CTD 第 2 部
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 5
図一覧 13
付録一覧 14
略号及び用語の定義 16
2.7.6　個々の試験のまとめ 18
2.7.6.1　臨床試験一覧表 18
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 23
2.7.6.2.1　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）［参考資料］ 23
2.7.6.2.1.1　試験方法 23
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景 25
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果 29
2.7.6.2.1.4　安全性の結果 33
2.7.6.2.1.5　結論 33
2.7.6.2.2　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）［参考資料］ 35
2.7.6.2.2.1　試験方法 35
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景 38
2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果 42
2.7.6.2.2.4　安全性の結果 47
2.7.6.2.2.5　結論 47
2.7.6.2.3　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）［参考資料］ 49
2.7.6.2.3.1　試験方法 49
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景 51
2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果 51
2.7.6.2.3.4　安全性の結果 57
2.7.6.2.3.5　結論 58
2.7.6.2.4　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）［評価資料］ 59
2.7.6.2.4.1　試験方法 59
2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景 61
2.7.6.2.4.3　薬物動態の結果 62
2.7.6.2.4.4　安全性の結果 68

C Confidential

2.7.6.2.4.5　結論 70
2.7.6.2.5　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）［参考資料］ 71
2.7.6.2.5.1　試験方法 71
2.7.6.2.5.2　被験者の内訳及び背景 73
2.7.6.2.5.3　薬物動態の結果 74
2.7.6.2.5.4　安全性の結果 76
2.7.6.2.5.5　結論 76
2.7.6.2.6　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）［参考資料］ 77
2.7.6.2.6.1　試験方法 77
2.7.6.2.6.2　被験者の内訳及び背景 78
2.7.6.2.6.3　薬物動態の結果 79
2.7.6.2.6.4　安全性の結果 80
2.7.6.2.6.5　結論 80
2.7.6.2.7　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）［参考資料］ 82
2.7.6.2.7.1　試験方法 82
2.7.6.2.7.2　被験者の内訳及び背景 84
2.7.6.2.7.3　薬物動態の結果 85
2.7.6.2.7.4　安全性の結果 87
2.7.6.2.7.5　結論 88
2.7.6.2.8　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）［参考資料］ 89
2.7.6.2.8.1　試験方法 89
2.7.6.2.8.2　被験者の内訳及び背景 91
2.7.6.2.8.3　薬物動態の結果 92
2.7.6.2.8.4　安全性の結果 95
2.7.6.2.8.5　結論 96
2.7.6.2.9　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）［参考資料］ 97
2.7.6.2.9.1　試験方法 97
2.7.6.2.9.2　被験者の内訳及び背景 100
2.7.6.2.9.3　薬物動態の結果 101
2.7.6.2.9.4　安全性の結果 105
2.7.6.2.9.5　結論 105
2.7.6.2.10　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）

C Confidential

［評価資料］ 107
2.7.6.2.10.1　試験方法 107
2.7.6.2.10.2　被験者の内訳及び背景 110
2.7.6.2.10.3　薬物動態の結果 112
2.7.6.2.10.4　薬力学の結果 114
2.7.6.2.10.5　安全性の結果 115
2.7.6.2.10.6　結論 117
2.7.6.3　有効性及び安全性試験 118
2.7.6.3.1　国内第Ⅲ相試験－複雑性尿路感染症－（014試験）［評価資料］ 118
2.7.6.3.1.1　試験方法の概要 118
2.7.6.3.1.2　被験者の内訳及び背景 121
2.7.6.3.1.3　有効性の結果 127
2.7.6.3.1.4　安全性の結果 132
2.7.6.3.1.5　結論 143
2.7.6.3.1.6　付録 144
2.7.6.3.2　国内第Ⅲ相試験－複雑性腹腔内感染症－（013試験）［評価資料］ 160
2.7.6.3.2.1　試験方法の概要 160
2.7.6.3.2.2　被験者の内訳及び背景 163
2.7.6.3.2.3　有効性の結果 172
2.7.6.3.2.4　安全性の結果 177
2.7.6.3.2.5　結論 186
2.7.6.3.2.6　付録 187
2.7.6.3.3　海外第Ⅲ相試験－腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症－（CXA-cUTI-10-04及びCXA-cUTI-10-05試験）［評価資料］ 206
2.7.6.3.3.1　試験方法の概要 206
2.7.6.3.3.2　被験者の内訳及び背景 209
2.7.6.3.3.3　有効性の結果 217
2.7.6.3.3.4　安全性の結果 229
2.7.6.3.3.5　結論 235
2.7.6.3.3.6　付録 237
2.7.6.3.4　海外第Ⅲ相試験－複雑性腹腔内感染症－（CXA-cIAI-10-08及びCXA-cIAI-10-09試験）［評価資料］ 261
2.7.6.3.4.1　試験方法の概要 261
2.7.6.3.4.2　被験者の内訳及び背景 264
2.7.6.3.4.3　有効性の結果 273
2.7.6.3.4.4　安全性の結果 281
2.7.6.3.4.5　結論 292

Confidential

2.7.6.3.4.6　付録 293
2.7.6.3.5　海外第Ⅱ相試験－腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症－（CXA-101-03試験）［参考資料］ 365
2.7.6.3.5.1　試験方法の概要 365
2.7.6.3.5.2　被験者の内訳及び背景 367
2.7.6.3.5.3　有効性の結果 372
2.7.6.3.5.4　薬物動態の結果 375
2.7.6.3.5.5　安全性の結果 375
2.7.6.3.5.6　結論 382
2.7.6.3.5.7　付録 383
2.7.6.3.6　海外第Ⅱ相試験－複雑性腹腔内感染症－(CXA-IAI-10-01試験)［参考資料］ 387
2.7.6.3.6.1　試験方法の概要 387
2.7.6.3.6.2　被験者の内訳及び背景 390
2.7.6.3.6.3　有効性の結果 395
2.7.6.3.6.4　薬物動態の結果 397
2.7.6.3.6.5　安全性の結果 397
2.7.6.3.6.6　結論 406
2.7.6.3.6.7　付録 407

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表 19
表 2.7.6.2.1-1　被験者の内訳（パート1、CXA-101-01試験） 25
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（パート2、CXA-101-01試験） 26
表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（パート1、CXA-101-01試験） 27
表 2.7.6.2.1-4　被験者の背景（パート2、CXA-101-01試験） 29
表 2.7.6.2.1-5　健康被験者にセフトロザン250、500、1000、1500及び2000 mg を60分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） 31
表 2.7.6.2.1-6　健康被験者にセフトロザン500 mg 及び1000 mg を8時間ごと並びに1500 mg を12時間ごとに60分かけて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） 32
表 2.7.6.2.2-1　コホートごとの投与方法（パート1、CXA-201-01試験） 36
表 2.7.6.2.2-2　コホートごとの投与方法（パート2、CXA-201-01試験） 36
表 2.7.6.2.2-3　被験者の内訳（パート1、CXA-201-01試験） 38
表 2.7.6.2.2-4　被験者の内訳（パート2、CXA-201-01試験） 39
表 2.7.6.2.2-5　被験者の背景（パート1、CXA-201-01試験） 40
表 2.7.6.2.2-6　被験者の背景（パート2、CXA-201-01試験） 41
表 2.7.6.2.2-7　健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を60分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の薬物動態パラメータの要約（パート1、CXA-201-01試験） 43
表 2.7.6.2.2-8　健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を60分かけて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） 45
表 2.7.6.2.2-9　健康被験者にタゾバクタム又は MK-7625A を60分かけて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） 46
表 2.7.6.2.3-1　被験者の内訳（CXA-MD-11-07試験） 51
表 2.7.6.2.3-2　被験者の背景（CXA-MD-11-07試験） 51
表 2.7.6.2.3-3　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに60分かけて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（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07試験） 54
表 2.7.6.2.3-4　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに60分かけて10日間反復

C Confidential

静脈内投与した際の投与1、5及び10日目の血漿中タゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07試験）.....55
表 2.7.6.2.3-5　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに60分かけて10日間反復静脈内投与した際の投与1、5及び10日目の血漿中タゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータの要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07試験）.....56
表 2.7.6.2.3-6　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに60分かけて10日間反復静脈内投与した際の投与1、5及び10日目のセフトロザンの尿中排泄量及び尿中排泄率の要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07試験）.....57
表 2.7.6.2.3-7　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに60分かけて10日間反復静脈内投与した際の投与1、5及び10日目のタゾバクタムの尿中排泄量及び尿中排泄率の要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07試験）.....57
表 2.7.6.2.3-8　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに60分かけて10日間反復静脈内投与した際の投与1、5及び10日目のタゾバクタム代謝物 M1の尿中排泄量の要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07試験）.....57
表 2.7.6.2.4-1　被験者の内訳（CXA-EB-13-05試験）.....61
表 2.7.6.2.4-2　被験者の背景（CXA-EB-13-05試験）.....62
表 2.7.6.2.4-3　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）.....64
表 2.7.6.2.4-4　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の用量で補正した血漿中薬物動態パラメータの要約（CXA-EB-13-05試験）.....65
表 2.7.6.2.4-5　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の体重で補正した血漿中薬物動態パラメータの要約（CXA-EB-13-05試験）.....66
表 2.7.6.2.4-6　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与した際のセフトロザン、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統計的比較（CXA-EB-13-05試験）.....67
表 2.7.6.2.4-7　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 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統計的比較（CXA-EB-13-05試験）.....68
表 2.7.6.2.4-8　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器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（CXA-EB-13-05試験）.....69
表 2.7.6.2.4-9　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器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（CXA-EB-13-05試験）.....70

C Confidential

表 2.7.6.2.5-1　被験者の内訳（CXA-ELF-10-03試験）……73
表 2.7.6.2.5-2　被験者の背景（CXA-ELF-10-03試験）……74
表 2.7.6.2.5-3　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薬物動態パラメータの要約（CXA-ELF-10-03試験）……75
表 2.7.6.2.5-4　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ELF中薬物動態パラメータの要約（CXA-ELF-10-03試験）……75
表 2.7.6.2.5-5　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）……76
表 2.7.6.2.6-1　腎機能障害の重症度による分類（CXA-101-02試験）……78
表 2.7.6.2.6-2　被験者の内訳（CXA-101-02試験）……79
表 2.7.6.2.6-3　被験者の背景（CXA-101-02試験）……79
表 2.7.6.2.6-4　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1000 mgを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）……80
表 2.7.6.2.7-1　腎機能障害の重症度による分類（CXA-201-02試験）……83
表 2.7.6.2.7-2　被験者の内訳（CXA-201-02試験）……84
表 2.7.6.2.7-3　被験者の背景（CXA-201-02試験）……85
表 2.7.6.2.7-4　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の血漿及び尿中薬物動態パラメータの要約［算術平均（算術平均に基づく変動係数%）］（CXA-201-02試験）……87
表 2.7.6.2.8-1　被験者の内訳（CXA-REN-11-01試験）……92
表 2.7.6.2.8-2　被験者の背景（CXA-REN-11-01試験）……92
表 2.7.6.2.8-3　重度腎機能障害者に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（CXA-REN-11-01試験）……93
表 2.7.6.2.8-4　重度腎機能障害者にMK-7625A 750 mgを単回静脈内投与した際の尿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物M1の累積排泄量及び排泄率の要約（CXA-REN-11-01試験）……94
表 2.7.6.2.8-5　血液透析を必要とするESRD被験者に1日目にMK-7625A 750 mgを単回静脈内投与した際の投与開始から48時間まで（非血液透析時）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（CXA-REN-11-01試験）……94
表 2.7.6.2.8-6　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

C Confidential

単回静脈内投与した際の投与開始から44時間まで（投与後の透析中を含む）の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（CXA-REN-11-01試験）.....94
表 2.7.6.2.8-7　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6時間（投与後の透析終了）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（CXA-REN-11-01試験）.....95
表 2.7.6.2.8-8　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、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）.....95
表 2.7.6.2.9-1　被験者の内訳（CXA-DDI-12-10試験）.....100
表 2.7.6.2.9-2　被験者の背景（CXA-DDI-12-10試験）.....101
表 2.7.6.2.9-3　健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でフロセミド20 mg を単回経口投与した際の血漿中フロセミドの薬物動態パラメータの統計的比較（CXA-DDI-12-10試験）.....102
表 2.7.6.2.9-4　健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でカフェイン200 mg 及びミダゾラム2 mg を経口投与した際の血漿中カフェインの薬物動態パラメータの統計的比較（CXA-DDI-12-10試験）.....103
表 2.7.6.2.9-5　健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でカフェイン200 mg 及びミダゾラム2 mg を経口投与した際の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計的比較（CXA-DDI-12-10試験）.....104
表 2.7.6.2.10-1　被験者の内訳（CXA-QT-10-02試験）.....111
表 2.7.6.2.10-2　被験者の背景（CXA-QT-10-02試験）.....112
表 2.7.6.2.10-3　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［算術平均（算術平均に基づく変動係数%）］（CXA-QT-10-02試験）.....113
表 2.7.6.2.10-4　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タゾバクタムの薬物動態パラメータの要約［算術平均（算術平均に基づく変動係数%）］（CXA-QT-10-02試験）.....114
表 2.7.6.2.10-5　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 QTcI のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcI）の算術平均及び95%信頼区間の上限（CXA-QT-10-02試験）.....115
表 2.7.6.2.10-6　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（CXA-QT-10-02試験）.....116
表 2.7.6.2.10-7　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）

C Confidential

（CXA-QT-10-02試験）　117
表 2.7.6.3.1-1　被験者の内訳（全被験者）（014試験）　122
表 2.7.6.3.1-2　被験者背景（全被験者）（P014試験）　124
表 2.7.6.3.1-3　ベースライン時の尿・血液検体から検出された原因菌（全被験者）（014試験）　126
表 2.7.6.3.1-4　主要解析－TOC 時点の細菌学的効果－（ME 集団）（014試験）　127
表 2.7.6.3.1-5　EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）（014試験）　128
表 2.7.6.3.1-6　EOT 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）（014試験）　129
表 2.7.6.3.1-7　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）（014試験）　130
表 2.7.6.3.1-8　LFU 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）（014試験）　130
表 2.7.6.3.1-9　EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団）（014試験）　131
表 2.7.6.3.1-10　TOC 時点の複合効果（ME 集団）（014試験）　132
表 2.7.6.3.1-11　有害事象の要約（ASaT）（014試験）　133
表 2.7.6.3.1-12　有害事象発現例数（発現割合2%以上）（ASaT）（014試験）　134
表 2.7.6.3.1-13　副作用発現例数（発現割合0%超）（ASaT）（014試験）　136
表 2.7.6.3.1-14　重篤な有害事象の一覧（全被験者）（014試験）　138
表 2.7.6.3.1-15　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（全被験者）（014試験）　142
表 2.7.6.3.2-1　被験者の内訳（全被験者）（013試験）　163
表 2.7.6.3.2-2　被験者背景（全被験者）（P013試験）　165
表 2.7.6.3.2-3　複雑性腹腔内感染症の原発感染部位（全被験者）（013試験）　167
表 2.7.6.3.2-4　ベースライン時の腹腔内検体から検出された原因菌（全被験者）（013試験）　170
表 2.7.6.3.2-5　主要解析　－TOC 時点の臨床効果－（CE 集団）（013試験）　172
表 2.7.6.3.2-6　EOT 及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団）（013試験）　173
表 2.7.6.3.2-7　EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（EME 集団）（013試験）　174
表 2.7.6.3.2-8　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（EME 集団）（013試験）　175
表 2.7.6.3.2-9　有害事象の要約（ASaT）（013試験）　178
表 2.7.6.3.2-10　有害事象発現例数（発現割合2%以上）（ASaT）（013試験）　179
表 2.7.6.3.2-11　副作用発現例数（発現割合0%超）（ASaT）（013試験）　181
表 2.7.6.3.2-12　重篤な有害事象の一覧（全被験者）（013試験）　183
表 2.7.6.3.3-1　被験者の内訳（ITT 集団）（10-04/05試験）　210
表 2.7.6.3.3-2　被験者背景（mMITT 集団）（10-04/05試験）　214
表 2.7.6.3.3-3　ベースライン時の臨床症状・徴候（ME 集団）（10-04/05試験）　215
表 2.7.6.3.3-4　ベースライン時に尿・血液検体から検出された菌（TOC 時点の ME 集団）（10-04/05試験）　216
表 2.7.6.3.3-5　ベースライン時に検出された MK-7625A 又はレボフロキサシンに対する薬剤感性菌・耐性菌†の割合（TOC 時点の ME 集団）（10-04/05試験）　217

C Confidential

表 2.7.6.3.3-6　ベースライン時に検出された ESBL 産生菌の割合（mMITT 集団、TOC 時点の ME 集団）（10-04/05試験）……217
表 2.7.6.3.3-7　主要解析 －TOC 時点の細菌学的効果－ （ME 集団）（10-04/05試験）……218
表 2.7.6.3.3-8　TOC 時点の細菌学的効果（mMITT 集団）（10-04/05試験）……218
表 2.7.6.3.3-9　部分集団における TOC 時点の細菌学的効果（ME 集団）（10-04/05試験）……220
表 2.7.6.3.3-10　EOT 時点の細菌学的効果（ME 集団及び mMITT 集団）（10-04/05試験）……223
表 2.7.6.3.3-11　EOT 時点の臨床効果（ME 集団及び mMITT 集団）（10-04/05試験）……223
表 2.7.6.3.3-12　TOC 時点の臨床効果（ME 集団及び mMITT 集団）（10-04/05試験）……224
表 2.7.6.3.3-13　LFU 時点の細菌学的効果（ME 集団）（10-04/05試験）……225
表 2.7.6.3.3-14　LFU 時点の臨床効果（CE 集団及び ME 集団）（10-04/05試験）……225
表 2.7.6.3.3-15　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）（10-04/05試験）……226
表 2.7.6.3.3-16　TOC 時点の新たな感染（原因菌別）（ME 集団）（10-04/05試験）……228
表 2.7.6.3.3-17　TOC 時点の感性低下（原因菌別）（ME 集団）（10-04/05試験）……228
表 2.7.6.3.3-18　TOC 時点の耐性発現（原因菌別）（ME 集団）（10-04/05試験）……229
表 2.7.6.3.3-19　有害事象の要約（ASaT）（10-04/05試験）……229
表 2.7.6.3.3-20　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合1%以上）（ASaT）（10-04/05試験）……230
表 2.7.6.3.3-21　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合1%以上）（ASaT）（10-04/05試験）……231
表 2.7.6.3.3-22　死亡に至った有害事象の一覧（ASaT）（10-04/05試験）……232
表 2.7.6.3.3-23　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（ASaT）（10-04/05試験）……233
表 2.7.6.3.3-24　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（いずれかの投与群で発現割合0%超）（ASaT）（10-04/05試験）……235
表 2.7.6.3.4-1　被験者の内訳（ITT 集団）（10-08/09試験）……265
表 2.7.6.3.4-2　被験者背景（ITT 集団）（10-08/09試験）……268
表 2.7.6.3.4-3　複雑性腹腔内感染症の診断別の内訳（ITT 集団）（10-08/09試験）……271
表 2.7.6.3.4-4　ベースライン時に腹腔内及び血液検体から検出された菌（いずれかの投与群で検出率5%超）（MITT 集団）（10-08/09試験）……273
表 2.7.6.3.4-5　主要解析 －TOC 時点の臨床効果－（CE 集団）（10-08/09試験）……274
表 2.7.6.3.4-6　重要な副次解析 －TOC 時点の臨床効果－（ITT 集団）（10-08/09試験）……274
表 2.7.6.3.4-7　TOC 時点の臨床効果（MITT 集団、ME 集団及び EME 集団）（10-08/09試験）……275
表 2.7.6.3.4-8　EOT 時点及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団、ITT 集団及び ME 集団）（10-08/09試験）……276
表 2.7.6.3.4-9　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（MITT 集団、ME 集団及び EME 集団）（10-08/09試験）……278

表 2.7.6.3.4-10　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）（10-08/09試験）……279
表 2.7.6.3.4-11　新たな感染の要約（MITT 集団）（10-08/09試験）……281
表 2.7.6.3.4-12　有害事象の要約（ASaT）（10-08/09試験）……282
表 2.7.6.3.4-13　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合1%以上）（ASaT）（10-08/09 試験）……283
表 2.7.6.3.4-14　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合1%以上）（ASaT）（10-08/09 試験）……285
表 2.7.6.3.4-15　死亡に至った有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09試験）……286
表 2.7.6.3.4-16　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（ASaT）（10-08/09試験）……288
表 2.7.6.3.4-17　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（ASaT）（10-08/09試験）……291
表 2.7.6.3.5-1　被験者の内訳（ITT 集団）（101-03試験）……368
表 2.7.6.3.5-2　被験者の背景因子（MITT 集団、mMITT 集団及び ME 集団）（101-03試験）……370
表 2.7.6.3.5-3　腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の診断別の内訳（MITT 集団及び ME 集団）（101-03試験）……371
表 2.7.6.3.5-4　ベースライン時に検出された菌（mMITT 集団及び ME 集団）（101-03試験）……372
表 2.7.6.3.5-5　TOC 時点の細菌学的効果（mMITT 集団及び ME 集団）（101-03試験）……373
表 2.7.6.3.5-6　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（mMITT 集団及び ME 集団）（101-03 試験）……373
表 2.7.6.3.5-7　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）の有効率（ME 集団）（101-03試験）……374
表 2.7.6.3.5-8　TOC 時点の臨床効果（mMITT 集団及び ME 集団）（101-03試験）……374
表 2.7.6.3.5-9　新たな感染（新規感染又は重複感染）の要約（mMITT 集団）（101-03試験）……375
表 2.7.6.3.5-10　有害事象の要約（MITT 集団）（101-03試験）……376
表 2.7.6.3.5-11　有害事象発現例数（いずれかの投与群で2例以上発現）（MITT 集団）（101-03 試験）……377
表 2.7.6.3.5-12　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（MITT 集団）（101-03 試験）……378
表 2.7.6.3.5-13　重篤な有害事象（MITT 集団）（101-03試験）……379
表 2.7.6.3.5-14　治験薬の投与中止に至った有害事象（MITT 集団）（101-03試験）……381
表 2.7.6.3.6-1　被験者の内訳（ITT 集団）（10-01試験）……390
表 2.7.6.3.6-2　被験者の背景因子（MITT 集団、mMITT 集団及び ME 集団）（10-01試験）……392
表 2.7.6.3.6-3　複雑性腹腔内感染症の診断別の内訳（mMITT 集団及び ME 集団）（10-01試験）……393

表 2.7.6.3.6-4　ベースライン時に検出された菌（mMITT 集団及び ME 集団）（10-01試験）..394
表 2.7.6.3.6-5　TOC 時点の臨床効果（mMITT 集団及び ME 集団）（10-01試験）.....395
表 2.7.6.3.6-6　TOC 時点の細菌学的効果（ME 集団及び EME 集団）（10-01試験）.....396
表 2.7.6.3.6-7　TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び EME 集団）（10-01試験）.....396
表 2.7.6.3.6-8　TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率（原因菌別）（ME 集団）（10-01試験）.....397
表 2.7.6.3.6-9　有害事象の要約（MITT 集団）（10-01試験）.....398
表 2.7.6.3.6-10　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合3%以上）（MITT 集団）（10-01試験）.....399
表 2.7.6.3.6-11　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）（MITT 集団）（10-01試験）.....400
表 2.7.6.3.6-12　死亡に至った有害事象の一覧（MITT 集団）（10-01試験）.....402
表 2.7.6.3.6-13　重篤な有害事象の一覧（MITT 集団）（10-01試験）.....404

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.6.3.1-1　解析対象集団（014試験）.....123
図 2.7.6.3.2-1　解析対象集団（013試験）.....164
図 2.7.6.3.3-1　解析対象集団（10-04/05試験）.....212
図 2.7.6.3.4-1　解析対象集団（10-08/09試験）.....266
図 2.7.6.3.5-1　解析対象集団（101-03試験）.....368
図 2.7.6.3.6-1　解析対象集団（10-01試験）.....391

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.1-1 TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（mMITT 集団）（014試験） 144
付録 2.7.6.3.1-2 EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果（被験者別）（mMITT 集団）（014試験） . 144
付録 2.7.6.3.1-3 EOT 時点の細菌学的効果（原因菌別）（mMITT 集団）（014試験） 145
付録 2.7.6.3.1-4 TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（mMITT 集団）（014試験） 146
付録 2.7.6.3.1-5 LFU 時点の細菌学的効果（原因菌別）（mMITT 集団）（014試験） 147
付録 2.7.6.3.1-6 EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（mMITT 集団）（014試験） 148
付録 2.7.6.3.1-7 TOC 時点の複合効果（mMITT 集団）（014試験） 148
付録 2.7.6.3.1-8 有害事象発現例数（発現割合0%超）（ASaT）（014試験） 149
付録 2.7.6.3.1-9 重篤な有害事象の叙述（014試験） 153
付録 2.7.6.3.2-1 TOC 時点の臨床効果（MITT 集団）（013試験） 187
付録 2.7.6.3.2-2 EOT 及び LFU 時点の臨床効果（MITT 集団）（013試験） 187
付録 2.7.6.3.2-3 EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（MITT 集団）（013試験） 188
付録 2.7.6.3.2-4 EOT 時点の細菌学的効果（原因菌別）（EME 集団）（013試験） 189
付録 2.7.6.3.2-5 EOT 時点の細菌学的効果（原因菌別）（MITT 集団）（013試験） 192
付録 2.7.6.3.2-6 TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（MITT 集団）（013試験） 195
付録 2.7.6.3.2-7 有害事象発現例数（発現割合0%超）（ASaT）（013試験） 198
付録 2.7.6.3.2-8 重篤な有害事象の叙述（013試験） 202
付録 2.7.6.3.3-1 有害事象発現例数（発現割合0%超）（ASaT）（10-04/05試験） 237
付録 2.7.6.3.3-2 副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）（ASaT）（10-04/05 試験） 244
付録 2.7.6.3.3-3 重篤な有害事象の一覧（10-04/05試験） 247
付録 2.7.6.3.3-4 重篤な有害事象の叙述（MK-7625A 群）（10-04/05試験） 250
付録 2.7.6.3.4-1 部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験） 293
付録 2.7.6.3.4-2 有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（ASaT）（10-08/09 試験） 301
付録 2.7.6.3.4-3 副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（ASaT）（10-08/09試験） 312
付録 2.7.6.3.4-4 重篤な有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09試験） 314
付録 2.7.6.3.4-5 重篤な有害事象の叙述（MK-7625A＋メトロニダゾール群）（10-08/09試験） 321
付録 2.7.6.3.5-1 有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（MITT 集団）（101-03 試験） 383
付録 2.7.6.3.5-2 重篤な有害事象の叙述（101-03試験） 386

C Confidential

付録 2.7.6.3.6-1 有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（MITT 集団）（10-01 試験） 407
付録 2.7.6.3.6-2 重篤な有害事象の叙述（MK-7625A 群）（10-01試験） 411

C Confidential

略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
%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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群
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	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the 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_{SS}	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－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
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BE	Base excess	ベースエクセス
BIPAP	Bilevel Positive Airway Pressure	二相性陽圧換気
BMI	Body mass index	体格指数
bpm	Beats per minute	回（拍）／分
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
CI	Confidence interval	信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
C_{last}	Last quantifiable plasma drug concentration	最終測定可能時点の血漿中薬物濃度
C_{max}	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中薬物濃度
C_{min}	Minimum plasma drug concentration	最低血漿中薬物濃度
C_{SS}	Plasma drug concentration at steady state	定常状態における血漿中薬物濃度
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_{D}	Dialysis clearance	透析クリアランス
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
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
cLUTI	Complicated lower urinary tract infection	複雑性膀胱炎
CL/WT	Clearance normalized by weight	体重で補正したクリアランス
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DNR	Do not resuscitation	蘇生措置拒否
ECI	Event of Clinical Interest	注目すべき事象
EOT	End of therapy	治験薬の最終投与時
ESRD	End stage renal disease	末期腎不全
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCO_{3-}	Bicarbonate	重炭酸
hpf	High power field	顕微鏡400倍1視野

C Confidential

略号（又は用語）	定義	
ITT	Intent-to-Treat	－
Kel	Elimination rate constant	消失速度定数
Kt/V	Adequacy of hemodialysis calculated from the pre and post blood urea nitroen ratios	投与前及び投与後の尿素窒素比から算出した至適透析
LFU	Late follow-up	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
pCO_2	Carbon dioxide partial pressure	二酸化炭素分圧
PCS	Potentially clinically significant	臨床的に意味を持つ可能性のある
pH	Hydrogen ion exponent	水素イオン指数
pO_2	Oxygen partial pressure	酸素分圧
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB	Corrected QT interval, Bazett's method	Bazett 補正法により補正した QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval, Fridericia's method	Fridericia 補正法により補正した 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_{last}	Time when the last quantifiable concentration was observed	最終測定可能時点の血漿中薬物濃度到達時間
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TOC	Test of cure	－
ULN	Upper limits of normal	基準範囲上限
UTI	Urinary tract infection	尿路感染症
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
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
V_{dss}/WT	V_{dss} normalized by weight	体重で補正した V_{dss}
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関
MK-7625A	Tazobactam/ceftolozane	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
10-01試験	－	CXA-IAI-10-01試験
10-04/05試験	－	CXA-cIAI-10-04及び CXA-cIAI-10-05試験
10-08/09試験	－	CXA-cIAI-10-08及び CXA-cIAI-10-09試験
101-03試験	－	CXA-101-03試験
All Enrolled Subjects	－	組み入れられたすべての被験者（全被験者）
CE population	Clinically Evaluable population	－
EME population	Expanded Microbiologically Evaluable population	－
ME population	Microbiologically Evaluable population	－
MITT population	013試験及び10-08/09試験： Microbiological Intent-to-treat population 10-01試験、101-03試験及び10-04/05試験： Modified Intent-to-treat population	－
mMITT population	Microbiological Modified Intent-to-treat population	－

C Confidential

2.7.6　　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

2.7.6 項の臨床試験を一覧表で[表 2.7.6.1-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬† 投与方法 投与経路	被験者数‡	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相試験									
I （参考資料）	CXA-101-01 （海外）	[資料5.3.3.1.1: 101-01]	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 又は 1 g 8時間ごと又は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1：40 パート2：24	非日本人健康男女	パート1：単回 パート2：10日間	完了 完全な報告書
I （参考資料）	CXA-201-01 （海外）	[資料5.3.3.1.2: 201-01]	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1：18 パート2：40	非日本人健康男女	パート1：単回 パート2：10日間	完了 完全な報告書
I （参考資料）	CXA-MD-11-07 （海外）	[資料5.3.3.1.4: 11-07]	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	16	非日本人健康男性	10日間	完了 完全な報告書
I （評価資料）	CXA-EB-13-05 （海外）	[資料5.3.3.1.5: 13-05]	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	日本人：10 中国人：9 白人：10	日本人及び非日本人健康男女	単回	完了 完全な報告書
I （参考資料）	CXA-ELF-10-03 （海外）	[資料5.3.3.1.6: 10-03]	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	51	非日本人健康男女	2日間（3回）	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬† 投与方法 投与経路	被験者数‡	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
I （参考資料）	CXA-101-02 （海外）	[資料5.3.3.3.1:101-02]	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	軽度腎機能障害者：6 腎機能正常被験者：6	非日本人健康男女及び腎機能障害者男女	単回	完了 完全な報告書
I （参考資料）	CXA-201-02 （海外）	[資料5.3.3.3.2:201-02]	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	軽度腎機能障害者：6 中等度腎機能障害者：7 腎機能正常被験者：11	非日本人健康男女及び腎機能障害者男女	単回	完了 完全な報告書
I （参考資料）	CXA-REN-11-01 （海外）	[資料5.3.3.3.4:11-01]	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：6 末期腎不全被験者：6	非日本人腎機能障害者男女	重度腎機能障害者：単回 末期腎不全被験者：2回	完了 完全な報告書
I （参考資料）	CXA-DDI-12-10 （海外）	[資料5.3.3.4.1:12-10]	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	16	非日本人健康男女	単回 7日間	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬† 投与方法 投与経路	被験者数‡	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
I （評価資料）	CXA-QT-10-02 （海外）	[資料5.3.4.1.1: 10-02]	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	52	非日本人健康男女	単回	完了 完全な報告書
第Ⅱ相試験									
II （参考資料）	CXA-101-03 （海外）	[資料5.3.5.1.3: 101-03]	安全性、有効性及び薬物動態の評価	多施設共同、実薬対照、二重盲検比較試験	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時間かけて静脈内投与	129 （セフトロザン群：86、セフタジジム群：43）	腎盂腎炎を含む cUTI の非日本人患者	7～10日間	完了 完全な報告書
II （参考資料）	CXA-IAI-10-01 （海外）	[資料5.3.5.1.4: 10-01]	安全性、有効性及び薬物動態の評価	多施設共同、実薬対照、二重盲検比較試験	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時間かけて静脈内投与	122 （MK-7625A 群：83、メロペネム群：39）	cIAI の非日本人患者	4～7日間	完了 完全な報告書
第Ⅲ相試験									
III （評価資料）	P014 （国内）	[資料5.3.5.2.1: 014]	MK-7625A の安全性及び有効性の評価	多施設共同、非盲検、非対照試験	MK-7625A 1.5 g 8時間ごとに1時間かけて静脈内投与	115	単純性腎盂腎炎及び cUTI の日本人患者	7日間	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	治験薬† 投与方法 投与経路	被験者数‡	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
Ⅲ（評価資料）	P013（国内）	[資料5.3.5.2.2:013]	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、非対照試験	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時間かけて静脈内投与	100	cIAIの日本人患者	4～14日間	完了 完全な報告書
Ⅲ（評価資料）	CXA-cUTI-10-04及びCXA-cUTI-10-05（海外）	[資料5.3.5.1.1:10-04/05]	安全性及び有効性の比較・評価	多施設共同、実薬対照、二重盲検比較試験	MK-7625A 1.5 g、レボフロキサシン750 mg ・MK-7625A 群：MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与 ・レボフロキサシン群：レボフロキサシン750 mgを1日1回、1.5時間かけて静脈内投与	1083（MK-7625A群：543、レボフロキサシン群：540）	腎盂腎炎を含むcUTIの非日本人患者	7日間	完了 完全な報告書
Ⅲ（評価資料）	CXA-cIAI-10-08及びCXA-cIAI-10-09（海外）	[資料5.3.5.1.2:10-08/09]	安全性及び有効性の比較・評価	多施設共同、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、メロペネム1000 mg ・MK-7625A+メトロニダゾール群：MK-7625A 1.5 gを8時間ごとに1時間かけて静脈内投与し、その後1時間以内にメトロニダゾール500 mgを8時間ごとに1時間かけて静脈内投与 ・メロペネム群：メロペネム1000 mgを8時間ごとに1時間かけて静脈内投与	993（MK-7625A＋メトロニダゾール群：487、メロペネム群：506）	cIAIの非日本人患者	4～10日間	完了 完全な報告書

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
cUTI：複雑性尿路感染症、cIAI：複雑性腹腔内感染症
† 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
‡ 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]。

2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: 101-01]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者にセフトロザン硫酸塩を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、用量漸増試験／CXA-101-01試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2008年7月11日～2008年11月18日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

健康被験者にセフトロザン硫酸塩（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。

【副次目的】

セフトロザンの薬物動態プロファイルを明らかにする。

試験デザイン

本試験は、64例の健康被験者を対象とした、第Ⅰ相、無作為化、二重盲検、単施設、2パート、プラセボ対照試験にて実施した。パート1でセフトロザンの用量漸増単回投与、パート2で用量漸増反復投与を評価した。

パート1では、5つのコホートに各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、1000、1500及び2000 mg 又はプラセボを60分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、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1000 mg 並びに12時間ごとに1500 mg 又はプラセボを60分かけて投与した。

Confidential

いずれの被験者も、治験薬の最終投与後少なくとも24時間は、観察及び安全性評価のため治験実施医療機関に滞在した。事後検査を治験薬の最終投与後6日目（±1日）に実施した。

投与期間

パート1

単回

パート2

反復（10日間）

用法・用量

パート1では、250、500、1000、1500及び2000 mg 又はプラセボ（生理食塩液）を用量漸増単回静脈内投与した。パート2では、500、1000及び1500 mg 又はプラセボ（生理食塩液）を投与1日目に1回、投与2～9日目に反復（500 mg 及び1000 mg は8時間ごと、1500 mg は12時間ごと）、並びに投与10日目に1回投与した。いずれの用量も生理食塩液で希釈し薬液量を100 mL として60分かけて投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に体格指数（BMI）が18.5 kg/m^2以上29.9 kg/m^2以下で、体重55 kg 以上100 kg 以下、年齢18歳以上65歳以下の健康な男性及び女性。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態解析用血液及び尿検体を、投与開始前、投与中及び投与終了後23時間までの規定した時点（血液）、並びに投与開始から投与開始後24時間までの規定した間隔（尿）で採取し、セフトロザンの薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{SS}、$t_{1/2}$、定常状態における分布容積（V_{SS}）、クリアランス、腎クリアランス（CL_r）、平均滞留時間（MRT）、尿中排泄率（%）、定常状態時の濃度変動（%）†及び累積係数］を算出した。

† 濃度変動（%）＝$(C_{max} - C_{min})/C_{SS}\times 100\%$

C_{SS}：定常状態時の平均血漿中濃度（AUC_{SS}／投与間隔）

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通してモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

C Confidential

薬物動態パラメータの幾何平均及び変動係数を投与群ごとに要約した。

【安全性】

すべての安全性データを、用量（パート1）、用法・用量（パート2）及び治験薬の割付（セフトロザン及びプラセボ）ごとに要約した。各パート内の各コホートのプラセボ投与を受けた被験者のデータを解析のために統合した。すべての安全性データを被験者別のデータ一覧に示した。連続変数は、測定値の数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリカル変数は、頻度を示した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について臨床的に有意な結果の発現率、トランスアミナーゼ及びビリルビン値上昇並びに抗赤血球抗体の有無を調べるクームス試験の結果、Hy's Law の臨床検査値の基準［(1) 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）が基準値上限の3倍を超えて上昇かつ総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍以上の上昇、かつ同時に、アルカリホスファターゼ（ALP）が基準値上限の2倍以下（2）AST 又は ALT が基準値上限の3倍を超えて上昇かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍を超えて上昇、かつ同時に、ALP が基準値上限の2倍以下)］を満たす被験者の一覧、ベースライン後の身体異常の発現率を報告した。中止やその他の理由で、欠測しているデータは、各測定時点の要約から除外した。

カテーテル留置部位、注入部位及び血管穿刺部位に関する有害事象は、MedDRA の基本語及び高位語ごとに要約した。併用薬について、世界保健機関（WHO）の Drug Dictionary（2008年3月1日版）を用いて分類した。

2.7.6.2.1.2　　被験者の内訳及び背景

本試験のパート1の被験者の内訳及び背景を[表 2.7.6.2.1-1]及び[表 2.7.6.2.1-3]、パート2の被験者の内訳及び背景を[表 2.7.6.2.1-2]及び[表 2.7.6.2.1-4]に示す。

表 2.7.6.2.1-1　　被験者の内訳（パート 1、CXA-101-01 試験）

	プラセボ		セフトロザン 250 mg		セフトロザン 500 mg		セフトロザン 1000 mg		セフトロザン 1500 mg		セフトロザン 2000 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	10		6		6		6		6		6	
内訳												
完了	10	(100)	6	(100)	6	(100)	6	(100)	6	(100)	6	(100)
中止	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Confidential

表 2.7.6.2.1-2　　被験者の内訳（パート 2、CXA-101-01 試験）

	プラセボ		セフトロザン 500 mg q8h		セフトロザン 1000 mg q8h		セフトロザン 1500 mg q12h	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		6		6	
内訳								
完了	6	(100)	6	(100)	6	(100)	6	(100)
中止	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと

Confidential

表 2.7.6.2.1-3　　被験者の背景（パート 1、CXA-101-01 試験）

		プラセボ (n=10)	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 1000 mg (n=6)	セフトロザン 1500 mg (n=6)	セフトロザン 2000 mg (n=6)
性別	女性	2 (20%)	5 (83%)	2 (33%)	1 (17%)	1 (17%)	4 (67%)
	男性	8 (80%)	1 (17%)	4 (67%)	5 (83%)	5 (83%)	2 (33%)
人種	アメリカンインディアン又はアラスカ原住民	0 (0%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	アジア系	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)	1 (17%)	2 (33%)
	ハワイ又はその他の太平洋諸島の原住民	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	白人	9 (90%)	3 (50%)	6 (100%)	4 (67%)	5 (83%)	4 (67%)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	4 (40%)	5 (83%)	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)	4 (67%)
	非ヒスパニック系かつ非ラテン系	6 (60%)	1 (17%)	3 (50%)	4 (67%)	5 (83%)	2 (33%)
年齢（歳）	n	10	6	6	6	6	6
	平均値	32.0	31.3	35.0	28.0	35.2	36.0
	標準偏差	13.70	9.97	14.45	6.69	13.70	11.22
	中央値	25.5	29.5	30.0	25.5	31.5	36.0
	最小値, 最大値	20, 58	21, 43	22, 58	23, 41	23, 59	19, 52
体重（kg）	n	10	6	6	6	6	6
	平均値	75.68	71.50	73.82	80.18	75.27	69.68
	標準偏差	12.259	11.622	10.265	12.913	10.561	5.897
	中央値	77.20	68.90	72.60	79.70	78.90	69.90
	最小値, 最大値	56.2, 91.7	58.1, 91.7	61.1, 86.5	60.7, 96.5	59.3, 86.6	62.1, 77.5
身長（cm）	n	10	6	6	6	6	6
	平均値	172.7	161.8	173.7	176.0	175.0	164.0
	標準偏差	9.48	9.58	10.95	13.05	7.40	5.18
	中央値	170.5	163.0	176.5	178.5	175.5	162.5
	最小値, 最大値	161, 188	149, 175	159, 187	152, 187	163, 185	158, 172
BMI (kg/m^2)	n	10	6	6	6	6	6
	平均値	25.264	27.152	24.415	25.782	24.470	25.922
	標準偏差	2.1788	1.9216	1.3176	1.7993	1.8766	2.5329
	中央値	25.690	27.135	24.725	26.150	24.785	25.840
	最小値, 最大値	20.89, 27.95	24.91, 29.86	21.91, 25.50	22.34, 27.54	22.27, 27.06	21.91, 28.78

C Confidential

表 2.7.6.2.1-3　　被験者の背景（パート 1、CXA-101-01 試験）（続き）

		プラセボ (n=10)	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 1000 mg (n =6)	セフトロザン 1500 mg (n =6)	セフトロザン 2000 mg (n =6)
CL_{CR} (mL/min)	n	10	6	6	6	6	6
	平均値	133.80	152.50	138.33	141.67	119.17	134.33
	標準偏差	40.279	27.948	40.535	26.281	14.049	26.212
	中央値	134.50	145.50	134.50	146.00	117.50	132.00
	最小値, 最大値	86.0, 221.0	129.0, 202.0	83.0, 202.0	111.0, 183.0	99.0, 137.0	98.0, 166.0
BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス							

Confidential

表 2.7.6.2.1-4　　被験者の背景（パート 2、CXA-101-01 試験）

		プラセボ (n=6)	セフトロザン 500 mg q8h (n=6)	セフトロザン 1000 mg q8h (n=6)	セフトロザン 1500 mg q12h (n=6)
性別	女性	1 (17%)	3 (50%)	2 (33%)	0 (0%)
	男性	5 (83%)	3 (50%)	4 (67%)	6 (100%)
人種	アメリカンインディアン又はアラスカ原住民	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	アジア系	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	ハワイ又はその他の太平洋諸島の原住民	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	白人	5 (83%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	3 (50%)	3 (50%)	4 (67%)	2 (33%)
	非ヒスパニック系かつ非ラテン系	3 (50%)	3 (50%)	2 (33%)	4 (67%)
年齢（歳）	n	6	6	6	6
	平均値	30.2	33.7	37.7	34.2
	標準偏差	6.40	7.94	8.71	11.72
	中央値	29.5	33.5	36.5	32.5
	最小値, 最大値	20, 38	25, 47	27, 51	22, 55
体重（kg）	n	6	6	6	6
	平均値	67.57	69.30	78.02	78.62
	標準偏差	5.264	9.910	8.207	12.026
	中央値	67.80	66.50	79.20	75.95
	最小値, 最大値	60.5, 74.4	60.2, 85.5	66.9, 89.0	67.2, 93.5
身長（cm）	n	6	6	6	6
	平均値	169.2	168.8	171.7	172.3
	標準偏差	7.78	9.37	8.87	5.61
	中央値	170.5	169.5	171.0	173.5
	最小値, 最大値	154, 175	158, 183	160, 182	164, 178
BMI (kg/m^2)	n	6	6	6	6
	平均値	23.630	24.313	26.445	26.405
	標準偏差	2.6391	2.7208	1.9009	3.0408
	中央値	23.765	24.990	25.910	27.080
	最小値, 最大値	20.58, 27.16	20.19, 27.93	24.09, 29.40	22.09, 29.50
CL_{CR} (mL/min)	n	6	6	6	6
	平均値	128.00	133.00	138.83	138.33
	標準偏差	26.944	32.156	26.468	28.717
	中央値	126.50	132.00	136.50	129.50
	最小値, 最大値	96.0, 162.0	97.0, 188.0	110.0, 181.0	105.0, 177.0

q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと、 BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス

2.7.6.2.1.3　　薬物動態の結果

本試験では、セフトロザンを投与した被験者全48例を薬物動態解析に用いた。健康被験者にセフトロザン250、500、1000、1500及び2000 mg を60分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 2.7.6.2.1-5]、セフトロザン500 mg 及び

Confidential

1000 mg を8時間ごと並びに1500 mg を12時間ごとに60分かけて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薬物動態パラメータの要約を[表2.7.6.2.1-6]に示す。

単回及び反復静脈内投与時のすべての薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{SS}、クリアランス、CL_{SS}、CL_r、V_{SS}、MRT、定常状態時の濃度変動（%）、累積係数及び尿中排泄率（%）］を推定した。これらの薬物動態パラメータの変動係数はほとんどが20%未満であり、個体間変動は概して小さかった。

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_{SS}、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、投与10日目と1日目で類似していた。$AUC_{0-\infty}$の最大値は2000 mg を単回投与した際の470.77 µg·hr/mL で、C_{max} の最大値は2000 mg を単回投与した際の150 µg/mL であった。

血漿中クリアランスの幾何平均（変動係数）は、単回投与時で102.4 mL/min（15.2%）、最終反復投与時で112.2 mL/min（18.7%）であり、用量及び投与期間に依存しなかった。V_{SS} の幾何平均（変動係数）は単回投与時で15.2 L（20%）、反復投与時で16.3 L（19.7%）であり、小さかった。MRT は短く、幾何平均（変動係数）は単回投与時で2.48時間（20.9%）、反復投与時で2.42時間（11.7%）であった。血漿中セフトロザンの $t_{1/2}$は用量依存性を示さず、幾何平均（変動係数）は単回投与時で2.29時間（23.7%）、反復投与時で2.4時間（18.8%）であり、短かった。そのため、8時間ごと又は12時間ごとに反復投与した際の累積係数は1.2未満であり、全身循環中での蓄積はほとんど認められなかった。

