基準

Physiologic Variable	POINT SCORE								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1 Temperature, core (°C)	≥41°	39-40.9°	-	38.5-38.9°	36-38.4°	34-35.9°	32-33.9°	30-31.9°	≤29.9
2 Mean arterial pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	≤49
3 Heart rate	≥180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	≤39
4 Respiratory rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	≤5
5 Oxygenation:									
a) FIO_2 ≥ 0.5: use A-aDO_2	≥500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-
b) FIO_2 <0.5: use PAO_2(mm Hg)	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55
6 Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69	-	7.5-7.59	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
7 Serum Na (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	≤110
8 Serum K (mmol/L)	≥7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
9 Serum Creatinine (mg/dL); Double point score for Acute renal failure	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
10 Hct (%)	≥60	-	50-59.9	46-49.9	30-45.9	-	20-29.9	-	<20
11 WBC (in 1000s)	≥40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
12 Glasgow Coma score (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Acute physiology score is the sum of the 12 individual variable points.									
Add 2 points for age 45–54 yr; 3 points, 55–64 yr; 5 points, 65–74 yr; 6 points ≥ 75 yr.									
Add chronic health status points: 5 points for immunocompromise or severe organ insufficiency.†									
(13)‡ Serum HCO_3 (venous–mmol/L)	≥52	41-51.9	-	32-40.9	22-31.9	-	18-21.9	15-17.9	<15
APACHE II score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increasing risk of hospital death. Choose worst pre-surgical value in the past 24 h. † Chronic health status: Organ insufficiency (e.g., hepatic, cardiovascular, renal, pulmonary) or immunocompromised state must have preceded current admission. ‡ Optional variable; use only if no ABGs. A-a DO_2 = Alveolar–arterial oxygen gradient; FIO_2 = fractional inspired O_2.									

Source: [資料5.3.5.1.2: 10-08/09] Appendix 16.1.1

Confidential

付録 2.7.4.7-81　敗血症を合併した被験者に認められた有害事象の発現例数（発現割合 0%超）

Subjects With Adverse Events - Sepsis
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated)

	MK-7625A	
	n	(%)
Subjects in population	14	
with one or more adverse events	11	(78.6)
with no adverse events	3	(21.4)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(7.1)**
骨髄機能不全	1	(7.1)
心臓障害	**1**	**(7.1)**
心不全	1	(7.1)
胃腸障害	**4**	**(28.6)**
下腹部痛	1	(7.1)
便秘	2	(14.3)
下痢	1	(7.1)
歯の脱落	1	(7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(14.3)**
全身性浮腫	1	(7.1)
注射部位疼痛	1	(7.1)
感染症および寄生虫症	**5**	**(35.7)**
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(7.1)
腎盂腎炎	1	(7.1)
急性腎盂腎炎	1	(7.1)
慢性腎盂腎炎	1	(7.1)
ウイルス性上気道感染	1	(7.1)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(14.3)**
挫傷	1	(7.1)
熱傷	1	(7.1)
臨床検査	**1**	**(7.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)
代謝および栄養障害	**3**	**(21.4)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events - Sepsis
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated)

	MK-7625A	
	n	(%)
代謝および栄養障害	**3**	**(21.4)**
脱水	1	(7.1)
体液貯留	1	(7.1)
高血糖	1	(7.1)
高カリウム血症	1	(7.1)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(14.3)**
関節痛	1	(7.1)
四肢痛	1	(7.1)
神経系障害	**2**	**(14.3)**
頭痛	1	(7.1)
血栓性脳梗塞	1	(7.1)
精神障害	**1**	**(7.1)**
譫妄	1	(7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(7.1)**
低酸素症	1	(7.1)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(7.1)**
脂漏性皮膚炎	1	(7.1)

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 meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 20.0

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

付録 2.7.4.7-82　敗血症を合併した被験者に認められた副作用の発現例数（発現割合 0%超）

Subjects With Drug-Related Adverse Events - Sepsis
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated)

	MK-7625A	
	n	(%)
Subjects in population	14	
with one or more drug-related adverse events	4	(28.6)
with no drug-related adverse events	10	(71.4)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(7.1)**
骨髄機能不全	1	(7.1)
胃腸障害	**2**	**(14.3)**
便秘	1	(7.1)
下痢	1	(7.1)
臨床検査	**1**	**(7.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)

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 meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 20.0

Source:　[ISS: adam-adsl; adae]