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。CL_r の幾何平均（変動係数）は単回投与時で94.8 mL/min（23.5%）、反復投与時で108.5 mL/min（25.3%）であり、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）と強い相関がみられた。

女性被験者のセフトロザンの全身曝露量は男性被験者に比べ、わずかに高かった。本試験ではセフトロザンを固定用量で投与しており、女性被験者は男性被験者と比較して低体重であったことから、単位体重あたりの用量がわずかに高くなった結果、曝露量が高くなったと考えられる。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-5　健康被験者にセフトロザン 250、500、1000、1500 及び 2000 mg を 60 分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 1000 mg (n=6)	セフトロザン 1500 mg (n=6)	セフトロザン 2000 mg (n=6)	全体（n=30）
C_{max} (µg/mL)	16.52 (15.6%)	32.21 (12.1%)	58.35 (31.5%)	87.42 (8%)	127.66 (11.8%)	NA
T_{max} (hr)	1.03 (4.1%)	1.03 (2.7%)	1.05 (3.8%)	1.03 (3.8%)	1.06 (7.0%)	1.04 (4.4%)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	40.1 (8.5%)	84.07 (14.4%)	152.06 (19.7%)	242.8 (8.3%)	344.21 (22.5%)	NA
CL (mL/min)	103.9 (8.5%)	99.1 (14.4%)	109.6 (19.7%)	103 (8.3%)	96.9 (22.5%)	102.4 (15.2%)
CL_r (mL/min)	100.9 (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%)
MRT (hr)	2.09 (11.2%)	2.5 (31%)	2.48 (13.3%)	2.85 (9.1%)	2.54 (22.9%)	2.48 (20.9%)
尿中排泄率（%）	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。各群で投与量が異なるため、算出しなかった。
† 被験者番号[redacted]及び[redacted]の被験者は、尿中排泄率が外れ値（125%超）と考えられたため、これらのパラメータの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 synopsis

Confidential

表 2.7.6.2.1-6　健康被験者にセフトロザン 500 mg 及び 1000 mg を 8 時間ごと並びに 1500 mg を 12 時間ごとに 60 分かけて 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 500 mg q8h (n=6)		セフトロザン 1000 mg q8h (n=6)		セフトロザン 1500 mg q12h (n=6)		全体（n=18）	
	投与1日目‖	投与10日目	投与1日目	投与10日目	投与1日目	投与10日目	投与1日目	投与10日目
C_{max} (μg/mL)	34.32 (9%)	33.28 (15.9%)	52.85 (23.7%)	57.98 (10.3%)	85.35 (15.2%)	82.58 (15.9%)	NA	NA
T_{max} (hr)	1.03 (2.6%)	0.93 (24.1%)	1.03 (4.1%)	1.05 (9.1%)	1.03 (4%)	1 (0.2%)	1.03 (3.5%)	0.99 (14.5%)
AUC (μg·hr/mL)†	88.07 (14.1%)	82.86 (20.6%)	148.64 (18.2%)	143.25 (15.4%)	218.97 (20%)	207.04 (15.9%)	NA	NA
CL (mL/min)‡	94.6 (14.1%)	100.6 (20.6%)	112.1 (18.2%)	116.4 (15.4%)	114.2 (20%)	120.8 (15.9%)	107.4 (19.1%)	112.2 (18.7%)
CL_r (mL/min)	78.4 (34.2%)	87.6 (21.8%)§	111.5 (13.4%)	111.2 (16.4%)§	118.9 (26.9%)	127.2 (17.4%)	102.9 (32.1%)	108.5 (25.3%)
V_{SS} (L)	13.8 (7.2%)	14 (19.6%)	17.8 (21.5%)	17.1 (13.7%)	18.1 (13.8%)	18.1 (14.2%)	16.6 (20.2%)	16.3 (19.7%)
$t_{1/2}$ (hr)	2.21 (14.8%)	2.2 (17.7%)	2.38 (15.1%)	2.69 (24%)	2.72 (12.9%)	2.34 (4.9%)	2.44 (16.6%)	2.4 (18.8%)
MRT (hr)	2.42 (15.9%)	2.32 (13.4%)	2.64 (13.4%)	2.45 (14%)	2.64 (11.7%)	2.5 (7.2%)	2.58 (13.4%)	2.42 (11.7%)
尿中排泄率（%）	82.9 (25%)	84.6 (21.7%)§	99.4 (8.1%)	94.1 (4%)§	104.1 (8.9%)	105.3 (7.6%)	95.8 (17.6%)	95 (15.7%)
濃度変動（%）	NA	304.3 (9%)	NA	304.6 (12.2%)	NA	471.3 (5.9%)	NA	352.2 (25.6%)
累積係数	NA	1.092 (3.5%)	NA	1.155 (7.2%)	NA	1.03 (0.5%)	NA	1.091 (6.6%)

NA：該当せず。C_{max} 及び AUC 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
† 投与1日目は $AUC_{0-\infty}$、投与10日目は AUC_{SS}
‡ 投与1日目は CL、投与10日目は CL_{SS}
§ 被験者番号[redacted]及び[redacted]の被験者は、投与10日目の尿中排泄率が外れ値（125%超）と考えられたため、これらのパラメータの記述統計量の計算から除外した。
‖ 被験者番号[redacted]の被験者は投与1日目の血漿中濃度が誤って低く測定されたため、すべての薬物動態パラメータの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 6、 Appendix18 Table 7、Appendix18 synopsis

Confidential

2.7.6.2.1.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者64例を安全性解析対象集団とした。健康被験者を対象に、セフトロザン250～2000 mg を単回静脈内投与、セフトロザン500 mg 及び1000 mg を8時間ごと並びにセフトロザン1500 mg を12時間ごとに10日間反復静脈内投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象、死亡及び妊娠はなく、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

パート1では、有害事象が、セフトロザンを投与した30例中8例及びプラセボを投与した10例中4例に、合計22件発現した。パート1で認められた各有害事象の発現は全コホートを通していずれも4例以下（10%以下）であり、各コホートで1例以下であった。1件を除き、有害事象の程度はいずれも軽度であった。セフトロザン1500 mg を投与した被験者で発現した有害事象のヘモグロビン減少1件は中等度であったが、重い月経のためと考えられ副作用ではないと判定された。セフトロザン投与では30例中2例に副作用がみられ（1000 mg 投与の1例で腹痛、悪心、頭痛及び傾眠、1500 mg 投与の1例で頭痛及び外陰腟そう痒症）、プラセボ投与では10例中2例で副作用と判定された（1例で頭痛、1例で錯感覚）。臨床検査（ヘモグロビン減少の有害事象を除く）、バイタルサイン、身体所見又は心電図に治験薬投与又は投与量に関連する傾向又はベースラインからの変動は認められなかった。

パート2では、有害事象が、セフトロザンを投与した18例中17例、プラセボを投与した6例中4例に、合計99件発現した。全体で最もよくみられた有害事象は、注入部位反応であった。セフトロザン500 mg を8時間ごとに投与した被験者で発現した血管穿刺部位血腫1件は中等度であったものの、治験薬との因果関係は否定された。この1件を除くその他の有害事象の程度はいずれも軽度であった。セフトロザン投与では18例中16例、プラセボ投与では6例中2例の有害事象が副作用と判定されたが、注入部位反応以外の副作用の発現頻度は低かった。注入部位反応は、ひとつの症候群としてではなく、個別の症状（注入部位内出血、注入部位紅斑、注入部位硬結、注入部位浮腫及び注入部位疼痛）として報告された。注入部位反応の発現状況は、セフトロザン投与では、18例中16例から各被験者1件以上、プラセボ投与では6例中2例からの7件であった。いずれの事象も軽度で、ほとんどは48時間以内に回復した。投与群別の発現割合は、1500 mg の12時間ごとの投与より、500 mg 及び1000 mg の8時間ごとの投与のほうが高かった。血栓性静脈炎は発現しなかった。臨床検査、バイタルサイン、身体所見又は心電図に、治験薬投与又は投与量に関連する傾向又はベースラインからの変動はなかった。

2.7.6.2.1.5　　結論

1) 健康被験者にセフトロザンを250～2000 mg の用量範囲で単回静脈内投与した際、並びにセフトロザン500 mg 及び1000 mg を8時間ごと、又は1500 mg を12時間ごとに10日間反復静脈内投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。
2) すべての投与で、注入部位反応を除いた副作用の発現頻度は低く、軽度であった。反復投与した被験者で最もよくみられた有害事象は軽度の注入部位反応で、プラセボ投与よりも

C Confidential

セフトロザン投与で発現率が高かった。

3) 有害事象の種類や発現率に用量との関連はみられなかった。
4) 正常な腎機能を有する被験者におけるセフトロザンの薬物動態パラメータは、被験者間で概して類似していた。
5) 評価した用量範囲では曝露量は用量に比例した増加を示し、反復投与時でも同様であった。定常状態の血漿中曝露量に蓄積はほとんど認められなかった。
6) 投与量の大部分（90%超）が未変化体として尿中に排泄されたことから、セフトロザンは腎排泄型の薬物であると考えられた。

C Confidential

2.7.6.2.2　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: 201-01]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者にセフトロザン、タゾバクタムナトリウム及びMK-7625Aを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、用量漸増試験／CXA-201-01試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2009年8月7日～2009年10月8日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

健康被験者にタゾバクタムナトリウム（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。

【副次目的】

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。

試験デザイン

本試験は、58例の健康被験者を対象とした、セフトロザン、タゾバクタム及びMK-7625Aの単回（パート1）及び反復（パート2）静脈内投与を評価する第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[表 2.7.6.2.2-1]。いずれの治験薬も60分かけて静脈内投与した。

Confidential

表 2.7.6.2.2-1 コホートごとの投与方法（パート 1、CXA-201-01 試験）

コホート	A セフトロザン	B タゾバクタム	C MK-7625A（タゾバクタム／セフトロザン）
1（n=6）	500 mg	250 mg	250 mg/500 mg
2（n=6）	1000 mg	500 mg	500 mg/1000 mg
3（n=6）	2000 mg	1000 mg	1000 mg/2000 mg

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（セフトロザン：5例、タゾバクタム：5例、MK-7625A：10例）[表 2.7.6.2.2-2]。2つのコホートに逐次組み入れた。いずれの治験薬も、8時間ごと又は12時間ごとに60分かけて10日間静脈内投与した。

表 2.7.6.2.2-2　　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）	1000 mg q8h	500 mg q8h	500 mg/1000 mg q8h
5（n=20）	1500 mg q12h	750 mg q12h	750 mg/1500 mg q12h
q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと			

投与期間

パート1

単回

パート2

反復（10日間）

用法・用量

パート1では、コホート1にセフトロザン500 mg、タゾバクタム250 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）、コホート2にセフトロザン1000 mg、タゾバクタム500 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）、並びにコホート3にセフトロザン2000 mg、タゾバクタム1000 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム1000 mg／セフトロザン2000 mg）を、1、4及び7日目に60分かけて単回静脈内投与した。

パート2では、コホート4にセフトロザン1000 mg、タゾバクタム500 mg 又は MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）を投与1及び10日目に1日1回、投与2～9日目に8時間ごとに60分かけて静脈内投与した。コホート5にセフトロザン1500 mg、タゾバクタム750 mg 又は

Confidential

MK-7625A（タゾバクタム750 mg／セフトロザン1500 mg）を投与1及び10日目に1日1回、投与2～9日目に12時間ごとに60分かけて静脈内投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に体重が55 kg 以上100 kg 以下、BMI が18.5 kg/m^2以上29.9 kg/m^2以下で、18歳以上65歳以下の健康な男性及び女性。

評価基準

【薬物動態】

セフトロザン、タゾバクタム又は MK-7625A を投与したすべての被験者から、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）の薬物動態解析用血液及び尿検体を採取した。

パート1では、薬物動態解析用血液検体を投与1、4及び7日目の治験薬投与直前（15分以内）、投与開始後30分、投与終了時、投与終了後5、15及び30分、1、2、3、5、7、9、11、15及び23時間に採取した。また薬物動態解析用尿検体については、投与1、4及び7日目の治験薬投与開始後0～2、2～4、4～8、8～12及び12～24時間に採取した。

パート2では、薬物動態解析用血液検体を投与1及び10日目の治験薬投与直前（15分以内）、投与開始後30分、投与終了時、投与終了後5、15及び30分、1、2、3、5、7、9、11、15及び23時間、並びに投与4、7、8及び9日目の初回治験薬投与直前（15分以内）に採取した。また薬物動態解析用尿検体については、投与1及び10日目の治験薬投与開始後0～2、2～4、4～8、8～12及び12～24時間に採取した。

パート1及び2の各被験者から採取した血液検体は、それぞれ最大で合計45及び34検体であった。

CL_r及び薬物排泄率を測定するため、上記に述べた時間間隔で、パート1の投与1、4及び7日目並びにパート2の投与1及び10日目に各被験者から1日当たり5つの尿検体を採取した。

パート1の投与1、4及び7日目並びにパート2の投与1及び10日目の投与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の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、AUC、クリアランス、消失速度定数（Kel）、$t_{1/2}$、V_{SS}、CL_r、尿中排泄率及び累積係数等］を評価した。

パート1の投与1日目並びにパート2の投与1及び10日目のタゾバクタムとセフトロザンとの薬物相互作用の程度を評価するため、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の曝露量について、分散分析を実施した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通してモニタリングした。

統計計画及び解析

記述統計量（カテゴリカル変数の例数及び割合、連続変数の例数、平均値、標準偏差、中央値、

最小値及び最大値）を算出した。パート1及び2の被験者の安全性及び薬物動態の結果をそれぞれ評価した。

血漿及び尿中薬物動態パラメータは、バリデートされた WinNonlin® Enterprise Version 5.2を用いて、ノンコンパートメント解析により算出した。

2.7.6.2.2.2　　被験者の内訳及び背景

本試験のパート1の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.2-3]及び[表 2.7.6.2.2-5]、パート2の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.2-4]及び[表 2.7.6.2.2-6]に示す。

表 2.7.6.2.2-3　　被験者の内訳（パート 1、CXA-201-01 試験）

	コホート1		コホート2		コホート3	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		6	
内訳						
完了	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

コホート1：セフトロザン500 mg、タゾバクタム250 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）を60分かけて単回静脈内投与
コホート2：セフトロザン1000 mg、タゾバクタム500 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）を60分かけて単回静脈内投与
コホート3：セフトロザン2000 mg、タゾバクタム1000 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム1000 mg／セフトロザン2000 mg）を60分かけて単回静脈内投与

Confidential

表 2.7.6.2.2-4　　被験者の内訳（パート 2、CXA-201-01 試験）

	コホート4						コホート5					
	セフトロザン 1000 mg q8h		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1000 mg）q8h		セフトロザン 1500 mg q12h		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1500 mg）q12h	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(100.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(100.0)
内訳												
完了	5	(100.0)	5	(100.0)	10	(100.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	10	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1†	(20.0)	0	(0.0)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)

q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと
† 被験者番号[redacted]の被験者は緊急の家庭の事情により投与6日目に同意を撤回した。

Confidential

表 2.7.6.2.2-5　　被験者の背景（パート 1、CXA-201-01 試験）

	コホート1 (n=6)	コホート2 (n=6)	コホート3 (n=6)
年齢（歳）			
平均値 ± 標準偏差	38.5 ± 3.27	39.3 ± 13.43	37.3 ± 8.62
中央値（最小値, 最大値）	39.5 (34, 42)	33.5 (25, 59)	40.0 (27, 47)
身長（cm）			
平均値 ± 標準偏差	162.00 ± 6.633	162.33 ± 6.055	171.33 ± 9.480
中央値（最小値, 最大値）	160.00 (157.0, 175.0)	161.50 (154.0, 171.0)	174.00 (155.0, 181.0)
体重（kg）			
平均値 ± 標準偏差	69.82 ± 9.291	66.37 ± 5.041	77.97 ± 11.850
中央値（最小値, 最大値）	68.70 (60.3, 86.6)	67.00 (59.6, 71.3)	79.20 (62.1, 95.9)
BMI (kg/m^2)			
平均値 ± 標準偏差	26.48 ± 1.763	25.25 ± 1.365	26.52 ± 2.540
中央値（最小値, 最大値）	26.45 (24.3, 28.6)	25.00 (23.7, 27.2)	27.00 (22.6, 29.4)
性別［n (%)］			
男性	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)
女性	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
人種［n (%)］			
白人	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
民族［n (%)］			
ヒスパニック系又はラテン系	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)
非ヒスパニック系かつ非ラテン系	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
CL_{CR} (mL/min)			
平均値 ± 標準偏差	145.00 ± 22.352	120.33 ± 21.686	147.00 ± 31.254
中央値（最小値, 最大値）	144.00 (115.0, 181.0)	113.50 (101.0, 162.0)	150.50 (110.0, 178.0)

BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
コホート1：セフトロザン500 mg、タゾバクタム250 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 mg）を60分かけて単回静脈内投与
コホート2：セフトロザン1000 mg、タゾバクタム500 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）を60分かけて単回静脈内投与
コホート3：セフトロザン2000 mg、タゾバクタム1000 mg 及び MK-7625A（タゾバクタム1000 mg／セフトロザン2000 mg）を60分かけて単回静脈内投与

C Confidential

表 2.7.6.2.2-6　　被験者の背景（パート 2、CXA-201-01 試験）

	コホート4			コホート5		
	セフトロザン 1000 mg, q8h (n=5)	タゾバクタム 500 mg, q8h (n=5)	MK-7625A（タゾバクタム500 mg/セフトロザン1000 mg）q8h (n=10)	セフトロザン 1500 mg, q12h (n=5)	タゾバクタム 750 mg, q12h (n=5)	MK-7625A（タゾバクタム750 mg/セフトロザン1500 mg）q12h (n=10)
年齢（歳）						
平均値 ± 標準偏差	29.0 ± 6.04	43.2 ± 15.06	33.9 ± 6.92	29.6 ± 4.22	39.2 ± 8.17	32.3 ± 6.41
中央値（最小値, 最大値）	29.0 (21, 38)	44.0 (25, 62)	34.0 (24, 46)	28.0 (25, 35)	40.0 (30, 49)	31.0 (24, 46)
身長（cm）						
平均値 ± 標準偏差	167.80 ± 8.408	173.60 ± 6.348	169.20 ± 8.817	165.80 ± 4.494	165.40 ± 7.635	163.80 ± 6.391
中央値（最小値, 最大値）	169.00 (154.0, 177.0)	175.00 (163.0, 180.0)	169.50 (154.0, 184.0)	166.00 (161.0, 172.0)	167.00 (154.0, 173.0)	164.50 (152.0, 171.0)
体重（kg）						
平均値 ± 標準偏差	72.74 ± 11.298	79.82 ± 7.182	74.53 ± 9.076	68.66 ± 8.435	74.18 ± 11.361	68.55 ± 5.723
中央値（最小値, 最大値）	73.20 (55.9, 84.8)	81.50 (69.5, 87.6)	72.85 (65.5, 93.7)	70.50 (57.7, 77.7)	69.80 (60.1, 87.0)	70.95 (56.3, 75.3)
BMI (kg/m^2)						
平均値 ± 標準偏差	25.66 ± 1.872	26.50 ± 2.037	26.11 ± 2.794	25.06 ± 3.994	27.08 ± 2.891	25.55 ± 2.111
中央値（最小値, 最大値）	25.50 (23.7, 27.9)	26.80 (23.4, 29.0)	26.45 (21.0, 29.3)	26.50 (19.5, 29.6)	28.80 (23.1, 29.4)	25.50 (22.3, 29.0)
性別［n (%)］						
男性	4 (80.0)	4 (80.0)	8 (80.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	7 (70.0)
女性	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	3 (30.0)
人種［n (%)］						
白人	5 (100.0)	5 (100.0)	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	1 (10.0)	0	0	0
民族［n (%)］						
ヒスパニック系又はラテン系	5 (100.0)	3 (60.0)	8 (80.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
非ヒスパニック系かつ非ラテン系	0	2 (40.0)	2 (20.0)	0	0	0
CL_{CR} (mL/min)						
平均値 ± 標準偏差	140.20 ± 21.707	143.40 ± 61.780	133.90 ± 25.610	132.20 ± 23.285	141.00 ± 32.856	121.50 ± 14.834
中央値（最小値, 最大値）	142.00 (106.0, 166.0)	115.00 (86.0, 238.0)	127.00 (105.0, 196.0)	128.00 (109.0, 162.0)	126.00 (103.0, 178.0)	123.00 (101.0, 151.0)

BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと

Confidential

2.7.6.2.2.3　　薬物動態の結果

本試験では、セフトロザン、タゾバクタム又は MK-7625A を投与した全被験者（パート1：18例、パート2：40例）を薬物動態解析に用いた。

パート1（単回投与）

健康被験者にセフトロザン500、1000及び2000 mg 又は MK-7625A（タゾバクタム／セフトロザン）250 mg/500 mg、500 mg/1000 mg 及び1000 mg/2000 mg を60分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 2.7.6.2.2-7]に示す。

投与終了後、セフトロザンは多相性の消失を示した。セフトロザン500～2000 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 試験と同様に、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} の算術平均は、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 の算術平均は用量に依存せず全身 CL の算術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。この結果から、セフトロザンが主に未変化体として腎より排泄されることが示された。

なお､セフトロザンがタゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態に影響を及ぼさないことも示されている。

Confidential

表 2.7.6.2.2-7　健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を 60 分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の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	算術平均（算術平均に基づく変動係数%）					
	セフトロザン 500 mg (n=6)	MK-7625A タゾバクタム 250 mg/ セフトロザン 500 mg (n=6)	セフトロザン 1000 mg (n=6)	MK-7625A タゾバクタム 500 mg/ セフトロザン 1000 mg (n=6)	セフトロザン 2000 mg (n=6)	MK-7625A タゾバクタム 1000 mg/ セフトロザン 2000 mg (n=6)
C_{max} (μg/mL)	42.6 (13.5)	40.2 (12.6)	92.3 (12.9)	90.2 (10.6)	153 (10.8)	140 (14.9)
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)	98.6 (16.3)	97.3 (15.0)	230 (5.8)	209 (9.0)	375 (16.4)	353 (18.0)
$t_{1/2}$ (hr)	2.48 (8.2)	2.43 (18.9)	2.64 (19.6)	2.58 (18.6)	2.62 (16.9)	2.62 (18.2)
V_{SS} (L)	11.8 (13.2)	11.7 (13.7)	11.0 (18.9)	11.8 (15.7)	13.3 (14.9)	14.0 (18.4)
CL (L/hr)	5.18 (15.2)	5.23 (13.2)	4.35 (6.0)	4.82 (10.4)	5.43 (13.7)	5.81 (15.5)
CL_r (L/hr)	5.54 (14.1)	5.44 (17.6)	4.61 (5.5)	5.10 (12.4)	5.53 (17.3)	5.93 (28.8)‡
尿中排泄率（%）	108 (7.1)	104 (7.1)	106 (2.2)	106 (4.8)	102 (10.2)	99.9 (17.5)‡

† 中央値（最小値, 最大値）
‡ n=5、被験者番号[redacted]の被験者は、尿の測定値が外れ値であったため、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

パート2（反復投与）

健康被験者に、セフトロザン1000 mg、タゾバクタム500 mg 又は MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）を8時間ごと、並びにセフトロザン1500 mg、タゾバクタム750 mg 又は MK-7625A（タゾバクタム750 mg／セフトロザン1500 mg）を12時間ごとに60分かけて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薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.2-8]、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 2.7.6.2.2-9]に示す。

概して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。1日総投与量が同じ場合、セフトロザンの定常状態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総薬物濃度が最小発育阻止濃度（MIC）を超えている時間の投与間隔に対する割合（%T>MIC）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、変化はみられなかった。同様に、タゾバクタムの併用の有無にかかわらず、セフトロザンの用量を問わず投与10日目のセフトロザンの CL_{SS} 及び V_{SS} の算術平均に変化はみられなかった。セフトロザンの CL_r は、CL_{SS} と類似していた。$t_{1/2}$の算術平均が約2～3時間

であることから予想されたとおり、反復投与した際に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、セフトロザンの併用の有無にかかわらず、$t_{1/2}$の算術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てもこの2剤の未変化体の尿中排泄率にほとんど影響はみられなかった。$t_{1/2}$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（累積係数 = 1.15～1.95）。タゾバクタム代謝物 M1には薬理活性及び抗菌活性がないため、この蓄積は臨床的に意味がないと考えられた。タゾバクタム代謝物 M1の T_{max} の中央値は、投与終了後約1.5～3時間以降で、単相性の消失を示した。

MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 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127.00 mL/min）の方が、パート1の被験者（中央値113.50 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。

Confidential

表 2.7.6.2.2-8　健康被験者にセフトロザン又は MK-7625A を 60 分かけて 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	算術平均（算術平均に基づく変動係数%）							
	セフトロザン 1000 mg q8h		MK-7625A タゾバクタム500 mg/セフトロザン1000 mg q8h		セフトロザン 1500 mg q12h		MK-7625A タゾバクタム750 mg/セフトロザン1500 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)	68.8 (17.0)	73.4 (15.2)	69.1 (11.3)†	74.4 (13.6)	110 (11.2)	110 (13.1)	122 (10.8)	124 (11.1)
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)§	168 (17.0)	183 (15.9)	172 (13.8)†	182 (14.7)	259 (12.7)	262 (19.4)	308 (10.4)	305 (9.3)
$t_{1/2}$ (hr)	2.30 (17.1)	2.73 (24.2)	2.77 (30.0)†	3.12 (21.9)	2.52 (9.4)	2.48 (29.5)	2.89 (13.3)	3.18 (13.4)
V_{SS} (L)	14.1 (18.1)	13.4 (18.1)	14.6 (16.0)†	14.2 (16.6)	12.9 (11.4)	13.0 (9.3)	12.0 (10.4)	12.2 (11.1)
CL (L/hr)‖‖	6.01 (14.0)	5.54 (13.3)	5.86 (13.7)†	5.58 (12.6)	5.85 (11.5)	5.88 (17.4)	4.90 (9.7)	4.97 (10.6)
CL_r (L/hr)	6.42 (3.1)‖	5.28 (17.4)††	5.58 (24.0)†¶	6.88 (51.6)#	5.89 (16.8)‡‡	4.55 (35.8)	4.80 (15.1)	4.71 (11.8)
尿中排泄率（%）	101 (4.5)‖	103 (15.8)††	96.4 (14.8)¶	131 (54.9)#	101 (7.0)‡‡	76.7 (22.0)	98.0 (13.0)	98.1 (14.9)
累積係数§§	NA	1.15 (2.0)	NA	1.14 (5.7)†	NA	1.02 (7.6)	NA	1.02 (9.6)

q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと、NA：該当なし
† 被験者番号[redacted]の被験者は、血漿の測定値が外れ値であったため、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。
‖ 被験者番号[redacted]の被験者は、尿の測定値が外れ値であったため、記述統計量の算出から除外した。
¶ 被験者番号[redacted]の被験者は、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、算出から除外した。
# 被験者番号[redacted]の被験者は、尿の測定値が外れ値であったため、記述統計量の算出から除外した。
†† 被験者番号[redacted]の被験者は、尿の測定値が外れ値であったため、記述統計量の算出から除外した。
‡‡ 被験者番号[redacted]の被験者は、尿の測定値が外れ値であったため、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 CLss 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

表 2.7.6.2.2-9　健康被験者にタゾバクタム又は MK-7625A を 60 分かけて 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	算術平均（算術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1000 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1500 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)	17.8 (9.9)	18.0 (8.7)	18.4 (15.9)[†]	18.0 (8.0)	29.9 (20.6)	29.8 (15.4)	30.2 (13.6)	27.5 (15.2)
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)[§]	24.1 (18.9)	25.7 (11.9)	24.4 (17.9)[†]	25.0 (15.1)	38.8 (23.8)	41.7 (17.2)	39.8 (10.6)	36.3 (13.1)
$t_{1/2}$ (hr)	0.970 (35.9)	1.10 (27.4)	0.912 (26.2)[†‖]	1.03 (18.6)	0.982 (18.9)	0.944 (18.2)	0.992 (11.3)	1.04 (19.0)
V_{SS} (L)	18.8 (17.3)	18.8 (17.2)	18.1 (12.6)[†‖]	17.9 (9.7)	18.0 (23.0)	16.7 (17.3)	16.6 (13.3)	17.7 (11.6)
CL (L/hr)[§§]	21.2 (2.6)	19.7 (12.0)	20.6 (17.8)[†‖]	20.4 (13.6)	20.0 (23.2)	18.4 (17.2)	18.9 (10.2)	21.0 (12.6)
CL_r (L/hr)	14.9 (26.6)	14.3 (13.8)[¶]	12.3 (23.5)[†‖#]	16.3 (12.2)[††]	12.4 (23.6)	12.6 (11.1)	12.2 (21.6)	15.0 (11.5)
尿中排泄率（%）	70.8 (18.8)	73.7 (1.9)[¶]	60.6 (25.1)[#]	77.6 (7.3)[††]	62.4 (14.1)	69.0 (6.7)	64.8 (20.3)	71.7 (10.6)
累積係数[‡‡]	NA	1.08 (9.8)	NA	1.03 (6.7)[†]	NA	1.03 (8.3)	NA	0.905 (6.2)
タゾバクタム代謝物 M1								
C_{max} (μg/mL)	0.780 (27.7)	1.32 (21.1)	0.696 (25.4)[†]	1.10 (17.0)	1.36 (15.6)	1.72 (10.5)	1.45 (23.4)	1.61 (22.7)
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)[§]	5.88 (23.6)	8.23 (24.0)	5.64 (22.4)[†]	6.91 (19.5)	10.1 (24.5)	12.1 (16.0)	11.6 (24.5)	11.8 (23.9)
$t_{1/2}$ (hr)	3.44 (14.0)	3.61 (19.4)	3.67 (37.2)[†]	4.50 (23.2)	3.39 (20.5)	4.45 (19.4)	3.64 (12.1)	4.09 (21.2)
累積係数[‡‡]	NA	1.95 (13.6)	NA	1.74 (10.2)[†]	NA	1.38 (8.3)	NA	1.15 (7.1)

q8h：8時間ごと、q12h：12時間ごと、NA：該当なし
† 被験者番号[redacted]の被験者は、血漿の測定値が外れ値であったため、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。
‖ 被験者番号[redacted]の被験者は、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_{dss}及び CL_rが算出できなかったため、記述統計量の算出から除外した。
¶ 被験者番号[redacted]及び[redacted]の被験者は尿の測定値が外れ値であったため、記述統計量の算出から除外した。
# 被験者番号[redacted]の被験者は24時間にわたる尿の採取量が十分でなかったため、被験者番号[redacted]の被験者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。
†† 被験者番号[redacted]及び[redacted]の被験者は、尿の測定値が外れ値であったため、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 CLss 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

2.7.6.2.2.4　　安全性の結果

本試験のパート1及び2では、各治験薬を投与した被験者18例及び40例を安全性解析に用いた。健康被験者にセフトロザン500～2000 mg、タゾバクタム250～1000 mg、MK-7625A（タゾバクタム／セフトロザン：250/500～1000 mg/2000 mg）を単回静脈内投与した際、並びにセフトロザン1000 mg、タゾバクタム500 mg 又は MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）を8時間ごと、並びにセフトロザン1500 mg、タゾバクタム750 mg 又は MK-7625A（タゾバクタム750 mg／セフトロザン1500 mg）を12時間ごとに60分かけて10日間反復静脈内投与した際、概して安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、死亡及び妊娠はなく、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

パート1では、有害事象が18例中10例に合計16件発現し、うち15件は軽度で全身痛1件が中等度と判定された。副作用は2例に4件（注入部位紅斑、紅斑、そう痒症及び動悸）みられた。有害事象の発現に、コホート又は治験薬の用法・用量との関連はみられなかった。

パート2では、有害事象が40例中29例に合計95件発現し、うち94件が軽度で月経性痙攣1件が中等度と判定された。副作用は19例に48件みられ、このうち34件が注入部位に関する副作用であった。有害事象の発現に、コホート又は治験薬の用法・用量との関連はみられなかった。

臨床検査では、パート2の2例に血中ブドウ糖減少が3件みられ、臨床的に意味のある変動（基準値及びベースラインからの変化率をもとに事前に規定した）に該当した。概して、臨床検査の結果には、治験薬又は用量との関連はみられず、治験責任医師により臨床検査値の有害事象と判定された結果はなかった。

バイタルサインでは、事前に規定した臨床的に意味のある変動がパート1の18例中1例（拡張期血圧低値1件）及びパート2の40例中23例（コホート4：13例、コホート5：10例）にみられた。パート2では収縮期血圧低値が9例、拡張期血圧低値が19例、脈拍数減少が3例でみられたが、いずれもコホート又は治験薬の用法・用量との関連はみられなかった。

2.7.6.2.2.5　　結論

1) 健康被験者にセフトロザン500～2000 mg、タゾバクタム250～1000 mg、MK-7625A（タゾバクタム／セフトロザン：250/500～1000 mg/2000 mg）を単回静脈内投与した際、概して安全で忍容性は良好であった。
2) 健康被験者にセフトロザン1000 mg、タゾバクタム500 mg 又は MK-7625A（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）を8時間ごと、並びにセフトロザン1500 mg、タゾバクタム750 mg 又は MK-7625A（タゾバクタム750 mg／セフトロザン1500 mg）を12時間ごとに60分かけて10日間反復静脈内投与した際、概して安全で忍容性は良好であった。
3) いずれの投与群でも、全身性の副作用の頻度は低く、軽度であった。反復投与した被験者で最も発現頻度の高かった有害事象は、軽度の注入部位反応で、本事象はいずれの投与群でも発現した。有害事象の特性や発現率に用量との関連はみられなかった。
4) 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

C Confidential

クタム代謝物 M1の薬物動態に変化は認められなかった。

5) セフトロザン500～2000 mg の用量範囲で単回投与した際、セフトロザンの曝露量は、ほぼ用量に比例して増加した。
6) セフトロザンの CL、$t_{1/2}$及び V_{dSS} は、セフトロザン500～1500 mg の用量範囲で、単回及び反復静脈内投与した際、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。
7) 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。
8) タゾバクタムは、ほとんどが腎排泄され、$t_{1/2}$が約1時間であることから、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、$t_{1/2}$が約3～4時間であることから、反復投与による蓄積（累積係数 ＝1.15～1.95）が認められた。

C Confidential

2.7.6.2.3　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.4: 11-07]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした MK-7625A を反復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／CXA-MD-11-07試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2011年11月29日～2011年12月30日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

健康被験者に MK-7625A 3 g（タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g）を8時間ごとに反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

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。

試験デザイン

本試験は、16例の健康被験者を対象に、MK-7625A 3 g を8時間（±10分）ごとに60分かけて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。16例の健康被験者を組み入れ、2:1:1の割合で MK-7625A 3 g（タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g）（8例）、MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）（4例）及びプラセボ（4例）に無作為に割り付けた。

投与期間

反復（10日間）

用法・用量

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

Confidential

フトロザン1 g）又はプラセボ（生理食塩液）のいずれかを8時間ごとに60分かけて10日間反復静脈内投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、18歳以上50歳以下の健康な男性及び女性。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態解析用血液検体を、投与1日目及び5日目の投与前並びに投与開始後0.5、1、2、4，6及び8（次の投与直前）時間、投与8日目の初回投与前、投与10日目の投与前、投与開始後0.5、1、2、4，6、8、12、16及び24時間に採取した。薬物動態解析用尿検体を、投与1日目及び投与5日目の初回治験薬投与開始後0～8時間、投与10日目の最終治験薬投与開始後0～8、8～16及び16～24時間に採取した。

MK-7625A を8時間ごとに10日間投与した際の投与1、5及び10日目の薬物動態パラメータを副次評価項目とした。血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、AUC_{τ}、$AUC_{0-\infty}$、投与10日目の累積係数、$t_{1/2}$、V_{SS} 及びクリアランス）及び尿中薬物動態パラメータ［累積排泄量及び排泄率］を評価した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図（ホルターモニタリング及び12誘導心電図）及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通してモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

すべての薬物動態データについて、来所時点ごとに一覧に示した。データ一覧には、治験薬投与日を起点とした相対日（Rel Day）を含めた。投与1、5及び10日目の MK-7625A の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{τ}、V_{SS}、$t_{1/2}$及びクリアランス等）を、要約した。

【安全性】

有害事象は、器官別大分類及び基本語ごとに一覧に示した。評価日を含むすべてのデータ一覧には Rel Day を含めた。スクリーニング時及び投与期の時期は、初回治験薬投与日（投与1日目）に対する日とした。

C Confidential

2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.3-1]及び[表 2.7.6.2.3-2]に示す。

表 2.7.6.2.3-1　被験者の内訳（CXA-MD-11-07 試験）

	MK-7625A 1.5 g		MK-7625A 3 g		プラセボ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	4		8		4	
内訳						
完了	4	(100)	7	(88)	4	(100)
中止	0	(0.0)	1†	(13)	0	(0.0)
有害事象	0	(0.0)	1	(13)	0	(0.0)

† 被験者番号[redacted]の被験者は、軽度の間欠性嘔吐の副作用のため2回投与後に治験薬投与を中止したが、事後検査は完了した。

表 2.7.6.2.3-2　被験者の背景（CXA-MD-11-07 試験）

	MK-7625A 1.5 g (n=4) n (%)	MK-7625A 3 g (n=8) n (%)	プラセボ (n=4) n (%)
性別［n (%)］			
女性	0	0	0
男性	4 (100)	8 (100)	4 (100)
人種［n (%)］			
白人	4 (100)	5 (63)	1 (25)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	3 (38)	3 (75)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	39.3 (3.77)	34.9 (7.62)	39.0 (5.83)
中央値	39.0	36.0	38.5
最小値, 最大値	36, 43	25, 45	34, 45
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	81.0 (5.23)	79.4 (8.35)	86.5 (11.15)
中央値	82.5	79.5	86.5
最小値, 最大値	74.0, 85.0	68.0, 92.0	74.0, 99.0
BMI (kg/m^2)			
平均値（標準偏差）	26.3 (2.14)	25.6 (2.72)	26.9 (2.77)
中央値	25.7	25.5	27.8
最小値, 最大値	24.4, 29.4	20.8, 28.7	22.9, 29.2
CL_{CR} (mL/min)			
平均値（標準偏差）	124.7 (10.66)	117.1 (11.33)	113.2 (15.91)
中央値	129.3	112.9	109.8
最小値, 最大値	109.0, 131.4	105.5, 136.6	97.6, 135.4

BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス

2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果

本試験では、MK-7625A を投与した全被験者12例から得た薬物濃度データを薬物動態解析に用

Confidential

いた。健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに60分かけて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、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、それぞれ[表 2.7.6.2.3-3]、[表 2.7.6.2.3-4]及び[表 2.7.6.2.3-5]に示す。また尿中排泄量又は排泄率の要約を、それぞれ [表 2.7.6.2.3-6]、[表 2.7.6.2.3-7]及び[表 2.7.6.2.3-8]に示す。

MK-7625A 3 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 C_{max} の中央値は、それぞれ109、122及び117 µg/mL で、反復投与により C_{max} に明らかな増加は認められなかった。また、MK-7625A 1.5 g 投与時の C_{max}（投与1日目：44.2 µg/mL、投与5日目：57.5 µg/mL、投与10日目：59.6 µg/mL）と比べ、約2倍高かったことから、用量比に応じた増加が示唆された。MK-7625A 3 g を投与した際の投与10日目の $t_{1/2}$の中央値（2.7時間）は、投与1日目（2.0時間）及び投与5日目（2.1時間）と比べてわずかに延長した。これは、投与10日目では、投与開始後8時間を超えて採取された血漿の濃度データも用いて $t_{1/2}$を算出したことによる可能性が考えられた。同様の傾向が MK-7625A 1.5 g 投与時にもみられた。MK-7625A 3 g を投与した際の投与1、5及び10日目の曝露量（AUC_{τ}）の中央値は、それぞれ277.3、315.5及び300.8 µg·hr/mL であった。MK-7625A 1.5 g 及び3 g を投与した際の累積係数（投与1日目に対する投与10日目の AUC_{τ} の比）の中央値はいずれも1.1で、反復投与時にセフトロザンの曝露量に蓄積は認められなかった。MK-7625A 1.5 g 及び3 g を投与した際のクリアランス及び V_{SS} の値は投与1、5及び10日目で類似していたことから、セフトロザンの薬物動態に反復投与による変化がないことが示唆された。MK-7625A を1.5 g 及び3 g の2用量にて投与した際に、セフトロザンの曝露量は用量に比例して増加し、クリアランスと分布容積に用量間で大きな差はなかった。

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 C_{max} の中央値は、それぞれ28.5、30.6及び26.5 µg/mL で、MK-7625A 1.5 g を投与した際の C_{max}（投与1日目：12.2 µg/mL、投与5日目：14.0 µg/mL、投与10日目：13.1 µg/mL）より約2倍高かった。MK-7625A 3 g を投与した際の AUC_{τ}（投与1日目：47.9 µg·hr/mL、投与5日目：45.6 µg·hr/mL、投与10日目：39.6 µg·hr/mL）は、1.5 g を投与した際の値（投与1日目：19.6 µg·hr/mL、投与5日目：19.3 µg·hr/mL、投与10日目：23.2 µg·hr/mL）と比べ約2倍高かった。これらより、用量比に応じた増加が示された。タゾバクタムの $t_{1/2}$、クリアランス及び V_{SS} は、MK-7625A 1 g 投与時と3 g 投与時で同程度であった。

MK-7625A 3 g を投与した際の投与1日目のタゾバクタム代謝物 M1の C_{max} の中央値は1.5 µg/mL で、1.5 g 投与時の投与1日目の値（0.6 µg/mL）より2.5倍高かった。MK-7625A 3 g 投与時の投与5日目及び投与10日目の C_{max} は、1.5 g 投与時と比べ約2倍高く、反復投与時のタゾバクタム代謝物 M1の曝露量は用量比に応じた増加を示した。MK-7625A 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 $t_{1/2}$の中央値は3.8時間で、1.5 g 投与時の値（3.2時間）よりわずかに延長した。MK-7625A 1.5 g 投与時の投与1日目のタゾバクタム代謝物 M1の AUC_{τ} は3.7 µg·hr/mL で、投与5日目及び投与10日目の値（それぞれ6.5 µg·hr/mL 及び6.2 µg·hr/mL）は、それぞれ約76%及び約68%高かったことから、反復投与した際のタゾバクタム代謝物 M1の蓄積が示唆された。MK-7625A 3 g を投与した際の投与5日目及び投与10日目のタゾバクタム代謝物 M1の AUC_{τ}（それぞれ

Confidential

11.9 μg·hr/mL 及び11.9 μg·hr/mL）は、投与1日目の曝露量（8.2 μg·hr/mL）と比べいずれも約45%高く、反復投与時の蓄積が示唆された。以上の結果、タゾバクタム代謝物 M1の曝露量は用量に比例して増加し、反復投与時には蓄積が示唆された。

MK-7625A 1.5 g を投与した際の投与1日目及び投与5日目のセフトロザンの尿中排泄率の中央値は、それぞれ69.2%及び54.6%で、投与10日目の尿中排泄率（79.7%）と比べ低かった。これは、投与1日目及び投与5日目の検体採取期間が0～8時間で、投与10日目（0～8、8～16及び16～24時間の合計）と比べ短かったことによる可能性が高く、投与薬物の回収は不完全であった。MK-7625A 3 g 投与時の投与1日目及び投与5日目の尿中排泄率の中央値は、それぞれ65.1%及び63.8%で、1.5 g 投与時と同様であったが、投与10日目の尿中排泄率の中央値は52.5%で低かった。

MK-7625A 1.5 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尿中排泄率の中央値は類似しており（それぞれ69.0%、63.4%及び68.5%）、ほぼ8時間以内にタゾバクタムが尿中に排泄されたことが示唆された。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尿中排泄率の中央値は、それぞれ74.9%、77.2%及び32.9%であった。

MK-7625A 1.5 g を投与した際の投与5日目のタゾバクタム代謝物 M1の尿中排泄量は、投与1日目と比べ約15%高かった。同様に、MK-7625A 3 g を投与した際の投与5日目の尿中排泄量は、投与1日目と比べ約23%高かった。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の尿中排泄量は、投与1日目と比べそれぞれ、約1.8倍及び1.9倍高かったが、これは、血漿中にタゾバクタム代謝物 M1が蓄積したこと、並びに24時間にわたる検体採取により投与10日目に投与された用量のうちより多くが回収されたことによるものであると考えられた。

Confidential

表 2.7.6.2.3-3　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて 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（中央値及び範囲）（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）
中央値（範囲）						
$t_{1/2}$ (hr)	1.93 (1.81 - 2.12)	1.98 (1.68 - 2.25)	2.13 (2.11 - 2.72)	2.0 (1.8 - 2.3)	2.1 (1.8 - 2.3)	2.7 (2.4 - 3.6)
C_{max} (µg/mL)	44.2 (38.9 - 58.8)	57.5 (55.0 - 75.2)	59.6 (53.5 - 63.4)	109.0 (80.0 - 116.0)	122.0 (109.0 - 149.0)	117.0 (85.0 - 128.0)
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 (2.3 - 3.6)	3.2 (2.9 - 3.7)	0.6 (0.3 - 0.9)	7.1 (5.3 - 11.1)	6.7 (5.3 - 9.6)	0.6 (0.3 - 1.1)
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)	122.0 (111.4 - 158.9)	107.6 (103.2 - 134.5)	143.7 (130.4 - 161.5)	277.3 (236.6 - 304.5)	315.5 (274.9 - 358.0)	300.8 (245.1 - 342.8)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	130.1 (117.5 - 169.8)	110.6 (105.7 - 137.0)	ND	298.4 (251.0 - 340.6)	ND	ND
Clearance (L/hr)	8.2 (6.3 - 9.0)	9.1 (7.3 - 9.5)	7.0 (6.2 - 7.7)	7.2 (6.6 - 8.5)	6.3 (5.6 - 7.3)	6.7 (5.8 - 8.2)
V_{SS} (L)	20.9 (15.5 - 21.7)	19.3 (13.0 - 21.1)	17.1 (15.2 - 19.0)	19.4 (18.6 - 22.3)	15.4 (14.9 - 17.8)	17.6 (15.9 - 21.4)
累積係数	ND	ND	1.1 (1.1 - 1.2)	ND	ND	1.1 (1.1 - 1.3)
ND：算出せず						

Data source: [資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 11-3、Table 14.3、Table 14.4、Table 14.5、Table 14.12、Table 14.13、Table 14.14

Confidential

表 2.7.6.2.3-4　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて 10 日間反復静脈内投与した際の投与 1、5 及び 10 日目の血漿中タゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07 試験）

薬物動態パラメータ	MK-7625A 1.5 g (タゾバクタム 0.5 g)			MK-7625A 3 g (タゾバクタム 1 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)
中央値（範囲）						
$t_{1/2}$ (hr)	0.91 (0.87 - 1.01)	0.8 (0.8 - 0.9)	0.9 (0.9 - 0.9)	1.02 (0.75 - 1.15)	1.0 (0.8 - 1.4)	1.0 (0.8 - 1.3)
C_{max} (µg/mL)	12.2 (10.7 - 14.0)	14.0 (12.5 - 19.6)	13.1 (12.4 - 18.0)	28.5 (22.7 - 31.5)	30.6 (25.1 - 36.3)	26.5 (20.1 - 32.1)
T_{max} (hr)	0.8 (0.5 - 1.0)	1.0 (1.0 - 1.0)	1.0 (1.0 - 1.0)	1.0 (0.5 - 1.0)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.0 (0.5 - 1.0)
C_{last} (µg/mL)	0.2 (0.2 - 0.5)	0.1 (0.1 - 0.4)	0.4 (0.1 - 0.5)	0.2 (0.2 - 0.3)	0.2 (0.1 - 0.3)	0.2 (0.1 - 0.3)
T_{last} (hr)	6.0 (4.0 - 6.0)	6.0 (4.0 - 6.0)	4.0 (4.0 - 6.0)	8.0 (6.0 - 8.0)	8.0 (6.0 - 8.0)	8.0 (6.0 - 8.0)
AUC_{τ} (µg·hr/mL)	19.6 (18.5 - 22.8)	19.3 (19.0 - 19.7)	23.2 (23.2 - 23.2)	47.9 (40.8 - 53.3)	45.6 (36.0 - 58.9)	39.6 (34.8 - 50.9)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	19.7 (18.6 - 22.8)	ND	ND	48.1 (41.1 - 53.7)	ND	ND
Clearance (L/hr)	25.5 (21.9 - 27.0)	26.0 (25.4 - 26.3)	21.6 (21.6 - 21.6)	20.9 (18.8 - 24.5)	21.9 (17.0 - 27.8)	25.3 (19.7 - 28.8)
V_{SS} (L)	26.8 (21.6 - 27.3)	22.7 (21.9 - 23.1)	18.4 (18.4 - 18.4)	23.8 (20.4 - 27.0)	24.1 (18.4 - 26.8)	24.4 (21.1 - 30.0)
累積係数	ND	ND	1.0 (1.0 - 1.0)	ND	ND	1.0 (1.0 - 1.0)

ND：算出せず
† $t_{1/2}$、AUC_{τ}、$AUC_{0-\infty}$、Clearance 及び V_{SS} は n=3
‡ $t_{1/2}$、AUC_{τ}、Clearance、V_{SS} 及び累積係数は n=1

Data source: [資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 11-4、Table 14.6、Table 14.7、Table 14.8、Table 14.15、Table 14.16、Table 14.17

Confidential

表 2.7.6.2.3-5　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて 10 日間反復静脈内投与した際の投与 1、5 及び 10 日目の血漿中タゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07 試験）

薬物動態パラメータ	MK-7625A 1.5 g			MK-7625A 3 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）
中央値（範囲）						
$t_{1/2}$ (hr)	ND	7.7 (7.7 – 7.7)†	3.2 (2.8 - 4.5)	ND	ND	3.8 (3.7 - 4.6)
C_{max} (µg/mL)	0.6 (0.5 - 0.7)	1.0 (0.8 - 1.1)	0.9 (0.7 - 1.0)	1.5 (1.1 - 2.2)	1.9 (1.3 - 2.5)	1.8 (1.1 - 2.3)
T_{max} (hr)	4.0 (4.0 - 4.0)	4.0 (1.0 - 4.0)	4.0 (2.0 - 4.0)	4.0 (4.0 - 6.0)	4 (4 - 4)	4.0 (2.0 - 4.0)
C_{last} (µg/mL)	0.5 (0.4 - 0.5)	0.6 (0.4 - 0.7)	0.1 (0.1 - 0.1)	0.9 (0.6 - 1.2)	1.0 (0.8 - 1.5)	0.1 (0.1 - 0.1)
T_{last} (hr)	8.0 (8.0 - 8.0)	8.0 (8.0 - 8.0)	16.0 (16.0 - 24.0)	8.0 (8.0 - 8.0)	8.0 (8.0 - 8.0)	24.0 (24.0 - 24.0)
AUC_{τ} (µg·hr/mL)	3.7 (3.2 - 4.5)	6.5 (4.8 - 7.4)	6.2 (4.5 - 6.5)	8.2 (6.3 - 11.3)	11.9 (8.5 - 16.3)	11.9 (7.8 - 14.8)‡
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	ND	ND	8.4 (6.3 - 9.5)	ND	ND	16.4 (11.3 - 20.3)
累積係数	ND	ND	1.94 (1.67 - 2.88)	ND	ND	1.43 (1.20 - 1.77)

ND：算出せず
† n=1
‡ $AUC_{0\text{-last}}$

Data source: [資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 11-5、Table 14.9、Table 14.10、Table 14.11、Table 14.18、Table 14.19、Table 14.20、Table 14.21、Table 14.22

Confidential

表 2.7.6.2.3-6　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて 10 日間反復静脈内投与した際の投与 1、5 及び 10 日目のセフトロザンの尿中排泄量及び尿中排泄率の要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07 試験）

MK-7625A 投与量	時期	n	尿中排泄量（mg）	尿中排泄率（%）
1.5 g	1	4	692 (574 - 715)	69.2 (57.4 - 71.5)
	5	4	546 (432 - 848)	54.6 (43.2 - 84.8)
	10	4	797 (712 - 980)	79.7 (71.2 - 98.0)
3 g	1	8	1301 (592 - 1524)	65.1 (29.6 - 76.2)
	5	7	1275 (899 - 1866)	63.8 (45.0 - 93.3)
	10	7	1050 (882 - 1584)	52.5 (44.1 - 79.2)

Data source: [資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 11-6、Table 14.23、Table 14.24、Table 14.25、Table 14.32、Table 14.33、Table 14.34

表 2.7.6.2.3-7　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて 10 日間反復静脈内投与した際の投与 1、5 及び 10 日目のタゾバクタムの尿中排泄量及び尿中排泄率の要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07 試験）

MK-7625A 投与量	時期	n	尿中排泄量（mg）	尿中排泄率（%）
1.5 g	1	4	345 (326 - 442)	69.0 (65.1 - 88.4)
	5	4	317 (230 - 394)	63.4 (46.0 - 78.8)
	10	4	342 (336 - 353)	68.5 (67.2 - 70.6)
3 g	1	8	749 (436 - 896)	74.9 (43.6 - 89.6)
	5	7	772 (555 - 918)	77.2 (55.5 - 91.8)
	10	7	329 (208 - 861)	32.9 (20.8 - 86.1)

Data source: [資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 11-7、Table 14.26、Table 14.27、Table 14.28、Table 14.35、Table 14.36、Table 14.37

表 2.7.6.2.3-8　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて 10 日間反復静脈内投与した際の投与 1、5 及び 10 日目のタゾバクタム代謝物 M1 の尿中排泄量の要約（中央値及び範囲）（CXA-MD-11-07 試験）

MK-7625A 投与量	時期	n	尿中排泄量（mg）
1.5 g	1	4	38.9 (19.2 - 48.7)
	5	4	44.8 (23.2 - 72.6)
	10	4	69.1 (42.5 - 93.4)
3 g	1	8	83.1 (34.2 - 100.8)
	5	7	102.0 (77.3 - 159.0)
	10	7	158.1 (90.3 - 180.4)

Data source: [資料5.3.3.1.4: 11-07] Table 11-8、Table 14.29、Table 14.30、Table 14.31、Table 14.38、Table 14.39、Table 14.40

2.7.6.2.3.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者16例を安全性解析に用いた。健康被験者に MK-7625A

C Confidential

1.5 g 及び3 g を8時間ごとに合計28回静脈内反復投与した際、概して安全で忍容性は良好であった。プラセボ投与の被験者4例では有害事象はなかったが、MK-7625A 1.5 g 投与では4例中3例、3 g 投与では8例中4例に有害事象が発現した。いずれの有害事象の程度も軽度で、重篤な有害事象及び死亡はなかった。有害事象の発現率や種類は、これまでの MK-7625A の臨床試験及び既知の安全性プロファイルと一貫していた。MK-7625A を投与した被験者に発現した主な有害事象は注入部位刺激感で、1.5 g 投与の4例中1例、3 g 投与の8例中2例で発現し、そのすべてが副作用と判定された。MK-7625A 1.5 g 及び3 g 投与で有害事象を発現した3例中2例及び4例中3例で副作用が報告された。

MK-7625A 3 g 投与の被験者1例（被験者番号[redacted]）は、軽度の間欠性嘔吐（投与1日目の2回目の投与完了後約1時間に発現）のため、2回投与後に治験薬の投与を中止した。また、当該被験者は、同日に、悪心、四肢痛及び潮紅も発現した。悪心、嘔吐及び四肢痛に対してイブプロフェンを投与し、悪心及び嘔吐に対して生理食塩液を静脈内投与した。悪心、嘔吐及び四肢痛は同日（投与1日目）に回復し、潮紅は翌日回復した。これらの事象の程度はいずれも軽度で、副作用と判定された。

試験中、臨床検査、バイタルサイン、身体所見又は心電図に臨床的に意味のある変化はなかった。ベースライン時に直接クームス検査の結果が陰性であった被験者のうち2例（いずれも MK-7625A 3 g 投与）で事後検査時に陽性の結果を示したが、溶血性貧血を示す他の臨床検査値異常や所見はなかった。

2.7.6.2.3.5　　結論

1) 健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を8時間ごとに合計28回静脈内反復投与した際、概して安全で忍容性は良好であった。
2) セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の曝露量は用量比に応じた増加を示した。
3) 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が、タゾバクタム代謝物 M1は、MK-7625A 1.5 g 投与した際は約68%、MK-7625A 3 g 投与した際は約45%蓄積した。

C Confidential

2.7.6.2.4　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）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.5: 13-05]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A を単回静脈内投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する非盲検、並行群間試験／CXA-EB-13-05試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]／[redacted]（米国）

治験期間

2014年6月19日～2014年7月26日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

日本人及び中国人健康被験者に MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）及び3 g（タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g）を60分かけて単回静脈内投与した際の薬物動態の特性を、白人健康被験者に投与した際の特性と比較する。

【副次目的】

1)　日本人、中国人及び白人健康被験者における MK-7625A の尿中排泄を評価する。
2)　日本人及び中国人健康被験者における MK-7625A の薬物動態が用量に比例して増加することを評価する。
3)　初回投与から最終評価時までの MK-7625A の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、29例の健康被験者（日本人10例、中国人9例及び白人10例）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）を静脈内投与する非盲検、並行群間試験であった。白人については、日本人及び中国人と類似した BMI を有する被験者を組み入れた。

いずれの被験者にも1日目に MK-7625A 1.5 g を60分かけて静脈内投与した（第1期）。投与終了後48時間以上の休薬期間を設けた後、いずれの被験者にも4日目に MK-7625A 3 g を60分かけて静

脈内投与した（第2期）。被験者は、-1日目から MK-7625A 3 g 投与開始後36時間まで治験実施医療機関に入所し、薬物動態解析のため血液及び尿検体を採取した。事後検査を、MK-7625A 最終投与後7日目（±2日）に実施した。

投与期間

単回

用法・用量

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60分かけて単回静脈内投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^2以上25 kg/m^2未満で、20歳以上50歳以下の健康な男性又は女性。日本人被験者は、日本で生まれ、両親及び祖父母が日本人で、日本国外の居住期間が10年以下の、日本を離れてから食事などの日常生活に大きな変化がない者。中国人被験者は、中国で生まれ、両親及び祖父母が中国人で、中国国外の居住期間が10年以下の、中国を離れてから食事などの日常生活に大きな変化がない者。

評価基準

【薬物動態】

いずれかの用量の治験薬投与を受け、C_{max} 後に少なくとも3時点で検体を採取し、AUC の推定が可能な被験者のデータを薬物動態解析に用いた。血漿中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）濃度測定用検体を、投与前（0時間）並びに投与開始後0.5（±5分）、1（±5分）、2（±10分）、4（±10分）、8（±20分）、12（±1時間）、24（±1時間）及び36（±1時間）時間に採取した。尿中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）濃度測定用検体を、投与開始後0～2、2～4、4～8、8～12、12～24及び24～36時間に採取した。

薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、V_{SS}（セフトロザン及びタゾバクタムのみ）、CL（セフトロザン及びタゾバクタムのみ）、CL_r、尿中排泄量及び尿中排泄率］を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通してモニタリングした。

統計計画及び解析

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安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。連続変数の記述統計量として、例数、平均値、標準偏差、中央値、

Q1、Q3、最小値及び最大値を算出した。カテゴリカル変数では、各カテゴリーの例数及び被験者の割合を算出した。人種を固定効果とする線形モデルを用いて、C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$について人種差の可能性を評価した。

有害事象のデータは投与期ごとに一覧に示した。スクリーニング、ベースライン及び事後検査時（投与11日目±2日）の臨床検査データを示した。スクリーニング、ベースライン、投与1日目、投与4日目及び事後検査時（投与11日目±2日）のバイタルサインのデータを示した。

臨床的に意味のある所見に関する判断をするため、記述統計量を用いた。

2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.4-1]及び[表 2.7.6.2.4-2]に示す。

表 2.7.6.2.4-1　被験者の内訳（CXA-EB-13-05 試験）

	白人		中国人		日本人		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	10		9		10		29	
内訳								
完了	10	(100)	8	(88.9)	9	(90.0)	27	(93.1)
中止	0	(0)	1†	(11.1)	1‡	(10.0)	2	(6.9)
有害事象	0	(0)	1	(11.1)	0	(0)	1	(3.4)
同意撤回	0	(0)	0	(0)	1	(10.0)	1	(3.4)

† 被験者番号[redacted]の[redacted]被験者は、MK-7625A 1.5 g の投与後、薬疹の副作用のため投与を中止した。
‡ 被験者番号[redacted]の[redacted]被験者は、MK-7625A 3 g 投与前に同意を撤回した。

C Confidential

表 2.7.6.2.4-2　　被験者の背景（CXA-EB-13-05 試験）

	白人 (N=10)	中国人 (N=9)	日本人 (N=10)	合計 (N=29)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	38.60 (7.68)	29.56 (8.13)	33.60 (6.59)	34.07 (8.11)
中央値（最小値, 最大値）	39.00 (25.0, 50.0)	26.00 (20.0, 45.0)	31.50 (24.0, 47.0)	35.00 (20.0, 50.0)
性別［n (%)］				
男性	6 (60.0)	4 (44.4)	5 (50.0)	15 (51.7)
女性	4 (40.0)	5 (55.6)	5 (50.0)	14 (48.3)
人種［n (%)］				
白人	10 (100.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	10 (34.5)
アジア系	0 (　0.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	19 (65.5)
民族［n (%)］				
ヒスパニック系又はラテン系	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)
非ヒスパニック系かつ非ラテン系	10 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	29 (100.0)
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	66.39 (9.08)	64.11 (5.14)	58.37 (6.34)	62.92 (7.69)
中央値（最小値, 最大値）	66.00 (47.7, 83.9)	63.00 (56.6, 70.8)	60.45 (43.0, 65.5)	62.20 (43.0, 83.9)
身長 (cm)				
平均値（標準偏差）	170.20 (9.72)	169.18 (4.93)	165.70 (7.26)	168.33 (7.63)
中央値（最小値, 最大値）	170.00 (158.5, 185.5)	170.00 (161.0, 177.0)	166.00 (154.0, 176.0)	169.00 (154.0, 185.5)
BMI (kg/m^2)				
平均値（標準偏差）	22.87 (2.18)	22.40 (1.75)	21.26 (2.07)	22.17 (2.07)
中央値（最小値, 最大値）	24.00 (18.5, 24.9)	22.20 (19.4, 24.8)	21.15 (18.1, 24.7)	22.20 (18.1, 24.9)
ベースライン時の CL_{CR} (mL/min)†				
平均値（標準偏差）	96.20 (20.08)	113.4 (24.26)	102.5 (14.65)	103.7 (20.44)
中央値（最小値, 最大値）	85.50 (73.0, 129)	126.0 (78.0, 150)	106.0 (80.0, 124)	103.0 (73.0, 150)

BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
† CL_{CR}は、Cockcroft-Gault の計算式を用いて推定した。各被験者の初回投与前の最終の欠測値でないデータを要約に用いた。

2.7.6.2.4.3　　薬物動態の結果

本試験では、MK-7625A を投与した全被験者29例を薬物動態解析に用いた。日本人、中国人及び白人健康被験者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の薬物動態の特性を明らかにし、人種の違いが薬物動態に及ぼす影響を評価した。MK-7625A の用量は、予定臨床用量である1.5 g 及び3 g とした。また、薬物動態パラメータを用量補正及び体重補正後に比較し、これらの因子が群間差を引き起こす可能性を評価した。

白人、中国人及び日本人健康被験者に 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を[表 2.7.6.2.4-3]、用量で補正した血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.4-4]、体重で補正した血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.4-5]、第1期（1.5 g 投与時）の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較を[表 2.7.6.2.4-6]、第2期（3 g 投与時）の血漿中薬物動態パラメータの統計比較を[表 2.7.6.2.4-7]に示す。

セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は各人種で同程度であり、タゾバクタム代謝物 M1の曝露量は、日本人及び中国人と比べて白人で高い傾向がみられた。各人種の用量で補正した薬物動態パラメータは、MK-7625A 1.5 g 及び3 g 投与で同程度であり、これにより、検討した用量でセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態の用量比に応じた増加が示唆された。体重で補正した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、両用量において各人種で同程度であった。タゾバクタム代謝物 M1の曝露量は日本人及び中国人と比べ白人で高い傾向がみられたが、タゾバクタム代謝物 M1は不活性代謝物であるため、臨床的に意味はないと考えられた。

線形モデルにより結果を比較したところ、白人の曝露量が高い可能性が示された薬物動態パラメータもあったが、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ほぼ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、ほとんどの人種間で差はわずかであり、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。

C Confidential

表 2.7.6.2.4-3　　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	
	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD
セフトロザン												
C_{max} (μg/mL)	68.3	9.47	67.2	5.47	71.8	10.8	135	15.6	133	7.35	132	10.6
T_{max} (hr)	1.01	0.02	1.00	0.01	1.00	0.00	1.00	0.00	1.01	0.01	1.00	0.00
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	171	28.3	153	17.1	153	19.4	335	53.1	293	32.3	291	32.7
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	175	30	155	17.9	155	19.8	340	52.7	296	33.6	294	33.8
タゾバクタム												
C_{max} (μg/mL)	16.4	3.36	14.9	2.13	17.0	2.32	32.6	5.13	29.6	3.43	32.9	3.69
T_{max} (hr)	1.01	0.02	1.00	0.01	1.00	0.00	1.00	0.00	1.01	0.01	1.00	0.00
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	22.0	4.52	18.8	2.90	22.2	4.72	44.1	8.34	38.2	6.12	41.3	5.12
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	22.5	4.72	19.2[†]	3.20[†]	22.5	4.83	44.6	8.12	38.6	6.02	41.9	5.23
タゾバクタム代謝物 M1												
C_{max} (μg/mL)	0.845	0.220	0.712	0.135	0.627	0.171	1.84	0.492	1.44	0.302	1.41	0.354
T_{max} (hr)	4.00	0.00	4.00	0.00	4.00	0.00	4.00	0.00	4.00	0.00	4.00	0.00
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	6.90	2.57	5.20	0.943	4.53	1.16	15.3	5.35	10.2	1.60	10.1	3.33
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	11.2[‡]	3.64[‡]	NC	NC	NC	NC	18.4[§]	7.30[§]	NC	NC	18.6[‖]	NC

SD：標準偏差、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。
† 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

表 2.7.6.2.4-4　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 の用量で補正した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	
	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD
セフトロザン												
C_{max} (µg/mL)	68.3	9.47	67.2	5.47	71.8	10.8	67.7	7.82	66.5	3.67	66.1	5.32
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	171	28.3	153	17.1	153	19.4	168	26.5	146	16.2	146	16.4
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	175	30.0	155	17.9	155	19.8	170	26.3	148	16.8	147	16.9
タゾバクタム												
C_{max} (µg/mL)	32.8	6.73	29.8	4.26	34.0	4.63	32.6	5.13	29.6	3.43	32.9	3.69
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	44.0	9.04	37.6	5.79	44.4	9.43	44.1	8.34	38.2	6.12	41.3	5.12
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	45.0	9.44	38.3[†]	6.41[†]	45.0	9.65	44.6	8.12	38.6	6.02	41.9	5.23
タゾバクタム代謝物 M1												
C_{max} (µg/mL)	1.69	0.440	1.42	0.270	1.25	0.341	1.84	0.492	1.44	0.302	1.41	0.354
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	13.8	5.14	10.4	1.89	9.07	2.31	15.3	5.35	10.2	1.60	10.1	3.33
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	22.4[‡]	7.28[‡]	NC	NC	NC	NC	18.4[§]	7.30[§]	NC	NC	18.6[‖]	NC

SD：標準偏差、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。
C_{max} 及び AUC は MK-7625A 1.5 g 当たりに補正した値を示す。
† n=8
‡ n=2
§ n=4
‖ n=1

Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.2.1.3d、Table 14.2.1.3e、Table 14.2.1.3f

Confidential

表 2.7.6.2.4-5　　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 の体重で補正した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	
	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD	算術平均	SD
セフトロザン												
C_{max} (µg/mL/kg)	1.06	0.294	1.06	0.154	1.26	0.358	2.09	0.488	2.07	0.222	2.21	0.206
AUC_{0-t} (µg·hr/mL/kg)	2.66	0.801	2.42	0.416	2.69	0.698	5.17	1.35	4.56	0.720	4.87	0.695
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL/kg)	2.71	0.825	2.45	0.427	2.72	0.705	5.25	1.35	4.61	0.740	4.92	0.715
タゾバクタム												
C_{max} (µg/mL/kg)	0.256	0.0884	0.235	0.0471	0.297	0.0668	0.503	0.128	0.462	0.0827	0.549	0.0687
AUC_{0-t} (µg·hr/mL/kg)	0.342	0.111	0.297	0.0602	0.392	0.138	0.680	0.18	0.597	0.132	0.690	0.100
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL/kg)	0.349	0.113	0.301†	0.0659†	0.398	0.139	0.688	0.179	0.603	0.131	0.700	0.103
タゾバクタム代謝物 M1												
C_{max} (µg/mL/kg)	0.0130	0.00391	0.0112	0.00266	0.0109	0.00322	0.0283	0.00896	0.0225	0.00545	0.0234	0.00585
AUC_{0-t} (µg·hr/mL/kg)	0.106	0.0414	0.0819	0.0179	0.0788	0.0226	0.233	0.0839	0.159	0.0307	0.169	0.0558
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL/kg)	0.172‡	0.0470‡	NC	NC	NC	NC	0.266§	0.120§	NC	NC	0.311‖	NC

SD：標準偏差、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。
† n=8
‡ n=2
§ n=4
‖ n=1

Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.2.1.3g、Table 14.2.1.3h、Table 14.2.1.3i

Confidential

表 2.7.6.2.4-6　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与した際のセフトロザン、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統計的比較（CXA-EB-13-05 試験）

薬物動態パラメータ	人種	比較	N	幾何平均（標準誤差）	幾何平均比（標準誤差）	比の90%信頼区間
セフトロザン						
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	白人	-	10	169.05 (1.04)	-	-
	中国人	中国人／白人	9	152.52 (1.05)	0.90 (0.06)	0.81 - 1.00
	日本人	日本人／白人	10	152.23 (1.04)	0.90 (0.06)	0.81 - 1.00
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	白人	-	10	172.56 (1.05)	-	-
	中国人	中国人／白人	9	154.55 (1.05)	0.90 (0.07)	0.80 - 1.00
	日本人	日本人／白人	10	153.76 (1.05)	0.89 (0.06)	0.80 - 0.99
C_{max} (μg/mL)	白人	-	10	67.70 (1.04)	-	-
	中国人	中国人／白人	9	67.04 (1.04)	0.99 (0.06)	0.90 - 1.09
	日本人	日本人／白人	10	71.12 (1.04)	1.05 (0.06)	0.96 - 1.16
タゾバクタム						
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	白人	-	10	21.57 (1.06)	-	-
	中国人	中国人／白人	9	18.61 (1.06)	0.86 (0.09)	0.75 - 1.00
	日本人	日本人／白人	10	21.26 (1.06)	0.99 (0.09)	0.86 - 1.13
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	白人	-	10	22.06 (1.06)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	18.93 (1.07)	0.86 (0.10)	0.73 - 1.00
	日本人	日本人／白人	10	21.57 (1.06)	0.98 (0.09)	0.84 - 1.13
C_{max} (μg/mL)	白人	-	10	16.10 (1.05)	-	-
	中国人	中国人／白人	9	14.74 (1.06)	0.92 (0.08)	0.80 - 1.04
	日本人	日本人／白人	10	16.85 (1.05)	1.05 (0.08)	0.92 - 1.19
タゾバクタム代謝物 M1						
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	白人	-	10	6.53 (1.09)	-	-
	中国人	中国人／白人	9	5.12 (1.09)	0.78 (0.13)	0.63 - 0.97
	日本人	日本人／白人	10	4.41 (1.09)	0.68 (0.13)	0.55 - 0.83
C_{max} (μg/mL)	白人	-	10	0.82 (1.08)	-	-
	中国人	中国人／白人	9	0.70 (1.09)	0.86 (0.12)	0.70 - 1.04
	日本人	日本人／白人	10	0.61 (1.08)	0.74 (0.12)	0.61 - 0.90
対数変換した薬物動態パラメータについて、人種を固定効果とする線形モデルを用い、人種差の可能性を評価した。						

Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 10

Confidential

表 2.7.6.2.4-7　日本人、中国人及び白人健康被験者に MK-7625A 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統計的比較（CXA-EB-13-05 試験）

薬物動態パラメータ	人種	比較	N	幾何平均（標準誤差）	幾何平均比（標準誤差）	比の90%信頼区間
セフトロザン						
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	白人	-	10	331.70 (1.04)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	291.49 (1.05)	0.88 (0.06)	0.79 - 0.98
	日本人	日本人／白人	9	289.61 (1.04)	0.87 (0.06)	0.79 - 0.97
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	白人	-	10	336.90 (1.04)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	294.69 (1.05)	0.87 (0.06)	0.79 - 0.97
	日本人	日本人／白人	9	292.42 (1.04)	0.87 (0.06)	0.78 - 0.96
C_{max} (μg/mL)	白人	-	10	134.49 (1.03)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	132.82 (1.03)	0.99 (0.04)	0.92 - 1.06
	日本人	日本人／白人	9	131.84 (1.03)	0.98 (0.04)	0.91 - 1.05
タゾバクタム						
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	白人	-	10	43.38 (1.05)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	37.85 (1.06)	0.87 (0.08)	0.76 - 1.00
	日本人	日本人／白人	9	40.98 (1.06)	0.94 (0.08)	0.83 - 1.08
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	白人	-	10	43.94 (1.05)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	38.22 (1.06)	0.87 (0.08)	0.76 - 0.99
	日本人	日本人／白人	9	41.53 (1.06)	0.95 (0.08)	0.83 - 1.07
C_{max} (μg/mL)	白人	-	10	32.25 (1.04)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	29.45 (1.05)	0.91 (0.07)	0.82 - 1.02
	日本人	日本人／白人	9	32.69 (1.05)	1.01 (0.06)	0.91 - 1.13
タゾバクタム代謝物 M1						
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	白人	-	10	14.63 (1.09)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	10.08 (1.10)	0.69 (0.13)	0.56 - 0.85
	日本人	日本人／白人	9	9.76 (1.09)	0.67 (0.13)	0.54 - 0.82
C_{max} (μg/mL)	白人	-	10	1.79 (1.08)	-	-
	中国人	中国人／白人	8	1.41 (1.09)	0.79 (0.12)	0.66 - 0.96
	日本人	日本人／白人	9	1.37 (1.08)	0.77 (0.11)	0.64 - 0.92
対数変換した薬物動態パラメータについて、人種を固定効果とする線形モデルを用い、人種差の可能性を評価した。						

Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 11

尿中累積排泄量についても、セフトロザン及びタゾバクタムはいずれも各人種間で同程度であった。タゾバクタム代謝物 M1の累積尿中排泄量は日本人及び中国人と比べ白人で高い傾向がみられたものの、被験者間のばらつきが大きいため人種間でデータの分布は大きく重なっていた。

2.7.6.2.4.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者29例を安全性解析対象集団に用いた。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、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象、死亡及び妊娠はなかった。中国人の被験者1例が急性の薬疹のため MK-7625A 1.5 g 投与後に試験を中止した。

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器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）を[表 2.7.6.2.4-8]に、副作用発現例数（%）を[表 2.7.6.2.4-9]に示す。

有害事象は29例中1.5 g 群で中国人3例及び日本人1例、3 g 群で白人1例及び中国人2例から合計11件が報告され、いずれも軽度であった。副作用は1.5 g 群で中国人2例、3 g 群で白人1例及び中国人1例から合計6件であった。発現した有害事象は、これまでの MK-7625A の臨床試験及び既知の安全性プロファイルと一貫していた。有害事象に関して、用量反応関係はみられなかった。臨床検査、バイタルサイン又は身体所見に臨床的に意味のある変化はなかった。

表 2.7.6.2.4-8　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器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（CXA-EB-13-05 試験）

有害事象	MK-7625A 1.5 g			MK-7625A 3 g		
	白人 (n=10) n (%)	中国人 (n=9) n (%)	日本人 (n=10) n (%)	白人 (n=10) n (%)	中国人 (n=8) n (%)	日本人 (n=9) n (%)
1件以上の有害事象を発現した被験者数	0 (0.0)	3 (33.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
上部腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄色皮膚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)

有害事象用語は、MedDRA version 16.0を用いた。
同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
発現率は、各処置及び人種の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。

Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.3.1.2

C Confidential

表 2.7.6.2.4-9　　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器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（CXA-EB-13-05 試験）

副作用	MK-7625A 1.5 g			MK-7625A 3 g		
	白人 (n=10) n (%)	中国人 (n=9) n (%)	日本人 (n=10) n (%)	白人 (n=10) n (%)	中国人 (n=8) n (%)	日本人 (n=9) n (%)
1件以上の副作用を発現した被験者数	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用用語は、MedDRA version 16.0を用いた。
同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
発現率は、各処置及び人種の安全性解析集団の被験者数に基づいて算出した。

Data source: [資料5.3.3.1.5: 13-05] Table 14.3.1.3

2.7.6.2.4.5　　結論

1) 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、用量比に応じた増加を示し、人種間で類似していた。
2) 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、概して安全で、忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.5　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.6: 10-03]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.5.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした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MK-7625Aの肺への移行性及び安全性を評価する非盲検、肺内薬物動態試験／CXA-ELF-10-03試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2010年11月8日～2011年2月14日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

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肺上皮被覆液（ELF）中薬物濃度を比較する。

【副次目的】

健康被験者に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。

試験デザイン

本試験は、51例の健康被験者に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。本試験は、必須のステージ1と条件付で実施するステージ2で構成された。

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）投与及び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た。各被験者に、いずれかの治験薬を3回投与した。ステージ1でセフトロザンの（ELF／血漿）比の算術平均値が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

C Confidential

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。事後検査は投与4日目（±1日）に電話連絡により実施した。

投与期間

反復（3回）

用法・用量

MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）を60分かけて8時間ごと、又はタゾバクタム／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）を30分かけて6時間ごとに投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下、18歳以上50歳以下で、努力性呼気1秒量が80%以上の健康な男性及び女性。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態解析用血液検体を、3回目の投与（投与2日目）開始後に採取した。MK-7625A 群では、投与前並びに投与開始後1、2、4、6及び8時間、タゾバクタム／ピペラシリン群では、投与前並びに投与開始後0.5、1、2、4及び6時間に採取した。ELF を気管支肺胞洗浄（BAL）により採取した。倫理的及び論理的理由から、BAL は各被験者1回のみとした。各採取時点（0時間以降の薬物動態解析用検体採取時間に相当）で各群5例ずつ BAL による評価を実施した。

主要評価項目は、連続採取した血液検体及び1回の BAL で採取した ELF を用いて、タゾバクタム／ピペラシリン又は MK-7625A を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、ピペラシリン及びタゾバクタムの血漿中薬物濃度に対する ELF 中薬物濃度の比とした。ノンコンパートメント薬物動態解析により、血漿及び ELF 中の薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、AUC_{τ}、ELF 中への移行率（ELF 中 AUC_{τ}及び平均血漿中 AUC_{τ}の比）］を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通してモニタリングした。

統計計画及び解析

被験者背景、ベースライン及び安全性パラメータの記述統計量を一覧に示した。臨床的に意味のある所見及び高用量への増量の必要性について判断するため、記述統計量を用いた。すべての要約は安全性解析集団の投与群ごとに一覧に示した。連続変数の記述統計量には測定値の数、平

均値、標準偏差、中央値及び範囲（最小値及び最大値）を含めた。カテゴリカル変数の記述統計量には頻度及び割合を含めた。

【薬物動態】

採取時点ごとに5例の被験者の平均濃度を用いて、ELF 中の薬物動態パラメータを算出した。

【安全性】

有害事象は、器官別大分類及び基本語ごと、並びに重症度及び因果関係ごとに一覧に示した。重篤な有害事象及び有害事象による試験中止を一覧に示した。

臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）及びバイタルサインをそれぞれ要約した。表には、ベースライン後の各評価時点でのベースラインからの変化量も含めた。事前に規定した臨床的に意味のある臨床検査値及びバイタルサインの変動は、治験実施医療機関の基準値範囲及びベースラインからの変化率に基づいて判断され、臨床的に意味のある臨床検査値の結果を処置及び時期ごとに要約した。

2.7.6.2.5.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.5-1]及び[表 2.7.6.2.5-2]に示す。

表 2.7.6.2.5-1　被験者の内訳（CXA-ELF-10-03 試験）

	MK-7625A 1.5 g		タゾバクタム／ピペラシリン 4.5 g	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	25		26	
内訳				
完了	25	(100.0)	25	(96.2)
中止	0	(0.0)	1†	(3.8)
有害事象	0	(0.0)	1	(3.8)

† 被験者番号[redacted]の被験者は、初回投与中に発現した1型（即時型）過敏反応のため試験を中止した。被験者番号[redacted]の被験者を代わりに組み入れた。

C Confidential

表 2.7.6.2.5-2　　被験者の背景（CXA-ELF-10-03 試験）

	MK-7625A 1.5 g (n=25)	タゾバクタム／ピペラシリン 4.5 g (n=26)
	n (%)	n (%)
性別［n (%)］		
女性	11 (44.0)	11 (42.3)
男性	14 (56.0)	15 (57.7)
人種［n (%)］		
白人	20 (80.0)	21 (80.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (8.0)	2 (7.7)
アジア系	1 (4.0)	0 (0.0)
アメリカンインディアン又はアラスカ原住民	0 (0.0)	1 (3.8)
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島の住民	1 (4.0)	0 (0.0)
その他	1 (4.0)	2 (7.7)
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	32.6 (7.77)	34.2 (8.50)
中央値	31.0	32.0
最小値, 最大値	21, 47	22, 49
BMI (kg/m^2)		
平均値（標準偏差）	26.21 (2.599)	26.23 (2.441)
中央値	26.26	26.85
最小値, 最大値	22.3, 30.0	20.6, 29.9

BMI：体格指数

2.7.6.2.5.3　　薬物動態の結果

本試験では、治験薬を3回投与した被験者50例から得た血漿中薬物濃度データ及び各採取ポイントで各5例から得たELF中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。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薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.5-3]、ELF 中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.5-4]、血漿中 AUC_τ に対する ELF 中 AUC_τ の比の要約を[表 2.7.6.2.5-5]に示す。

セフトロザン及びタゾバクタム並びにピペラシリン及びタゾバクタムの血漿及びELF中濃度は静脈内投与開始後速やかに増加し、投与終了時に最高濃度に到達した。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 はそれぞれ、158.5 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、314.6 µg/mL 及び35.0 µg/mL、AUC_τ はそれぞれ、357.3 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。

C Confidential

表 2.7.6.2.5-3　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薬物動態パラメータの要約（CXA-ELF-10-03 試験）

投与群 測定対象	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)		T_{last} (hr)	C_{last} (μg/mL)		AUC_{τ} (μg·hr/mL)
	中央値	算術平均（SD）	中央値（最小値, 最大値）	算術平均（SD）	算術平均（SD）	中央値（最小値, 最大値）	算術平均（SD）
MK-7625A（n=25）							
セフトロザン	1.0	67.2 (12.1)	65.1 (47.8, 90.1)	8.0 (0.0)	3.3 (1.1)	3.1 (1.7, 5.8)	158.5 (24.1)
タゾバクタム	1.0	14.9 (2.4)	15.6 (10.5, 18.4)	5.8 (1.1)	0.2 (0.1)	0.2 (0.1, 0.4)	19.3 (2.9)
タゾバクタム／ピペラシリン（n=25）							
ピペラシリン	0.5	314.6 (62.4)	308.0 (221.0, 488.0)	6.0 (0.0)	2.6 (1.3)	1.9 (0.7, 6.3)	357.3 (65.9)
タゾバクタム	0.5	35.0 (7.5)	33.8 (24.3, 51.6)	5.9 (0.4)	0.5 (0.3)	0.5 (0.2, 1.1)	46.1 (8.7)
SD：標準偏差							

Data source: [資料5.3.3.1.6: 10-03] Table 14.3.8.3、Table 14.3.8.4、Table 14.3.8.5、Table 14.3.8.6

表 2.7.6.2.5-4　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 ELF 中薬物動態パラメータの要約（CXA-ELF-10-03 試験）

投与群 測定対象	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)		T_{last} (hr)	C_{last} (μg/mL)		AUC_{τ} (μg·hr/mL)
	中央値	算術平均	中央値（最小値, 最大値）	算術平均	算術平均	中央値（最小値, 最大値）	算術平均
MK-7625A（n=5／各採取時点†）							
セフトロザン	1.0	21.8	22.6 (13.6, 29.6)	8.0	4.2	2.7 (1.7, 7.3)	75.1
タゾバクタム	1.0	4.5	4.5 (3.3, 6.3)	8.0	0.3	0.3 (0.2, 0.4)	8.5
タゾバクタム／ピペラシリン（n=5／各採取時点†）							
ピペラシリン	0.5	58.8	60.9 (38.5, 72.8)	6.0	3.0	3.1 (1.5, 4.3)	94.5
タゾバクタム	0.5	15.3	13.7 (6.2, 27.3)	6.0	1.0	0.5 (0.3, 2.8)	24.7
† 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 11-4

C Confidential

表 2.7.6.2.5-5　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	158.5	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	357.3	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

2.7.6.2.5.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を1回以上投与した全被験者51例を安全性解析対象集団に用いた。健康被験者に MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復静脈内投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象、死亡及び妊娠はなかった。被験者1例が有害事象により治験を中止した。当該被験者はタゾバクタム／ピペラシリン初回投与中に1型（即時型）過敏反応を発現し投与を中止したが、特段の処置なく4時間以内に回復した。

有害事象の発現例数は両群で同程度であった。MK-7625A 群の25例中5例で6件、タゾバクタム／ピペラシリン群の26例中6例で8件の有害事象が報告された。いずれの有害事象も軽度であった。このうち、MK-7625A 群では2例で報告された2件が、タゾバクタム／ピペラシリン群では6例で報告された8件が副作用と判定された。有害事象は、下痢が4例（MK-7625A 群：1例、タゾバクタム／ピペラシリン群：3例、いずれも副作用）にみられた以外は、いずれも1例ずつに発現した。

有害事象として報告されたタゾバクタム／ピペラシリン群の ALT 増加、AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除き、臨床検査又はバイタルサインに臨床的に意味のある変化はなかった。

2.7.6.2.5.5　結論

1) MK-7625A 投与後のセフトロザンは、タゾバクタム／ピペラシリン投与後のピペラシリンに比べ、ELF へ良好に移行したことから、MIC が8 μg/mL 以下の菌であれば、本試験で使用した MK-7625A 1.5 g の用法・用量で下気道感染の治療に適切な ELF 中濃度を示すと考えられた。
2) 健康被験者に MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに反復静脈内投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.6　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: 101-02]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.6.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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を単回静脈内投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第Ⅰ相、非盲検試験／CXA-101-02試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2008年10月20日～2009年2月11日

開発の相

第Ⅰ相

目的

1) 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を単回静脈内投与した際の薬物動態を評価する。
2) 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を単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、6例の軽度腎機能障害者（男性1例、女性5例）及び6例の腎機能正常被験者（男性1例、女性5例）を対象とした、セフトロザン1000 mg を60分かけて単回静脈内投与する第Ⅰ相、非盲検試験であった。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。

いずれの被験者も1日目にセフトロザンを単回静脈内投与し、セフトロザン単回投与後1週間（8日目±1日）に事後検査を実施した。

投与期間

単回

Confidential

用法・用量

セフトロザン1000 mg を60分間かけて単回静脈内投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上38 kg/m^{2}以下で、18歳以上79歳以下、[表 2.7.6.2.6-1]に示すように、Cockcroft-Gault 計算式で定義された正常な腎機能を有する、又は軽度の腎機能障害を有する男性又は女性。

表 2.7.6.2.6-1　　腎機能障害の重症度による分類（CXA-101-02 試験）

腎機能障害の重症度	CL_{CR}（mL/min）	被験者数
正常	>80	6
軽度	≥50 ～ ≤80	6
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス		

評価基準

【薬物動態】

セフトロザンの薬物動態解析用血液及び尿検体を採取した。投与直前（15分以内）並びに投与開始後30、60及び65分、1.25、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24及び36時間に、血液検体を採取した。投与開始後0～2、2～4、4～8、8～12、12～24及び24～36時間に、尿検体を採取した。

セフトロザンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL、CL_r、V_{SS}、MRT、尿中排泄率）の記述統計量を算出した。

【安全性】

有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。

統計計画及び解析

連続変数の記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出した。カテゴリカル変数の度数分布（頻度及び割合）を算出した。

薬物動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$等）の推定値と腎機能（CL_{CR} に基づく）の間の関係性を検討した。

2.7.6.2.6.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.6-2]及び[表 2.7.6.2.6-3]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.6-2　　被験者の内訳（CXA-101-02 試験）

	腎機能障害の重症度			
	軽度		正常	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6	
内訳				
完了	6	(100.0)	6	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2.6-3　　被験者の背景（CXA-101-02 試験）

	腎機能障害の重症度	
	軽度（N= 6）	正常（N= 6）
年齢（歳）		
平均値 ± 標準偏差	66.0 ± 3.5	61.5 ± 3.3
中央値（最小値, 最大値）	66.0 (60, 71)	62.0 (56, 65)
身長（cm）		
平均値 ± 標準偏差	164.6 ± 8.5	169.0 ± 8.4
中央値（最小値, 最大値）	164.3 (152.4, 174.6)	167.1 (160.0, 183.5)
体重（kg）		
平均値 ± 標準偏差	66.2 ± 11.1	75.3 ± 16.2
中央値（最小値, 最大値）	68.1 (48.6, 79.3)	73.8 (52.2, 98.8)
BMI (kg/m^2)		
平均値 ± 標準偏差	24.4 ± 3.3	26.1 ± 3.8
中央値（最小値, 最大値）	26.0 (19.2, 27.0)	26.6 (19.6, 30.3)
性別［n（%）］		
男性	1 (16.7)	1 (16.7)
女性	5 (83.3)	5 (83.3)
人種［n（%）］		
白人	5 (83.3)	6 (100)
黒人	1 (16.7)	0 (0)
CL_{CR} (mL/min)		
平均値 ± 標準偏差	64.4 ± 9.1	99.5 ± 14.4
中央値（最小値, 最大値）	64.1 (53.1, 76.7)	96.7 (83.7, 123.0)
BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス		

2.7.6.2.6.3　　薬物動態の結果

本試験では、セフトロザンを投与した全被験者12例から得た薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。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1000 mg を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 2.7.6.2.6-4]に示す。

腎機能正常被験者と比べ、軽度腎機能障害者では、セフトロザンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ5.7%及び11.1%高かった。また、CL は10%低く、$t_{1/2}$は8.4%延長した。V_{SS} は腎機能にかかわら

C Confidential

ず同程度であった（14.6 L）。

セフトロザンの大部分が未変化体として腎排泄され、本試験の腎機能正常被験者のセフトロザンの CL は、腎機能が正常な成人の糸球体ろ過量と同程度であった。しかし、本試験における軽度腎機能障害者を含めたデータでは、CL_{CR} と CL の相関はほとんどなかった（$r^2 = 0.1126$）。これは、中等度又は重度腎機能障害者のデータがなかったことが一因と考えられた。

以上の結果より、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。

表 2.7.6.2.6-4　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 1000 mg を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)	72.07	23.6	68.17	21.5	5.7
T_{max} (hr)	1.07	9.1	1.03	4.2	3.9
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	243.05	17.2	218.85	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
MRT (hr)	3.56	13.8	3.19	9	11.6
尿中排泄率（%）	100.1	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

2.7.6.2.6.4　安全性の結果

本試験では、セフトロザンを投与した全被験者12例を安全性解析対象集団とした。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1000 mg を単回静脈内投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象、死亡及び妊娠はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。有害事象は、軽度腎機能障害者6例中4例に5件、腎機能正常被験者6例中1例に3件発現した。腎機能正常被験者1例で発現した3件［悪心1件：軽度、頭痛2件：軽度（処置なし）及び中等度（paracetamol 投与）］が、治験担当医師により治験薬との因果関係が「たぶんあり」と判定された。軽度腎機能障害者で発現した有害事象5件の程度はいずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査、バイタルサイン、身体所見又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.6.5　結論

1)　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1000 mg を単回静脈内投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。発現した有害事象及びその程度に特に注目すべき

C Confidential

ものはなく、治験薬投与との関連はみられなかった。

2) 軽度腎機能障害者では、腎機能正常被験者と比較して、セフトロザンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約11%及び約6%高く、$t_{1/2}$は約8%延長した。V_{SS} は、軽度腎機能障害者及び腎機能正常被験者で同程度であった（14.6 L）。

3) 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。

C Confidential

2.7.6.2.7　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: 201-02]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.7.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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 を単回静脈内投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、非盲検試験／CXA-201-02試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）
[redacted] / [redacted]（米国）
[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2009年10月26日～2010年6月28日

開発の相

第 I 相

目的

1) 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 を単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 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 を単回静脈内投与した際の薬物動態を評価する。