C Confidential

CTD 第 2 部
2.7 臨床概要
2.7.5 参考文献

MSD 株式会社

2.7.5 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 3]	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation [Internet]. 2001[cited 2016 Dec 8]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ucm070107.pdf
[資料 5.4: 4]	Normal Laboratory Values: Blood, Plasma, and Serum.	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.	社内資料
[資料 5.4: 5]	Pharmacokinetics of Tazobactam M1 Metabolite After Administration of Piperacillin/Tazobactam in Subjects with Renal Impairment.	Halstenson CE, Wong MO, Johnson CA, et al.	J Clin Pharmacol. 1994; 34: 1208-17.
[資料 5.4: 6]	Guidance for Industry- Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	July 2009. Drug Safety.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 7]	Guidance for Industry-Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	May 1998. BP 3.
[資料 5.4: 8]	Note for Guidance on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With Impaired Renal Function.	CHMP.	CHMP/EWP/225/02. 23 June 2004.
[資料 5.4: 9]	Guidance for Industry-Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling DRAFT GUIDANCE.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	March 2010. Clinical Pharmacology. Revision 1.
[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 β-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: 22]	Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data.	CHMP.	EMA/CHMP/776609/2011. 21 June 2012.
[資料 5.4: 23]	Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.	CHMP.	CPMP/EWP/558/95 rev 2. 15 December 2011.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[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: 26]	Anti-Infective Treatment of Bacterial Urinary Tract Infections.	Wagenlehner FME, Pilatz A, Naber KG, et al.	Curr Med Chem. 2008; 15: 1412-27.
[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: 28]	Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: A report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America).	Mathai D, Jones RN, Pfaller MA, for the SENTRY Participant Group North America.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2001; 40: 129-36.
[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: 30]	Meropenem: An Updated Review of its Use in the Management of Intra-Abdominal Infections.	Lowe MN, Lamb HM.	Drugs. 2000 Sep; 60: 619-46.
[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.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[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.
[資料 5.4: 34]	LEVAQUIN (levofloxacin)-Highlights of Prescribing Information.	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Prescribing information. April 2012.
[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: 36]	尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン 第 2 版	荒川創一、石 川清仁、清田浩、他.	日本化学療法学会雑誌. 2016; 64: 479-93.
[資料 5.4: 37]	バンコマイシン耐性腸球菌	富田治芳、野村隆浩、久留島潤、他.	日本臨床微生物学雑誌. 2014; 24: 180-194.
[資料 5.4: 38]	単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症の日本人患者を対象に ceftolozane/tazobactam （MK-7625A）の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：P014）における微生物学的検査 検査番号：	[redacted]	社内資料
[資料 5.4: 39]	複雑性腹腔内感染症の日本人患者を対象にメトロニダゾール併用時の ceftolozane/tazobactam （MK-7625A）の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：P013）における微生物学的検査 検査番号：	[redacted]	社内資料
[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.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 41]	Guidance for Industry, Catheter-Related Bloodstream Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, DRAFT GUIDANCE.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) October 1999 Clinical Antimicrobial.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Catheter-Related Bloodstream Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment, DRAFT GUIDANCE [Internat]. October 1999 [cited 2017 Jul 26] Clinical Antimicrobial. Available from: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/backgrd/3558b1a.pdf
[資料 5.4: 42]	PK/PD Target Attainment With Ceftolozane/Tazobactam Using Monte Carlo Simulation in Patients With Various Degrees of Renal Function, Including Augmented Renal Clearance and End-Stage Renal Disease.	Xiao AJ, Caro L, Popejoy MW, et al.	Infect Dis Ther. 2017; 6(1): 137-148.
[資料 5.4: 43]	Guidance for Industry-Drug Interaction Studies- Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	February 2012. Clinical Pharmacology.
[資料 5.4: 44]	Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function.	CHMP.	EMA/83874/2014. 20 February 2014.
[資料 5.4: 45]	The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam.	Sörgel F, Kinzig M.	J Antimicrob Chemother. 1993; 31 Suppl. A: 39-60.
[資料 5.4: 46]	Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam.	Sörgel F, Kinzig M.	Intensive Care Med. 1994; 20: S14-20.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[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: 49]	Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of high dose extended interval piperacillin-tazobactam.	Kim MK, Xuan D, Quintiliani R, et al.	J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 259-67.
[資料 5.4: 50]	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Two Dosing Regimens for Piperacillin-Tazobactam.	Kim MK, Capitano B, Mattoes HM, et al.	Pharmacotherapy. 2002; 22: 569-77.
[資料 5.4: 51]	Clinical Role of β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combinations.	Lee N, Yuen KY, Kumana CR.	Drugs. 2003; 63(14): 1511-24.
[資料 5.4: 52]	Interrelationship Between Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Determining Dosage Regimens for Broad-Spectrum Cephalosporins.	Craig WA.	Diagn Microgiol Infect Dis. 1995; 22: 89-96.
[資料 5.4: 53]	Table A-II-1 Pharmacokinetic Data.	Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al.	Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw Hill. 1996; 1712-92.
[資料 5.4: 54]	Cefpirome Clinical Pharmacokinetics.	Strenkoski LC, Nix DE.	Clin. Pharmacokinet. 1993; 25 (4): 263-73.
[資料 5.4: 55]	Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β-lactams, glycopeptides, and linezolid.	Craig WA.	Infect Dis Clin N Am. 2003; 17: 479-501.
[資料 5.4: 56]	In Vivo Activities of Ceftolozane, a New Cephalosporin, with and without Tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae, Including Strains with Extended-Spectrum β-Lactamases, in the Thighs of Neutropenic Mice.	Craig WA, Andes DR.	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 1577-82.
[資料 5.4: 57]	Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review.	Andes D, Craig WA.	Int J Antimicrob Agents. 2002; 19: 261-8.
[資料 5.4: 58]	In Vivo Pharmacodynamics of Ceftobiprole against Multiple Bacterial Pathogens in Murine Thigh and Lung Infection Models.	Craig WA, Andes DR.	Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 3492-6.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料 5.4: 59]	Correlation between In Vitro and In Vivo Activity of Antimicrobial Agents against Gram-Negative Bacilli in a Murine Infection Model.	Fantin B, Leggett J, Ebert S, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35(7): 1413-22.
[資料 5.4: 60]	Concentration-Effect Relationship of Ceftazidime Explains Why the Time above the MIC Is 40 Percent for a Static Effect In Vivo.	Mouton JW, Punt N, Vinks AA.	Antimicrobial Agents Chemother. 2007; 51: 3449-51.
[資料 5.4: 61]	Limitations of Single Point Pharmacodynamic Analysis.	Ambrose PG, Quintiliani R.	Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 769.
[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: 118]	Package Insert -Zosyn (Piperacillin and Tazobactam for Injection, USPI).	Wyeth Pharmaceuticals, Inc. a subsidiary of Pfizer, Inc.	Prescribing Information. 5/2017.

Confidential