試験デザイン

本試験は、軽度又は中等度腎機能障害者及び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60分かけて静脈内投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、第 I 相、非盲検試験であった。Cockcroft-Gault 計算式を用いた CL_{CR} の推定値及び米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス（1998）[資料5.4: 7]の区分に基づき、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例を組み入れたが、24時間蓄尿に基づく CL_{CR} の実測値及び FDA のドラフトガイダンス（2010）[資料5.4: 9]の区分に基づき再分類し、軽度腎機能障害者6例、軽度腎機能障害者にマッチングした腎機能正常被験者5例、中等度腎機能障害者7例及び中等度腎機能障害者にマッチングした腎機能正常被験者6例となった。各

コホートには少なくとも男性2例及び女性2例を含めた。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。

事後検査は投与後1週間（8日目±1日）に実施した。

投与期間

単回

用法・用量

軽度又は中等度腎機能障害者及び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60分（±5分）かけて単回静脈内投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上38 kg/m^{2}以下で、18歳以上79歳以下、[表 2.7.6.2.7-1]に示すように、Cockcroft-Gault 計算式で算出された CL_{CR} が80 mL/min 超の正常な腎機能を有する男性又は女性、50 mL/min 以上80 mL/min 以下の安定した軽度の腎機能障害又は30 mL/min 以上50 mL/min 未満の安定した中等度の腎機能障害を有する男性又は女性。

表 2.7.6.2.7-1　　腎機能障害の重症度による分類（CXA-201-02 試験）

腎機能障害の重症度	CL_{CR}（mL/min）	被験者数
正常	>80	12
軽度	≥50 ～ ≤80	6
中等度	≥30 ～ <50	6
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス		

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を投与開始直前（15分以内）、投与開始後30分、投与終了時、並びに投与終了後5、15、30分、1、2、3、5、7、9、11、15、23及び35時間に採取した。尿中薬物濃度測定用検体を治験薬投与開始後0～2、2～4、4～8、8～12、12～24及び24～36時間に採取した。

血漿及び尿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL、V_{SS} 及び CL_r 等）の記述統計量を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

いずれの解析も腎機能正常被験者（CL_{CR} ≥ 90 mL/min）及び軽度腎機能障害者（CL_{CR}：60～89 mL/min）又は中等度腎機能障害者（CL_{CR}：30～59 mL/min）ごとに要約した。連続変数は、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値で要約した。すべてのカテゴリカル変数の頻度及び割合を示した。Cockcroft-Gault 計算式で算出した CL_{CR} 及び24時間蓄尿に基づく CL_{CR} の実測値を腎機能ごとに要約した。また、各 PK パラメータと Cockcroft-Gault 計算式で算出した CL_{CR} の関係を評価した。

【安全性】

有害事象を器官別大分類及び基本語並びに程度ごとに一覧に示した。副作用、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象も、一覧に示した。

すべての来所時点でのクームス検査、凝固検査、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査（pH及び比重）の結果及びベースラインからの変化量の記述統計量を腎機能ごとに要約した。臨床的に意味のある臨床検査値は、基準値範囲及び／又はベースラインからの変化率に基づいて事前に規定した。特定の臨床検査値のベースラインから2日目、3日目及び事後検査までの変化を示した。トランスアミナーゼ値上昇（基準値上限の3倍超、5倍超及び10倍超）又はビリルビン値上昇（基準値上限の1.5倍超及び2倍超）を有する被験者数及び割合を、来所日ごとに示した。Hy の法則の臨床検査基準に合致する被験者の一覧を示した。直接及び間接クームス検査について陽性又は陰性を評価し、事後検査時のベースラインからの変化を腎機能ごとに要約した。

臨床的に意味のあるバイタルサイン値を事前に規定し、その発現について来所日及び投与群ごとに要約した。器官別に、来所日ごとの身体所見の異常を示した被験者の割合を腎機能ごとに要約した。

2.7.6.2.7.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.7-2]及び[表 2.7.6.2.7-3]に示す。

表 2.7.6.2.7-2　　被験者の内訳（CXA-201-02 試験）

	腎機能障害の重症度							
	軽度		正常		中等度		正常	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		5		7		6	
内訳								
完了	6	(100.0)	5	(100.0)	7	(100.0)	6	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.2.7-3　　被験者の背景（CXA-201-02 試験）

	腎機能障害の重症度			
	軽度	正常	中等度	正常
年齢（歳）				
n	6	5	7	6
平均値（標準偏差）	72.3 (5.61)	63.2 (6.30)	65.6 (12.25)	60.2 (7.96)
中央値	72.0	63.0	60.0	57.0
最小値, 最大値	63, 79	54, 70	51, 79	51, 71
性別［n（%）］				
男性	2 (33.3)	2 (40.0)	3 (42.9)	3 (50.0)
女性	4 (66.7)	3 (60.0)	4 (57.1)	3 (50.0)
人種［n（%）］				
白人	4 (66.7)	5 (100.0)	5 (71.4)	5 (83.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	2 (28.6)	1 (16.7)
アジア系	2 (33.3)	0	0	0
BMI (kg/m^2)				
n	6	5	7	6
平均値（標準偏差）	24.87 (3.166)	26.90 (2.682)	29.83 (5.646)	30.03 (1.808)
中央値	25.15	28.70	32.00	30.25
最小値, 最大値	19.6, 28.4	23.4, 28.9	20.4, 34.7	27.8, 32.3
算出した CL_{CR}（mL/min）†				
n	6	5	7	6
平均値（標準偏差）	70.6 (10.69)	107.6 (16.22)	43.6 (6.51)	115.1 (23.42)
中央値	66.6	107.9	45.3	109.3
最小値, 最大値	60.2, 88.9	83.7‡, 125.7	31.6, 50.2	94.1, 158.8
24時間蓄尿で測定した CL_{CR}（mL/min）§				
n	6	5	7	6
平均値（標準偏差）	87.8 (13.63)	129.8 (28.62)	45.0 (13.59)	124.4 (24.96)
中央値	88.05	131.20	43.40	124.00
最小値, 最大値	69.4, 104.2	89.3, 158.7	24.2, 62.5	83.3, 152.8

BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
† Cockcroft-Gault 計算式で算出
‡ 被験者番号[redacted]の被験者の-1日目の CL_{CR} は83.7 mL/min であったが、スクリーニング時は104.6 mL/min、24時間蓄尿で測定した値は131.2 mL/min であった。したがって、当該被験者は腎機能正常被験者と考えられた。
§ 24時間蓄尿検体及び血清クレアチニンに基づく

2.7.6.2.7.3　　薬物動態の結果

本試験では、MK-7625A を投与した全被験者24例から得た血漿及び尿中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。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の血漿及び尿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.7-4]に示す。

軽度腎機能障害者のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常被験者と比べ、それぞれ1.2倍及び1.3倍とわずかに高く、$t_{1/2}$は腎機能正常被験者と類似していた。軽度腎機能障害者と腎機能正常被験者の間でタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータに大きな差はみられなかった。血漿中のセフトロザン及びタゾバクタムは投与終了時（投与開始後1時間）に C_{max} に到達した後、それぞれ単相性及び多相性の消失を示した。血漿中のタゾバクタム代謝物 M1は投与終了後3時間で C_{max} に到達した後、多相性の消失を示した。

中等度腎機能障害者のセフトロザン及びタゾバクタムの $AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常被験者と比べてそれぞれ2.6倍及び2.0倍高く、$t_{1/2}$はそれぞれ2.1倍及び1.6倍に延長した。同様に、タゾバクタム代謝物 M1の $AUC_{0-\infty}$の比（代謝物／未変化体）の算術平均は、腎機能正常被験者の算術平均よりも2.6倍高かった。これらの結果は、中等度腎機能障害者の CL_rが腎機能正常被験者と比べ低かったことと関連している。腎機能障害はセフトロザン及びタゾバクタムの分布容積に影響を及ぼさなかった。血漿中のセフトロザン及びタゾバクタムは投与終了時（投与開始後1時間）に C_{max} に到達した後、それぞれ単相性及び多相性の消失を示した。また、中等度腎機能障害者のタゾバクタム代謝物 M1の T_{max} は遅延し、投与終了後約5.5時間（投与開始から約6.5時間）に T_{max} に到達した後、多相性の消失を示した。

概して、MK-7625A を単回投与した際、軽度腎機能障害者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の血漿又は尿中の曝露量に、腎機能正常被験者と比べ臨床的に意味のある差はなかった。しかし、中等度腎機能障害者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の血漿及び尿中の曝露量は腎機能正常者と比較して臨床的に意味のある高値を示した。

C Confidential

表 2.7.6.2.7-4　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 の血漿及び尿中薬物動態パラメータの要約［算術平均（算術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			
	軽度 CL_{CR}: 60～89 mL/min (N=6)	正常 CL_{CR}: ≥90 mL/min (N=5)	中等度 CL_{CR}: 30～59 mL/min (N=7)	正常 CL_{CR}: ≥90 mL/min (N=6)
セフトロザン				
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	309 (10.4)	248 (19.4)	587 (34.2)	230 (25.5)
C_{max} (μg/mL)	101 (25.2)	76.5 (14.3)	87.4 (27.4)	84.1 (49.1)
T_{max} (hr)†	1.00 (1.00, 1.08)	1.08 (1.08, 1.08)	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (0.52, 1.08)
$t_{1/2}$ (hr)	3.26 (10.6)	3.21 (4.5)	6.31 (42.2)	2.96 (16.6)
V_{SS} (L)	11.9 (11.6)	13.7 (15.4)	14.2 (21.8)	15.6 (38.3)
CL/WT (L/hr/kg)	0.0512 (20.4)	0.0519 (19.5)	0.0257 (63.5)	0.0529 (24.8)
CL_r (L/hr)	3.26 (30.6)	3.77 (17.3)	1.60 (30.7)‡	3.48 (22.5)
タゾバクタム				
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	35.1 (13.8)	27.4 (17.4)	66.3 (21.5)	33.1 (15.7)
C_{max} (μg/mL)	22.4 (16.3)	16.4 (9.2)	26.4 (6.8)	20.7 (29.2)
T_{max} (hr)†	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (1.00, 1.08)	1.00 (1.00, 1.08)	1.00 (1.00, 1.08)
$t_{1/2}$ (hr)	1.19 (21.6)	1.07 (23.5)	1.81 (19.8)	1.15 (24.5)
V_{SS} (L)	16.6 (22.5)	21.5 (10.6)	16.7 (13.5)	19.3 (24.9)
CL/WT (L/hr/kg)	0.224 (15.1)	0.233 (14.6)	0.103 (47.8)	0.179 (17.9)
CL_r (L/hr)	11.4 (22.9)	13.0 (13.9)	5.37 (34.9)‡	11.6 (19.2)
タゾバクタム代謝物 M1				
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	11.6 (8.2)	8.74 (21.5)	57.6 (63.3)	10.4 (41.8)
C_{max} (μg/mL)	1.21 (15.6)	0.801 (14.2)	3.70 (57.6)	1.14 (42.6)
T_{max} (hr)†	4.00 (4.00, 6.00)	4.00 (3.00, 4.07)	6.48 (3.00, 12.00)	4.00 (3.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (hr)	4.01 (8.3)	4.16 (14.5)	6.87 (27.1)	3.50 (20.4)
V_{SS}/F_m (L)	273 (8.4)	404 (16.2)	146 (80.0)	320 (34.0)
CL/F_m/WT (L/hr/kg)	0.563 (20.3)	0.612 (20.8)	0.198 (133.2)	0.523 (34.3)
CL_r (L/hr)	5.14 (39.0)	6.72 (18.5)	2.79 (39.3)‡	6.27 (18.4)

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、WT：体重、V_{SS}/F_m：タゾバクタム代謝物 M1の定常状態における見かけの分布容積（タゾバクタム代謝物 M1の分子量を考慮の上、その割合である F_m値を算出した）、CL/F_m：タゾバクタム代謝物 M1の見かけのクリアランス（タゾバクタム代謝物 M1の分子量を考慮の上、その割合である F_m値を算出した）
† 中央値（最小値, 最大値）
‡ 被験者番号[redacted]、[redacted]及び[redacted]の被験者は投与開始後36時間にわたる尿の採取量が十分ではなかったため、これら3例を記述統計量の算出から除外した。

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、Table 14.1.2.5.1、Table 14.1.2.5.2、Table 14.1.2.5.3、Table 14.1.2.5.4、Table 14.1.2.6.1、Table 14.1.2.6.2、Table 14.1.2.6.3、Table 14.1.2.6.4、Table 14.1.2.11.1、Table 14.1.2.11.2、Table 14.1.2.11.3、Table 14.1.2.11.4、Table 14.1.2.12.1、Table 14.1.2.12.2、Table 14.1.2.12.3、Table 14.1.2.12.4、Table 14.1.2.13.1、Table 14.1.2.13.2、Table 14.1.2.13.3、Table 14.1.2.13.4

2.7.6.2.7.4　　安全性の結果

本試験では、MK-7625A を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団とした。軽度又は中等

度腎機能障害者及び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を単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、死亡及び妊娠はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。有害事象の発現は、24例中4例（軽度腎機能障害者2例、腎機能正常被験者2例）に合計7件であった。中等度腎機能障害者では有害事象はなかった。最もよくみられた有害事象は頭痛で、全体で3例（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で各1例、中等度腎機能障害者とマッチングした腎機能正常被験者で1例）であった。その他の有害事象はいずれも1例で発現し、軽度腎機能障害者で下痢、注射部位出血及び注入部位出血、中等度腎機能障害者とマッチングした腎機能正常被験者で右下腿の皮膚裂傷が報告された。中等度の頭痛1件を除き、有害事象の程度はいずれも軽度であった。7件の有害事象のうち2例で報告された3件（頭痛、注射部位出血及び下痢）が副作用と判定された。臨床検査、バイタルサイン及び身体所見に、臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.7.5　　結論

1) 軽度腎機能障害者（CL_{CR}: 60～89 mL/min）にMK-7625A 1.5 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の血漿中又は尿中薬物動態には、腎機能正常被験者と比べ臨床的に意味のある差はなかったことから、軽度腎機能障害者に対して用量の調整は必要ないことが示唆された。
2) 中等度腎機能障害者（CL_{CR}: 30～59 mL/min）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C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$に、腎機能正常被験者と比べ高値がみられたことから、腎機能正常者と同程度の血漿中濃度を得るためには50%の用量減量が必要かもしれないと考えられた。
3) 軽度又は中等度腎機能障害者及び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を単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.8　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.4: 11-01]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.8.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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（ESRD）被験者にMK-7625Aを静脈内投与した際の薬物動態を評価する非盲検試験／CXA-REN-11-01試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）
[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2011年5月31日～2011年9月20日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

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の薬物動態プロファイル及びMK-7625AのCLに対する血液透析の影響を評価する。

【副次目的】

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の安全性を評価する。

試験デザイン

本試験は、重度腎機能障害者（推定 CL_{CR}<30 mL/min）6例及び血液透析を必要とするESRD被験者6例に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。

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。被験者は、3日目まで（治験薬投与後少なくとも48時間）治験実施医療機関に滞在した。血液透析を必要とするESRD被験者は、組入れ前少なくとも3ヵ月血液透析を受けており、1回当たり4時間かけて間歇的高効率血液濾過透析［1週間に3回（透析間隔は約72、48及び48時間）］中であることとした。本被験者には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

Confidential

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。本被験者は6日目まで治験実施医療機関に滞在し、退所後7日目（±1日）に事後検査を実施した。

投与期間

単回（重度腎機能障害者は1回、血液透析を必要とする ESRD 被験者は2回）

用法・用量

重度腎機能障害者に MK-7625A 750 mg（タゾバクタム250 mg／セフトロザン500 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 被験者に、MK-7625A 750 mg を1日目の血液透析終了直後（次回の透析開始前約72時間）及び4日目の血液透析開始前2時間から1時間かけて静脈内投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に、BMI が18 kg/m^{2}以上40 kg/m^{2}以下、18歳以上79歳以下、Cockcroft-Gault 計算式に基づく推定 CL_{CR} が2週間にわたり20%以上変動しなかった重度の腎機能障害を有する男性又は女性若しくは血液透析を必要とする ESRD を有する男性又は女性。ESRD 被験者は、少なくとも3ヵ月血液透析を定期的に受けていることとした。

評価基準

【薬物動態】

セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1濃度測定用血漿及び尿（無尿でない場合）検体を以下の時点で採取した。血液透析を必要とする ESRD 被験者では、薬物動態評価用透析液検体も採取した。

重度腎機能障害者では、投与前並びに投与開始後0.5、1、1.5、2、3、6、9、12、24、36及び48時間に血液検体を採取した。入所期間中、投与前並びに投与開始後0～24時間及び24～48時間に尿検体を採取した。

血液透析を必要とする ESRD 被験者では、血液、尿及び透析液検体を採取した。MK-7625A 初回投与前並びに投与開始後0.5（投与中）、1（投与終了時）、1.5、2、3、6、9、12、24、36及び48時間に血漿検体を採取した。2回目の投与直前（1回目の投与開始後約66時間、すなわち2回目血液透析開始前2時間）並びに投与開始後0.5（投与中）、1（投与終了時）、1.5、2（2回目血液透析開始時）、3、4、5、6（2回目血液透析終了時）、9、12、24、36及び44時間（又は3回目の血液透析開始時）にも血漿検体を採取した。3回目の血液透析終了時及び血液透析後2時間にもさらに採取した。入所期間中、尿検体を採取した。透析液を透析開始後0～1、1～2及び2～3時間並びに3時間～透析終了までの間隔で採取した。

セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、C_{last}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、V_{SS}、CL、透析クリアランス（CL_D）、2回目の投与開始

時間から血液透析終了時までの AUC（AUC $_{t0\text{-}t1}$）及び尿中排泄量］を算出した。血液透析を必要とする ESRD 被験者については、非血液透析時及び透析中を含む上記薬物動態パラメータ並びに血漿及び尿中（算出できる場合）に加えて、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の量を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により、安全性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

腎機能障害の重症度（重度腎機能障害又は血液透析を必要とする ESRD）ごとにデータを一覧に示した。連続変数の記述統計量には、例数、平均値、標準偏差、中央値及び範囲（最小値及び最大値）を含めた。

【安全性】

MedDRA version 14.0を用いて、器官別大分類及び基本語ごとに有害事象をコーディングした。全体的な有害事象の要約を腎機能障害の重症度ごとに分類して作成した。器官別大分類、基本語及び重症度ごとに分類し重篤な有害事象を含む各有害事象発現例数及び発現割合を、腎機能障害の重症度ごとに要約した。器官別大分類及び基本語のみで分類した同様の要約を腎機能障害の重症度ごと及び全体で作成した。治験薬との因果関係で分類した有害事象及び重篤な有害事象を腎機能障害の重症度ごとに示した。試験中止に至った有害事象を、器官別大分類、基本語及び治験薬との因果関係で分類して腎機能障害の重症度ごとに要約した。さらに、症例報告書に記録されたすべての有害事象、試験中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象の一覧も作成した。

安全性に関する臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）の記述統計量を腎機能障害の重症度ごとに要約した。また、ベースライン後の評価が可能なこれらの検査について、ベースラインからの変化を要約した。カテゴリー解析結果のデータを一覧にした。凝固検査についてプロトロンビン時間で測定した凝固傾向を腎機能障害の重症度ごとに要約した。ベースライン時及びベースライン後の来所日のバイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温）を要約し、また、各来所日のベースラインからの変化を要約した。すべてのバイタルサイン、臨床検査、身体所見及び心電図データを一覧にした。さらに、投与前及び投与後の尿素窒素比から至適透析（Kt/V）を算出した。

2.7.6.2.8.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.8-1]及び[表 2.7.6.2.8-2]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.8-1　　被験者の内訳（CXA-REN-11-01 試験）

	腎機能障害の重症度			
	重度		血液透析を必要とする ESRD	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6	
内訳				
完了	6	(100.0)	6	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)
ESRD：末期腎不全				

表 2.7.6.2.8-2　　被験者の背景（CXA-REN-11-01 試験）

	腎機能障害の重症度	
	重度（n=6）	血液透析を必要とする ESRD (n=6)
性別［n（%）］		
女性	5 (83.3)	2 (33.3)
男性	1 (16.7)	4 (66.7)
人種［n（%）］		
白人	5 (83.3)	1 (16.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (16.7)	5 (83.3)
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	66.2 (6.74)	50.0 (11.08)
中央値	65.5	48.5
最小値, 最大値	57, 76	40, 71
BMI (kg/m^2)		
平均値（標準偏差）	25.45 (5.827)	28.88 (7.745)
中央値	23.2	27.2
最小値, 最大値	20.1, 33.3	21.4, 39.8
推定 CL_{CR} (mL/min)		
平均値（標準偏差）	21.50 (2.258)	-
中央値	22.0	-
最小値, 最大値	18.0, 24.0	-
ESRD：末期腎不全、BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス		

2.7.6.2.8.3　　薬物動態の結果

本試験では、MK-7625A を投与した全被験者12例から得た薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。重度腎機能障害者に 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並びに累積尿中排泄量及び排泄率の要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.8-3]及び[表 2.7.6.2.8-4]に示す。血液透析を必要とする ESRD 被験者に1日目及び4日目に MK-7625A 750 mg を単回静脈内投与した際の非血液透析時、透析中及び透析終了時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

C Confidential

ータの要約並びに透析除去率を、それぞれ[表 2.7.6.2.8-5]、[表 2.7.6.2.8-6]、[表 2.7.6.2.8-7]及び[表 2.7.6.2.8-8]に示す。

重度腎機能障害者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は、健康被験者又は軽度及び中等度腎機能障害者と比べ差があった。セフトロザン及びタゾバクタムの $t_{1/2}$はそれぞれ、11.1時間及び2.5時間、CL はそれぞれ、1.0 L/hr 及び4.4 L/hr であった。セフトロザンの尿中排泄率は79.3%で、セフトロザンが完全に排泄されなかったのは、投与開始後48時間までしか尿を採取しなかったためであると考えられた。重度腎機能障害者において、健康被験者でみられた血漿中薬物濃度と同程度の血漿中薬物濃度となるには、投与量又は投与頻度を減らすことが必要であると考えられた。

血液透析を必要とする ESRD 被験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では、重度腎機能障害者と比べ差がみられた。血液透析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の血漿中濃度は、85%以上低下したことから、血液透析により大部分が除去されることが示された。

表 2.7.6.2.8-3　重度腎機能障害者に 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（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
$t_{1/2}$ (hr)	11.1 (7.7, 14.9)	2.5 (1.9, 3.3)	12.1 (8.4, 15.7)
C_{max} (µg/mL)	47.0 (37.5, 76.3)	16.3 (10.2, 18.3)	2.0 (1.8, 2.8)
T_{max} (hr)	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 1.0)	12.0 (9.0, 12.0)
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·hr/mL)	498 (403, 711)	53.7 (34.2, 68.1)	52.7 (35.1, 71.8)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·hr/mL)	509 (429, 762)	56.5 (35.8, 70.9)	59.0 (36.0, 84.7)
CL (L/hr)	1.0 (0.7, 1.2)	4.4 (3.5, 7.0)	ND
V_{SS} (L)	12.5 (11.3, 20.4)	15.7 (12.2, 23.5)	ND

中央値（最大値, 最小値）
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

C Confidential

表 2.7.6.2.8-4　重度腎機能障害者に MK-7625A 750 mg を単回静脈内投与した際の尿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の累積排泄量及び排泄率の要約（CXA-REN-11-01 試験）

記述統計量	累積尿中排泄量（mg）			尿中排泄率（%）	
	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	セフトロザン n = 6	タゾバクタム n = 6
算術平均 ± 標準偏差	396 ± 116	94.0 ± 12.5	53.5 ± 8.8	79.3 ± 23.1	37.6 ± 5.0
中央値	418	95.1	57.2	83.5	38.0
最小値, 最大値	255, 548	73.5, 106	39.8, 61.7	51.0, 110	29.4, 42.6

Data source: [資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.5

表 2.7.6.2.8-5　血液透析を必要とする ESRD 被験者に 1 日目に MK-7625A 750 mg を単回静脈内投与した際の投与開始から 48 時間まで（非血液透析時）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（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
$t_{1/2}$ (hr)	40.5 (20.8, 58.1)	4.21 (3.38, 9.10)	ND
C_{max} (µg/mL)	44.2 (30.2, 60.6)	20.2 (15.9, 30.3)	10.1 (2.9, 14.2)
T_{max} (hr)	1.0 (0.5, 1.0)	1.0 (0.5, 1.0)	30.0 (12.0, 48.0)
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	903 (372, 1233)	107 (45.3, 169)	389 (99.8, 538)
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	1629 (466, 2750)	109 (46.0, 170)	ND
CL (L/hr)	0.3 (0.2, 1.1)	2.4 (1.5, 5.4)	ND
V_{SS} (L)	17.9 (11.9, 31.7)	15.2 (11.5, 27.1)	ND

中央値（最小値, 最大値）
ND：算出せず

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

表 2.7.6.2.8-6　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 を単回静脈内投与した際の投与開始から 44 時間まで（投与後の透析中を含む）の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（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
$t_{1/2}$ (hr)	43.2 (32.8, 56.9)	5.0 (1.9, 8.5)	368.4‡
C_{max} (µg/mL)	41.1 (17.5, 56.4)	14.9 (7.2, 22.9)	10.9 (2.2, 15.7)
T_{max} (hr)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.5 (0.5, 24.0)
AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	298 (179, 437)	37.1 (19.9, 57.8)	181.8 (78.0, 254.8)

中央値（最小値, 最大値）
† 被験者番号[redacted]の被験者の外れ値と考えられる1時点のデータを除いて算出した。
‡ 1例の被験者のデータ

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

表 2.7.6.2.8-7　　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 6 時間（投与後の透析終了）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（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
$t_{1/2}$ (hr)	1.13 (0.89, 1.79)	0.91 (0.66, 1.35)	1.80 (0.68, 2.38) †
C_{max} (μg/mL)	41.1 (17.5, 56.4)	14.9 (7.19, 22.9)	10.9 (1.26, 15.7)
T_{max} (hr)	1 (1, 1)	1.00 (1.00, 1.00)	1.50 (0.50, 1.50)
C_{last} (μg/mL)	2.88 (1.23, 4.48)	0.46 (0.13, 1.14)	0.41 (0.26, 1.11)
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·hr/mL)	97.1 (39.2, 115)	28.9 (14.0, 44.0)	26.8 (3.77, 32.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	99.8 (46.9, 122)	29.4 (15.7, 45.2)	31.0 (23.4, 34.9) †
CL_{SS} (L/hr)	5.01 (4.11, 10.7)	8.53 (5.53, 15.9)	ND
V_{SS} (L)	7.26 (5.71, 20.5)	10.4 (6.61, 25.1)	ND

中央値（最小値, 最大値）
ND：算出せず
† 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

表 2.7.6.2.8-8　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、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	血液透析前の濃度 (μg/mL) n = 6	血液透析後の濃度 (μg/mL) n = 6	濃度変化量 n = 6	除去率（%） n = 6
セフトロザン	34.4 (13.2, 49.3)	2.9 (1.2, 4.5)	32.3 (10.2, 44.8)	91.5 (72.3, 96.3)
タゾバクタム	10.8 (3.9, 18.7)	0.5 (0.1, 1.1)	10.5 (3.6, 17.6)	95.3 (83.8, 98.6)
タゾバクタム代謝物 M1	9.4 (1.4, 14.9)	0.4 (0.3, 1.1)	9.1 (0.5, 14.5)	93.4 (38.1, 97.7)

中央値（最小値, 最大値）

Data source: [資料5.3.3.3.4: 11-01] Table 14.3.8.21、Table 14.3.8.22、Table 14.3.8.23

2.7.6.2.8.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者12例を安全性解析対象集団とした。MK-7625A 750 mg を重度腎機能障害者に1回、血液透析を必要とする ESRD 被験者に2回静脈内投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。重篤な有害事象は、血液透析を必要とする ESRD 被験者に発現した動静脈瘻の血栓症1件で、2回目の治験薬投与後4日（8日目）に発現し、その3日後（11日目）にヘパリン化及びカテーテル置換のため入院したが、治験薬との関連はなしと判定された。重度腎機能障害者6例に有害事象は発現しなかった。血液透析を必要とする ESRD 被験者では、6例中3例に有害事象が5件（動静脈瘻の血栓症、鼓腸、舌痛、筋肉痛及び外陰腟痛）発現し、このうち3件（鼓腸、舌痛及び筋肉痛）が副作用であった。すべての有害事象の程度は軽度又は中等度と判定された。臨床検査又はバイタ

C Confidential

ルサインに臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.8.5　　結論

1) MK-7625A 750 mg を重度腎機能障害者に1回、血液透析を必要とする ESRD 被験者に2回静脈内投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。
2) 腎機能正常被験者と比べ、重度腎機能障害者及び血液透析を必要とする ESRD 被験者においてセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータに臨床的に意味のある影響がみられたことから、投与量又は投与頻度を減らす必要があると考えられた。

C Confidential

2.7.6.2.9　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: 12-10]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.9.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした MK-7625A がチトクロム P450（CYP）1A2、CYP3A4及び有機アニオントランスポーター（OAT）1／OAT3のプローブ基質の薬物動態に及ぼす影響の可能性を評価する第 I 相、薬物相互作用試験／CXA-DDI-12-10試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2013年2月22日～2013年3月28日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

健康被験者において、MK-7625A が CYP1A2及び CYP3A4により代謝並びに OAT1 / OAT3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の可能性を評価する。

【副次目的】

健康被験者における 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尿中排泄率を評価する。

試験デザイン

本試験は、16例の健康被験者を対象とした、第 I 相、非盲検、単施設、投与順序固定、5期クロスオーバー試験であった。同数の男女を組み入れることとした。本試験では、CYP1A2、CYP3A4及び OAT1/OAT3のプローブ基質であるカフェイン、ミダゾラム及びフロセミドと、MK-7625A の薬物相互作用の可能性を評価した。

- 第1期：1日目にフロセミド20 mg を単回経口投与し、2日間（2日目及び3日目）休薬期間を設けた。
- 第2期：4日目にカフェイン200 mg 及びミダゾラム経口シロップ2 mg（プローブカクテル）を単回経口投与し、2日間（5日目及び6日目）休薬期間を設けた。

Confidential

- 第3期：7日目に MK-7625A 1500 mg（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）を60分かけて単回静脈内投与し、1日（8日目）休薬期間を設けた。
- 第4期：9日目朝にフロセミド20 mg の単回経口投与と MK-7625A 1500 mg の60分間静脈内投与を併用投与した。MK-7625A は第5期の15日目朝まで8時間（±10分）ごとに反復静脈内投与した。
- 第5期：12日目及び15日目にプローブカクテルの単回経口投与と MK-7625A 1500 mg の60分間静脈内投与を併用投与した。MK-7625A は第4期の9日目朝から15日目の朝まで8時間（±10分）ごとに反復静脈内投与した。

治験薬の最終投与後7日目（±1日）に事後検査を実施した。

投与期間

単回及び反復（7日間）

用法・用量

- 第1期：1日目にフロセミド20 mg（20 mg 錠1錠）を単回経口投与
- 第2期：4日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg 錠1錠及びミダゾラム2 mg シロップ）を単回経口投与
- 第3期：7日目に MK-7625A 1500 mg を60分かけて単回静脈内投与
- 第4期：9日目から第5期の15日目まで8時間（±10分）ごとに MK-7625A 1500 mg（タゾバクタム500 mg／セフトロザン1000 mg）を60分間反復静脈内投与
  9日目にフロセミド20 mg（20 mg 錠1錠）の単回経口投与と MK-7625A 1500 mg の60分間静脈内投与を併用投与
- 第5期：（第4期の9日目から）15日目まで8時間（±10分）ごとに MK-7625A 1500 mg を反復静脈内投与
  12日目及び15日目にプローブカクテル（カフェイン200 mg 錠1錠及びミダゾラム2 mg シロップ）の単回経口投与と MK-7625A 1500 mg の60分間静脈内投与を併用投与

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満で、18歳以上50歳以下の健康な男性及び女性。

評価基準

【薬物動態】

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濃度測定用検体を、7日目の投与前及び投与開始後24時間まで、並びに14日目の投与前及び投与開始後8時間までの規定した時点で採取した。また、尿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1濃度測定用検体

を、7日目の投与開始後0～2、2～4、4～8、8～12、12～24及び24～36時間の間隔で採取した。

血漿中フロセミド濃度測定用検体を、1日目の投与前及び投与後24時間まで、並びに9日目の投与前及び投与後48時間までの規定した時点で採取した。血漿中カフェイン、1,7-ジメチルキサンチン、ミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラム濃度測定用検体を、4日目の投与前及び投与後24時間まで、並びに12日目及び15日目の投与前及び投与後48時間までの規定した時点で採取した。

標準的なノンコンパートメントモデルを用いて、第3期（単回投与）及び14日目（定常状態）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［C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、$AUC_{0\text{-}t}$（単回投与）、$AUC_{0\text{-}\infty}$（単回投与）、$AUC_{0\text{-}\tau}$（定常状態）、$t_{1/2}$、V_{dSS}（セフトロザン及びタゾバクタムのみ）、CL（セフトロザンとタゾバクタムのみ）及びCL_{SS}（セフトロザン及びタゾバクタムのみ）］を算出した。さらに、第3期には、累積尿中排泄量、未変化体の尿中排泄率（セフトロザン及びタゾバクタムのみ）及びCL_rも算出した。

標準的なノンコンパートメントモデルを用い、第2期及び第5期の血漿中カフェイン、ミダゾラム、代謝物1,7-ジメチルキサンチン及び1-ヒドロキシミダゾラム並びに第1期及び第4期のフロセミドの薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、V_d/F（代謝物を除く）及びCL/F（代謝物を除く）］を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液生化学検査及び血液学的検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

各時点の血漿中濃度推移の記述統計量を処置ごとに要約した。平均血漿中濃度推移を、線形及び片対数尺度で処置ごとにプロットした。個々の被験者の濃度を一覧に示した。

累積尿中排泄量及び投与量に対する尿中排泄率を含む薬物動態パラメータの要約統計量並びに平均血漿中濃度（変動係数）を処置ごとに表に示した。また、処置ごとの平均血漿中濃度推移（標準偏差）（例：併用及び非併用時を比較する平均血漿中濃度推移）、処置ごとの平均AUCのプロット（例：併用及び非併用時を比較するAUCのプロット）、処置ごとの平均C_{max}のプロット（例：併用及び非併用時を比較するC_{max}のプロット）、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及ぼす影響を示すforestプロット、並びに各採取時点の累積尿中排泄量を示す棒グラフを示した。付録には、必要に応じて累積尿中排泄量及び投与量に対する排泄率を含む被験者及び処置ごとの各薬物動態パラメータの一覧、薬物動態パラメータの要約統計量、被験者ごとの濃度推移、並びに被験者ごとの血漿中濃度、AUC及びC_{max}を示した。

主要評価項目の解析

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。MK-7625A併用及び非併用時の薬物動態のパラメータ（AUC及びC_{max}）の

C Confidential

幾何平均比（併用／非併用）の推定値及び90%信頼区間を示した。トランスポータへの影響を、薬物動態パラメータの比（点推定値及び90%信頼区間）として報告した。FDA ガイドラインによると、特定の CYP 酵素に対する薬物の阻害能は、弱い（1.25～2倍未満の上昇）、中程度（2～5倍未満の上昇）又は強い（5倍以上の上昇）に分類される。

副次評価項目の解析：

セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の累積尿中排泄量並びにセフトロザン及びタゾバクタムの投与量に対する尿中排泄率を算出した。

【安全性】

有害事象、最大の重症度ごとの有害事象、治験薬との因果関係ごとの有害事象、重度の副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び副作用、治験中止に至った有害事象及び副作用、死亡に至った有害事象及び副作用について、投与期ごとに発現例数及び発現割合を要約した。さらに、器官別大分類及び基本語ごとのすべての有害事象、重症度ごとの有害事象並びに治験薬との因果関係ごとの有害事象を要約した。臨床検査（凝固検査を含む血液学的検査及び血液生化学検査）及びバイタルサインの結果並びにベースラインからの変動を要約した。すべての有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図データを一覧に示した。

2.7.6.2.9.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.9-1]及び[表 2.7.6.2.9-2]に示す。

表 2.7.6.2.9-1　　被験者の内訳（CXA-DDI-12-10 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	16	
内訳		
完了	16	(100.0)
中止	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.2.9-2　　被験者の背景（CXA-DDI-12-10 試験）

	全体 (n = 16)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	33.5 (10.3)
中央値（最小値, 最大値）	35.0 (20, 48)
性別［n（%）］	
女性	8 (50.0)
男性	8 (50.0)
人種［n（%）］	
白人	11 (68.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (25.0)
アジア系	1 (6.3)
民族［n（%）］	
ヒスパニック又はラテン系	7 (43.8)
非ヒスパニックかつ非ラテン系	9 (56.3)
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	167 (6.3)
中央値（最小値, 最大値）	168 (157, 178)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	71.3 (9.35)
中央値（最小値, 最大値）	70.5 (56.8, 92.2)
BMI (kg/m^2)	
平均値（標準偏差）	25.6 (3.24)
中央値（最小値, 最大値）	25.9 (19.3, 29.6)
CL_{CR}† (mL/min)	
平均値（標準偏差）	123 (22.0)
中央値（最小値, 最大値）	124 (88.5, 158)

BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
† CL_{CR} は Cockcroft-Gault 計算式を用いて推定した。各被験者の初回治験薬投与前の直近の値を要約に用いた。
%は、安全性解析対象集団の被験者数に基づき算出した。

2.7.6.2.9.3　　薬物動態の結果

本試験では、全被験者16例から得た血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でフロセミド20 mg を単回経口投与した際の血漿中フロセミドの薬物動態パラメータの統計的比較を[表 2.7.6.2.9-3]に示す。OAT1及びOAT3の基質であるフロセミドの第1期（フロセミド単独）に対する第4期（フロセミド＋MK-7625A）の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.867（0.725, 1.04）、0.877（0.756, 1.02）及び0.833（0.628, 1.10）であった。なお、フロセミドの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲に含まれなかった。第1期（フロセミド単独）及び第4期（フロセミド＋MK-7625A）の曝露量の比較から、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性はほとんどないことが示され、AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ約12%及び17%と、わずかに減少した。

表 2.7.6.2.9-3　健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でフロセミド 20 mg を単回経口投与した際の血漿中フロセミドの薬物動態パラメータの統計的比較（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
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
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1	-	10	1670	-	-
	4	第4期（併用）／第1期（非併用）	10	1440	0.867	0.725 - 1.04
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

第1期：フロセミド20 mg 経口投与
第4期：フロセミド20 mg 経口投与＋MK-7625A 1500 mg 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

健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でカフェイン200 mg 及びミダゾラム2 mg を経口投与した際の血漿中カフェインの薬物動態パラメータの統計的比較を[表 2.7.6.2.9-4]に示す。CYP1A2の基質であるカフェインの第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の12日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A 1日3回投与）の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.10（1.05, 1.16）、1.15（1.09, 1.22）及び0.970（0.908, 1.04）であった。第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の15日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A）のカフェインの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.06（1.01, 1.12）、1.11（1.05, 1.17）及び0.995（0.931, 1.06）であった。第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の12日目及び15日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A 1日3回投与）の C_{max} 及び AUC の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれた。カフェインの AUC 及び C_{max} の点推定値の単独投与時に対する MK-7625A との併用投与時の比は1.25を下回った。このことから、MK-7625A 及び CYP1A2の基質であるカフェインの間に臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性はほとんどないことが示された。

カフェインの未変化体の点推定値の比は1.25を下回ったが、代謝物1,7-ジメチルキサンチンでは第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の12日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A 1日3回投与）の AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.20（1.12, 1.29）及び0.900（0.863, 0.939）で、C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれたが、AUC_{0-t} はこの範囲に含まれなかった。AUC_{0-t} は、20%増加した。第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の15日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A）の1,7-ジメ

Confidential

チルキサンチンの AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.29（1.20, 1.39）及び0.968（0.928, 1.01）で、C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれたが、AUC_{0-t} は、この範囲に含まれなかった。

表 2.7.6.2.9-4　健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でカフェイン 200 mg 及びミダゾラム 2 mg を経口投与した際の血漿中カフェインの薬物動態パラメータの統計的比較（CXA-DDI-12-10 試験）

薬物動態パラメータ	投与期	投与日	比較	n	幾何平均	幾何平均比	比の90%信頼区間
AUC_{0-t} (μg·hr/mL)	2	4	-	16	47.5	-	-
	5	12	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	15	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	52.7	1.11	1.05 - 1.17
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	2	4	-	16	51.0	-	-
	5	12	第5期の12日目（併用）／第2期（非併用）	16	56.2	1.10	1.05 - 1.16
	5	15	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	54.3	1.06	1.01 - 1.12
C_{max} (μg/mL)	2	4	-	16	5.52	-	-
	5	12	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	15	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	5.50	0.995	0.931 - 1.06

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5期の12日目及び15日目：（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 1500 mg 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 19

健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でカフェイン200 mg 及びミダゾラム2 mg を経口投与した際の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計的比較を[表 2.7.6.2.9-5]に示す。CYP3A4の基質であるミダゾラムの第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の12日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A 1日3回投与）の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.07（1.02, 1.12）、1.08（1.02, 1.13）及び0.991（0.920, 1.07）であった。ミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれた。第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の15日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A）のミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.23（1.17, 1.29）、1.23（1.17, 1.29）及び1.15（1.06, 1.23）であった。ミダゾラムの C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれたが、AUC は、この範囲に含まれなかった。単独投与時に対する MK-7625A と併用投与した際のミダゾラムの AUC 及び C_{max} の点推定値の比は1.25を下回った。このことから、MK-7625A 及び CYP3A4の基質であ

るミダゾラムの間に臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性はほとんどないと考えられた。

ミダゾラムの代謝物1-ヒドロキシミダゾラムでは、第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の12日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A 1日3回投与）の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.00（0.900, 1.11）、1.03（0.929, 1.13）及び0.953（0.858, 1.06）で、C_{max} 及び AUC の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれた。第2期（カフェイン及びミダゾラム）に対する第5期の15日目（カフェイン及びミダゾラム＋MK-7625A）の1-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.13（1.01, 1.26）、1.23（1.11, 1.36）及び1.17（1.05, 1.30）で、C_{max} 及び AUC の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれなかった。ミダゾラム単独投与時と比べ、ミダゾラムと MK-7625A を併用投与した際の15日目の1-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} は、それぞれ13%、23%及び17%増加した。

表 2.7.6.2.9-5　健康被験者に MK-7625A 1500 mg の静脈内投与の併用又は非併用下でカフェイン 200 mg 及びミダゾラム 2 mg を経口投与した際の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計的比較（CXA-DDI-12-10 試験）

薬物動態パラメータ	投与期	投与日	比較	n	幾何平均	幾何平均比	比の90%信頼区間
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	2	4	-	16	25.8	-	-
	5	12	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	15	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	31.6	1.23	1.17 - 1.29
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2	4	-	16	26.8	-	-
	5	12	第5期の12日目（併用）／第2期（非併用）	16	28.7	1.07	1.02 - 1.12
	5	15	第5期の15日目（併用）／第2期（非併用）	16	32.9	1.23	1.17 - 1.29
C_{max} (ng/mL)	2	4	-	16	10.9	-	-
	5	12	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	15	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5期の12日目及び15日目：（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 1500 mg 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 21

カフェインの代謝物1,7-ジメチルキサンチンを除き、すべての測定対象化合物の幾何平均比が概して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に影響を及ぼす、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性はほとんどないと考えられた。

さらに、MK-7625A を単回投与（第3期）及び反復投与（第5期の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の血漿中及び尿中薬物動態を評価した。単回投与と7日間反復投与の間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ず、セフトロザン及びタゾバクタムに明らかな蓄積が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} は、単回投与時と比べ32%高かった。単回投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの未変化体の総累積尿中排泄量（排泄率）は、976 mg（97.6%）及び435 mg（87.1%）で、タゾバクタム代謝物 M1の総累積尿中排泄量は49.8 mg であった。以上の結果から、MK-7625A 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。

2.7.6.2.9.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者16例を安全性解析対象集団とした。健康被験者に MK-7625A 1500 mg を単独で単回静脈内投与又は1日3回反復静脈内投与した際、若しくはこれらに CYP1A2、CYP3A4及び OAT1/OAT3のプローブ基質を併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤及び重度の有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により治験を中止した被験者もいなかった。全投与期を通して16例中8例で有害事象が発現した。投与期ごとの内訳は、第2期のカフェイン及びミダゾラム（プローブカクテル）単独単回投与で1例、第3期の MK-7625A 単独単回投与で3例、第4期のフロセミド単回投与＋MK-7625A 反復投与で5例、及び第5期のプローブカクテル2回投与＋MK-7625A 反復投与で5例であった。フロセミド単独単回投与では有害事象はなかった。8例中7例の有害事象が副作用で、投与期ごとの内訳は、第3期の MK-7625A 単独単回投与で3例、第4期のフロセミド単回投与＋MK-7625A 反復投与で2例、第5期のプローブカクテル2回投与＋MK-7625A 反復投与で4例であった。中等度の嘔吐1件を除き、有害事象の程度はいずれも軽度であった。すべての有害事象は試験終了までに回復した。臨床検査、バイタルサイン又は身体所見に投与に関連する傾向はなかった。

2.7.6.2.9.5　　結論

1) 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、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性はほとんどないと考えられた（AUC_{0-t} が約12%減少）。
2) MK-7625A の反復投与が CYP1A2のプローブ基質であるカフェイン又はその代謝物に影響を及ぼす、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性はほとんどなかった（15日目のカフェイン及び1,7-ジメチルキサンチンの AUC_{0-t} がそれぞれ約11%及び29%増加）。
3) 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、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性はほとんどないと考えられた（15日目のミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラムの AUC が約23%増加）。
4) 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（尿中排泄率はそれぞれ97.6%及び87.1%）、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。
5) 健康被験者に MK-7625A 1500 mg を単独で単回静脈内投与又は1日3回反復静脈内投与した

C Confidential

際、若しくはこれらにCYP1A2、CYP3A4及びOAT1/OAT3のプローブ基質を併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.10　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）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.1: 10-02]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.10.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／CXA-QT-10-02試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] / [redacted]（米国）

治験期間

2010年6月2日～2010年7月9日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

1) 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 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。
2) すべての投与群にわたり、被験者ごとの補正法により補正した QT 間隔（QTcI）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。

【副次目的】

1) Fridericia 補正法及び Bazett 補正法により補正した QT 間隔（それぞれ QTcF 及び QTcB）の投与前の値（ベースライン値）からの変化量を評価する。
2) QT/QTc 間隔について曝露－応答関係を評価する。
3) 健康被験者における MK-7625A の薬物動態のデータを得る。
4) MK-7625A の安全性データを得る。
5) 陽性対照のモキシフロキサシンにより本試験の感度を示す。

試験デザイン

本試験は、52例の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）の単回静脈内投与とプ

ラセボ投与を比較する、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、Through QT 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。各被験者の投与日にプラセボを静脈内及び経口投与し、盲検性を維持した。

- A 群：MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与及びオーバーカプセル化したプラセボ錠を単回経口投与
- B 群：MK-7625A 4.5 g を単回静脈内投与及びオーバーカプセル化したプラセボ錠を単回経口投与
- C 群：生理食塩液を単回静脈内投与及びオーバーカプセル化したプラセボ錠を単回経口投与
- D 群：生理食塩液を単回静脈内投与及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシン錠を単回経口投与

1:1:1:1の比で、4つの投与順序（A→D→B→C、B→A→C→D、C→B→D→A 及び D→C→A→B）のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。

24時間記録する12誘導ホルターモニター及び標準的なデジタル12誘導心電図測定器を用いた2つの方法で心電図を測定した。被験者は、-1（QTcI を測定）、1、5、9及び13日目に約24時間、ホルターモニターを装着した。ホルターモニターから抽出した心電図を、デジタル測定、判読、解析及び保管のため心電図集中測定機関に送信した。

スクリーニング時、-2、1、2、5、6、9、10及び13日目、退所時（14日目）並びに事後検査時（退所後7日目±1日）に、標準的な12誘導心電図を測定した。これらの安全性評価のための心電図は、心電図データの統計解析には含めなかった。

投与期間

単回

用法・用量

各投与期に、下記のいずれかを投与した。

- A：MK-7625A 1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）を60分（±2分）かけて単回静脈内投与及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与
- B：MK-7625A 4.5 g（タゾバクタム1.5 g／セフトロザン3 g）を60分（±2分）かけて単回静脈内投与及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与
- C：MK-7625A のプラセボ（生理食塩液）を60分（±2分）かけて単回静脈内投与及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与
- D：MK-7625A のプラセボ（生理食塩液）を60分（±2分）かけて単回静脈内投与及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシン（400 mg）を単回経口投与

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の健康な男性及び女性。

評価基準

【薬物動態】

MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与した際の QT/QTc 間隔について、曝露量－QTc 間隔関係を評価するため、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濃度測定用検体を、1、5、9及び13日目の投与前並びに各心電図評価後5分のタイミングで採取した。血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL 及び V_{SS} 等）の記述統計量を算出した。

【薬力学】

1、5、9及び13日目の各ホルターモニタリングでは、投与前60、30及び15分並びに投与開始後30、55～60分、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.5、6.5、8.5、12.5、16.5及び22.5時間に、それぞれ3回心電図を測定した。QTcI[†]の指数を求めるため、-1日目に、投与日の投与前及び投与後の心電図測定時点と同じ時点でそれぞれ3回測定した。QTcI、QTcF、QTcB、PR 及び QRS 間隔並びに心拍数の変化量に基づく、MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g の曝露量での影響を評価した。

[†]　$QTcI = QT/RR^b$

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。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

用量補正し自然対数変換した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 $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} 並びに元の尺度のパラメータ（CL、CL/WT、V_{SS}、V_{SS}/WT 及び $t_{1/2}$）について、一元配置反復測定分散分析モデルを用いて用量比例性を評価した。モデルでは、用量、投与順序及び時期を固定効果とし、variance component の分散共分散構造を用い、各用量の分散は不均一であると仮定した。幾何平均比が80%～125%の範囲内であれば、用量に比例していると結論付けた。性別による影響の可能性を評価するため、同様の解析を実施した。

【薬力学】

すべての QTc データは、3回の QTc 間隔の平均値で示した。すべての解析には、QTcI、QTcF、QTcB の3つの補正法を用いた。QTc 間隔の解析では、QTcI の各投与期の投与前からの変化量を主

要評価項目とした。その他2つの補正法は副次評価項目とした。

主要帰無仮説を、QTcI のベースラインからの変化量における、対応する時点での各 MK-7625A 用量とプラセボとの差の最大値が10 msec 以上であるとし、対立仮説を10 msec を下回ることとした。各時点の MK-7625A の各用量とプラセボの平均値の差の片側95%信頼区間の上限を用いて検定した。信頼区間の上限が10 msec 未満であれば、本 QTc 試験は陰性であると考えた。

投与順序、投与順序内の被験者、治験薬、投与期、心電図測定時点、心電図測定時点と治験薬の交互作用及び各投与期の QTcI のベースライン値を項とする、線形混合効果モデルを用いて、主要解析を実施した。MK-7625A 群とプラセボ群のみ主要仮説の検定のために用いたが、4群いずれも解析に用いた。モデルにより推定した最小二乗平均に基づき推定した。性別の影響及び分析感度の検定（モキシフロキサシンとプラセボの比較）を、同様の線形混合効果モデルを用いて実施した。

濃度－QTc 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（ΔΔQTcI）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 $\log_{10}$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。

【安全性】

MedDRA の器官別大分類及び基本語を用い、重症度及び因果関係ごとに有害事象を一覧に示した。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象も一覧に示した。

臨床的に意味のある臨床検査値を、基準値の範囲及び／又はベースラインからの変化率に基づき規定し、その結果を投与順序及び来所日ごとに要約した。CL_{CR} が80 mL/min 超、50～80 mL/min、30 mL/min 以上50 mL/min 未満、30 mL/min 未満の被験者数と割合を投与順序及び来所日ごとに示した。

臨床的に意味のあるバイタルサイン値を事前に規定し、その発現について治験薬及び来所日ごとに要約した。投与前をベースラインとした投与後3時間までの変動、並びに各投与後のバイタルサインが最も増加及び減少した値について記述統計量を示した。

2.7.6.2.10.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.10-1]及び[表 2.7.6.2.10-2]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.10-1　　被験者の内訳（CXA-QT-10-02 試験）

	投与順序								合計	
	ADBC		BACD		CBDA		DCAB			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	13		13		13		13		52	
内訳										
完了	13	(100.0)	12	(92.3)	13	(100.0)	12	(92.3)	50	(96.2)
中止	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(7.7)	2	(3.8)
有害事象	0	(0.0)	1†	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1‡	(7.7)	1	(1.9)

A：MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与及びプラセボを単回経口投与
B：MK-7625A 4.5 g を単回静脈内投与及びプラセボを単回経口投与
C：生理食塩液を単回静脈内投与及びプラセボを単回経口投与
D：生理食塩液を単回静脈内投与及びモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与
† 被験者番号[redacted]の被験者は、MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g の投与を受けた後、発熱の有害事象により試験を中止した。
‡ 被験者番号[redacted]の被験者は、モキシフロキサシンの投与のみ受けた後、同意を撤回し、試験を中止した。

C Confidential

表 2.7.6.2.10-2　　被験者の背景（CXA-QT-10-02 試験）

	投与順序				全体 (n = 52)
	ADBC (n = 13)	BACD (n = 13)	CBDA (n = 13)	DCAB (n = 13)	
年齢（歳）					
n	13	13	13	13	52
平均値（標準偏差）	22.7 (4.82)	27.2 (7.33)	25.0 (7.25)	24.0 (4.42)	24.7 (6.15)
中央値	21.0	26.0	22.0	22.0	22.5
最小値, 最大値	18, 34	20, 45	18, 39	19, 33	18, 45
性別［n（%）］					
女性	7 (53.8)	4 (30.8)	8 (61.5)	5 (38.5)	24 (46.2)
男性	6 (46.2)	9 (69.2)	5 (38.5)	8 (61.5)	28 (53.8)
人種［n（%）］					
白人	9 (69.2)	10 (76.9)	9 (69.2)	9 (69.2)	37 (71.2)
アジア系	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	6 (11.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	5 (9.6)
混血	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (3.8)
アメリカンインディアン又はアラスカ原住民	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.9)
ハワイ又はその他の太平洋諸島の原住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (1.9)
体重（kg）					
n	13	13	13	13	52
平均値（標準偏差）	66.1 (11.76)	70.6 (11.33)	66.9 (13.31)	72.2 (14.02)	69.0 (12.54)
中央値	64.0	69.4	68.5	73.9	67.6
最小値, 最大値	51.7, 88.9	55.1, 98.0	49.0, 89.8	52.4, 104.6	49.0, 104.6

A：MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与及びプラセボを単回経口投与
B：MK-7625A 4.5 g を単回静脈内投与及びプラセボを単回経口投与
C：生理食塩液を単回静脈内投与及びプラセボを単回経口投与
D：生理食塩液を単回静脈内投与及びモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与

2.7.6.2.10.3　　薬物動態の結果

本試験では、MK-7625A を投与した全被験者51例から得た血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。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及びタゾバクタムの薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.10-3]及び[表 2.7.6.2.10-4]に示す。MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を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は、多相性の消失を示した。MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与（セフトロザンの用量を1 g から3 g へ増量）した際のセフトロザンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の算術平均は、用量に比例して約3倍に増加した。MK-7625A 4.5 g を投与した際のセフトロザンの $t_{1/2}$の算術平均（2.719時間）は、1.5 g を投与した際（2.294時間）と比べ同程度であった。MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与した際のセフトロザンの CL（それぞれ5.565 L/hr 及び5.500 L/hr）及び V_{SS}（それぞれ13.50 L 及び13.67 L）の算術平均も同程度であったことから、セフトロザンの薬物動態は線形

C Confidential

であることが示された。また、用量補正した値の分散分析の結果、セフトロザンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）の幾何平均比及び90%信頼区間がいずれも80%～125%の範囲内に含まれたため、MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g 間の用量比に応じた増加が確認された。

MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与（タゾバクタムの用量を0.5 g から1.5 g へ増量）した際のタゾバクタムの C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の算術平均は、用量に比例してそれぞれ約3倍に増加した。MK-7625A 1.5 g を投与した際のタゾバクタムの $t_{1/2}$の算術平均は0.870時間で、MK-7625A 4.5 g を投与した際（1.05時間）と類似していた。MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与した際のタゾバクタムの CL（それぞれ22.1 L/hr 及び21.2 L/hr）及び V_{SS}（それぞれ18.2 L 及び19.3 L）の算術平均は同程度であったことから、タゾバクタムの薬物動態は線形であることが示された。タゾバクタム代謝物 M1の曝露量は、用量に比例して増加した。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 $t_{1/2}$の算術平均は3.610時間で、1.5 g を投与した際（3.244時間）と類似していた。また、用量補正した値の分散分析の結果、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（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）の幾何平均比及び90%信頼区間がいずれも80%～125%の範囲内に含まれたため、MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g 間の用量比に応じた増加が確認された。

MK-7625A 1.5 g 又は4.5 g のいずれの用量でもセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態に臨床的に意味のある性差はなかった。

表 2.7.6.2.10-3　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［算術平均（算術平均に基づく変動係数%）］
（CXA-QT-10-02 試験）

薬物動態パラメータ	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
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	184.0 (18.4)	559.5 (17.5)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	185.5 (18.3)	561.6 (17.4)
C_{max} (μg/mL)	66.50 (18.6)	198.5 (19.4)
T_{max} (hr)†	0.667 (0.667, 1.17)	0.667 (0.667, 1.18)
$t_{1/2}$ (hr)	2.294 (15.2)	2.719 (20.5)
CL (L/hr)	5.565 (17.9)	5.500 (17.2)
V_{SS} (L)	13.50 (20.6)	13.67 (20.4)
CL/WT (L/hr/kg)	0.08096 (12.5)	0.08017 (12.9)
V_{SS}/WT (L/kg)	0.1954 (11.7)	0.1980 (11.2)

WT：体重
† 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

表 2.7.6.2.10-4　　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タゾバクタムの薬物動態パラメータの要約［算術平均（算術平均に基づく変動係数%）］（CXA-QT-10-02 試験）

薬物動態パラメータ	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
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	23.5 (23.6)	73.1 (18.9)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	23.8 (23.5)	73.4 (18.8)
C_{max} (μg/mL)	18.6 (23.2)	51.2 (20.7)
T_{max} (hr)†	0.667 (0.667, 1.17)	0.667 (0.667, 1.17)
$t_{1/2}$ (hr)	0.870 (18.4)	1.05 (17.0)
CL (L/hr)	22.1 (21.0)	21.2 (19.2)
V_{SS} (L)	18.2 (24.5)	19.3 (22.0)
CL/WT (L/hr/kg)	0.322 (19.3)	0.309 (17.2)
V_{SS}/WT (L/kg)	0.264 (19.2)	0.280 (15.5)

WT：体重
†　　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

2.7.6.2.10.4　　薬力学の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者52例を薬力学解析対象集団とした。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 QTcI のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcI）の算術平均及び95%信頼区間の上限を[表 2.7.6.2.10-5]に示す。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 QTc 間隔は延長しなかった。MK-7625A 4.5 g を投与した際の最大の ΔΔQTcI の算術平均は投与後1時間の4.16 msec で、その片側95%信頼区間の上限は6.25 msec であった。同様の結果が ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcB でもみられ、95%信頼区間の上限はいずれも10 msec 未満であった。

モキシフロキサシン投与後2、3及び3.5時間の ΔΔQTcI の95%信頼区間の下限は、いずれも5 msec を超えており、また、モキシフロキサシン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。

MK-7625A を投与した際に、QTc 間隔が480 msec を超えた被験者はなく、450 msec を超える QTc 間隔及びベースラインから30 msec を超える QTc 間隔の延長を示した被験者の数は、プラセボと類似していた。

ΔΔQTcI の算術平均に、男女間で違いはなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.10-5　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 QTcI のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcI）の算術平均及び 95%信頼区間の上限（CXA-QT-10-02 試験）

投与後時間	MK-7625A 1.5 g－プラセボ (msec)		MK-7625A 4.5 g－プラセボ (msec)	
	ΔΔQTcI の算術平均	95%信頼区間の上限	ΔΔQTcI の算術平均	95%信頼区間の上限
0.5	0.24	2.34	3.28	5.37
1.0	1.31	3.41	4.16	6.25
1.5	-0.73	1.36	0.82	2.92
2.0	0.01	2.11	1.75	3.85
2.5	0.79	2.88	2.57	4.67
3.0	-0.44	1.66	-0.18	1.92
3.5	0.81	2.90	-1.16	0.94
4.5	-0.48	1.62	-0.38	1.71
6.5	-1.77	0.32	-1.37	0.72
8.5	-1.42	0.69	-0.99	1.12
12.5	-1.51	0.59	-0.97	1.13
16.5	-1.40	0.69	0.79	2.89
22.5	-1.12	0.99	0.92	3.02

曝露量と QTc 間隔の変化の解析結果から、MK-7625A が QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示された。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。

また、QRS 間隔及び PR 間隔のベースラインからの平均変化量及び外れ値は、MK-7625A 投与時とプラセボ投与時で類似しており、心電図波形の変動から MK-7625A の再分極への影響は認められなかった。

2.7.6.2.10.5　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者52例を安全性解析対象集団とした。健康被験者に MK-7625A 4.5 g までを単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなかった。投与順序 BACD の被験者1例が、1日目及び5日目に MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与後に発熱を発現し、6日目に試験を中止したが、治験薬との因果関係は治験担当医師により否定された。健康被験者に MK-7625A 1.5 g、4.5 g、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）及び副作用発現例数（%）を、それぞれ[表 2.7.6.2.10-6]及び[表 2.7.6.2.10-7]に示す。

MK-7625A 及びプラセボを投与した際の有害事象の発現例数は、MK-7625A 1.5 g 投与で51例中5例、MK-7625A 4.5 g 投与で51例中8例、プラセボ投与で50例中6例であった。モキシフロキサシン投与では51例中3例であった。副作用は、MK-7625A 1.5 g 投与で2例、MK-7625A 4.5 g 投与で2例、プラセボ投与で3例、モキシフロキサシン投与で2例であった。MK-7625A 1.5 g を投与した被験者1例で発現した中等度の胃腸炎及び頭痛を除き、有害事象の程度はいずれも軽度であった。最もよくみられた有害事象は頭痛で、MK-7625A 1.5 g 投与に3例、MK-7625A 4.5 g 投与に2例、プラセボ

C Confidential

投与に4例であった。モキシフロキサシン投与では、頭痛が1例及び頭部不快感が1例に発現した。注入部位疼痛の発現は、MK-7625A 4.5 g 投与に3例、モキシフロキサシン投与に1例であった。その他の有害事象はいずれも1例又は2例でみられた。

安全性評価のための心電図、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）又はバイタルサインに治験薬投与に関連した臨床的に意味のある所見のある被験者は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-6　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）

（CXA-QT-10-02 試験）

有害事象	MK-7625A 1.5 g (N = 51) n (%)	MK-7625A 4.5 g (N = 51) n (%)	プラセボ (N = 50) n (%)	モキシフロキサシン (N = 51) n (%)
1件以上の有害事象を発現した被験者数	5 (9.8)	8 (15.7)	6 (12.0)	3 (5.9)
神経系障害	4 (7.8)	3 (5.9)	5 (10.0)	2 (3.9)
頭痛	3 (5.9)	2 (3.9)	4 (8.0)	1 (2.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	3 (5.9)	5 (9.8)	0 (0.0)	1 (2.0)
注入部位疼痛	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
血管穿刺部位出血	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血腫	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位腫脹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)
悪心	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)
嘔吐	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

有害事象用語は、MedDRA version 13.0を用いた。
同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。

Data source: [資料5.3.4.1.1: 10-02] Table 12-2

C Confidential

表 2.7.6.2.10-7　　健康被験者に MK-7625A 1.5 g 及び 4.5 g、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）
（CXA-QT-10-02 試験）

副作用	MK-7625A 1.5g (N = 51) n (%)	MK-7625A 4.5 g (N = 51) n (%)	プラセボ (N = 50) n (%)	モキシフロキサシン (N = 51) n (%)
1件以上の副作用を発現した被験者数	2 (3.9)	2 (3.9)	3 (6.0)	2 (3.9)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
神経系障害	2 (3.9)	2 (3.9)	3 (6.0)	2 (3.9)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
頭痛	2 (3.9)	2 (3.9)	3 (6.0)	1 (2.0)

副作用用語は、MedDRA version 13.0を用いた。
同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。

Data source: [資料5.3.4.1.1: 10-02] Table 14.3.1.2

2.7.6.2.10.6　　結論

1) MK-7625A の臨床用量1.5 g 及びその3倍の高用量4.5 g の投与は、QTc 間隔を含む心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。
2) MK-7625A の高用量4.5 g 投与で C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。対象の患者集団で予測されるより高い曝露量であり、心電図の変動に関して広い安全性マージンを示した。
3) 健康被験者に MK-7625A 4.5 g までを単回静脈内投与した際､安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.3　有効性及び安全性試験

2.7.6.3.1　国内第Ⅲ相試験－複雑性尿路感染症－（014試験）［評価資料］

2.7.6.3.1.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症の日本人患者における MK-7625A の静脈内投与による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[資料5.3.5.2.1: 014]

実施医療機関

46施設

治験期間

2016年5月12日（最初の被験者の組入れ日）～2017年9月5日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

7日間

目的

1)　主要目的

- Microbiologically evaluable population（ME 集団）における MK-7625A の Test of cure（TOC：治験薬の最終投与後7日）時点での細菌学的効果（被験者別）を検討する。
- MK-7625A の安全性及び忍容性を評価する。

2)　副次目的

- ME 集団における MK-7625A の End of therapy（EOT：治験薬の最終投与時）及び Late follow-up（LFU：治験薬の最終投与後28～35日）時点での細菌学的効果（被験者別）を検討する。
- Microbiological modified intent-to-treat population（mMITT 集団）における MK-7625A の EOT、TOC 及び LFU 時点での細菌学的効果（原因菌別、被験者別）を検討する。また、ME 集団における MK-7625A の EOT、TOC 及び LFU 時点での細菌学的効果（原因菌別）を検討する。
- mMITT 及び Clinically evaluable population（CE 集団）における MK-7625A の EOT、TOC 及び LFU 時点での臨床効果を検討する。
- mMITT 及び ME 集団における MK-7625A の TOC 時点での複合効果（臨床効果及び細菌学的効果に基づく）を検討する。

Confidential

3)　探索的目的

- mMITT 及び ME 集団における重複感染又は新規感染の発現率を要約する。
- mMITT 及び CE 集団における臨床的治癒であった被験者の再発率を要約する。また、mMITT 及び ME 集団における細菌学的消失であった被験者の再発率（原因菌別、被験者別）を要約する。
- 血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム M1濃度を測定する。
- 遺伝子変異と治験薬投与に対する応答の関係を検討する。本治験で収集される臨床データとの関連性のため、ヒトゲノム全般の変異を解析する。

治験デザイン

非無作為化、多施設共同、非盲検、第Ⅲ相試験

用法・用量

MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与。

MK-7625A は、タゾバクタムナトリウム0.5 g（遊離酸換算）及びセフトロザン硫酸塩1 g（遊離塩基換算）を含有する凍結乾燥粉末の製剤である。

なお、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が30～50 mL/min の被験者には、調整された用量［MK-7625A 750 mg（タゾバクタムナトリウム250 mg 及びセフトロザン硫酸塩500 mg）］を投与。

主な診断／選択基準

腎盂腎炎（単純性若しくは複雑性）又は複雑性膀胱炎の臨床症状又は徴候及び膿尿（非遠心尿の白血球数 ＞ 10 WBCs/μL 又は尿沈渣法で ≥ 10 WBCs/hpf）を有し、かつベースライン時に尿培養検体（治験薬の初回投与前24時間以内に採取）を有し、尿路感染症の疑いで静脈内投与による抗菌薬の治療を要する18歳以上の日本人患者（性別不問）。

評価基準

1)　解析対象集団

014試験の解析は、以下に定義する集団を対象として実施した。

(1)　mMITT 集団

治験薬を1回以上投与され、ベースラインの尿検体で尿路感染症の原因菌が1つ以上検出された被験者（≥ 10^5 CFU/mL）

(2)　CE 集団

試験手順を遵守し、規定された来院時期の来院範囲内に臨床効果の結果（判定不能を除く）を有する mMITT 集団の部分集団の被験者

(3)　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

C Confidential

の部分集団の被験者

(4)　安全性解析対象集団［All Subjects as Treated（ASaT）］

治験薬を1回以上投与された、組み入れられたすべての被験者

2)　有効性

014試験の細菌学的効果及び複合効果を評価するための主要な有効性解析対象集団は ME 集団とした。また、臨床効果を評価するための主要な有効性解析対象集団は CE 集団とした。

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。

有効性の主要評価項目は、ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率とした。

有効性の副次評価項目は、以下のとおりとした。

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

3)　安全性

安全性の解析は、ASaT 集団を対象として実施した。有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系検査及び尿検査）をモニタリングして安全性を評価した。

<u>統計計画及び解析</u>

1)　例数及び検出力

014試験は、推定を目的とする試験である。目標組入れ例数を約[redacted]例とし、ME 集団から除外される被験者の割合を約[redacted]％とすると、MK-7625A の有効率が[redacted]％のとき、MK-7625A が投与された被験者の ME 集団での TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率の[redacted]%信頼区間は、（[redacted],[redacted]）となる。

2)　重要な統計手法

有効性の主要評価項目である TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率について、点推定値及び Clopper-Pearson 法を用いた95%信頼区間を算出した。副次評価項目にも、主要評

C Confidential

価項目と同じ手法を適用した。

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを含むすべての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。安全性及び忍容性の主要目的のため、すべての有害事象［基本語及び器官別大分類：ICH 国際医薬用語集（MedDRA） Ver.20.0］を要約した。有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び有害事象による中止の被験者の割合から成る臨床症状及び臨床検査値の有害事象を、重要な安全性評価項目とした。重要な安全性評価項目に対して、Clopper-Pearson 法を用いて、95%信頼区間を算出した。臨床検査値及びバイタルサインのような連続量の測定値は、ベースライン、投与期間中及びベースラインからの変化量の要約統計量を示した。

2.7.6.3.1.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-1]に示す。

014試験に組み入れられた被験者（全被験者）は115例で、このうち112例が試験を完了した。試験を中止した被験者は3例で、中止理由はそれぞれ「治験担当医師の判断」（2例）及び「被験者の都合」（1例）であった。

また、治験薬を投与された被験者は114例で、このうち91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}の中止基準に抵触したため」（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。なお、選択基準に合致しなかったため治験薬の投与を中止した被験者17例は、ベースライン時の尿検体の培養結果が基準を満たさなかったことによるものであった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-1　　被験者の内訳（全被験者）（014 試験）
Disposition of Subjects
(All Enrolled Subjects) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
Subjects in population	115	
Trial Disposition		
Completed	112	(97.4)
Discontinued	3	(2.6)
Physician Decision	2	(1.7)
Withdrawal By Subject	1	(0.9)
Subject Study Medication Disposition		
Started	114	
Completed	91	(79.8)
Discontinued	23	(20.2)
Adverse Event	2	(1.8)
Creatinine or eGFR Discontinuation Criteria	2	(1.8)
Failure To Meet Randomization Criteria	17	(14.9)
Physician Decision	1	(0.9)
Withdrawal By Subject	1	(0.9)
Each subject is counted once for Trial Disposition, Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.		

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl]

2.7.6.3.1.2.2　解析対象例数

014試験における解析対象集団の内訳を[図 2.7.6.3.1-1]に示す。

mMITT 集団は95例であった。mMITT 集団からの除外理由はいずれも「ベースライン時の尿検体の原因菌量不足」であった。mMITT 集団の95例中、CE 集団は90例であった。CE 集団からの除外理由はいずれも「治験薬投与の不遵守」であった。また、主要な有効性評価解析対象集団である ME 集団は90例であった。

安全性解析対象集団は、組み入れられた被験者（全被験者）115例から治験薬を投与しなかった1例が除外され、114例であった。

C Confidential

図 2.7.6.3.1-1　　解析対象集団（014 試験）



Source [資料 5.3.5.2.1: 014]

2.7.6.3.1.2.3　被験者背景

014試験に組み入れられた被験者（All Enrolled Subjects）における被験者背景を[表 2.7.6.3.1-2]に示す。また、ベースライン時に尿・血液検体から検出された原因菌を[表 2.7.6.3.1-3]に示す。

性別の割合は、男性33.0%（38/115例）及び女性67.0%（77/115例）であり、女性の割合が高かった。年齢範囲は20～90歳で、中央値は71歳であった。65歳以上の年齢層が68.7%（79/115例）で、高齢の被験者が多く組み入れられた。ベースライン時の CL_{CR} 値は、80 mL/min≤CL_{CR}（正常）が32.2%（37/115例）、50 mL/min ≤CL_{CR}<80 mL/min（軽度腎機能障害）が52.2%（60/115例）及び30 mL/min ≤CL_{CR}<50 mL/min（中等度腎機能障害）が15.7%（18/115例）と、組み入れられた被験者の約半数が軽度の腎機能障害を有していた。

ベースライン時に被験者の尿検体及び血液検体で最もよくみられた原因菌はいずれも *Escherichia coli* で、それぞれ尿検体の70.4%（81/115例）及び血液検体の17.4%（20/115例）に検出された。

表 2.7.6.3.1-2　　被験者背景（全被験者）（P014 試験）

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
Subjects in population	115	
Gender		
Male	38	(33.0)
Female	77	(67.0)
Age (Years)		
18 to 44	8	(7.0)
45 to 64	28	(24.3)
65 to 74	39	(33.9)
≥ 75	40	(34.8)
Subjects with data	115	
Mean	68.2	
SD	13.8	
Median	71	
Range	20 to 90	
Race		
Asian	115	(100.0)
Ethnicity		
Japanese	115	(100.0)
Weight (kg)		
Subjects with data	115	
Mean	59.6	
SD	13.6	
Median	57	
Range	34 to 110	
Baseline BMI (kg/m^2)		
Subjects with data	114	
Mean	24.3	
SD	4.7	
Median	24	
Range	15 to 39	
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)		

Confidential

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
Subjects with data	115	
Mean	72.9	
SD	26.3	
Median	70	
Range	30 to 156	
CL_{CR} Group (mL/min)		
$CL_{CR} \geq 80$ (normal)	37	(32.2)
$50 \leq CL_{CR} < 80$ (mild impairment)	60	(52.2)
$30 \leq CL_{CR} < 50$ (moderate impairment)	18	(15.7)

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl]

C Confidential

表 2.7.6.3.1-3　　ベースライン時の尿・血液検体から検出された原因菌（全被験者）（014 試験）

Baseline Urine and Blood Pathogens
(All Enrolled Subjects) [P014]

	MK-7625A (N=115)	
	n	(%)
Baseline Urine Pathogens		
Gram-Negative Aerobes	**95**	**(82.6)**
All Enterobacteriaceae	94	(81.7)
Citrobacter koseri	1	(0.9)
Enterobacter aerogenes	1	(0.9)
Enterobacter cloacae	1	(0.9)
Escherichia coli	81	(70.4)
Klebsiella pneumoniae	8	(7.0)
Proteus mirabilis	3	(2.6)
Proteus vulgaris	2	(1.7)
Pseudomonas aeruginosa	1	(0.9)
Gram-Positive Aerobes	**9**	**(7.8)**
Aerobic gram-positive bacillus	1	(0.9)
Aerococcus urinae	1	(0.9)
Corynebacterium	1	(0.9)
Enterococcus faecalis	2	(1.7)
Staphylococcus lugdunensis	1	(0.9)
Streptococcus agalactiae	2	(1.7)
Streptococcus alpha-hemolytic	1	(0.9)
Baseline Blood Pathogens		
Gram-Negative Aerobes	**29**	**(25.2)**
All Enterobacteriaceae	29	(25.2)
Citrobacter koseri	1	(0.9)
Enterobacter cloacae	1	(0.9)
Escherichia coli	20	(17.4)
Klebsiella pneumoniae	4	(3.5)
Proteus mirabilis	1	(0.9)
Proteus vulgaris	1	(0.9)
Serratia marcescens	1	(0.9)
Gram-Positive Aerobes	**3**	**(2.6)**
Staphylococcus aureus	1	(0.9)
Staphylococcus capitis	1	(0.9)

C Confidential

Baseline Urine and Blood Pathogens
(All Enrolled Subjects) [P014]

	MK-7625A (N=115)	
	n	(%)
Staphylococcus epidermidis	1	(0.9)

Pathogens include both "BASELINE INFECTING PATHOGEN" and "NON-STUDY BASELINE INFECTING PATHOGEN".
N=Number of subjects included in all enrolled subjects.
n (%)=Number of subjects in specific category.
Percentages are calculated as 100 x (n/N).

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; admb]

2.7.6.3.1.3　有効性の結果

2.7.6.3.1.3.1　主要評価項目

ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）を[表 2.7.6.3.1-4]に示す。

細菌学的効果の有効率(014試験の対象とする尿路感染原因菌について細菌学的効果判定で消失となった割合）［95%信頼区間］は、ME 集団における TOC 時点で80.7%（71/88例）［70.9, 88.3］であった。

表 2.7.6.3.1-4　　主要解析－TOC 時点の細菌学的効果－（ME 集団）（014 試験）
Analysis of Per-Subject Microbiological Response at Test of Cure (TOC)
(Microbiologically Evaluable Population) [P014]

Microbiological 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.
Success includes "Eradication".
Failure includes "Microbiological Failure".
Microbiological Failure includes "Persistence".

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

2.7.6.3.1.3.2　副次評価項目

1)　細菌学的効果（被験者別）

ME 集団における EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果(被験者別)を[表 2.7.6.3.1-5]に示す。

EOT 時点の細菌学的効果の有効率は100%（87/87例）（95%信頼区間：95.8, 100.0）であった。また、LFU 時点の有効率［95%信頼区間］は61.0%（50/82例）［49.6, 71.6］であった。

なお、mMITT 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の被験者別の細菌学的効果を[付録 2.7.6.3.1-1]及び[付録 2.7.6.3.1-2]に示す。EOT、TOC 及び LFU のいずれの時点でも、mMITT 集団での細菌学的効果は、ME 集団と類似していた。

表 2.7.6.3.1-5　EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果（被験者別）（ME 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Subject Microbiological Response at End of Therapy (EOT) and Late Follow-Up (LFU)
(Microbiologically Evaluable Population) [P014]

Microbiological Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	87	87	(100.0)	(95.8, 100.0)
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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

2)　細菌学的効果（原因菌別）

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）を[表 2.7.6.3.1-6]、[表 2.7.6.3.1-7]及び[表 2.7.6.3.1-8]に示す。

ME 集団の EOT 時点の細菌学的効果の有効率は、評価可能であったすべての尿中原因菌（*Escherichia coli* 76例、*Klebsiella pneumonia* 7例、*Proteus mirabilis* 2例、*Proteus vulgaris* 2例、*Enterobacter aerogenes* 1例及び *Pseudomonas aeruginosa* 1例）において100%であった。

TOC 時点の細菌学的効果の有効率［95%信頼区間］は、*Escherichia coli* 82.9%（63/76例）［72.5, 90.6］、*Klebsiella pneumonia* 42.9%（3/7例）［9.9, 81.6］、*Proteus mirabilis* 100%（3/3例）［29.2, 100.0］及び *Proteus vulgaris* 100%（2/2例）［15.8, 100.0］で、その他、*Citrobacter koseri*、*Enterobacter aerogenes* 及び *Pseudomonas aeruginosa* がいずれも100%（1/1例）［2.5, 100.0］であった。

LFU時点の細菌学的効果の有効率［95%信頼区間］は、*Escherichia coli* 62.9%（44/70例）［50.5, 74.1］、*Klebsiella pneumonia* 37.5%（3/8例）［8.5, 75.5］及び *Proteus mirabilis* 66.7%（2/3例）［9.4, 99.2］で、その他、*Proteus vulgaris*、*Citrobacter koseri*、*Enterobacter aerogenes* 及び *Pseudomonas aeruginosa* がいずれも100%（1/1例）［2.5, 100.0］であった。

mMITT 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の細菌学的効果（原因菌別）を[付録

2.7.6.3.1-3]、[付録 2.7.6.3.1-4]及び[付録 2.7.6.3.1-5]に示す。EOT、TOC 及び LFU のいずれの時点でも、mMITT 集団での細菌学的効果は、ME 集団と類似していた。

表 2.7.6.3.1-6　EOT 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Uropathogens at End of Therapy (EOT)
(Microbiologically Evaluable Population) [P014]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A (N=87)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Gram-Negative Aerobes	**87**	**87**	**(100.0)**	**(95.8, 100.0)**
All Enterobacteriaceae	86	86	(100.0)	(95.8, 100.0)
Enterobacter aerogenes	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Escherichia coli	76	76	(100.0)	(95.3, 100.0)
Klebsiella pneumoniae	7	7	(100.0)	(59.0, 100.0)
Proteus mirabilis	2	2	(100.0)	(15.8, 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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

表 2.7.6.3.1-7　　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Uropathogens at Test of Cure (TOC)
(Microbiologically Evaluable Population) [P014]

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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

表 2.7.6.3.1-8　　LFU 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ME 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Uropathogens at Late Follow-Up (LFU)
(Microbiologically Evaluable Population) [P014]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A (N=82)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Gram-Negative Aerobes	**82**	**50**	**(61.0)**	**(49.6, 71.6)**
All Enterobacteriaceae	81	49	(60.5)	(49.0, 71.2)
Citrobacter koseri	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter aerogenes	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Escherichia coli	70	44	(62.9)	(50.5, 74.1)
Klebsiella pneumoniae	8	3	(37.5)	(8.5, 75.5)
Proteus mirabilis	3	2	(66.7)	(9.4, 99.2)
Proteus vulgaris	1	1	(100.0)	(2.5, 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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

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 2.7.6.3.1-9]に示す。

TOC 時点の臨床効果の有効率［95%信頼区間］は、96.6%（86/89例）［90.5, 99.3］であり、ほとんどの被験者が有効であった。

EOT 時点の臨床効果の有効率［95%信頼区間］は97.8%（87/89例）［92.1, 99.7］、LFU 時点の臨床効果の有効率［95%信頼区間］は78.2%（68/87例）［68.0, 86.3］であり、試験期間を通じて高い有効率を示した。

また、mMITT 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果を[付録 2.7.6.3.1-6]に示す。いずれの評価時点でも、mMITT 集団の臨床効果の有効率は、CE 集団の結果と類似していた。

表 2.7.6.3.1-9　EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団）（014 試験）

Analysis of Clinical Response at End of Therapy (EOT), Test of Cure (TOC), and Late Follow-Up (LFU)
(Clinically Evaluable Population) [P014]

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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

4)　複合効果（細菌学的効果及び臨床効果の総合判定）

ME 集団の TOC 時点の複合効果を[表 2.7.6.3.1-10]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の割合［95%信頼区間］は、80.7%（71/88例）［70.9, 88.3］であった。

なお、mMITT 集団における TOC 時点の複合効果を[付録 2.7.6.3.1-7]に示す。mMITT 集団における TOC 時点の複合評価で有効と判定された被験者の割合は ME 集団と類似していた。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-10　TOC 時点の複合効果（ME 集団）（014 試験）

Analysis of Composite (Clinical and Microbiological) Response at Test of Cure (TOC) (Microbiologically Evaluable Population) [P014]

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 "Composite Failure".

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

2.7.6.3.1.4　安全性の結果

2.7.6.3.1.4.1　有害事象及び副作用

2.7.6.3.1.4.1.1　要約

MK-7625A の曝露期間（初回投与日時～最終投与日時の期間）は、被験者のほとんど（79.8%）が治験実施計画書で規定したとおり7日間であった。曝露期間の範囲は1～7日間で、MK-7625A を投与されたすべての被験者が7日間以内であった。

014試験の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-11]に示す。

有害事象は58.8%（67/114例）に認められ、副作用は17.5%（20/114例）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は11.4%（13/114例）に認められたが、治験担当医師によりいずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は2例に認められ、治験担当医師によりいずれも治験薬との因果関係はありと判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-11　有害事象の要約（ASaT）（014 試験）
Analysis of Adverse Events
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A		
	n	(%)	95% Confidence Interval†
Subjects in population	114		
with one or more adverse events	67	(58.8)	(49.2, 67.9)
with no adverse event	47	(41.2)	
with drug-related‡ adverse events	20	(17.5)	(11.1, 25.8)
with serious adverse events	13	(11.4)	(6.2, 18.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 3.2)
who died	0	(0.0)	
discontinued drug due to an adverse event	2	(1.8)	(0.2, 6.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(1.8)	
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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.1.4.1.2　有害事象

有害事象発現例数（発現割合2%以上）を[表 2.7.6.3.1-12]に示し、すべての有害事象の発現例数（発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.1-8]に示す。

よくみられた有害事象（4例以上に発現）は、便秘7.9%（9/114例）、下痢7.9%（9/114例）、ALT増加7.9%（9/114例）、AST 増加6.1%（7/114例）、不眠症4.4%（5/114例）、挫傷3.5%（4/114例）、腎盂腎炎3.5%（4/114例）、急性腎盂腎炎3.5%（4/114例）及び頭痛3.5%（4/114例）であった。

014試験で認められた有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重度の有害事象は6例に認められたが、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-12　有害事象発現例数（発現割合 2%以上）（ASaT）（014 試験）

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 2%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
Subjects in population	114	
with one or more adverse events	67	(58.8)
with no adverse events	47	(41.2)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(2.6)**
耳および迷路障害	**3**	**(2.6)**
胃腸障害	**24**	**(21.1)**
便秘	9	(7.9)
下痢	9	(7.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7**	**(6.1)**
肝胆道系障害	**3**	**(2.6)**
感染症および寄生虫症	**19**	**(16.7)**
腎盂腎炎	4	(3.5)
急性腎盂腎炎	4	(3.5)
ウイルス性上気道感染	3	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	**9**	**(7.9)**
挫傷	4	(3.5)
臨床検査	**15**	**(13.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(7.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(6.1)
代謝および栄養障害	**5**	**(4.4)**
筋骨格系および結合組織障害	**5**	**(4.4)**
神経系障害	**8**	**(7.0)**
頭痛	4	(3.5)
精神障害	**7**	**(6.1)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 2%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
精神障害	**7**	**(6.1)**
不眠症	5	(4.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(2.6)**
皮膚および皮下組織障害	**10**	**(8.8)**
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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.1.4.1.3　副作用

副作用発現例数（発現割合0%超）を[表 2.7.6.3.1-13]に示す。

副作用は17.5%（20/114例）に認められた。よくみられた副作用（2例以上に発現）は、下痢5.3%（6/114例）、ALT 増加5.3%（6/114例）、AST 増加3.5%（4/114例）、肝機能異常1.8%（2/114例）及びγ-GTP 増加1.8%（2/114例）であった。014試験で認められた副作用の程度はいずれも軽度又は中等度で、重度の副作用は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-13　副作用発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（014 試験）

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
Subjects in population	114	
with one or more drug-related adverse events	20	(17.5)
with no drug-related adverse events	94	(82.5)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(1.8)**
貧血	1	(0.9)
骨髄機能不全	1	(0.9)
胃腸障害	**9**	**(7.9)**
便秘	1	(0.9)
下痢	6	(5.3)
胃炎	1	(0.9)
悪心	1	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(0.9)**
浮腫	1	(0.9)
肝胆道系障害	**2**	**(1.8)**
肝機能異常	2	(1.8)
臨床検査	**8**	**(7.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(3.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.8)
神経系障害	**1**	**(0.9)**
頭痛	1	(0.9)
腎および尿路障害	**1**	**(0.9)**

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
腎および尿路障害	**1**	**(0.9)**
腎機能障害	1	(0.9)
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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.1.4.2　死亡

014試験では死亡は認められなかった。

2.7.6.3.1.4.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を[表　2.7.6.3.1-14]に示す。また、重篤な有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.1-9]に示す。

重篤な有害事象は、11.4%（13/109例、15件）に認められた。個々の重篤な有害事象の発現例数は、急性腎盂腎炎が3例に認められた以外はいずれも1例ずつであった。器官別大分類では、2例以上に認められたものは「胃腸障害」（3例）と「感染症及び寄生虫症」（6例）であった。これらの事象の内訳は、「胃腸障害」が胃炎、イレウス及び直腸脱（それぞれ1例ずつ）で、「感染症及び寄生虫症」が急性腎盂腎炎（3例）、腎盂腎炎（1例）、慢性腎盂腎炎（1例）及び細菌性肺炎（1例）であった。

重篤な有害事象で治験薬の投与を中止した事象はなかった。また、いずれの重篤な有害事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。なお、重篤な有害事象の転帰は、結腸癌を発症した1例が軽快であった以外はすべて回復した。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-14　重篤な有害事象の一覧（全被験者）（014 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**

C 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 ID=14-25*, 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										

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C 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**

2.7.6.3.1.4.4　投与中止に至った有害事象

014試験で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.6.3.1-15]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は1.8%（2/114例）に認められ、その内訳は、頭痛1例（中等度）及び肝機能異常1例（軽度）であった。両事象とも非重篤で、治験薬の投与中止後に回復した。また、治験担当医師により、いずれの事象も治験薬との因果関係はありと判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-15　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（全被験者）（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**

C Confidential

2.7.6.3.1.4.5　臨床検査値、バイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.3.1.5　結論

単純性腎盂腎炎及び複雑性尿路感染症の18歳以上の日本人患者を対象に MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに7日間静脈内投与した結果、以下の結論が得られた。

- 主要評価項目である ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）をはじめとして、細菌学的効果（被験者別、原因菌別）、臨床効果及び複合効果のいずれの評価項目でも有効性が示された。
- MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに7日間静脈内投与したとき、概して安全で、忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.3.1.6　付録

付録 2.7.6.3.1-1　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（mMITT 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Subject Microbiological Response at Test of Cure (TOC)
(microbiological Modified Intent-To-Treat Population) [P014]

Microbiological Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
Success	95	72	(75.8)	(65.9, 84.0)
Failure	95	23	(24.2)	
Microbiological Failure		17	(17.9)	
Indeterminate		6	(6.3)	

† 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" and "Indeterminate".
Microbiological Failure includes "Persistence".

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.6.3.1-2　EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果（被験者別）（mMITT 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Subject Microbiological Response at End of Therapy (EOT) and Late Follow-Up (LFU)
(microbiological Modified Intent-To-Treat Population) [P014]

Microbiological Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	95	87	(91.6)	(84.1, 96.3)
Failure	95	8	(8.4)	
Indeterminate		8	(8.4)	
LFU				
Success	95	50	(52.6)	(42.1, 63.0)
Failure	95	45	(47.4)	
Microbiological Failure		33	(34.7)	
Indeterminate		12	(12.6)	

† 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" and "Indeterminate".
Microbiological Failure includes "Persistence".

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　EOT 時点の細菌学的効果（原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Uropathogens at End of Therapy (EOT)
(microbiological Modified Intent-To-Treat Population) [P014]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A (N=95)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Gram-Negative Aerobes	**95**	**87**	**(91.6)**	**(84.1, 96.3)**
All Enterobacteriaceae	94	86	(91.5)	(83.9, 96.3)
Citrobacter koseri	1	0	(0.0)	(0.0, 97.5)
Enterobacter aerogenes	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter cloacae	1	0	(0.0)	(0.0, 97.5)
Escherichia coli	81	76	(93.8)	(86.2, 98.0)
Klebsiella pneumoniae	8	7	(87.5)	(47.3, 99.7)
Proteus mirabilis	3	2	(66.7)	(9.4, 99.2)
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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-4　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Uropathogens at Test of Cure (TOC)
(microbiological Modified Intent-To-Treat Population) [P014]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A (N=95)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval†
Gram-Negative Aerobes	**95**	**72**	**(75.8)**	**(65.9, 84.0)**
All Enterobacteriaceae	94	71	(75.5)	(65.6, 83.8)
Citrobacter koseri	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter aerogenes	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter cloacae	1	0	(0.0)	(0.0, 97.5)
Escherichia coli	81	64	(79.0)	(68.5, 87.3)
Klebsiella pneumoniae	8	3	(37.5)	(8.5, 75.5)
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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　LFU 時点の細菌学的効果（原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Uropathogens at Late Follow-Up (LFU)
(microbiological Modified Intent-To-Treat Population) [P014]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A (N=95)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Negative Aerobes	**95**	**50**	**(52.6)**	**(42.1, 63.0)**
All Enterobacteriaceae	94	49	(52.1)	(41.6, 62.5)
Citrobacter koseri	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter aerogenes	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Enterobacter cloacae	1	0	(0.0)	(0.0, 97.5)
Escherichia coli	81	44	(54.3)	(42.9, 65.4)
Klebsiella pneumoniae	8	3	(37.5)	(8.5, 75.5)
Proteus mirabilis	3	2	(66.7)	(9.4, 99.2)
Proteus vulgaris	2	1	(50.0)	(1.3, 98.7)
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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-6　EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果（mMITT 集団）（014 試験）

Analysis of Clinical Response at End of Therapy (EOT), Test of Cure (TOC), and Late Follow-Up (LFU)
(microbiological Modified Intent-To-Treat Population) [P014]

Clinical Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	95	88	(92.6)	(85.4, 97.0)
Failure	95	7	(7.4)	
Clinical Failure		6	(6.3)	
Indeterminate		1	(1.1)	
TOC				
Success	95	87	(91.6)	(84.1, 96.3)
Failure	95	8	(8.4)	
Clinical Failure		7	(7.4)	
Indeterminate		1	(1.1)	
LFU				
Success	95	68	(71.6)	(61.4, 80.4)
Failure	95	27	(28.4)	
Clinical Failure		24	(25.3)	
Indeterminate		3	(3.2)	

† 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" and "Indeterminate".

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.6.3.1-7　TOC 時点の複合効果（mMITT 集団）（014 試験）

Analysis of Composite (Clinical and Microbiological) Response at Test of Cure (TOC)
(microbiological Modified Intent-To-Treat Population) [P014]

Composite Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
Success	95	72	(75.8)	(65.9, 84.0)
Failure	95	23	(24.2)	
Composite Failure		17	(17.9)	
Indeterminate		6	(6.3)	

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

Source:　[P014MK7625A: adam-adsl; adeff]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-8　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（014 試験）

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
Subjects in population	114	
with one or more adverse events	67	(58.8)
with no adverse events	47	(41.2)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(2.6)**
貧血	2	(1.8)
骨髄機能不全	1	(0.9)
心臓障害	**1**	**(0.9)**
心不全	1	(0.9)
耳および迷路障害	**3**	**(2.6)**
耳そう痒症	1	(0.9)
頭位性回転性めまい	2	(1.8)
胃腸障害	**24**	**(21.1)**
腹部不快感	1	(0.9)
腹部膨満	1	(0.9)
下腹部痛	1	(0.9)
裂肛	1	(0.9)
アフタ性潰瘍	1	(0.9)
便秘	9	(7.9)
下痢	9	(7.9)
胃炎	1	(0.9)
イレウス	1	(0.9)
悪心	1	(0.9)
直腸脱	1	(0.9)
口内炎	2	(1.8)
歯の脱落	1	(0.9)
食道静脈瘤	1	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7**	**(6.1)**
全身性浮腫	1	(0.9)
注入部位血管外漏出	1	(0.9)
注射部位硬結	1	(0.9)
注射部位疼痛	2	(1.8)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7**	**(6.1)**
倦怠感	1	(0.9)
浮腫	1	(0.9)
発熱	1	(0.9)
肝胆道系障害	**3**	**(2.6)**
胆石症	1	(0.9)
肝機能異常	2	(1.8)
感染症および寄生虫症	**19**	**(16.7)**
口角口唇炎	1	(0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.9)
膀胱炎	1	(0.9)
インフルエンザ	2	(1.8)
口腔ヘルペス	1	(0.9)
咽頭炎	1	(0.9)
細菌性肺炎	1	(0.9)
腎盂腎炎	4	(3.5)
急性腎盂腎炎	4	(3.5)
慢性腎盂腎炎	1	(0.9)
尿路感染	1	(0.9)
ウイルス性上気道感染	3	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	**9**	**(7.9)**
挫傷	4	(3.5)
裂傷	1	(0.9)
口唇損傷	1	(0.9)
膝蓋骨骨折	1	(0.9)
外傷後頚部症候群	1	(0.9)
術後譫妄	1	(0.9)
熱傷	1	(0.9)
臨床検査	**15**	**(13.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(7.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(6.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.9)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
臨床検査	**15**	**(13.2)**
血中ブドウ糖増加	1	(0.9)
血中カリウム減少	2	(1.8)
血圧低下	1	(0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.8)
ヘモグロビン減少	1	(0.9)
好中球数増加	1	(0.9)
代謝および栄養障害	**5**	**(4.4)**
脱水	2	(1.8)
体液貯留	1	(0.9)
高アンモニア血症	1	(0.9)
高血糖	1	(0.9)
高カリウム血症	1	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	**5**	**(4.4)**
関節痛	1	(0.9)
背部痛	2	(1.8)
筋力低下	1	(0.9)
四肢痛	1	(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）	**1**	**(0.9)**
結腸癌	1	(0.9)
神経系障害	**8**	**(7.0)**
脳梗塞	1	(0.9)
頚腕症候群	1	(0.9)
頭痛	4	(3.5)
被殻出血	1	(0.9)
緊張性頭痛	1	(0.9)
血栓性脳梗塞	1	(0.9)
精神障害	**7**	**(6.1)**
譫妄	1	(0.9)
不快気分	1	(0.9)
不眠症	5	(4.4)

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P014]

	MK-7625A	
	n	(%)
腎および尿路障害	**2**	**(1.8)**
腎機能障害	1	(0.9)
尿管結石症	1	(0.9)
生殖系および乳房障害	**2**	**(1.8)**
良性前立腺肥大症	1	(0.9)
不正子宮出血	1	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(2.6)**
呼吸困難	1	(0.9)
低酸素症	1	(0.9)
口腔咽頭不快感	1	(0.9)
上気道の炎症	1	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	**10**	**(8.8)**
皮膚炎	1	(0.9)
接触皮膚炎	1	(0.9)
湿疹	1	(0.9)
紅斑	1	(0.9)
皮下出血	1	(0.9)
掌蹠角皮症	1	(0.9)
そう痒症	1	(0.9)
発疹	1	(0.9)
脂漏性皮膚炎	1	(0.9)
蕁麻疹	2	(1.8)
血管障害	**1**	**(0.9)**
高血圧	1	(0.9)

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:　[P014MK7625A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-9　重篤な有害事象の叙述（014 試験）

1)　被験者番号14-19*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：細菌性肺炎（なし）

本被験者（76歳、[redacted]）は MK-7625A を5日間投与された。被験者は治験薬投与終了後11日目に、重篤な有害事象として中等度の細菌性肺炎を発現し、治験薬投与終了後19日目に回復した。

被験者は、治験薬投与終了後11日目の午前7:17に体温37.5°C で、倦怠感、食欲不振及び胃部不快感を訴えた。発熱は同日午前10:19に平熱に回復した。同日午後1:45に CRP 増加（8.67 mg/dL）が認められた。治験担当医師は被験者を入院延長させたが症状はなく、CT 検査でも問題は認められなかった。同日午後4:51、発熱、倦怠感、悪寒及び食欲不振が認められた。[redacted]（4.5 g を1日4回）を治験薬投与終了後14日目まで静脈内投与した。

治験薬投与終了後12日目、発熱（37.9°C）、血圧119/53 mmHg 及び心拍数100 bpm で食事は未摂取であった。治験薬投与終了後14日目、CRP は9.94 mg/dL であった。同日よりメロペネム（0.5 g を1日2回）の静脈内投与を開始した。治験薬投与終了後15日目、体温は36.5°C で、倦怠感が認められた。また、CT 検査で左肺下葉に浸潤影が認められ細菌性肺炎と診断された。喀痰検査は実施せず、肺炎による肺症状は認められなかった。被験者は CRP 値、発熱、倦怠感、食欲不振、胃部不快感及び悪寒が改善したため治験薬投与終了後19日目に退院した。治験薬投与終了後28日目の来院時に症状は認められなかった。

治験担当医師は、細菌性肺炎と治験薬との因果関係はなしと判定した。

2)　被験者番号14-20*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：胃炎（なし）

本被験者（78歳、[redacted]）は MK-7625A を4日間投与された。被験者は治験薬投与終了後14日目に中等度の胃炎を発現し、治験薬投与終了後57日目に回復した。

被験者は本治験の参加前から胃炎を合併していたが、治験薬投与4日目に悪化し、レバミピド（300 mg/day）の投与を開始した。治験薬投与終了後11日目、被験者は胃炎のため服薬していた薬剤を治験担当医師の指示で中止した。治験薬投与終了後14日目、胃炎の悪化は持続し被験者の希望で他院に入院のうえ、スルピリド（150 mg/day）の投与を開始した。治験薬投与終了後21日目、被験者は予定の評価日に来院し、治験担当医師が重篤な有害事象の情報を聴取したところ、胃炎の症状が悪化した正確な日は治験薬投与終了後14日目であった。治験薬投与終了後22日目、血清アミラーゼはわずかに増加（測定値不明）した。治験薬投与終了後24日目の消化管の内視鏡検査でびらん性の萎縮性胃炎及び複数の結腸憩室症が認められた。尿素呼気試験は陰性であった。治験薬投与終了後25日目、被験者は退院した。レバミピドは治験薬投与終了後23日目に投与を終了し、スルピリドは治験薬投与終了後40日目に投与終了した。

治験担当医師は、胃炎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に置き換え**

C Confidential

3)　被験者番号14-21*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：直腸脱（なし）

本被験者（86歳、[redacted]）は MK-7625A を4日間投与された。被験者は治験薬投与終了後22日目に重篤な有害事象として中等度の直腸脱を発現し、治験薬投与終了後42日目に回復した。

被験者は排便時の出血及び脱肛が認められたため他院を受診したところ、直腸脱と診断された。被験者は治験薬投与終了後30日目に当該病院に入院し、治験薬投与終了後32日目に直腸脱の根治術を受けた。被験者は入院し手術したため重篤な有害事象として報告された。治験薬投与終了後42日目、術後の経過が良好なため回復したと判断され、退院した。

治験担当医師は、直腸脱と治験薬との因果関係はなしと判定した。

4)　被験者番号14-18*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：胆石症（なし）

本被験者（75歳、[redacted]）は MK-7625A を8日間投与された。被験者は治験薬投与7日目に重篤な有害事象として中等度の胆石症を発現し、治験薬投与終了後7日目に回復した。

被験者は治験薬投与7日目に上腹部痛及び嘔吐を訴えた。同日の心電図検査では異常は認められなかった。同日にファモチジン20 mg を単回静脈内投与した。翌日の臨床検査値は、AST 475 IU/dL（基準範囲：13-33）、ALT 265 IU/dL（基準範囲：6-27）、LD 597 IU/L（基準範囲：119-229）、総ビリルビン0.7 mg/dL（基準範囲：0.3-1.2）及び ALP 277 IU/L（基準範囲：104-338）であった。さらに腹部 CT 検査及び腹部超音波検査を実施した結果、胆石症の増悪と診断された。また、治験薬投与8日目、ペンタゾシン（15 mg）を単回静脈内投与のうえエソメプラゾールマグネシウム水和物（20 mg）を投与した。同日、上腹部痛は回復した。

治験薬投与終了後1日目の臨床検査値は AST 91 IU/L 及び ALT 150 IU/L であった。治験薬投与終了後3日目、症状が回復したため被験者は退院した。治験薬投与終了後7日目の臨床検査値は AST 13 IU/L 及び ALT 25 IU/L で、基準範囲内に回復し、追跡調査を終了した。

治験担当医師は、胆石症と治験薬との因果関係はなしと判定した。

5)　被験者番号14-01*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：慢性腎盂腎炎（なし）

本被験者（74歳、[redacted]）は MK-7625A を8日間投与された。被験者は治験薬投与終了後24日目に重篤な有害事象として重度の慢性腎盂腎炎を発現し、治験薬投与終了後28日目に回復した。

被験者は治験薬投与終了後24日目に39.3℃の発熱が認められたため、治療のため治験薬投与終了後25日目に入院した。同日～治験薬投与終了後27日目にフロモキセフナトリウムを投与したところ、体温は治験薬投与終了後26～28日目に低下した。その他の症状は認められなかった。超音波、CT 及び尿検査は実施しなかった。治験薬投与終了後28日目、発熱はなく、他の症状も認められなかった。同日、被験者は回復したことからレボフロキサシンを7日分処方され退院した。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

治験担当医師は、慢性腎盂腎炎と治験薬との因果関係はなしと判定した。

6)　被験者番号14-17*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：　急性腎盂腎炎（なし）

本被験者（63歳、[redacted]）は MK-7625A を7日間投与された。被験者は治験薬投与終了後10日目に重篤な有害事象として中等度の急性腎盂腎炎を発現し、治験薬投与終了後31日目に回復した。

被験者は治験薬投与終了後10日目に発熱し、解熱剤を服用したが改善しなかった。翌日、CT 検査で急性腎盂腎炎の再発と診断され、入院した。

治験薬投与終了後11日目、体温39.1°C、背部痛及び悪寒が認められ、白血球数11600及び CRP 7.65（いずれも単位不明、以下同様）であった。

治験薬投与終了後11～16日目、ラキストロース／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム（500 mL を1日2回）及びセフタジジム1 g（1日2～4回）を静脈内投与した。治験薬投与終了後13日目、体温37.0°C で、背部痛及び悪寒は軽快し、白血球数6500及び CRP 11.75であった。

治験薬投与終了後16日目、発熱、背部痛及び悪寒は回復し、白血球数3800及び CRP 1.48であった。治験薬投与終了後17日目、被験者は退院した。同日～治験薬投与終了後23日目にレボフロキサシン（250 mg 錠を1日1回）を投与した。

治験薬投与終了後29日目の体温は36.1°C で、細菌感染症の症状は認められなかった。同日に採取した尿検体からは原因菌は検出されず、治験薬投与終了後31日目、治験担当医師は、急性腎盂腎炎は回復したと判断した。

治験担当医師は、急性腎盂腎炎と治験薬との因果関係はなしと判定した。

7)　被験者番号14-24*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：結腸癌（なし）、イレウス（なし）

本被験者（87歳、[redacted]）は MK-7625A を8日間投与された。被験者は治験薬投与5日目に重篤な有害事象として重度のイレウス及び重度の結腸癌を発現した。結腸癌は軽快し、イレウスは治験薬投与終了後10日目に回復した。

治験薬投与1日目、被験者は悪心及び嘔吐を発現し、腎盂腎炎の治療のため入院した。また、腹部の単純 X 線検査でイレウスが認められた。イレウスは大腸癌によるものと考えられた。治験薬投与5日目に手術及び治療のため入院期間の延長が必要と判断された。治験薬の投与は継続され、治験薬投与8日目に規定どおり終了した。治験薬投与終了後3日目、被検者は結腸切除術を受けた。手術後、治験薬投与終了後8日目より食事の摂取を開始した。腸の通過は正常と考えられた。イレウスは治験薬投与終了後10日目に回復した。被験者は治験薬投与終了後18日目に退院した。LFU 時点の治験薬投与終了後31日目、退院後の被験者の状態は安定しており、追跡調査を終了した。

治験担当医師は、結腸癌及びイレウスと治験薬との因果関係はなしと判定した。

8)　被験者番号14-05*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：腎盂腎炎（なし）

本被験者（86歳、[redacted]）は MK-7625A を8日間投与された。被験者は治験薬投与終了後15日目に重篤な有害事象として重度の腎盂腎炎を発現し、治験薬投与終了後28日目に回復した。

MK-7625A の投与により腎盂腎炎は治験薬投与終了後5日目に治癒したが、治験薬投与終了後15日目に再発した。他院にて尿路感染症と診断された。

治験薬投与終了後16日目、発熱（39°C）が認められた。腎盂腎炎と診断され、翌日入院し、メロペネムの投与を開始した。治験薬投与終了後21日目、腎盂腎炎が繰り返されるため、尿管ステントを装着した。治験薬投与終了後25日目、解熱した。治験薬投与終了後28日目、臨床検査値は CRP1.48及び白血球数7900であった。同日、体温は平熱で抗菌薬治療も必要なくなったため腎盂腎炎は回復したと判断され、被検者は退院した。

治験担当医師は、腎盂腎炎と治験薬との因果関係はなしと判定した。

9)　被験者番号14-23*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性腎盂腎炎（なし）

本被験者（85歳、[redacted]）は MK-7625A を8日間投与された。被験者は治験薬投与終了後19日目に重篤な有害事象として重度の急性腎盂腎炎を発現し、治験薬投与終了後27日目に回復した。

治験薬投与終了後19日目、突然、震え、寒気及び高熱が認められた。高熱（40.1°C）及び左側腰痛並びに CRP 及び白血球数の増加が認められ、重度の急性腎盂腎炎が再発したと判断された。被験者は治験薬投与終了後19～27日目に入院した。抗菌薬療法としてセフトリアキソンナトリウム2 g（6日間）、ピペラシリンナトリウム6 g（3日間）及びレボフロキサシン500 mg（7日間）を投与したところ、治験薬投与終了後27日目に回復した。

治験担当医師は、急性腎盂腎炎と治験薬との因果関係はなしと判定した。

10)　被験者番号14-26*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：膝蓋骨骨折（なし）

本被験者（72歳、[redacted]）は MK-7625A を8日間投与された。被験者は治験薬投与終了後8日目に重篤な有害事象として重度の膝蓋骨骨折を発現し、治験薬投与終了後55日目に回復した。

治験薬投与終了後8日目、被験者は自宅の庭でホースにつまずいて転倒し、左膝を痛めた。近医の整形外科を受診したところ、左膝蓋骨骨折と診断された。被験者は当院の整形外科を紹介され、翌日受診した。被験者は左膝骨折の接合術を受けるため入院したことから、治験担当医師は本事象を重篤な有害事象と判定し、治験依頼者に報告した。

治験薬投与終了後22日目、被験者は傷口の抜糸を行った。術後にリハビリを行い、日常生活に支障がなくなってきたため治験薬投与終了後55日目に退院した。

治験担当医師は、膝蓋骨骨折と治験薬との因果関係はなしと判定した。

11) 被験者番号14-12*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心不全（なし）、高カリウム血症（なし）

本被験者（82歳、[redacted]）は MK-7625A を8日間投与された。被験者は治験薬投与5日目に重篤な有害事象として中等度の心不全を発現し、治験薬投与終了後8日目に回復した。

治験薬投与1日目、被験者は脱水及び菌血症を発現した。低酸素状態のため、点滴治療（20 mL/hr）及び酸素療法を実施した。治験薬投与3日目、複雑性腎盂腎炎の発熱及び症状はいずれも軽快した。酸素療法（2 L/min）後の SpO_2は94-96%、88%（全身移行）であった。体重は55.1 kg であった。下肢に軽度の浮腫及び低アルブミン血症（アルブミン 1.9 g/dL）が認められた。

治験薬投与4日目、SpO_2（90%を下回る）が低いため酸素療法（3 L/min）を実施した。呼吸困難は認められず、点滴治療（10 mL/hr）を継続した。治験薬投与5日目、体重は56.0 kg で、呼吸困難は認められなかった。胸部 X 線検査で胸水が認められた。BNP 141.5 pg/mL 及びアルブミン2.1 g/dL で、下肢の浮腫が認められた。被験者は心不全と診断されたため、点滴治療を中止し、フロセミドの静脈内投与を開始した。

治験薬投与6日目、体重は55.5 kg で、呼吸困難は認められなかった。SpO_2は92-95%（酸素療法2 L/min）であった。症状は改善傾向であったが、複雑性腎盂腎炎及び心不全の治療のため引き続き入院が必要と判断された。フロセミドの静脈内投与は終了した。本事象は重篤な有害事象として報告された。

治験薬投与8日目、フロセミドの経口投与を開始した。同日、治験薬の規定の投与を完了した。SpO_2（1 L/min）は90%であった。治験薬投与終了後1日目、呼吸困難は認められず、SpO_2（0.5 L/min）は92%超であった。治験薬投与終了後2日目、呼吸困難は認められなかった。SpO_2が94%以上となったため酸素療法は終了した。治験薬投与終了後4日目、体重51.5 kg で呼吸困難は認められなかった。SpO_2は96%であった。胸部 X 線にて胸水は認められなかった。フロセミドの投与は中止した。本事象は治験薬投与終了後8日目に回復した。

治験担当医師は、本事象は被験者背景及び塩化ナトリウム輸液の投与による心負荷が原因であると判定した。治験担当医師は、治験薬と心不全との因果関係はなしと判定した。

被験者は治験薬投与終了後4日目に中等度の高カリウム血症を発現した。

高カリウム血症の治療としてポリスチレンスルホン酸カルシウムを治験薬投与終了後4～15日目に投与し、さらに GI 療法（デキストロース及びヒトインスリン投与）を治験薬投与終了後8～10日目に実施した。治験薬投与終了後8日目の血清 K は6.4 mmol/L 及び GI 療法後5.6 mol/L で、心電図検査では洞調律に異常は認められなかった。血清 K は、治験薬投与終了後9日目に6.2 mmol/L 及び GI 療法後5.0 mmol/L、治験薬投与終了後10日目に6.2 mmol/L 及び GI 療法後5.2 mmol/L であった。治験薬投与終了後11日目は血清 K 5.8 mmol/L 及び血漿 K 4.9 mEq/L で症状は認められなかった。治験薬投与終了後12日目、血清 K 5.4 mmol/L 及び血漿 K 5.0 mEq/L で、症状は認められなかった。治験薬投与終了後13日目、血清 K 5.4 mmol/L 及び血漿 K 5.2 mEq/L であった。ベースライン時のレベルまで K 値が回復し、治験薬投与終了

後14日目、被験者は退院した。

治験担当医師は、高カリウム血症と治験薬との因果関係はなしと判定した。

12) 被験者番号14-22*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：筋力低下（なし）

本被験者（86歳、[redacted]）は、治験薬を4日間投与された。被験者は、治験薬投与終了後4日目、重篤な有害事象として軽度の筋力低下が発現し、治験薬投与終了後30日目に回復した。

治験薬投与終了後4日目、被験者は入院生活のため日常生活の動作が減少した。治験薬投与終了後7日目、被験者はリハビリのため他院へ転院した。治験薬投与終了後17日目、病院職員が被験者の症状が回復したことを電話にて確認した。治験薬投与終了後30日目の LFU 時点の来院時、治験担当医師は被験者が自力で歩行できたことから、筋力低下の回復を確認した。筋力低下は入院生活中に安静状態であったことが原因と判断された。治験薬投与終了後62日目、治験担当医師は被験者が退院したことを確認した。

治験担当医師は、筋力低下と治験薬との因果関係はなしと判定した。

13) 被験者番号14-25*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性腎盂腎炎（なし）

本被験者（46歳、[redacted]）は、治験薬を8日間投与された。

被験者は治験薬投与終了後15日目に重篤な有害事象として中等度の急性腎盂腎炎を発現し、治験薬投与終了後23日目に回復した。

被験者は治験薬投与終了後15日目午前2時頃に悪寒、悪心及び発熱（39°C）が認められた。被験者は自力で起き上がることが困難で、予約外で来院した。体温38.7°C、心拍数86 bpm、呼吸数18回／分及び血圧95/68 mmHg であった。臨床検査は白血球数7760及び CRP 2.09で、尿検査は赤血球10-19及び白血球100超であった（いずれの検査項目も単位不明：以下同様）。被験者は点滴静脈内投与及び経口投与による治療を受けたが、依然として強い悪心があった。被験者の自宅は病院から遠距離のため、被験者は入院を希望した。

治験薬投与終了後15日目、点滴療法（[redacted] 500 mL を1日2回投与）及びセフトリアキソンナトリウム1 g（1日2回）を開始した。治験薬投与終了後16日目、被験者の悪心は軽減した。[redacted] 500 mL（1日1回）を追加した。叩打痛（±）及び体温38.7°C であった。血液検査は白血球数11460及び CRP 17.32で、尿検査は赤血球1-4及び白血球20-29であった。治験薬投与終了後17日目、軽度の悪心は持続しており、わずかに胃痛が認められた。治験薬投与終了後18日目、悪心（軽度）及びわずかな胃痛は持続していた。治験薬投与終了後19日目、悪心（軽度）及び胃痛は軽減した。治験薬投与終了後21日目、体温37.3°C、血液検査は白血球数3850及び CRP 0.54で、尿検査は赤血球1未満及び白血球1-4であった。点滴静注療法は終了した。治験薬投与終了後22日目、レボフロキサシン錠250 mg（1日2回）の投与を開始した。

治験薬投与終了後23日目、被験者は胃の不快感を訴えたため、薬剤をセフカペンピボキシル塩酸塩100 mg（1日3回）に変更した。臨床検査は白血球数3270及び CRP 0.21であった。被

験者はバイタルサイン及び免疫機能が回復したため退院した。

退院後、被験者の体調は安定していた。治験薬投与終了後29日目、再発を示唆する所見は認められず、追跡調査を終了した。

治験担当医師は、急性腎盂腎炎と治験薬との因果関係はなしと判定した。

Confidential

2.7.6.3.2　国内第Ⅲ相試験－複雑性腹腔内感染症－（013試験）［評価資料］

2.7.6.3.2.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

複雑性腹腔内感染症の日本人患者における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検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験[資料5.3.5.2.2: 013]

実施医療機関

37施設

治験期間

2016年4月18日（最初の被験者の組入れ日）～2017年7月28日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4～14日間

目的

1)　主要目的

- CE 集団における MK-7625A のメトロニダゾール併用時の TOC（治験薬投与28日目）時点での臨床効果を検討する。
- MK-7625A のメトロニダゾール併用時の安全性及び忍容性を評価する。

2)　副次目的

- Microbiological intent-to-treat population（MITT 集団）における MK-7625A のメトロニダゾール併用時の TOC 時点の臨床効果を検討する。
- MITT 及び Expanded microbiologically evaluable population（EME 集団）における MK-7625A のメトロニダゾール併用時の EOT（治験薬の最終投与時）及び TOC 時点での細菌学的効果を検討する。
- MITT 及び CE 集団における MK-7625A のメトロニダゾール併用時の EOT 及び LFU（治験薬投与42日目）時点での臨床効果を検討する。

治験デザイン

非無作為化、多施設共同、非盲検、第Ⅲ相試験

用法・用量

C Confidential

MK-7625A 1.5 g を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1時間かけて静脈内投与。これを8時間ごとに繰り返した。

MK-7625A は、タゾバクタムナトリウム0.5 g（遊離酸換算）及びセフトロザン硫酸塩1 g（遊離塩基換算）を含有する凍結乾燥粉末の製剤である。

なお、CL_{CR} が30～50 mL/min の被験者には、調整された用量［MK-7625A 750 mg（タゾバクタムナトリウム250 mg 及びセフトロザン硫酸塩500 mg)］を投与した。

主な診断／選択基準

1) 治験薬初回投与の前後24時間以内に外科的介入が実施された又は計画されている、18歳以上の日本人患者（性別不問）
2) （腹腔内感染症の証拠を有する）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、急性胃十二指腸穿孔、外傷性腸穿孔、穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍、穿孔又は膿瘍を伴う憩室性疾患、腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓を含む)、若しくは内臓穿孔による腹膜炎又は外科的処置後の腹膜炎のいずれかと診断された患者
3) 外科的介入前に治験登録する場合は、穿孔又は膿瘍が画像検査で確認された又は強く疑われる患者

評価基準

1) 解析対象集団

013試験の解析は、以下に定義する集団を対象として実施した。

(1) 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複雑性腹腔内感染症と判定され、組み入れられたすべての被験者

(2) 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複雑性腹腔内感染症の疾患定義に合致
- 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

(3) 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複雑性腹腔内感染症と判定され、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

(4) 安全性解析対象集団（ASaT）

治験薬を1回以上投与された、組み入れられたすべての被験者

2) 有効性

C Confidential

013試験の臨床効果を評価するための主要な有効性解析対象集団は CE 集団とした。また、細菌学的効果を評価するための主要な有効性解析対象集団は EME 集団とした。

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。

有効性の主要評価項目は、CE 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率とした。

有効性の副次評価項目は、以下のとおりとした。

- CE 集団における EOT 及び LFU 時点の臨床効果の有効率
- MITT 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果の有効率
- EME 集団における EOT 及び TOC 時点の被験者別の細菌学的効果の有効率
- MITT 集団における EOT 及び TOC 時点の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
- MITT 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

3)　安全性

安全性の解析は、ASaT 集団を対象として実施した。有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系検査及び尿検査）をモニタリングして安全性を評価した。

<u>統計計画及び解析</u>

1)　例数及び検出力

013試験は、推定を目的とする試験である。目標組入れ例数を約[redacted]例とし、CE 集団から除外される被験者の割合を約[redacted]%とすると、海外試験の結果に基づき MK-7625A 群の有効率を[redacted]%とするとき、MK-7625A が投与された被験者の CE 集団での TOC 時点の臨床効果の有効率の[redacted]%信頼区間は、([redacted],[redacted]）となる。

2)　重要な統計手法

有効性の主要評価項目である TOC 時点の臨床効果の有効率について、点推定値及び Clopper-Pearson による方法を用いた95%信頼区間を算出した。副次評価項目にも、主要評価項目と同じ手法を適用した。

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを含むすべての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。安全性及び忍容性の主要目的のため、すべての有害事象（基本語及び器官別大分類：MedDRA Ver.20.0）を要約した。有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、及び有害事象による中止の被験者の割合から成る臨床症状及び臨床検査値の有害事象を、重要な安全性評価項目とした。重要な安全性評価項目に対して、Clopper-Pearson 法を用いて、95%信頼区間を算出した。臨床検査値及びバイタルサインのような連続量の測定値は、ベースライン、投与期間中及びベースラインからの変化量の要約統計量を示した。

C Confidential

2.7.6.3.2.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を[表 2.7.6.3.2-1]に示す。

013試験に組み入れられた被験者は100例で、このうち98例が試験を完了した。試験を中止した被験者は2例で、中止理由はそれぞれ「死亡（さらに当該被験者は CL_{CR} 又は eGFR の中止基準に抵触）」（1例）及び「被験者の都合」（1例）であった。

また、治験薬を投与された100例のうち96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、中止理由はそれぞれ、「CL_{CR} 又は eGFR の中止基準に抵触」（1例）、「効果不十分」（1例）、「治験実施計画書違反」（1例）及び「被験者の都合」（1例）であった。

表 2.7.6.3.2-1　被験者の内訳（全被験者）（013 試験）

Disposition of Subjects
(All Enrolled Subjects) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Subjects in population	100	
Trial Disposition		
Completed	98	(98.0)
Discontinued	2	(2.0)
Death	1	(1.0)
Withdrawal By Subject	1	(1.0)
Subject Study Medication Disposition		
Started	100	
Completed	96	(96.0)
Discontinued	4	(4.0)
Creatinine or eGFR Discontinuation Criteria	1	(1.0)
Lack Of Efficacy	1	(1.0)
Protocol Violation	1	(1.0)
Withdrawal By Subject	1	(1.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition, Subject Study Medication Disposition based on the latest corresponding disposition record.		

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl]

2.7.6.3.2.2.2　解析対象例数

013試験における解析対象集団の内訳を[図 2.7.6.3.2-1]に示す。

MITT 集団は66例であった。MITT 集団からの除外理由はいずれも「ベースライン時の腹腔内原因菌が特定されず」であった。また、MITT 集団66例中、65例が EME 集団に含まれた。除外された1例の理由は「除外基準に抵触」のためであった。

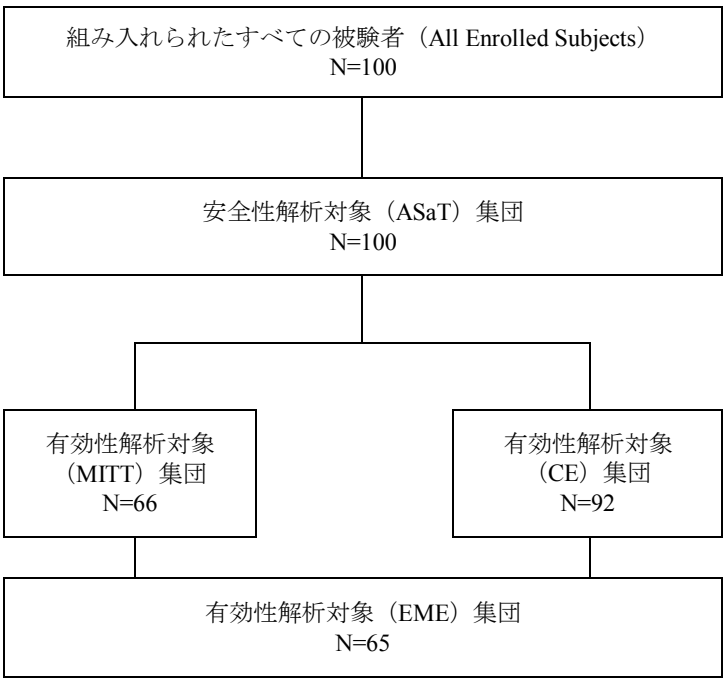
CE 集団は92例（92%）であった。CE 集団からの除外理由は「除外基準に抵触」（7例）及び「併用薬違反」（1例）であった。CE 集団の92例中、65例が EME 集団に含まれた。最も多かった EME

C Confidential

集団からの除外理由は「ベースライン時の腹腔内原因菌が特定されず」であった。

安全性解析対象集団は、組み入れられた100例の全例が対象となった。

図 2.7.6.3.2-1　　解析対象集団（013 試験）



Source [資料5.3.5.2.2: 013]

2.7.6.3.2.2.3　被験者背景

013試験に組み入れられたすべての被験者における被験者背景を[表 2.7.6.3.2-2]に示す。また、複雑性腹腔内感染症の原発感染部位を[表 2.7.6.3.2-3]に、ベースライン時に腹腔内及び血液検体から検出された原因菌を[表 2.7.6.3.2-4]に示す。

性別の割合は、男性67.0%（67/100例）及び女性33.0%（33/100例）であり、男性の割合が高かった。年齢範囲は23～88歳で、中央値は63歳であった。65歳以上の年齢層が47.0%（47/100例）で、高齢の被験者が多く組み入れられた。ベースライン時の CL_{CR} 値でみると被験者の45.0%（45/100例）が何らかの腎機能障害を有しており、最も多かったのは50 mL/min ≤ CL_{CR} < 80 mL/min（軽度腎機能障害）の被験者［35.0%（35/100例）］であった。ベースライン時の APACHE II スコアは、データの得られた94例のうち75例の被験者が10未満（軽度）であり、中央値は7であった。

最もよくみられた複雑性腹腔内感染症の原発感染部位は、虫垂53.0%（53/100例）及び胆嚢30.0%（30/100例）であった。ベースライン時には68.0%（68/100例）の被験者が腹腔内膿瘍を有しており、67.0%（67/100例）の被験者が腹膜炎を発症していた。44.0%（40/100例）の被験者が開腹術を実施した。ベースライン時の前治療薬が奏功しなかったのは16.0%（16/100例）であった。

10例以上から検出された腹腔内原因菌は、グラム陰性菌では *Escherichia coli* 43.0%（43/100例）及び *Klebsiella pneumoniae* 12.0%（12/100例）、グラム陽性菌では *Staphylococcus amginosus* 11.0%

（11/100例）及び *Staphylococcus constellatus* 10.0%（10/100例）、並びに嫌気性グラム陰性菌では *Bacteroides fragilis* 22.0%（22/100例）であった。なお、ベースライン時の血液検体では原因菌は検出されなかった。

表 2.7.6.3.2-2　　被験者背景（全被験者）（P013 試験）

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Subjects in population	100	
Gender		
Male	67	(67.0)
Female	33	(33.0)
Age (Years)		
18 to 64	53	(53.0)
65 to 74	24	(24.0)
≥ 75	23	(23.0)
Subjects with data	100	
Mean	61.1	
SD	16.3	
Median	63	
Range	23 to 88	
Race		
Asian	100	(100.0)
Ethnicity		
Japanese	100	(100.0)
Weight (kg)		
Subjects with data	100	
Mean	63.1	
SD	13.9	
Median	63	
Range	35 to 110	
Baseline BMI (kg/m^2)		
Subjects with data	99	
Mean	23.5	
SD	4.4	
Median	23	
Range	16 to 43	
APACHE II		
Subjects with data	94	

C Confidential

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Mean	7.0	
SD	3.5	
Median	7	
Range	0 to 17	
APACHE II Category		
< 10	75	(75.0)
≥ 10	19	(19.0)
Unknown	6	(6.0)
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)		
Subjects with data	100	
Mean	90.4	
SD	36.8	
Median	83	
Range	34 to 223	
CL_{CR} (mL/min)		
$CL_{CR} \geq 80$ (normal)	55	(55.0)
$50 \leq CL_{CR} < 80$ (mild impairment)	35	(35.0)
$30 \leq CL_{CR} < 50$ (moderate impairment)	10	(10.0)

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl]

C Confidential

表 2.7.6.3.2-3　　複雑性腹腔内感染症の原発感染部位（全被験者）（013 試験）

Anatomic Site of Infection, Primary Diagnosis, Disease Characteristics and Surgical Intervention at Baseline
(All Enrolled Subjects) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Subjects in population	100	
Primary Site of Infection		
Bowel (small or large)	11	(11.0)
Other site of infection	89	(89.0)
Site of Infection		
Appendix	53	(53.0)
Non-appendix	47	(47.0)
Anatomic Site of Current Infection[†]		
Stomach/Duodenum	4	(4.0)
Gallbladder	30	(30.0)
Jejunum/Ileum(Small Bowel)	3	(3.0)
Appendix	53	(53.0)
Colon	8	(8.0)
Liver	8	(8.0)
Intra-abdominal Abscess Present		
Yes	68	(68.0)
No	32	(32.0)
If Intra-abdominal Abscess Present, Quantity		
Single[‡]	59	(86.8)
Multiple[‡]	9	(13.2)
Peritonitis Present		
Yes	67	(67.0)
No	33	(33.0)
If Peritonitis Present, Type		
Local[§]	51	(76.1)
Diffuse[§]	16	(23.9)
Etiological Mechanism		
Nosocomial infection	20	(20.0)
Community acquired infection	80	(80.0)

C Confidential

Anatomic Site of Infection, Primary Diagnosis, Disease Characteristics and Surgical Intervention at Baseline (All Enrolled Subjects) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Type of Etiological Mechanism		
Post-Operative/Hospital Acquired Infection	20	(20.0)
Spontaneous Rupture	78	(78.0)
Malignancy	2	(2.0)
Procedure Type		
Percutaneous aspiration	13	(13.0)
Laparoscopy	43	(43.0)
Laparotomy	44	(44.0)
Wound Closure		
Primary Closure	86	(86.0)
Other	14	(14.0)
Prior Antibiotic Use		
Yes	90	(90.0)
No	10	(10.0)
Failure of Prior Therapy		
Yes	16	(16.0)
No	84	(84.0)
Presence of Bacteremia		
No	100	(100.0)
Number of Baseline Pathogens		
Absent	34	(34.0)
Polymicrobial	57	(57.0)
Monomicrobial	9	(9.0)
ESBL Status of *Enterobacteriaceae*‖		
Positive	5	(5.0)
Negative	44	(44.0)
Not Tested	5	(5.0)
Not Applicable	46	(46.0)
AmpC Producing Status of *P. aeruginosa*		

C Confidential

Anatomic Site of Infection, Primary Diagnosis, Disease Characteristics and Surgical Intervention at Baseline (All Enrolled Subjects) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
AmpC Producing Status of *P. aeruginosa*		
No AmpC producing	9	(9.0)
Not Applicable	91	(91.0)

Percentages are calculated 100 x (n/number of subjects in population), except for rows marked [‡] and [§].

[†] Investigator may choose more than one site.

[‡] Percentages are calculated 100 x (n/number of subjects with abscess present).

[§] Percentages are calculated 100 x (n/number of subjects with peritonitis present).

[‖] For ESBL status of Enterobacteriaceae,

Positive: Subjects with at least one positive baseline infecting pathogen,

Negative: Subjects without positive baseline infecting pathogen and with at least one negative baseline infecting pathogen,

Not tested: Subjects without positive/negative baseline infecting pathogen and with baseline infecting pathogen of ESBL Not tested,

Not Applicable: other than the above.

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl]

C Confidential

表 2.7.6.3.2-4　　ベースライン時の腹腔内検体から検出された原因菌（全被験者）（013 試験）

Pathogens Identified at Baseline from Suitable Intra-abdominal Specimens (All Enrolled Subjects) [P013]

Intra-abdominal Pathogen Category Intra-abdominal Pathogen	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Subjects in population	100	
Gram-Negative Aerobes	**56**	**(56.0)**
All Enterobacteriaceae	54	(54.0)
Citrobacter amalonaticus	1	(1.0)
Citrobacter braakii	1	(1.0)
Citrobacter farmeri	1	(1.0)
Citrobacter freundii	2	(2.0)
Citrobacter koseri	1	(1.0)
Edwardsiella tarda	1	(1.0)
Enterobacter aerogenes	2	(2.0)
Enterobacter cloacae	2	(2.0)
Escherichia coli	43	(43.0)
Klebsiella	1	(1.0)
Klebsiella oxytoca	5	(5.0)
Klebsiella pneumoniae	12	(12.0)
Morganella morganii	1	(1.0)
Proteus vulgaris	1	(1.0)
Serratia marcescens	1	(1.0)
Aeromonas punctata	1	(1.0)
Comamonas testosteroni	1	(1.0)
Pseudomonas aeruginosa	9	(9.0)
Gram-Positive Aerobes	**40**	**(40.0)**
Aerobic gram-positive bacillus	1	(1.0)
Bacillus	6	(6.0)
Enterococcus avium	3	(3.0)
Enterococcus durans	2	(2.0)
Enterococcus faecalis	4	(4.0)
Enterococcus raffinosus	2	(2.0)
Gemella	1	(1.0)
Gemella haemolysans	1	(1.0)
Lactococcus garvieae	1	(1.0)
Lactococcus lactis subsp. cremoris	1	(1.0)
Staphylococcus aureus	4	(4.0)
Staphylococcus epidermidis	1	(1.0)
Streptococcus alpha-hemolytic	2	(2.0)

C Confidential

Pathogens Identified at Baseline from Suitable Intra-abdominal Specimens (All Enrolled Subjects) [P013]

Intra-abdominal Pathogen Category Intra-abdominal Pathogen	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Gram-Positive Aerobes	**40**	**(40.0)**
Streptococcus anginosus	11	(11.0)
Streptococcus constellatus	10	(10.0)
Streptococcus intermedius	1	(1.0)
Streptococcus salivarius	1	(1.0)
Streptococcus sanguinis	1	(1.0)
Gram-Negative Anaerobes	**45**	**(45.0)**
Anaerobic gram-negative bacillus	3	(3.0)
Anaerobic gram-negative coccus	1	(1.0)
Bacteroides	8	(8.0)
Bacteroides caccae	3	(3.0)
Bacteroides capillosus	1	(1.0)
Bacteroides fragilis	22	(22.0)
Bacteroides ovatus	3	(3.0)
Bacteroides stercoris	1	(1.0)
Bacteroides thetaiotaomicron	9	(9.0)
Bacteroides vulgatus	1	(1.0)
Fusobacterium mortiferum	2	(2.0)
Fusobacterium nucleatum	4	(4.0)
Fusobacterium varium	1	(1.0)
Parabacteroides distasonis	3	(3.0)
Porphyromonas gingivalis	1	(1.0)
Prevotella	1	(1.0)
Prevotella intermedia	1	(1.0)
Prevotella oralis	1	(1.0)
Veillonella	3	(3.0)
Gram-Positive Anaerobes	**22**	**(22.0)**
Anaerobic gram-positive bacillus	4	(4.0)
Anaerobic gram-positive coccus	3	(3.0)
Anaerococcus prevotii	1	(1.0)
Clostridium	2	(2.0)
Clostridium perfringens	3	(3.0)
Clostridium ramosum	2	(2.0)
Eggerthella lenta	3	(3.0)

C Confidential

Pathogens Identified at Baseline from Suitable Intra-abdominal Specimens (All Enrolled Subjects) [P013]

Intra-abdominal Pathogen Category Intra-abdominal Pathogen	MK-7625A + Metronidazole n	 (%)
Gram-Positive Anaerobes	**22**	**(22.0)**
Eubacterium limosum	4	(4.0)
Parvimonas micra	5	(5.0)
Peptoniphilus asaccharolyticus	1	(1.0)
All Baseline IAI pathogens are displayed in this table. Subjects with more than one intra-abdominal pathogen isolated at baseline are counted only once in the overall population, once within each intra-abdominal pathogen category and once for each intra-abdominal pathogen.		

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; admb]

2.7.6.3.2.3　有効性の結果

2.7.6.3.2.3.1　主要評価項目

CE 集団における TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.6.3.2-5]に示す。TOC 時点で88例が CE 集団に含まれ、臨床効果の有効率（臨床判定で有効となった割合）［95%信頼区間］は92.0%（81/88例）［84.3, 96.7］であった。

表 2.7.6.3.2-5　主要解析 －TOC 時点の臨床効果－（CE 集団）（013 試験）

Analysis of Clinical Response at Test of Cure (TOC) (Clinically Evaluable Population) [P013]

Clinical Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
Success	88	81	(92.0)	(84.3, 96.7)
Failure	88	7	(8.0)	
† 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:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

2.7.6.3.2.3.2　副次評価項目

1)　臨床効果

CE 集団における EOT 及び LFU 時点の臨床効果を[表 2.7.6.3.2-6]に示す。

臨床効果の有効率［95%信頼区間］は、EOT 時点で94.6%（87/92例）［87.8, 98.2］、LFU 時点で90.6%（77/85例）［82.3, 95.8］であり、いずれも TOC 時点と同様に高い有効率を示した。

なお、MITT 集団における EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果を[付録 2.7.6.3.2-1]及び[付録 2.7.6.3.2-2]に示す。EOT、TOC 及び LFU のいずれの時点でも、MITT 集団の臨床効果は、

C Confidential

CE 集団と類似していた。

表 2.7.6.3.2-6　　EOT 及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団）（013 試験）

Analysis of Clinical Response at End of Therapy (EOT) and Late Follow-Up (LFU) (Clinically Evaluable Population) [P013]

Clinical Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	92	87	(94.6)	(87.8, 98.2)
Failure	92	5	(5.4)	
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:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

2)　細菌学的効果（被験者別）

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 2.7.6.3.2-7]に示す。

細菌学的効果の有効率［95%信頼区間］は、EOT 時点で93.8%（61/65例）［85.0, 98.3］、TOC 時点で90.2%（55/61例）［79.8, 96.3］と、いずれも高い有効率を示した。

なお、MITT 集団における EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）を[付録 2.7.6.3.2-3]に示す。EOT 及び TOC 時点の MITT 集団での細菌学的効果は、いずれの時点でも EME 集団と類似していた。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-7　　EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（EME 集団）（013 試験）

Analysis of Per-Subject Microbiological Response at End of Therapy (EOT) and Test of Cure (TOC)
(Expanded Microbiologically Evaluable Population) [P013]

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:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

3)　細菌学的効果（原因菌別）

EME 集団における TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）を[表 2.7.6.3.2-8]に示す。

EME 集団でベースライン時に10例以上の被験者から検出された複雑性腹腔内感染症の原因菌は、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Streptococcus anginosus*、*Streptococcus constellatus* 及び *Bacteroides fragilis* であった。

10例以上に検出された原因菌に対する、EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率［95%信頼区間］は、*Escherichia coli* 90.2%（37/41例）［76.9, 97.3］、*Klebsiella pneumoniae* 91.7%（11/12 例）［61.5, 99.8］、*Streptococcus anginosus* 100.0%（11/11 例）［71.5, 100.0］、*Streptococcus constellatus* 90.0%（9/10例）［55.5, 99.7］及び *Bacteroides fragilis* 95.2%（20/21例）［76.2, 99.9］であった。また、これらの原因菌に対する、EME 集団における EOT 時点の細菌学的効果も類似していた（[付録 2.7.6.3.2-4]）。

なお、EOT 及び TOC 時点における MITT 集団の細菌学的効果（原因菌別）（[付録 2.7.6.3.2-5] 及び[付録 2.7.6.3.2-6]）は、いずれの時点でも EME 集団と類似していた。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-8　　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（EME 集団）（013 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at Test of Cure (TOC)
(Expanded Microbiologically Evaluable Population) [P013]

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

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at Test of Cure (TOC)
(Expanded Microbiologically Evaluable Population) [P013]

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

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at Test of Cure (TOC)
(Expanded Microbiologically Evaluable Population) [P013]

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:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

2.7.6.3.2.4　安全性の結果

2.7.6.3.2.4.1　有害事象及び副作用

2.7.6.3.2.4.1.1　要約

MK-7625A+メトロニダゾールの投与を受けた62.0%の被験者が4～7日間の曝露期間（初回投与日～最終投与日の期間）で、中央値は6.5日間であった。

013試験の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-9]に示す。

有害事象は62.0%（62/100例）に認められ、副作用は19.0%（19/100例）に認められた。死亡に至った有害事象（びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）が1例に認められたが、治験担当医師により本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。重篤な有害事象は10.0%（10/100例）に認められたが、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。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。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-9　有害事象の要約（ASaT）（013 試験）

Analysis of Adverse Events
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole		
	n	(%)	95% Confidence Interval†
Subjects in population	100		
with one or more adverse events	62	(62.0)	(51.7, 71.5)
with no adverse event	38	(38.0)	
with drug-related‡ adverse events	19	(19.0)	(11.8, 28.1)
with serious adverse events	10	(10.0)	(4.9, 17.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 3.6)
who died	1	(1.0)	
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	(0.0, 3.6)
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:　[P013MK7625A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.2.4.1.2　有害事象

有害事象発現例数（発現割合2%以上）を[表 2.7.6.3.2-10]に示し、すべての有害事象の発現例数（発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.2-7]に示す。

よくみられた有害事象（発現割合5%以上）は AST 増加13.0%（13/100例）、ALT 増加11.0%（11/100例）、不眠症11.0%（11/100例）、下痢7.0%（7/100例）、便秘6.0%（6/100例）及び悪心5.0%（5/100例）であった。これらの有害事象の程度は、下痢の1例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。なお、AST 増加及び ALT 増加はいずれも EOT 時点までに回復した。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-10　有害事象発現例数（発現割合 2%以上）（ASaT）（013 試験）

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 2%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Subjects in population	100	
with one or more adverse events	62	(62.0)
with no adverse events	38	(38.0)
胃腸障害	**31**	**(31.0)**
腹痛	3	(3.0)
便秘	6	(6.0)
下痢	7	(7.0)
胃食道逆流性疾患	2	(2.0)
イレウス	4	(4.0)
悪心	5	(5.0)
嘔吐	4	(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8**	**(8.0)**
注入部位浮腫	2	(2.0)
発熱	2	(2.0)
肝胆道系障害	**3**	**(3.0)**
感染症および寄生虫症	**15**	**(15.0)**
肺炎	2	(2.0)
術後創感染	3	(3.0)
ウイルス性上気道感染	3	(3.0)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**(6.0)**
術後譫妄	2	(2.0)
処置による疼痛	3	(3.0)
臨床検査	**20**	**(20.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(11.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(13.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(3.0)
酸素飽和度低下	2	(2.0)
代謝および栄養障害	**4**	**(4.0)**
高カリウム血症	2	(2.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 2%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(2.0)**
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）	**3**	**(3.0)**
神経系障害	**2**	**(2.0)**
精神障害	**12**	**(12.0)**
不眠症	11	(11.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5**	**(5.0)**
呼吸不全	2	(2.0)
上気道の炎症	2	(2.0)
皮膚および皮下組織障害	**4**	**(4.0)**
そう痒症	2	(2.0)
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 meets the incidence criterion in the report title, after rounding. MedDRA version 20.0		

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.2.4.1.3　副作用

副作用発現例数（発現割合0%超）を[表 2.7.6.3.2-11]に示す。

よくみられた副作用（発現割合5%以上）は、AST 増加11.0%（11/100例）及び ALT 増加9.0%（9/100例）であった。013試験で認められた副作用の程度は、下痢（1例）及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1例）が中等度であった以外は、すべて軽度であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-11　副作用発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（013 試験）

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Subjects in population	100	
with one or more drug-related adverse events	19	(19.0)
with no drug-related adverse events	81	(81.0)
胃腸障害	**6**	**(6.0)**
下痢	3	(3.0)
悪心	2	(2.0)
嘔吐	1	(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.0)**
注入部位浮腫	1	(1.0)
感染症および寄生虫症	**1**	**(1.0)**
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(1.0)
臨床検査	**12**	**(12.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(9.0)
アミラーゼ増加	1	(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	(11.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)
リパーゼ増加	1	(1.0)
代謝および栄養障害	**1**	**(1.0)**
低血糖	1	(1.0)

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 meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 20.0

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; adae]

2.7.6.3.2.4.2　死亡

死亡に至った有害事象は1例（びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫）に認められた。死亡に至った有害事象を[表 2.7.6.3.2-12]（重篤な有害事象の一覧）に示す。また、本事象の叙述を[付録 2.7.6.3.2-8]（重篤な有害事象の叙述）に示す。

2.7.6.3.2.4.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.6.3.2-12]に示す。また、重篤な有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.2-8]に示す。

重篤な有害事象は、10%（10/100例）に認められた。重篤な有害事象の転帰は、乳癌（未回復）及びびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（死亡）以外はいずれの事象も回復した。013試験で発現

C Confidential

したすべての重篤な有害事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-12　重篤な有害事象の一覧（全被験者）（013 試験）

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**

C 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=13-08*, 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**

C 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**

C Confidential

2.7.6.3.2.4.4　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.5　臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.3.2.5　結論

複雑性腹腔内感染症の18歳以上の日本人患者を対象に、メトロニダゾール500 mg 併用でMK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに4～14日間静脈内投与した結果、以下の結論が得られた。

- 主要評価項目である CE 集団における TOC 時点の臨床効果をはじめとして、臨床効果及び細菌学的効果（被験者別、原因菌別）のいずれの評価項目でも有効性が示された。
- メトロニダゾール併用で MK-7625A 1.5 g を1時間かけて8時間ごとに4～14日間静脈内投与したとき、概して安全で、忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.3.2.6　付録

付録 2.7.6.3.2-1　TOC 時点の臨床効果（MITT 集団）（013 試験）

Analysis of Clinical Response at Test of Cure (TOC)
(Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Clinical Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
Success	66	56	(84.8)	(73.9, 92.5)
Failure	66	10	(15.2)	
Clinical Failure		6	(9.1)	
Indeterminate		4	(6.1)	

† 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" and "Indeterminate".

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.6.3.2-2　EOT 及び LFU 時点の臨床効果（MITT 集団）（013 試験）

Analysis of Clinical Response at End of Therapy (EOT) and Late Follow-Up (LFU)
(Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Clinical Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	66	62	(93.9)	(85.2, 98.3)
Failure	66	4	(6.1)	
Clinical Failure		4	(6.1)	
LFU				
Success	66	53	(80.3)	(68.7, 89.1)
Failure	66	13	(19.7)	
Clinical Failure		6	(9.1)	
Indeterminate		7	(10.6)	

† 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" and "Indeterminate".

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（MITT 集団）（013 試験）

Analysis of Per-Subject Microbiological Response at End of Therapy (EOT) and Test of Cure (TOC)
(Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Microbiological Response	N	n	(%)	95% Confidence Interval†
EOT				
Success	66	62	(93.9)	(85.2, 98.3)
Failure	66	4	(6.1)	
Microbiological Failure		4	(6.1)	
TOC				
Success	66	56	(84.8)	(73.9, 92.5)
Failure	66	10	(15.2)	
Microbiological Failure		6	(9.1)	
Indeterminate		4	(6.1)	

† 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" and "Indeterminate".
Microbiological Failure includes "Persistence", "Persistence acquiring resistance", and "Presumed persistence".

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-4　EOT 時点の細菌学的効果（原因菌別）（EME 集団）（013 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at End of Therapy (EOT)
(Expanded Microbiologically Evaluable Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=65)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Negative Aerobes	**55**	**52**	**(94.5)**	**(84.9, 98.9)**
All Enterobacteriaceae	53	50	(94.3)	(84.3, 98.8)
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	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Enterobacter cloacae	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Escherichia coli	42	40	(95.2)	(83.8, 99.4)
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	**40**	**38**	**(95.0)**	**(83.1, 99.4)**
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	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
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	4	4	(100.0)	(39.8, 100.0)
Staphylococcus epidermidis	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Streptococcus alpha-hemolytic	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)

C Confidential

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at End of Therapy (EOT) (Expanded Microbiologically Evaluable Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=65)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Positive Aerobes	**40**	**38**	**(95.0)**	**(83.1, 99.4)**
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	**44**	**43**	**(97.7)**	**(88.0, 99.9)**
Anaerobic gram-negative bacillus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides	8	8	(100.0)	(63.1, 100.0)
Bacteroides caccae	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides capillosus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides fragilis	22	21	(95.5)	(77.2, 99.9)
Bacteroides ovatus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides stercoris	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides thetaiotaomicron	9	9	(100.0)	(66.4, 100.0)
Bacteroides vulgatus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Fusobacterium mortiferum	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Fusobacterium nucleatum	4	3	(75.0)	(19.4, 99.4)
Fusobacterium varium	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Parabacteroides distasonis	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Porphyromonas gingivalis	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
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	**21**	**19**	**(90.5)**	**(69.6, 98.8)**
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	1	(50.0)	(1.3, 98.7)

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at End of Therapy (EOT) (Expanded Microbiologically Evaluable Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=65)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Positive Anaerobes	**21**	**19**	**(90.5)**	**(69.6, 98.8)**
Eggerthella lenta	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Eubacterium limosum	4	4	(100.0)	(39.8, 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:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-5　EOT 時点の細菌学的効果（原因菌別）（MITT 集団）（013 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at End of Therapy (EOT)
(Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=66)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Negative Aerobes	**56**	**53**	**(94.6)**	**(85.1, 98.9)**
All Enterobacteriaceae	54	51	(94.4)	(84.6, 98.8)
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	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Enterobacter cloacae	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Escherichia coli	43	41	(95.3)	(84.2, 99.4)
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	**40**	**38**	**(95.0)**	**(83.1, 99.4)**
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	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
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	4	4	(100.0)	(39.8, 100.0)
Staphylococcus epidermidis	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Streptococcus alpha-hemolytic	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)

C Confidential

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at End of Therapy (EOT) (Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=66)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Positive Aerobes	**40**	**38**	**(95.0)**	**(83.1, 99.4)**
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	**45**	**44**	**(97.8)**	**(88.2, 99.9)**
Anaerobic gram-negative bacillus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Anaerobic gram-negative coccus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides	8	8	(100.0)	(63.1, 100.0)
Bacteroides caccae	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides capillosus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides fragilis	22	21	(95.5)	(77.2, 99.9)
Bacteroides ovatus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides stercoris	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides thetaiotaomicron	9	9	(100.0)	(66.4, 100.0)
Bacteroides vulgatus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Fusobacterium mortiferum	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Fusobacterium nucleatum	4	3	(75.0)	(19.4, 99.4)
Fusobacterium varium	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Parabacteroides distasonis	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Porphyromonas gingivalis	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
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	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Gram-Positive Anaerobes	**22**	**20**	**(90.9)**	**(70.8, 98.9)**
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)

C Confidential

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at End of Therapy (EOT) (Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=66)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Positive Anaerobes	**22**	**20**	**(90.9)**	**(70.8, 98.9)**
Clostridium ramosum	2	1	(50.0)	(1.3, 98.7)
Eggerthella lenta	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Eubacterium limosum	4	4	(100.0)	(39.8, 100.0)
Parvimonas micra	5	4	(80.0)	(28.4, 99.5)
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:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-6　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（MITT 集団）（013 試験）

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at Test of Cure (TOC)
(Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=66)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Negative Aerobes	**56**	**49**	**(87.5)**	**(75.9, 94.8)**
All Enterobacteriaceae	54	47	(87.0)	(75.1, 94.6)
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	2	1	(50.0)	(1.3, 98.7)
Enterobacter cloacae	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Escherichia coli	43	38	(88.4)	(74.9, 96.1)
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	**40**	**34**	**(85.0)**	**(70.2, 94.3)**
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	2	0	(0.0)	(0.0, 84.2)
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	4	3	(75.0)	(19.4, 99.4)
Staphylococcus epidermidis	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Streptococcus alpha-hemolytic	2	1	(50.0)	(1.3, 98.7)

C Confidential

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at Test of Cure (TOC) (Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=66)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Positive Aerobes	**40**	**34**	**(85.0)**	**(70.2, 94.3)**
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	**45**	**41**	**(91.1)**	**(78.8, 97.5)**
Anaerobic gram-negative bacillus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Anaerobic gram-negative coccus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides	8	7	(87.5)	(47.3, 99.7)
Bacteroides caccae	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides capillosus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides fragilis	22	20	(90.9)	(70.8, 98.9)
Bacteroides ovatus	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Bacteroides stercoris	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Bacteroides thetaiotaomicron	9	7	(77.8)	(40.0, 97.2)
Bacteroides vulgatus	1	1	(100.0)	(2.5, 100.0)
Fusobacterium mortiferum	2	2	(100.0)	(15.8, 100.0)
Fusobacterium nucleatum	4	2	(50.0)	(6.8, 93.2)
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	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Gram-Positive Anaerobes	**22**	**18**	**(81.8)**	**(59.7, 94.8)**
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)

C Confidential

Analysis of Per-Pathogen Microbiological Response of Baseline Pathogens at Test of Cure (TOC) (Microbiological Intent-To-Treat Population) [P013]

Per-Pathogen microbiological response	MK-7625A + Metronidazole (N=66)			
	N1	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
Gram-Positive Anaerobes	**22**	**18**	**(81.8)**	**(59.7, 94.8)**
Clostridium ramosum	2	0	(0.0)	(0.0, 84.2)
Eggerthella lenta	3	3	(100.0)	(29.2, 100.0)
Eubacterium limosum	4	3	(75.0)	(19.4, 99.4)
Parvimonas micra	5	4	(80.0)	(28.4, 99.5)
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:　[P013MK7625A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-7　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（013 試験）

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
Subjects in population	100	
with one or more adverse events	62	(62.0)
with no adverse events	38	(38.0)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(1.0)**
播種性血管内凝固	1	(1.0)
心臓障害	**1**	**(1.0)**
動悸	1	(1.0)
耳および迷路障害	**1**	**(1.0)**
回転性めまい	1	(1.0)
眼障害	**1**	**(1.0)**
眼乾燥	1	(1.0)
胃腸障害	**31**	**(31.0)**
腹痛	3	(3.0)
下腹部痛	1	(1.0)
上腹部痛	1	(1.0)
便秘	6	(6.0)
齲歯	1	(1.0)
下痢	7	(7.0)
十二指腸潰瘍	1	(1.0)
消化不良	1	(1.0)
消化管浮腫	1	(1.0)
胃食道逆流性疾患	2	(2.0)
イレウス	4	(4.0)
麻痺性イレウス	1	(1.0)
悪心	5	(5.0)
口内炎	1	(1.0)
嘔吐	4	(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8**	**(8.0)**
廃用症候群	1	(1.0)
注入部位浮腫	2	(2.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8**	**(8.0)**
注射部位紅斑	1	(1.0)
末梢性浮腫	1	(1.0)
発熱	2	(2.0)
分泌物分泌	1	(1.0)
血管穿刺部位紅斑	1	(1.0)
肝胆道系障害	**3**	**(3.0)**
胆嚢炎	1	(1.0)
肝機能異常	1	(1.0)
肝障害	1	(1.0)
感染症および寄生虫症	**15**	**(15.0)**
腹部膿瘍	1	(1.0)
気管支炎	1	(1.0)
蜂巣炎	1	(1.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(1.0)
真菌感染	1	(1.0)
帯状疱疹	1	(1.0)
感染	1	(1.0)
腹膜炎	1	(1.0)
肺炎	2	(2.0)
術後膿瘍	1	(1.0)
術後創感染	3	(3.0)
敗血症	1	(1.0)
敗血症性ショック	1	(1.0)
上気道感染	1	(1.0)
ウイルス性上気道感染	3	(3.0)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**(6.0)**
腹部創離開	1	(1.0)
開放骨折	1	(1.0)
術後譫妄	2	(2.0)
術後イレウス	1	(1.0)
処置による疼痛	3	(3.0)
創合併症	1	(1.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
臨床検査	**20**	**(20.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(11.0)
アミラーゼ増加	1	(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(13.0)
血中カリウム増加	1	(1.0)
血圧低下	1	(1.0)
尿中血陽性	1	(1.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(3.0)
リパーゼ増加	1	(1.0)
酸素飽和度低下	2	(2.0)
血小板数増加	1	(1.0)
白血球数減少	1	(1.0)
代謝および栄養障害	**4**	**(4.0)**
食欲減退	1	(1.0)
高カリウム血症	2	(2.0)
低血糖	1	(1.0)
低ナトリウム血症	1	(1.0)
栄養障害	1	(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(2.0)**
背部痛	1	(1.0)
四肢痛	1	(1.0)
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）	**3**	**(3.0)**
結腸腺癌	1	(1.0)
乳癌	1	(1.0)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1	(1.0)
神経系障害	**2**	**(2.0)**
頭痛	1	(1.0)
感覚鈍麻	1	(1.0)
精神障害	**12**	**(12.0)**
譫妄	1	(1.0)
摂食障害	1	(1.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Period and Follow-Up Days
(All Subjects as Treated) [P013]

	MK-7625A + Metronidazole	
	n	(%)
精神障害	**12**	**(12.0)**
不眠症	11	(11.0)
腎および尿路障害	**1**	**(1.0)**
排尿困難	1	(1.0)
血尿	1	(1.0)
水腎症	1	(1.0)
生殖系および乳房障害	**1**	**(1.0)**
良性前立腺肥大症	1	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5**	**(5.0)**
咳嗽	1	(1.0)
呼吸不全	2	(2.0)
上気道の炎症	2	(2.0)
皮膚および皮下組織障害	**4**	**(4.0)**
接触皮膚炎	1	(1.0)
湿疹	1	(1.0)
そう痒症	2	(2.0)
血管障害	**1**	**(1.0)**
静脈炎	1	(1.0)

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 meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA version 20.0

Source:　[P013MK7625A: adam-adsl; adae]

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-8　重篤な有害事象の叙述（013 試験）

1)　被験者番号13-09*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：イレウス（なし）

本被験者（46歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを4日間投与された。

被験者は、治験薬投与終了後3日目の深夜に自宅にて上腹部痛及び嘔吐を発現した。翌日、治験担当医師は検査の結果、中等度のイレウスと診断した。治験薬投与終了後4日目に被験者は再入院し、イレウス管の挿入を受けた。治験薬投与終了後16日目にイレウス管は抜去された。その後、腹部所見に悪化はみられず体調も良好で、治験薬投与終了後27日目に回復し退院した。イレウスにて入院したことから、本事象は重篤な有害事象として報告された。

治験担当医師は、イレウスの程度を中等度、転帰を回復、開腹手術後の腸管癒着によるものと考えられるため、治験薬との因果関係はなしと判定した。

2)　被験者番号13-01*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（なし）

本被験者（61歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを7日間投与された。

被験者は治験薬投与前に、直腸腫瘍の検査及び治療のため来院した。治験薬投与1日目に腹痛を訴え、CT 検査の結果、腹膜炎と診断され緊急手術を受けた。治験薬投与開始時のクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が40.9 mL/min であったことから、治験実施計画書に規定しているとおり、MK-7625A（750 mg）＋メトロニダゾールの1日3回投与を開始した。治験薬投与4日目、CL_{CR} が50.8 mL/min であったため、MK-7625A（1,500 mg）＋メトロニダゾール（1日3回）へ増量した。治験薬投与6日目、CL_{CR} が39 mL/min と低くなったため、再度 MK-7625A（750 mg）＋メトロニダゾール（1日3回）へ減量した。翌日、CL_{CR} が30 mL/min 以下となり、治験薬の投与中止基準に抵触したため、MK-7625A＋メトロニダゾールの投与を中止した。水腎症の治療のため留置カテーテルを挿入した。013試験組入れ前に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。血清クレアチニン値上昇（治験薬投与終了後4日目：2.45 mg/dL、治験薬投与終了後6日目：4.48 mg/dL、治験薬投与終了後7日目：6.30 mg/dL）及び尿量減少がみられたため、右腎瘻造設を実施した。治験薬投与終了後8日目、直腸の生検の結果、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。治験薬投与終了後16日目、被験者はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の治療のための化学療法ではなく緩和ケアを希望したため、ホスピスケア又は緩和ケアが可能な病院へ転院した。治験薬投与終了後26日目、被験者は意識レベル及び心肺機能が低下し、治験薬投与終了後28日目に死亡した。

治験担当医師は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の程度を重度、転帰を死亡、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に置き換え**

C Confidential

3)　被験者番号13-06*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：胃食道逆流性疾患（なし）

本被験者（82歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを11日間投与された。

被験者は、治験薬投与終了後1日目から食事を開始したが、食欲減退を訴え入院期間延長となった。治験薬投与終了後7日目に胃食道逆流性疾患と診断された。治験薬投与終了後23日目、胃食道逆流性疾患の治療のため、ランソプラゾール（30 mg、錠剤）、アルギン酸ナトリウム（60 mL、液剤）及び乾燥水酸化アルミニウムゲル［3.6 mg（3包）、散剤］の経口投与を開始した。その後、食事量は徐々に増え、治験薬投与終了後26日目に食欲減退は回復した。治験薬投与終了後49日目、胃食道逆流性疾患は改善し、被験者は退院した。治験薬投与終了65日目、治験担当医師は、上部消化管内視鏡検査の結果及び被験者の体調から、胃食道逆流性疾患は回復したと判定した。胃食道逆流性疾患のため入院期間が延長となり、本事象は重篤な有害事象として報告された。治験担当医師は、胃食道逆流性疾患の程度を中等度、転帰を回復、治験薬との因果関係はなしと判定した。

4)　被験者番号13-03*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：胆嚢炎（なし）

本被験者（67歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを6日間投与された。

被験者は、治験薬投与終了後22日目（TOC 時点）に受診したが、帰宅後にドレーン挿入部位の下辺りに痛みを感じた。治験薬投与終了後26日目、被験者は来院し検査を受けた。X 線検査の結果、ドレーンチューブが挿入部位から外れていたことからドレーンチューブを抜去し、ウルソ及びフロプロピオンが処方された。翌日、被験者は腹部痛のため来院した。臨床検査の結果、CRP 値がやや高く、また、CT 検査で軽度の胆嚢炎を示す所見が認められたため入院となった。被験者は、胆嚢炎の治療のためチメピジウム臭化物水和物、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム、[redacted]、ペンタゾシン及びビーフリード輸液の投与を受けた。治験薬投与終了後35日目、被験者は回復し退院した。胆嚢炎にて入院したことから、本事象は重篤な有害事象として報告された。治験担当医師は、胆嚢炎の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係はなしと判定した。なお、本被験者は治験薬投与終了後46日目に再入院し、胆嚢炎の再発予防のため、胆嚢摘出術手術を受け、治験薬投与終了後59日目に退院した。治験薬投与終了後85日目（最終来院日）、感染の症状はなく、異常も認められなかった。

5)　被験者番号13-04*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：結腸腺癌（なし）

本被験者（52歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを6日間投与された。

被験者は、治験薬投与終了後2日目に下部消化管の内視鏡検査を受けた。下行結腸及び S 状結腸にポリープがみつかり、同日、内視鏡的粘膜切除術によってポリープは切除され回復した。治験薬投与終了後10日目、切除されたポリープは、結腸腺癌と診断され、重篤な有害

事象として報告された。

治験担当医師は、結腸腺癌の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係はなしと判定した。

6)　被験者番号13-07*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：乳癌（なし）

本被験者（69歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを8日間投与された。

被験者は、治験薬投与1日目に右乳房腫瘤がみつかり、治験薬投与終了後18日目、細胞診検査の結果、乳癌と診断され、重篤な有害事象として報告された。治験担当医師は乳癌の程度を重度、転帰を未回復、治験薬との因果関係はなしと判定した。治験薬投与終了後59日目、被験者は手術前検査のため来院した。治験担当医師は、乳癌の回復が見込めないことから、同日以降の追跡調査を中止した。

7)　被験者番号13-08*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）

本被験者（81歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを7日間投与された。

被験者は、治験薬投与7日目に白血球数増加及び持続性の発熱が認められ、胸部 CT 検査の結果、肺炎と診断された。肺炎の治療（ドリペネム水和物：治験薬投与終了後1～10日目）のため入院期間が延長したことから、肺炎は重篤な有害事象として報告された。治験薬投与終了後16日目、被験者は肺炎の症状が軽快しており、他院へ転院した。治験薬投与終了後23日目（TOC 時点）の来院時に、治験担当医師は肺炎の程度を重度、転帰を回復、治験薬との因果関係はなしと判定した。

8)　被験者番号13-10*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：摂食障害（なし）

本被験者（54歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを11日間投与された。

被験者は、治験薬投与終了後6日目に摂食障害を発現した。被験者の腹部所見に異常は認められなかったが、被験者は食事の摂取及び合併症である統合失調症の治療薬（ハロペリドール及びゾテピン）の服用を拒否した。その後も食事の摂取及び服薬を拒否し続けていたが、治験薬投与終了後25日目、ハロペリドールを栄養補助食品に混ぜて被験者に内緒で投与したところ、ハロペリドールの効果があり被験者は食事を摂取するようになった。被験者はその後も安定して食事を摂取していたが、統合失調症の治療薬を自主的に服用可能になるまで入院を継続することとなった。入院期間が延長したことから、摂食障害は重篤な有害事象として報告された。治験薬投与終了後75日目、被験者は自主的にハロペリドール及びゾテピンを服用できるようになったが、効果が強すぎたためゾテピンの服用を中止した。被験者の服薬が安定するに伴い食事摂取も安定しことから、治験薬投与終了後88日目に回復し、退院した。治験担当医師は、摂食障害の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係はなしと判定し

た。

9)　被験者番号13-02*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：イレウス（なし）

本被験者（46歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを8日間投与された。

被験者は、治験薬投与終了後4日目に腹痛、吐き気及び腹部膨満を訴え来院し、翌日 CT 検査及び血液検査を実施した。治験薬投与終了後7日目、イレウスと診断され当院に入院した。治験薬投与終了後4日目にロキソプロフェンナトリウム錠及びレバピミド錠の投与を受け、治験薬投与終了後7日目から治験薬投与終了後11日目まで輸液の静脈内投与を受けた。腹痛及び食欲が回復した。イレウスにて入院したことから、本事象は重篤な有害事象として報告された。治験薬投与終了後12日目、被験者は回復し退院した。治験担当医師は、イレウスの程度を中等度、転帰を回復、治験薬との因果関係はなしと判定した。治験薬投与終了後20日目及び治験薬投与終了後32日目の来院時に腹部痛及び腹部症状は認められなかった。

10)　被験者番号13-05*

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症（なし）

本被験者（34歳、[redacted]）は、MK-7625A＋メトロニダゾールを9日間投与された。

被験者は、治験薬投与1日目に発熱、治験薬投与7日目に播種性血管内凝固が認められた。感染に関連する臨床検査値も上昇していたため、血液培養した結果、*Staphylococcus epidermidis*（MRSE）が確認され、敗血症と診断された。敗血症の治療のため入院期間が延長となり、当該事象は重篤な有害事象として報告された。敗血症の治療としてバンコマイシン塩酸塩（治験薬投与8日目～治験薬投与終了後15日目の17日間）及びアセトアミノフェン（治験薬投与7日目～治験薬投与終了後2日目の5日間）が静脈内投与された。治験薬投与終了後5日目の血液培養の結果、MRSE は陰性であった。治験薬投与終了後17日目、発熱の再発もなく、臨床検査値の結果に問題がなかった。また、血液培養も陰性だったことから、被験者は回復したと判断され退院した。治験担当医師は、敗血症の程度を中等度、転帰を回復、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に置き換え**

Confidential

2.7.6.3.3　海外第Ⅲ相試験－腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症－（CXA-cUTI-10-04及びCXA-cUTI-10-05試験）［評価資料］

CXA-cUTI-10-04試験（10-04試験）及びCXA-cUTI-10-05試験（10-05試験）の概要を以下に示す。本項は、Cubist Pharmaceuticals, Inc.（Cubist社）が治験依頼者として作成した治験総括報告書に基づき記載した。10-04試験及び10-05試験は実施国及び治験実施医療機関は異なるものの同じ試験デザインで実施され、データベース固定後かつ盲検解除前に両試験のデータを統合し、1つの試験（10-04/05試験）として治験総括報告書を作成した。10-04/05試験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: 10-04/05]に示す。

2.7.6.3.3.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の非日本人患者における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・検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験

実施医療機関

米国ほか、計27ヵ国、計209施設（10-04試験：110施設、10-05試験：99施設）

治験期間

10-04試験：2011年7月28日（最初の被験者の組入れ日）～2013年9月04日（最終被験者の最終来院日）

10-05試験：2011年9月15日（最初の被験者の組入れ日）～2013年5月29日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

7日間

ただし、治験薬投与中に排尿処置（留置カテーテルの使用、閉塞の軽減処置を含む）を受けている被験者には、最長9日間の投与を可とした。

目的

1)　主要目的

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者を対象に、ME集団のMK-7625AのTOC時点の細菌学的効果の、対照薬（レボフロキサシン）に対する非劣性（非劣性マージン10%、有意水準

片側0.005）を検証する。

2)　重要な副次目的

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者を対象に、mMITT 集団の MK-7625A の TOC 時点の細菌学的効果の、レボフロキサシンに対する非劣性（非劣性マージン10%、有意水準片側0.005）を検証する。

3)　その他の副次目的

- 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者を対象に、ME 及び mMITT 集団の TOC 時点の MK-7625A 及びレボフロキサシンの臨床効果を要約する。
- 重複感染及び新規感染の被験者の割合を要約する。
- 細菌学的効果（原因菌別）を要約する。
- 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者における MK-7625A の安全性を評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験

用法・用量

- MK-7625A 群

  MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与

  MK-7625A は、セフトロザン硫酸塩1 g（遊離塩基換算）及びタゾバクタムナトリウム0.5 g（遊離酸換算）を含有する凍結乾燥粉末の製剤である。
- レボフロキサシン群

  レボフロキサシン750 mg を1日1回、1.5時間かけて静脈内投与

主な診断／選択基準

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の臨床的な徴候若しくは症状及び顕微鏡的膿尿を有し、かつ、ベースライン時の尿培養検体（治験薬の初回投与前24時間以内に採取）を有し、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の疑いで静脈内投与による抗菌薬の治療を要する18歳以上の患者（性別不問）。

評価基準

1)　解析対象集団

10-04/05試験の解析は、以下に定義する集団を対象として実施した。

(1)　ITT 集団

治験薬投与の有無にかかわらず、無作為割付けされたすべての被験者

(2)　Modified intent-to-treat population（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

(3)　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

C Confidential

(4)　TOC 時点の CE 集団

mMITT 集団のうち、治験実施計画書の手順を遵守し、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。CE 集団の TOC 時点のすべての被験者は、臨床的な評価結果を有する

(5)　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

(6)　LFU 時点の CE 集団

TOC 時点の CE 集団のうち、TOC 時点で臨床的に有効であり、LFU 時点（治験薬投与終了後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）

(7)　LFU 時点の ME 集団

TOC 時点の ME 集団のうち、TOC 時点で細菌学的に有効であり、LFU 時点（治験薬投与終了後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）

(8)　安全性解析対象集団（ASaT）

無作為割付けされ、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。安全性解析対象集団の被験者は、無作為割付けされた投与群とは関係なく、被験者が受けた実際の投与に基づいて分類された

2)　有効性

有効性の主要評価項目は、ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率とした。

有効性の重要な副次評価項目は、mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率とした。

有効性のその他の副次評価項目は以下のとおりとした。

- EOT 及び LFU 時点の細菌学的効果の有効率
- EOT、TOC 及び LFU 時点の臨床効果の有効率
- 重複感染及び新規感染の割合
- 細菌学的効果（原因菌別）が消失の割合

3)　安全性

安全性の解析は、ASaT を対象として実施した。有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系及び尿検査）をモニタリングして安全性を評価した。

<u>統計計画及び解析</u>

1)　例数及び検出力

10-04/05試験では、両試験合計で約[redacted]例の被験者を組み入れ無作為に割り付けた場合、

10-04試験及び10-05試験のデータ統合時における全体の被験者数は mMITT 集団として[redacted]例（各群で[redacted]例）と想定される。mMITT 集団の被験者数の[redacted]%を TOC 時点の ME 集団と仮定すると、ME 集団の被験者数は各群で約[redacted]例となる。有効性の主要仮説について10%の非劣性マージン及び有意水準片側0.005とした場合に、この約[redacted]例の被験者数で MK-7625A のレボフロキサシンに対する非劣性を検証する検出力は約[redacted]%であった。

2)　重要な統計手法

すべての統計解析は、10-04試験及び10-05試験の併合データに基づいて行われた。

有効性の主要仮説及び重要な副次仮説は、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の被験者を対象に、ME 集団及び mMITT 集団の TOC 時点の有効性の主要評価項目（細菌学的効果の有効率）の結果から、MK-7625A の対照薬（レボフロキサシン）に対する非劣性を検証することである。これらの仮説は有意水準片側0.005及び両側99%CI により評価した。有効率の差［MK-7625A－対照薬（レボフロキサシン）］の両側99%CI は、Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法に基づく CI を用いて算出した。mMITT 集団及び ME 集団の TOC 時点の有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目について、非劣性（非劣性マージン10.0%）を示すこととした。

10-04/05試験の無作為割付けは治験実施医療機関で層別化されたが、治験実施医療機関数が多く、各治験実施医療機関の組入れ被験者数が比較的少なかったため、主要解析は治験実施国の地域を層別因子として調整することとした。

3)　その他の統計手法

補足解析として、評価項目の各割合及び割合の差（被験薬－対照薬）について、Wilson スコアに基づく両側95%信頼区間を用いて層別しない解析を行った。

結果の頑健性を評価するために、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目に対して上記の解析方法を用いた複数の感度分析を行った。また、部分集団解析を探索的に行い、治療効果をさらに特徴づけるための補足情報を得た。有効性のその他の副次評価項目における各投与群及び2つの群の群間差の解析では、Wilson スコアに基づく両側95%信頼区間を算出した。

各投与群の有害事象の被験者数及び割合を MedDRA（Ver.14.1）器官別大分類及び基本語別、並びに程度（軽度、中等度又は重度）別に要約した。また、併用薬を要約した。臨床検査値データ及びバイタルサインについて、記述統計量を算出した。連続データについては、標準的な要約統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、四分位範囲、最小値、最大値］を算出した。カテゴリーデータについては、頻度及び割合を算出した。

2.7.6.3.3.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.3.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を[表 2.7.6.3.3-1]に示す。

C Confidential

10-04/05試験では、1群334例の目標症例数に対して計1083例の被験者が無作為に割り付けられた（MK-7625A 群543例及びレボフロキサシン群540例）。被験者の大部分［約75%（812/1083例）］は欧州で組み入れられた。なお、データの品質保証の観点から、問題が確認さ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）。除外した6例のうち2例（MK-7625A 群）において重篤な有害事象が確認されていたものの因果関係は否定されており、本剤の安全性評価をする上で影響はなかった。

両投与群とも約95%の被験者が試験を完了した（MK-7625A 群510/540例及びレボフロキサシン群512/537例）。試験から中止・脱落した被験者で最も多く認められた理由は、「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約75%が治験薬の投与を完了した（MK-7625A 群75.7%及びレボフロキサシン群74.1%）。治験薬の投与を中止した理由で最も多かったのは「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。最も多く報告された治験実施計画書からの逸脱は試験の評価又は検査の実施時期に関連したものであり、投与群間で同程度に認められた。治験実施計画書からの逸脱により解析から除外された被験者データはほとんどなかった。

表 2.7.6.3.3-1　　被験者の内訳（ITT 集団）（10-04/05 試験）

	MK-7625A (N=540) n (%)	Levofloxacin (N=537) n (%)	Total (N=1077) n (%)
治験薬を投与された被験者数	531 (98.3)	531 (98.9)	1062 (98.6)
試験を完了した被験者数	510 (94.4)	512 (95.3)	1022 (94.9)
治験薬の投与を完了した被験者数	409 (75.7)	398 (74.1)	807 (74.9)
試験を中止・脱落した被験者数	30 (5.6)	25 (4.7)	55 (5.1)
試験の中止・脱落理由			
被験者の都合	13 (2.4)	10 (1.9)	23 (2.1)
追跡困難	9 (1.7)	10 (1.9)	19 (1.8)
同意の未取得	1 (0.2)	0	1 (0.1)
有害事象の発現	0	1 (0.2)	1 (0.1)
その他	7 (1.3)	4 (0.7)	11 (1.0)
治験薬の投与を中止した被験者数	122 (22.6)	133 (24.8)	255 (23.7)
治験薬の投与中止理由			
ベースライン時の尿検体の原因菌量不足	96 (17.8)	91 (16.9)	187 (17.4)
被験者の都合	12 (2.2)	15 (2.8)	27 (2.5)
有害事象の発現	7 (1.3)	9 (1.7)	16 (1.5)
効果不十分	2 (0.4)	6 (1.1)	8 (0.7)
重要な治験実施計画書違反	3 (0.6)	4 (0.7)	7 (0.6)
その他	2 (0.4)	8 (1.5)	10 (0.9)

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.2.2　解析対象例数

10-04/05試験における解析対象集団の内訳を[図 2.7.6.3.3-1]に示す。

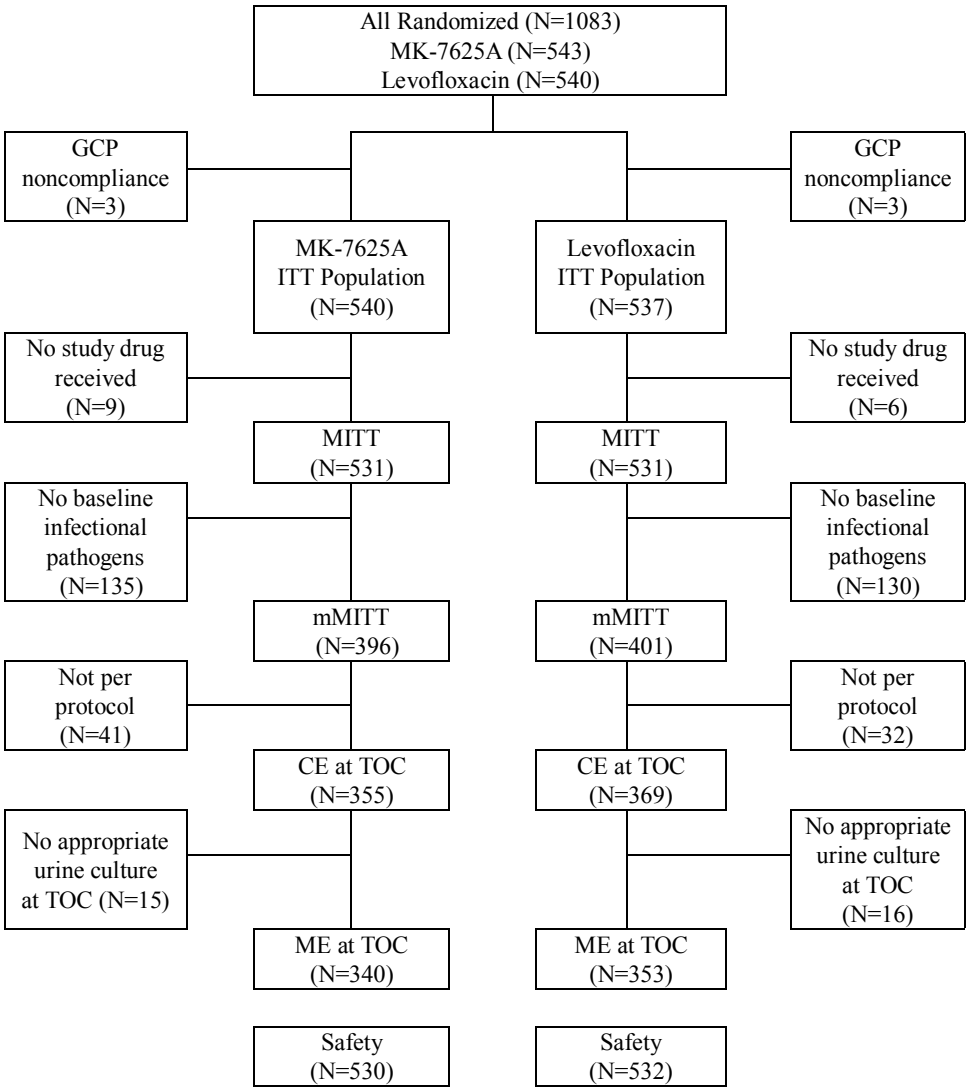
MITT 集団（1062例）及び ITT 集団（1077例）の例数はほぼ同じで、無作為割り付けされたが

治験薬の投与を受けなかった被験者は15例のみであった。ベースライン時の尿培養の結果が不適格となり mMITT 集団から除外された被験者の割合は両投与群で同程度であった。両投与群で、無作為割り付けされた被験者のうち約75%が主要な有効性解析対象集団（mMITT 集団）に含まれた（MK-7625A 群396例及びレボフロキサシン群401例）。全般的に、TOC 時点の ME 集団から除外された理由は両投与群で類似していた。TOC 時点に有効な尿検体が採取できなかった被験者及び TOC 時点の尿培養の結果が判定不能であった被験者は ME 集団から除外された。全体として、TOC 時点の ME 集団で最終的に細菌学的に評価可能な被験者の割合は、ITT 集団の64%であった（MK-7625A 群340/540例、レボフロキサシン群353/537）。安全性解析対象集団の内訳は MK-7625A 群530例及びレボフロキサシン群532例であった。

10-04試験及び10-05試験は、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症を対象として別々に開始されたが、欧州規制当局（欧州医薬品委員会、CHMP）からの助言及び米国規制当局（米国食品医薬品局、FDA）との合意を得て、各試験の完了前に、これらの2試験のデータを併合した。それにより併合後の試験のサンプルサイズ（症例数）が調整され、1試験で申請する場合の CHMP の製造販売承認申請ガイダンスに従い、有意水準（両側）が0.05から0.01に変更された。2試験の人口統計学的データ及び事前に規定した重要な予後因子が類似していたことから、両試験の併合は妥当なものであった。さらに、2試験の治療効果は一貫しており、両試験間で有意差（有意水準0.05）は認められなかった。

C Confidential

図 2.7.6.3.3-1　　解析対象集団（10-04/05 試験）



Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

C Confidential

2.7.6.3.3.2.3　被験者背景

10-04/05試験における被験者背景を[表 2.7.6.3.3-2]に示す。また、10-04/05試験におけるベースライン時の臨床症状・徴候を[表 2.7.6.3.3-3]に示す。

全般的に、被験者背景は MK-7625A 群及びレボフロキサシン群の間で類似していた。最も多かったのは、両投与群とも白人、女性、65歳未満の被験者であった。治験には重度の疾患の被験者も組み入れられた。組み入れられた被験者のうち80%超が腎盂腎炎（約17.4%の複雑性腎盂腎炎の被験者を含む）の被験者で、30%超が軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者であった。また、約25%が65歳以上であった。なお、試験の選択基準を満たさないにもかかわらず重度の腎機能障害を有する被験者4例（mMITT 集団）が組み入れられ、治験薬が投与された。mMITT 集団の被験者背景及びベースライン時の疾患の特性は TOC 時点の ME 集団の特性と一致しており、投与群間で類似していた。

ベースライン時の診断ごとの徴候及び症状の種類並びに割合は両投与群で類似しており、ベースライン時に尿路感染を示すものであった。腎盂腎炎を有するすべての被験者は、局所的な症状（例えば肋骨脊柱角の疼痛及び圧痛）に加え、全身性の徴候（例えば発熱）を含む2つ以上の症状を呈していた。両投与群で複雑性膀胱炎の被験者の約20%が2つ以上の複雑性の因子を有しており、最もよく認められたものは排尿障害を伴う機能的／解剖学的な尿生殖路の異常及び男性被験者の尿閉であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.3-2　　被験者背景（mMITT 集団）（10-04/05 試験）

	MK-7625A	Levofloxacin	Total
Age （years）	n=396	n=401	n=797
Mean （Standard deviation）	49.1 （19.74）	48.0 （20.22）	48.6 （19.98）
Median	51.0	49.0	50.0
Minimum, Maximum	18, 90	18, 87	18, 90
Age Groups	n （%）	n （%）	n （%）
≥18 - <65	297 （75.0）	302 （75.3）	599 （75.2）
≥65 - <75	56 （14.1）	53 （13.2）	109 （13.7）
≥75	43 （10.9）	46 （11.5）	89 （11.2）
Sex	n （%）	n （%）	n （%）
Male	104 （26.3）	102 （25.4）	206 （25.8）
Female	292 （73.7）	299 （74.6）	591 （74.2）
Race	n （%）	n （%）	n （%）
White	340 （85.9）	346 （86.3）	686 （86.1）
Black or African American	6 （ 1.5）	6 （ 1.5）	12 （ 1.5）
Asian	32 （ 8.1）	32 （ 8.0）	64 （ 8.0）
Other	18 （ 4.5）	17 （ 4.2）	35 （ 4.4）
BMI （kg/m^2）	n=395	n=398	n=793
Mean （Standard deviation）	25.51 （5.77）	26.09 （5.60）	25.80 （5.69）
Median	24.65	25.29	24.88
Minimum, Maximum	15.8, 55.3	15.3, 53.2	15.3, 55.3
Baseline Creatinine Clearance （mL/min）	n=395	n=401	n=796
Mean （Standard deviation）	93.779 （34.92）	98.207 （35.08）	96.010 （35.04）
Median	89.372	96.746	92.547
Minimum, Maximum	21.99, 249.71	21.52, 246.92	21.52, 249.71
Creatinine Clearance at baseline	n （%）	n （%）	n （%）
CLCR ≥80 mL/min（normal）	246 （62.1）	273 （68.1）	519 （65.1）
CLCR >50 - <80 mL/min（mild impairment）	116 （29.3）	100 （24.9）	216 （27.1）
CLCR ≥30 - ≤50 mL/min（moderate impairment）	30 （ 7.6）	27 （ 6.7）	57 （ 7.2）
CLCR <30 mL/min（severe impairment）	3 （ 0.8）	1 （ 0.2）	4 （ 0.5）
Diagnosis	n （%）	n （%）	n （%）
Pyelonephritis	326 （82.3）	328 （81.8）	654 （82.1）
cLUTI	70 （17.7）	73 （18.2）	143 （17.9）

BMI：Body mass index
CLCR：クレアチニンクリアランス
cLUTI：複雑性膀胱炎
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

C Confidential

表 2.7.6.3.3-3　　ベースライン時の臨床症状・徴候（ME 集団）（10-04/05 試験）

臨床症状・徴候	MK-7625A (N=340) n (%)	Levofloxacin (N=353) n (%)	Total (N=693) n (%)
腎盂腎炎の被験者数、 N1	280 (82.4)	287 (81.3)	567 1.8)
(a) 悪寒又は熱感を伴う発熱（口腔温 ＞38.0°C）	225 (80.4)	235 (81.9)	460 (81.1)
(b) 側腹部痛	265 (94.6)	272 (94.8)	537 (94.7)
(c) 肋骨脊柱角圧痛又は恥骨上圧痛	256 (91.4)	262 (91.3)	518 (91.4)
(d) 悪心又は嘔吐	150 (53.6)	150 (52.3)	300 (52.9)
上記(a-d) の症状数			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	45 (16.1)	45 (15.7)	90 (15.9)
>2	235 (83.9)	242 (84.3)	477 (84.1)
複雑性膀胱炎の被験者数、N2	60 (17.6)	66 (18.7)	126 (18.2)
(e) 排尿困難、頻尿又は尿意切迫	54 (90.0)	62 (93.9)	116 (92.1)
(f) 悪寒又は熱感を伴う発熱の既往	14 (23.3)	13 (19.7)	27 (21.4)
(g) 恥骨上痛又は側腹部痛	52 (86.7)	62 (93.9)	114 (90.5)
(h) 肋骨脊柱角圧痛又は恥骨上圧痛	47 (78.3)	54 (81.8)	101 (80.2)
(i) 悪心又は嘔吐	16 (26.7)	8 (12.1)	24 (19.0)
上記(e-i) の症状数			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	14 (23.3)	12 (18.2)	26 (20.6)
>2	46 (76.7)	54 (81.8)	100 (79.4)
(j) 尿閉の既往のある男性	32 (53.3)	24 (36.4)	56 (44.4)
(k) 留置カテーテルを使用している。ただし、治験薬投与期間中に抜去が予定されている	8 (13.3)	5 (7.6)	13 (10.3)
(l) 治験薬投与期間中に薬物療法又は外科的療法が必要な閉塞性尿路疾患がある	9 (15.0)	9 (13.6)	18 (14.3)
(m) 排尿障害を伴う尿生殖路の機能的又は解剖学的異常	30 (50.0)	39 (59.1)	69 (54.8)
上記(j-m)の複雑性因子を有する数			
0	0	0	0
1	44 (73.3)	55 (83.3)	99 (78.6)
≥2	16 (26.7)	11 (16.7)	27 (21.4)

N = Number of subjects in ME at TOC population
N1 = Number of subjects in ME at TOC population with pyelonephritis
N2 = Number of subjects in ME at TOC population with cLUTI
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

TOC 時点の ME 集団でベースライン時に検出された菌を[表 2.7.6.3.3-4]に示す。また、ベースライン時に検出された菌の薬剤感性・耐性の割合及び ESBL 産生菌の割合をそれぞれ[表 2.7.6.3.3-5]及び[表 2.7.6.3.3-6]に示す。

全般的に、ベースライン時に検出された菌の種類及び検出割合は、両投与群で同程度であった。また、 MK-7625A 耐性菌、レボフロキサシン耐性菌及び ESBL 産生菌の検出された割合も両投与

群で同程度であった。約75%の被験者でベースライン時の尿検体から原因菌が検出され、10-04/05試験の選択基準を満たしていた。TOC 時点の ME 集団の大部分の被験者でベースライン時に1つの細菌が検出され、2つの細菌が検出されたのは19例のみであった。TOC 時点の ME 集団の両投与群で最も多く検出された複雑性尿路感染症の原因菌は *Escherichia coli*（被験者全体の約80%）で、次いで多く検出されたのは *Klebsiella pneumoniae*（被験者全体の6.9%）であった。また、*Pseudomonas aeruginosa* は被験者全体の2.7%から検出された。TOC 時点の ME 集団の27.1%（188/693例）がベースライン時にレボフロキサシン耐性の原因菌を有していた（MK-7625A 群89例及びレボフロキサシン群99例）。また、7.8%（54/693例）がベースライン時に MK-7625A 耐性の原因菌を有していた（両投与群各27例）。TOC 時点の ME 集団のベースライン時に ESBL 産生の原因菌を有する被験者は100例（MK-7625A 群54例及びレボフロキサシン群46例）であった。

表 2.7.6.3.3-4　ベースライン時に尿・血液検体から検出された菌
（TOC 時点の ME 集団）（10-04/05 試験）

Pathogen Group Pathogen Category Pathogen	MK-7625A (N=340) n (%)	Levofloxacin (N=353) n (%)	Total (N=693) n (%)
Baseline Urine Pathogens			
Gram-Negative Aerobes	322 (94.7)	340 (96.3)	662 (95.5)
Enterobacteriaceae	315 (92.6)	327 (92.6)	642 (92.6)
Escherichia coli	261 (76.8)	284 (80.5)	545 (78.6)
Klebsiella pneumoniae	25 (7.4)	23 (6.5)	48 (6.9)
Proteus mirabilis	10 (2.9)	11 (3.1)	21 (3.0)
Enterobacter spp.	9 (2.6)	8 (2.3)	17 (2.5)
Other Enterobacteriaceae	11 (3.2)	7 (2.0)	18 (2.6)
Pseudomonas aeruginosa	7 (2.1)	12 (3.4)	19 (2.7)
Other	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
Gram-Positive Aerobes	21 (6.2)	20 (5.7)	41 (5.9)
Enterococcus faecalis	16 (4.7)	16 (4.5)	32 (4.6)
Other	6 (1.8)	4 (1.1)	10 (1.4)
Baseline Blood Pathogens			
Number of subjects with bacteremia	24 (7.1)	26 (7.4)	50 (7.2)
Gram-Negative Aerobes	20 (5.9)	22 (6.2)	42 (6.1)
Enterobacteriaceae	19 (5.6)	21 (5.9)	40 (5.8)
Escherichia coli	16 (4.7)	16 (4.5)	32 (4.6)
Other Enterobacteriaceae	4 (1.2)	6 (1.7)	10 (1.4)
Gram-Negative Anaerobes	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Gram-Positive Aerobes	4 (1.2)	5 (1.4)	9 (1.3)
Gram-Positive Anaerobes	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

C Confidential

表 2.7.6.3.3-5　　ベースライン時に検出された MK-7625A 又はレボフロキサシンに対する薬剤感性菌・耐性菌†の割合（TOC 時点の ME 集団）（10-04/05 試験）

	MK-7625A (N=340) n (%)	Levofloxacin (N=353) n (%)	Total (N=693) n (%)
MK-7625A 耐性	27 (7.9)	27 (7.6)	54 (7.8)
レボフロキサシン耐性	89 (26.2)	99 (28.0)	188 (27.1)
MK-7625A 感性	299 (87.9)	310 (87.8)	609 (87.9)
レボフロキサシン感性	232(68.2)	228(64.6)	460(66.4)

†：　MK-7625A の耐性／中間／感性の基準値は、それぞれ MIC≤8 μg/mL、MIC=16 μg/mL 及び MIC≥32 μg/mL と定義した。また、レボフロキサシンの基準値は、Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S22に基づき定義した。

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

表 2.7.6.3.3-6　　ベースライン時に検出された ESBL 産生菌の割合（mMITT 集団、TOC 時点の ME 集団）（10-04/05 試験）

	MK-7625A n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)	Total n/N (%)
mMITT 集団	59/396（14.9）	54/401（13.5）	113/797（14.2）
TOC 時点の ME 集団	54/340（15.9）	46/353（13.0）	100/693（14.4）

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.3　有効性の結果

2.7.6.3.3.3.1　主要評価項目

主要解析対象集団（ME 集団）の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の結果を[表 2.7.6.3.3-7]に示す。

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の被験者の治療における ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群84.7%及びレボフロキサシン群75.4%であった。両投与群の有効率の差（[MK-7625A]－[レボフロキサシン]）の両側99%CI の下限は-10%を上回ったことから、MK-7625A はレボフロキサシンに対して非劣性であることが検証された。さらに、両投与群の有効率の差の両側99%CI の下限は0を超えており、MK-7625A のレボフロキサシンに対する優越性も示された。

表 2.7.6.3.3-7　　主要解析 －TOC 時点の細菌学的効果－ （ME 集団）（10-04/05 試験）

Analysis	Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (99% CI)
Primary Analysis ME at TOC		N=340	N=353	
	Success	288 (84.7)	266 (75.4)	9.4 (1.54, 17.12)
	Failure	52 (15.3)	87 (24.6)	

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.3.2　重要な副次評価項目

mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の結果を[表 2.7.6.3.3-8]に示す。

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の18歳以上の被験者の治療における mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群79.0%及びレボフロキサシン群70.1%であった。両投与群の有効率の差（[MK-7625A]－[レボフロキサシン]）の両側99%CI の下限は、-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、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、主要評価項目の結果と同様に MK-7625A のレボフロキサシンに対する優越性が示された。

表 2.7.6.3.3-8　　TOC 時点の細菌学的効果（mMITT 集団）（10-04/05 試験）

Analysis	Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (99% CI)
Secondary Analysis mMITT		N=396	N=401	
	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)	

†:「判定不能」は「Falure（無効）」に含まれる
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.3.3　その他の副次評価項目

1)　ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（部分集団別の解析結果）

ME 集団の TOC 時点の部分集団別の細菌学的効果（被験者別）を[表 2.7.6.3.3-9]に示す。

ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の部分集団別解析では、診断別、レボフロキサシン感性・耐性別、腎機能障害の程度別、菌血症の有無別及び年齢層別の各集団で、MK-7625A 群の有効率はレボフロキサシン群よりも数値的に上回っていた。これは ME 集団又は mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果の結果（[表 2.7.6.3.3-5]、[表 2.7.6.3.3-6]）と一貫しており、結果の頑健性が示された。複雑性膀胱炎の被験者、レボフロキサシン耐性の原因菌を有する等の重症の被験者の部分集団では、細菌学的効果の有効率はレボフロキサシン群よりも MK-7625A 群で数値的に上回っていた。また、mMITT 集団の結果も全般的に ME 集団の TOC

C Confidential

時点の結果と一致していた。

複雑性膀胱炎の被験者における ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群76.7%及びレボフロキサシン群53.0%と MK-7625A 群で高く[表 2.7.6.3.3-9]、ME 集団の EOT 時点の細菌学的効果の有効率（MK-7625A 群95.6%及びレボフロキサシン群84.4%）（後述、[表 2.7.6.3.3-10]）と一貫しており、有効性の主要評価項目の結果[表 2.7.6.3.3-7]を裏付けるものであった。

ベースライン時にレボフロキサシン耐性の原因菌を有する被験者における細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群65.2%及びレボフロキサシン群42.4%であった。また、ベースライン時に ESBL 産生の原因菌を有する被験者における細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群70.4%及びレボフロキサシン群43.5%であった。レボフロキサシン耐性の原因菌及び ESBL 産生の原因菌のいずれにおいても MK-7625A 群でレボフロキサシン群よりも優れた細菌学的効果を示した。これらのことから、レボフロキサシン耐性の原因菌を有する被験者に対して優れた細菌学的効果を示すとともに、非常に良好な症状改善効果が認められたことから、MK-7625A は、レボフロキサシン耐性の原因菌を有する被験者の医学的必要性を満たす有用な薬剤であることが示唆された。

MK-7625A 群は、10-04/05試験が実施された世界各地域のすべてで良好な結果が得られた。各地域での結果は全般的に主要評価項目で得られた結果と一致しており、組入れ例数の少なかった北米地域を除くすべての地域でレボフロキサシン群よりも効果が優れていた。812例が組み入れられた東欧地域では、細菌学的効果の有効率は MK-7625A 群（84.8%）でレボフロキサシン群（75.6%）よりも有意に高かった［95%信頼区間：9.1%(2.42, 15.73)］。国際共同治験である10-04/05試験に登録された被験者の特性及びベースライン時の原因菌の分布は、10-04/05試験の対象疾患の既知の疫学と一致しており、10-04/05試験の結果が世界各地域で外挿可能であることを保証するものである。

C Confidential

表 2.7.6.3.3-9　　部分集団における TOC 時点の細菌学的効果
（ME 集団）（10-04/05 試験）

Subgroup/Population Microbiological Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (95% CI)
Diagnosis			
Pyelonephritis	N=280	N=287	
Success	242 (86.4)	231 (80.5)	5.9 (-0.20, 12.04)
Failure	38 (13.6)	56 (19.5)	
cLUTI	N=60	N=66	
Success	46 (76.7)	35 (53.0)	23.6 (6.91, 38.47)
Failure	14 (23.3)	31 (47.0)	
Subjects with Levofloxacin-Resistant Baseline Uropathogens			
Levofloxacin-Resistant	N=89	N=99	
Success	58 (65.2)	42 (42.4)	22.7 (8.47, 35.73)
Failure	31 (34.8)	57 (57.6)	
Subjects with Levofloxacin-Susceptible Baseline Uropathogens			
Levofloxacin-Susceptible	N=232	N=228	
Success	216 (93.1)	201 (88.2)	4.9 (-0.4, 10.4)
Failure	16 (6.9)	27 (11.8)	
Creatinine Clearance			
<50 mL/min	N=25	N=26	
Success	20 (80.0)	17 (65.4)	14.6 (-9.82, 36.78)
Failure	5 (20.0)	9 (34.6)	
≥50 mL/min	N=314	N=327	
Success	268 (85.4)	249 (76.1)	9.2 (3.10, 15.22)
Failure	46 (14.6)	78 (23.9)	
Bacteraemia at Baseline			
Yes	N=24	N=26	
Success	21 (87.5)	20 (76.9)	10.6 (-11.50, 31.23)
Failure	3 (12.5)	6 (23.1)	
No	N=316	N=327	
Success	267 (84.5)	246 (75.2)	9.3 (3.06, 15.37)
Failure	49 (15.5)	81 (24.8)	

C Confidential

表 2.7.6.3.3-9　　部分集団における TOC 時点の細菌学的効果
（ME 集団）（10-04/05 試験）（続き）

Subgroup/Population Microbiological Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (95% CI)
Region（治験実施国の地域）			
Eastern Europe†	N=269	N=275	
Success	228 (84.8)	208 (75.6)	9.1 (2.42, 15.73)
Failure	41 (15.2)	67 (24.4)	
North America	N=10	N=7	
Success	7 (70.0)	6 (85.7)	-15.7 (-48.22, 26.00)
Failure	3 (30.0)	1 (14.3)	
South America	N=25	N=34	
Success	23 (92.0)	23 (67.6)	24.4 (2.84, 42.12)
Failure	2 (8.0)	11 (32.4)	
Rest of World	N=36	N=37	
Success	30 (83.3)	29 (78.4)	5.0 (-13.39, 22.84)
Failure	6 (16.7)	8 (21.6)	
Age Categories			
≥18 to <65	N=260	N=266	
Success	222 (85.4)	212 (79.7)	5.7 (-0.83, 12.15)
Failure	38 (14.6)	54 (20.3)	
≥65 to <75	N=45	N=44	
Success	38 (84.4)	27 (61.4)	23.1 (4.59, 39.76)
Failure	7 (15.6)	17 (38.6)	
≥75	N=35	N=43	
Success	28 (80.0)	27 (62.8)	17.2 (-3.22, 35.16)
Failure	7 (20.0)	16 (37.2)	
Subjects with ESBL (+) Baseline pathogen			
ESBL (+)	N=54	N=46	
Success	38 (70.4)	20 (43.5)	26.9 (1.5, 48.2)
Failure	16 (29.6)	26 (56.5)	

† 東欧の治験実施国：ブルガリア、クロアチア、エストニア、ジョージア、ハンガリー、ラトビア、モルドバ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、スロベニア、ウクライナ

cLUTI：複雑性膀胱炎
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2)　細菌学的効果（被験者別）及び臨床効果

ME 集団及び mMITT 集団の EOT 時点の細菌学的効果及び臨床効果をそれぞれ[表 2.7.6.3.3-10]及び[表 2.7.6.3.3-11]に示す。ME 集団及び mMITT 集団の TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.6.3.3-12]に示す。また、ME 集団の LFU 時点の細菌学的効果、並びに CE 集団及び ME 集団の LFU 時点の臨床効果をそれぞれ[表 2.7.6.3.3-13]及び[表 2.7.6.3.3-14]に示す。

ME 集団の EOT 時点の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群95.6%及びレボフロキサシン群84.4%であった。また、mMITT 集団の EOT 時点の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A

群94.2%及びレボフロキサシン群83.8%であった。全般的に、ME 集団及び mMITT 集団の両方の解析対象集団で、EOT 時点の細菌学的効果が有効と判定された割合は、MK-7625A 群がレボフロキサシン群を上回り、統計的に有意に優れていた[表 2.7.6.3.3-10]。さらに、ME 集団の TOC 時点の臨床効果のベースライン時の診断別（腎盂腎炎、複雑性膀胱炎）の有効率でも、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎のいずれの疾患においても MK-7625A 群がレボフロキサシン群よりも数値的に優れていた[表 2.7.6.3.3-12]。ME 集団の EOT 時点の臨床効果の有効率は MK-7625A 群97.4%及びレボフロキサシン群96.6%であった[表 2.7.6.3.3-11]で、同時点の細菌学的効果の有効率（MK-7625A 群95.6%及びレボフロキサシン群84.4%）[表 2.7.6.3.3-10]と同様に高かったことから、MK-7625A の投与によりベースライン時の原因菌を消失させ、かつ臨床症状を改善させる効果が示された。

ME 集団及び mMITT 集団とも TOC 時点の MK-7625A 群の臨床効果の有効率は高かった。また、腎盂腎炎の被験者ではレボフロキサシン群と同程度であり、全般的に有効率は複雑性膀胱炎の被験者より高かった[表 2.7.6.3.3-12]。細菌学的効果及び臨床効果の有効率は、両投与群とも複雑性膀胱炎の被験者よりも腎盂腎炎の被験者で高かった[表 2.7.6.3.3-9][表 2.7.6.3.3-12]。10-04/05試験の複雑性膀胱炎の被験者は、そのほとんどで過去に尿路感染症の再発があり、高齢者が多く、複雑な病歴を有しているなど臨床効果が無効になりやすい因子を有していた。ME 集団の TOC 時点の臨床効果は mMITT 集団の同時点の結果と同様であったが、「判定不能」と判定された被験者（mMITT 集団の解析では無効に含まれる）が TOC 時点の ME 集団から除外されたため、TOC 時点の ME 集団では両投与群の臨床効果の有効率は同時点の MITT 集団よりもわずかに高かった。

主要評価項目である ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は MK-7625A 群84.7%及びレボフロキサシン群75.4%[表 2.7.6.3.3-7]で、ME 集団の同時点の臨床効果の有効率（MK-7625A 群95.9%及びレボフロキサシン群93.2%）[表 2.7.6.3.3-12]及び ME 集団の EOT 時点の細菌学的効果の有効率（MK-7625A 群95.6%及びレボフロキサシン群84.4%）[表 2.7.6.3.3-10]を下回った。これは TOC 時点に無症候性細菌が検出されたためであり、mMITT 集団も同様の結果であった。また、複雑性膀胱炎は細菌学的に消失させるのが困難な疾患であるため、両投与群の細菌学的効果は腎盂腎炎の被験者よりも複雑性膀胱炎の被験者で低かった[表 2.7.6.3.3-9]。

C Confidential

表 2.7.6.3.3-10　EOT 時点の細菌学的効果（ME 集団及び mMITT 集団）（10-04/05 試験）

Population Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (95% CI)
ME at TOC†	N=340	N=353	
Success	325 (95.6)	298 (84.4)	11.2 (6.79, 15.66)
Failure	10 (2.9)	46 (13.0)	
Non-evaluable	5 (1.5)	9 (2.5)	
mMITT	N=396	N=401	
Success	373 (94.2)	336 (83.8)	10.4 (6.11, 14.77)
Failure	11 (2.8)	49 (12.2)	
Non-evaluable	12 (3.0)	16 (4.0)	

†：TOC 時点の ME 集団に基づく
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

表 2.7.6.3.3-11　EOT 時点の臨床効果（ME 集団及び mMITT 集団）（10-04/05 試験）

Population Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (95% CI)
ME at TOC†	N=340	N=353	
Cure	331 (97.4)	341 (96.6)	0.8 (-1.97, 3.50)
Failure	8 (2.4)	10 (2.8)	
Indeterminate	1 (0.3)	2 (0.6)	
mMITT	N=396	N=401	
Cure	374 (94.4)	370 (92.3)	2.2 (-1.34, 5.73)
Failure	12 (3.0)	21 (5.2)	
Indeterminate	10 (2.5)	10 (2.5)	

†：TOC 時点の ME 集団に基づく
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

表 2.7.6.3.3-12　TOC 時点の臨床効果（ME 集団及び mMITT 集団）（10-04/05 試験）

Diagnosis Population Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (95% CI)
All Subjects			
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)	
mMITT	N=396	N=401	
Cure	365 (92.2)	355 (88.5)	3.6 (-0.48 7.80)
Failure	19 (4.8)	35 (8.7)	
Indeterminate	12 (3.0)	11 (2.7)	
Pyelonephritis			
ME at TOC†	N=280	N=287	
Cure	271 (96.8)	273 (95.1)	1.7 (-1.73, 5.15)
Failure	9 (3.2)	14 (4.9)	
mMITT	N=326	N=328	
Cure	305 (93.6)	295 (89.9)	3.6 (-0.64, 7.95)
Failure	11 (3.4)	23 (7.0)	
Indeterminate	10 (3.1)	10 (3.0)	
cLUTI			
ME at TOC†	N=60	N=66	
Cure	55 (91.7)	56 (84.8)	6.8 (-5.00, 18.37)
Failure	5 (8.3)	10 (15.2)	
mMITT	N=70	N=73	
Cure	60 (85.7)	60 (82.2)	3.5 (-8.78, 15.63)
Failure	8 (11.4)	12 (16.4)	
Indeterminate	2 (2.9)	1 (1.4)	

†：TOC 時点の ME 集団に基づく
cLUTI：複雑性膀胱炎
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

10-04/05試験では、被験者に尿路感染の再発を示唆する徴候及び症状が認められた場合に限り、LFU 時点の尿培養を必須とした。また、LFU 時点では被験者の治験実施医療機関への来院を必須とはしなかった（LFU 時点の来院は電話で実施可能とした）。結果として、LFU 時点では ME 集団の被験者の14%（100/693例）のみが、治験実施医療機関に来院のうえ尿検体を採取し、細菌学的に評価可能であった。このように少ない被験者数ではあったものの、両投与群における ME 集団の LFU 時点の細菌学的効果の有効率は同程度[表 2.7.6.3.3-13]であり、再発の割合は低いことが確認されたことから、MK-7625A 投与による効果の持続性が示された。LFU 時点の尿培養で細菌が検出された23例の被験者では、*Escherichia coli* が最も多く認められた。

両投与群で TOC 時点に臨床効果が有効であった被験者では、高い割合で LFU 時点でも臨床効果が有効と判定されたことから、MK-7625A による臨床効果の持続性が示された[表 2.7.6.3.3-14]。なお、ME 集団の LFU 時点の結果は、CE 集団の LFU 時点の結果と同様であっ

た。

表 2.7.6.3.3-13　LFU 時点の細菌学的効果（ME 集団）（10-04/05 試験）

Population Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (95% CI)
ME at LFU	N1=56	N1=44	
Success	40 (71.4)	37 (84.1)	-12.7 (-27.84, 4.20)
Failure	16 (28.6)	7 (15.9)	

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

表 2.7.6.3.3-14　LFU 時点の臨床効果（CE 集団及び ME 集団）（10-04/05 試験）

Population Response	MK-7625A n (%)	Levofloxacin n (%)	% Difference (95% CI)
CE at LFU	N=330	N=328	
Sustained Clinical Cure	318 (96.4)	313 (95.4)	0.9 (-2.2, 4.2)
relapse	12 (3.6)	15 (4.6)	
ME at LFU	N=56	N=44	
Sustained Clinical Cure	50 (98.0)	38 (90.5)	7.6 (-2.57, 20.21)
relapse	1 (2.0)	4 (9.5)	

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

両投与群とも ME 集団（主要な解析対象集団）及び mMITT 集団（副次の解析対象集団）の両方で、EOT 時点及び TOC 時点で高い細菌学的効果及び臨床効果を示した。また、両投与群とも CE 集団及び ME 集団の LFU 時点で高い細菌学的効果及び臨床効果を示した。これらの結果から、MK-7625A 群によるベースライン時の臨床症状の改善効果が示された。EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果は、MK-7625A 群はレボフロキサシン群よりも数値的に優れていた。

3)　細菌学的効果（原因菌別）

TOC 時点の ME 集団の細菌学的効果（原因菌別）の有効率を[表 2.7.6.3.3-15]に示す。

全般的に、MK-7625A 群ではグラム陰性の原因菌に対して高い細菌学的効果が認められた。また、*Pseudomonas aeruginosa* に対して 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が認められた。

MK-7625A は、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の重要な原因菌（*Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae*）又はその他の検出頻度の低い原因菌（*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Proteus mirabilis*）でも細菌学的効果の有効率は80%以上であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.3-15　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）
（ME 集団）（10-04/05 試験）

Baseline Pathogen Category Organism Group/ Pathogen Response	MK-7625A (N=340) n (%)	Levofloxacin (N=353) n (%)	% Difference (95% CI)
Gram-Negative Aerobes			
Gram-Negative Aerobes	N1=322	N1=340	
Eradication	282 (87.6)	255 (75.0)	12.6 (6.67, 18.38)
Persistence	40 (12.4)	85 (25.0)	
Enterobacteriaceae	N1=315	N1=327	
Eradication	276 (87.6)	248 (75.8)	11.8 (5.82, 17.64)
Persistence	39 (12.4)	79 (24.2)	
Escherichia coli	N1=261	N1=284	
Eradication	232 (88.9)	219 (77.1)	11.8 (5.49, 17.94)
Persistence	29 (11.1)	65 (22.9)	
Escherichia coli (ESBL-Producing)	N1=36	N1=36	
Eradication	26 (72.2)	17 (47.2)	Not available
Persistence	10 (27.8)	19 (52.8)	
Escherichia coli (CTX-M-14/15)	N1=27	N1=25	
Eradication	19 (70.4)	13 (52.0)	Not available
Persistence	8 (29.6)	12 (48.0)	
Klebsiella pneumoniae	N1=25	N1=23	
Eradication	21 (84.0)	14 (60.9)	23.1 (-2.09, 45.39)
Persistence	4 (16.0)	9 (39.1)	
Klebsiella pneumoniae (ESBL-Producing)	N1=10	N1=7	
Eradication	7 (70.0)	2 (28.6)	Not available
Persistence	3 (30.0)	5 (71.4)	
Klebsiella pneumoniae (CTX-M-14/15)	N1=8	N1=4	
Eradication	5 (62.5)	1 (25.0)	Not available
Persistence	3 (37.5)	3 (75.0)	
Proteus mirabilis	N1=10	N1=11	
Eradication	10 (100)	8 (72.7)	27.3 (-5.55, 56.56)
Persistence	0	3 (27.3)	

C Confidential

表 2.7.6.3.3-15　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）
（ME 集団）（10-04/05 試験）（続き）

Baseline Pathogen Category Organism Group/ Pathogen Response	MK-7625A (N=340) n (%)	Levofloxacin (N=353) n (%)	% Difference (95% CI)
Pseudomonas aeruginosa	N1=7	N1=12	
Eradication	6 (85.7)	6 (50.0)	35.7 (-8.75, 62.98)
Persistence	1 (14.3)	6 (50.0)	
Enterobacter cloacae	N1=6	N1=7	
Eradication	2 (33.3)	6 (85.7)	-52.4 (-78.78, -0.27)
Persistence	4 (66.7)	1 (14.3)	
Gram-Positive Aerobes			
Gram-Positive Aerobes	N1=21	N1=20	
Eradication	7 (33.3)	16 (80.0)	-46.7 (-66.74, -16.33)
Persistence	14 (66.7)	4 (20.0)	
Enterococcus faecalis	N1=16	N1=16	
Eradication	5 (31.3)	12 (75.0)	-43.8 (-66.37, -9.21)
Persistence	11 (68.8)	4 (25.0)	
Enterococcus faecium	N1=2	N1=3	
Eradication	1 (50.0)	3 (100)	-50.0 (-90.55, 19.26)
Persistence	1 (50.0)	0	

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

4)　新たな感染

ME 集団の TOC 時点の新たな感染の要約（原因菌別）を[表 2.7.6.3.3-16]に示す。また、ME 集団の TOC 時点の感性低下の要約（原因菌別）及び耐性発現の要約（原因菌別）をそれぞれ[表 2.7.6.3.3-17]及び[表 2.7.6.3.3-18]に示す。

両投与群とも新たな感染の発現頻度は低かった。治験薬投与後に薬剤に対する感性の低下又は明らかな耐性が出現することは MK-7625A 群ではほとんどなかったのに対して、レボフロキサシン群では MK-7625A 群よりも多く認められた。

C Confidential

表 2.7.6.3.3-16　TOC 時点の新たな感染（原因菌別）
（ME 集団）（10-04/05 試験）

New Pathogen	MK-7625A (N=340) n	Levofloxacin (N=353) n	% Difference (95% CI)
Number of Subjects with a Superinfection	13 (3.8%)	20 (5.7%)	-1.8 (-5.16, 1.42)
Total New Pathogens Classified as Superinfections	N1=16	N1=24	
Enterococcus faecalis	7	8	
Enterococcus faecium	5	0	
Escherichia coli	2	7	
Enterobacter cloacae	1	1	
Klebsiella pneumoniae	0	2	
Number of Subjects with a New Infection	30 (8.8%)	23 (6.5%)	2.3 (-1.70, 6.40)
Total New Uropathogens Classified as New Infections	N2=33	N2=26	
Enterococcus faecalis	10	9	
Escherichia coli	6	9	
Enterococcus faecium	4	1	
Klebsiella pneumoniae	4	3	
Klebsiella oxytoca	1	0	
Pseudomonas aeruginosa	0	1	
Enterobacter cloacae	0	1	

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

表 2.7.6.3.3-17　TOC 時点の感性低下（原因菌別）
（ME 集団）（10-04/05 試験）

Baseline Pathogen	MK-7625A (N=340) n	Levofloxacin (N=353) n
Number of Subjects with Emergence of Decreased Susceptibility†	4 (1.2%)	12 (3.4%)
Total number of Baseline Pathogens with Emergence of Decreased Susceptibility	N1=4	N1=12
Enterococcus faecalis	1	0
Escherichia coli	2	12
Pseudomonas aeruginosa	1	0

†: Decreased susceptibility（感性の低下）とは、ベースライン時に検出された原因菌の治験薬に対する MIC が EOT、TOC 又は LFU 時点に2倍希釈以上の差があった場合と定義した。（例：投与前の MIC≥2 μg/mL、投与後の MIC ≥4 μg/mL）
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

Confidential

表 2.7.6.3.3-18　TOC 時点の耐性発現（原因菌別）
（ME 集団）（10-04/05 試験）

Baseline Pathogen	MK-7625A (N=340) n	Levofloxacin (N=353) n
Number of Subjects with Emergence of Resistance†	2 (0.6%)	14 (4.0%)
Total Number of Baseline Pathogens with Emergence of Resistance	N1=2	N1=14
Escherichia coli	1	14
Pseudomonas aeruginosa	1	0

†：MK-7625A の Susceptible/Intermediate/Resistant (S/I/R) の基準値は、それぞれ MIC≤8 μg/mL、MIC=16 μg/mL 及び MIC≥32 μg/mL と定義した。また、レボフロキサシンの基準値は、Clinical and Laboratory Standards Institute に基づき定義した。
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.4　安全性の結果

2.7.6.3.3.4.1　有害事象及び副作用

2.7.6.3.3.4.1.1　要約

10-04/05試験の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.3-19]に示す。

治験薬の曝露期間の中央値は両投与群とも6.7日間であり、治験薬が投与された被験者数、曝露期間は MK-7625A 群とレボフロキサシン群でほぼ同じであった。75%超の被験者（ASaT 集団）が各投与群で治験実施計画書に規定した7日間の治験薬投与を完了した。

MK-7625A 群及びレボフロキサシン群でみられた有害事象及び副作用の発現割合は同程度であった。死亡に至った有害事象は MK-7625A 群でみられた1例のみの発現であった。重篤な有害事象の発現割合は MK-7625A 群2.5%及びレボフロキサシン群3.4%と低かった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も MK-7625A 群1.3%及びレボフロキサシン群1.7%と低く、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3.3-19　有害事象の要約（ASaT）（10-04/05 試験）

Adverse Event Category	MK-7625A (N=530) n　(%)	Levofloxacin (N=532) n　(%)	Total (N=1062) n　(%)
有害事象あり	182　(34.3)	183　(34.4)	365　(34.4)
副作用あり	55　(10.4)	63　(11.8)	118　(11.1)
重篤な有害事象	13　(2.5)	18　(3.4)	31　(2.9)
重篤な副作用	2　(0.4)	0	2　(0.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7　(1.3)	9　(1.7)	16　(1.5)
治験薬の投与中止に至った副作用	3　(0.6)	6　(1.1)	9　(0.8)
死亡に至った有害事象	1　(0.2)	0	1　(0.1)
死亡に至った副作用	0	0	0

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.4.1.2　有害事象

10-04/05試験の有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[表 2.7.6.3.3-20]に示す。また、有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.3-1]に添付する。

有害事象は、特定の SOC に偏ることなく多くの SOC で認められ、治験薬投与を早期に中止した有害事象はほとんどなかった。MK-7625A 群でよくみられた有害事象は、頭痛（5.8%）、便秘（3.6%）、高血圧（3.0%）、悪心（2.8%）及び下痢（1.9%）であった。同様に、レボフロキサシン群でよくみられた有害事象は、頭痛（4.7%）、下痢（4.3%）、便秘（3.2%）、不眠症（2.6%）、悪心（1.7%）及び尿路感染（1.7%）であった。

表 2.7.6.3.3-20　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）（ASaT）（10-04/05 試験）

System Organ Class Preferred Term	MK-7625A (N=530) n （%）	Levofloxacin (N=532) n （%）
有害事象あり	182 （34.3）	183 （34.4）
胃腸障害	61 （11.5）	61 （11.5）
便秘	19 （ 3.6）	17 （ 3.2）
悪心	15 （ 2.8）	9 （ 1.7）
下痢	10 （ 1.9）	23 （ 4.3）
上腹部痛	6 （ 1.1）	6 （ 1.1）
嘔吐	6 （ 1.1）	6 （ 1.1）
神経系障害	41 （ 7.7）	32 （ 6.0）
頭痛	31 （ 5.8）	25 （ 4.7）
浮動性めまい	6 （ 1.1）	1 （ 0.2）
感染症および寄生虫症	36 （ 6.8）	41 （ 7.7）
尿路感染	9 （ 1.7）	9 （ 1.7）
腎盂腎炎	0	7 （ 1.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	26 （ 4.9）	21 （ 3.9）
発熱	8 （ 1.5）	4 （ 0.8）
血管障害	22 （ 4.2）	17 （ 3.2）
高血圧	16 （ 3.0）	7 （ 1.3）
臨床検査	12 （ 2.3）	13 （ 2.4）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 （ 1.7）	5 （ 0.9）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 （ 1.7）	5 （ 0.9）
精神障害	11 （ 2.1）	18 （ 3.4）
不眠症	7 （ 1.3）	14 （ 2.6）
筋骨格系および結合組織障害	9 （ 1.7）	15 （ 2.8）
筋肉痛	6 （ 1.1）	4 （ 0.8）
関節痛	1 （ 0.2）	6 （ 1.1）

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

C Confidential

2.7.6.3.3.4.1.3　副作用

10-04/05試験の副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[表 2.7.6.3.3-21]に示す。また、副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.3-2]に添付する。

発現したすべての有害事象のうち約3分の1（118/365例）が治験担当医師により副作用と判定され、副作用発現割合は MK-7625A 群及びレボフロキサシン群でそれぞれ10.4%及び11.8%であった。副作用の発現割合は両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3.3-21　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）（ASaT）（10-04/05 試験）

System Organ Class Preferred Term	MK-7625A (N=530) n （%）	Levofloxacin (N=532) n （%）
副作用あり	55 （10.4）	63 （11.8）
胃腸障害	18 （ 3.4）	25 （ 4.7）
悪心	7 （ 1.3）	3 （ 0.6）
下痢	4 （ 0.8）	19 （ 3.6）
神経系障害	14 （ 2.6）	6 （ 1.1）
頭痛	10 （ 1.9）	4 （ 0.8）
臨床検査	7 （ 1.3）	6 （ 1.1）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 （ 1.3）	4 （ 0.8）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 （ 1.1）	4 （ 0.8）

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.4.2　死亡

10-04/05試験で認められた死亡に至った有害事象の一覧を[表 2.7.6.3.3-22]に示す。また、MK-7625A 群における死亡に至った有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.3-4]に示す。

10-04/05試験で認められた死亡は1例であった。死亡した被験者（被験者番号005-01*）は MK-7625A 群の[redacted]（79歳）で、治験薬投与開始4日目に膀胱新生物の診断を受けた。腫瘍生検にて Grade 3/4の尿道上皮癌を認め、緩和ケアが計画された。被験者は治験薬投与終了後38日目に膀胱癌で死亡した。治験担当医師は、死亡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に置き換え**

C Confidential

表 2.7.6.3.3-22　死亡に至った有害事象の一覧（ASaT）（10-04/05 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
005-01*	MK-7625A	79歳、[redacted]、[redacted]	6	膀胱癌	[redacted] (4)～[redacted] (43)	中等度	死亡	なし	投与中止

† MedDRA Version 14.1
‡ （）内の数字は、投与開始日からの相対日（投与開始日=1日目）
Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

2.7.6.3.3.4.3　重篤な有害事象

10-04/05試験で認められた重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.6.3.3-23]に示す。また、重篤な有害事象の一覧及びMK-7625A群に認められた重篤な有害事象の叙述をそれぞれ[付録 2.7.6.3.3-3]及び[付録 2.7.6.3.3-4]に示す。

全般的に重篤な有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった［MK-7625A 群2.5%（13/530例）、レボフロキサシン群3.4%（18/532例）］。MK-7625A群で発現した重篤な有害事象は、2例を除き、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。一方、レボフロキサシン群では発現したすべての重篤な有害事象が治験薬との因果関係なしと判定された。MK-7625A群に認められた2例の重篤な副作用は、いずれもクロストリジウム・ディフィシレに関連した事象であった（基本語：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偽膜性大腸炎）。なお、クロストリジウム・ディフィシレに関連した有害事象の発現割合は、全体的に低かった［0.3%（3/1062例）、すべてMK-7625A群で発現］。

表 2.7.6.3.3-23　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）

System Organ Class Preferred Term	MK-7625A (N=530) n （%）	Levofloxacin (N=532) n （%）
重篤な有害事象あり	13 （2.5）	18 （3.4）
感染症および寄生虫症	8 （1.5）	11 （2.1）
尿路感染	3 （0.6）	2 （0.4）
肺炎	2 （0.4）	0
尿路性敗血症	1 （0.2）	0
腹部膿瘍	1 （0.2）	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 （0.2）	0
憩室炎	1 （0.2）	0
偽膜性大腸炎	1 （0.2）	0
腎盂腎炎	0	6 （1.1）
気腫性腎盂腎炎	0	1 （0.2）
大腸菌性敗血症	0	1 （0.2）
急性腎盂腎炎	0	1 （0.2）
敗血症	0	1 （0.2）
腎および尿路障害	3 （0.6）	1 （0.2）
尿路結石	1 （0.2）	0
腎仙痛	1 （0.2）	0
尿閉	1 （0.2）	0
腎尿細管性アシドーシス	0	1 （0.2）

C Confidential

表 2.7.6.3.3-23　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	MK-7625A (N=530) n （%）	Levofloxacin (N=532) 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）	2 （0.4）	0
膀胱癌	2 （0.4）	0
眼障害	1 （0.2）	0
糖尿病網膜症	1 （0.2）	0
心臓障害	0	1 （0.2）
不安定狭心症	0	1 （0.2）
うっ血性心不全	0	1 （0.2）
胃腸障害	0	1 （0.2）
胃潰瘍	0	1 （0.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 （0.2）
閉塞性ヘルニア	0	1 （0.2）
免疫系障害	0	1 （0.2）
造影剤アレルギー	0	1 （0.2）
傷害、中毒および処置合併症	0	1 （0.2）
外傷性気胸	0	1 （0.2）
神経系障害	0	1 （0.2）
一過性脳虚血発作	0	1 （0.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 （0.2）
慢性閉塞性肺疾患	0	1 （0.2）

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.4.4　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を[表 2.7.6.3.3-24]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の両投与群の発現割合は低く、MK-7625A 群1.3%（7/530例）及びレボフロキサシン群1.7%（9/532例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合も低く、MK-7625A 群0.6%（3/530例）及びレボフロキサシン群1.1%（6/532例）と、投与群間で同程度であった。MK-7625A 群で治験薬の投与中止に至った副作用は、嘔吐、注入部位血栓及び偽膜性大腸炎であった。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち4例［MK-7625A 群2例（偽膜性大腸炎1例、膀胱癌1例[1]）、レボフロキサシン群2例（敗血症1例、腎尿細管性アシドーシス1例）］は、重篤な有害事象と判定された[2.7.6.3.3.4.3項]。

[1] 投与中止後に死亡

表 2.7.6.3.3-24　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）

System Organ Class Preferred Term	MK-7625A (N=530) n （%）	Levofloxacin (N=532) n （%）
治験薬の投与中止に至った有害事象あり	7 （1.3）	9 （1.7）
腎および尿路障害	3 （0.6）	2 （0.4）
腎炎	1 （0.2）	0
腎不全	1 （0.2）	0
腎機能障害	1 （0.2）	0
尿管結石	0	1 （0.2）
腎尿細管性アシドーシス	0	1 （0.2）
胃腸障害	1 （0.2）	2 （0.4）
嘔吐	1 （0.2）	0
下痢	0	2 （0.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	1 （0.2）	1 （0.2）
注入部位血栓	1 （0.2）	0
注入部位紅斑	0	1 （0.2）
感染症および寄生虫症	1 （0.2）	1 （0.2）
偽膜性大腸炎	1 （0.2）	0
敗血症	0	1 （0.2）
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 （0.2）	0
膀胱癌	1 （0.2）	0
免疫系障害	0	2 （0.4）
薬物過敏症	0	2 （0.4）
皮膚および皮下組織障害	0	1 （0.2）
アレルギー性皮膚炎	0	1 （0.2）

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

2.7.6.3.3.4.5　臨床検査値、バイタルサイン等

MK-7625A 群及びレボフロキサシン群とも、臨床検査値に臨床的に意味のある経時的な変動は認められなかった。治験薬投与期間中に、一過性の血清トランスアミナーゼ（AST、ALT）上昇が低頻度で認められたが、これらの上昇は LFU 時点の来院までにベースライン値まで回復した。Hy の法則の基準に合致する被験者は認められなかった。

バイタルサイン値のベースラインからの平均変化量は小さく、両投与群で同程度であった。

ベースライン後の身体所見の異常について投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.3.3.5　結論

10-04/05試験の主要評価項目（ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果）の結果から、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の患者を対象とした MK-7625A 1.5 g の8時間ごとの7日間静脈内投与のレボフロキサシン750 mg の1日1回の7日間静脈内投与に対する非劣性が検証された。また、重要な

C Confidential

副次評価項目（mMITT 集団の TOC 時点の細菌学的効果）についても主要評価項目と同様の結果であった。さらに、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目のいずれにおいても MK-7625A のレボフロキサシンに対する優越性が確認された。MK-7625A 及びレボフロキサシンとも臨床効果及び細菌学的効果は高く、診断別などの部分集団別の解析においても、EOT、TOC 及び LFU のすべての来院時点で一貫した結果であった。MK-7625A は、LFU 時点で持続的な高い細菌学的効果及び臨床効果が認められた。MK-7625A は、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の主な原因菌（*Escherichia coli*、 *Klebsiella pneumoniae* 及び *Pseudomonas aeruginosa*）及びその他の一般的な尿中の原因菌に対して高い細菌学的効果が認められた。

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の患者に対する MK-7625A 1.5 g の8時間ごとの静脈内投与の忍容性は全般的に良好であった。MK-7625A 及びレボフロキサシンで認められた有害事象の種類、発現割合及び程度は類似していた。MK-7625A で認められた有害事象はベースライン時の感染症又はその合併症に起因しており、この疾患の患者又はこの系統の治療薬に一般的に認められる事象であった。

これらの結果から、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の患者の治療における MK-7625A のベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが裏付けられた。

C Confidential

2.7.6.3.3.6　付録

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）

SystemOrganClass/ Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) n（%）
有害事象あり	182 (34.3)	183 (34.4)
胃腸障害	61 (11.5)	61 (11.5)
便秘	19 (3.6)	17 (3.2)
悪心	15 (2.8)	9 (1.7)
下痢	10 (1.9)	23 (4.3)
上腹部痛	6 (1.1)	6 (1.1)
嘔吐	6 (1.1)	6 (1.1)
腹痛	3 (0.6)	2 (0.4)
鼓腸	2 (0.4)	1 (0.2)
胃炎	2 (0.4)	1 (0.2)
大腸炎	1 (0.2)	0
消化不良	1 (0.2)	4 (0.8)
歯痛	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.2)	0
硬便	1 (0.2)	0
胃腸の炎症	1 (0.2)	0
痔核	1 (0.2)	0
粘液便	1 (0.2)	0
膵嚢胞	1 (0.2)	0
脾臓動脈瘤	1 (0.2)	0
下腹部痛	0	1 (0.2)
腸憩室	0	1 (0.2)
びらん性食道炎	0	1 (0.2)
胃潰瘍	0	1 (0.2)
びらん性胃炎	0	1 (0.2)
舌痛	0	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2)
流涎過多	0	1 (0.2)
神経系障害	41 (7.7)	32 (6.0)
頭痛	31 (5.8)	25 (4.7)
浮動性めまい	6 (1.1)	1 (0.2)
味覚異常	2 (0.4)	2 (0.4)
痙攣	1 (0.2)	0
嗜眠	1 (0.2)	0
片頭痛	1 (0.2)	0
末梢神経病変	1 (0.2)	0
体位性めまい	0	1 (0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

SystemOrganClass/ Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) n（%）
てんかん	0	1 （ 0.2）
失神	0	1 （ 0.2）
一過性脳虚血発作	0	1 （ 0.2）
感染症および寄生虫症	36 （ 6.8）	41 （ 7.7）
尿路感染	9 （ 1.7）	9 （ 1.7）
外陰部腟カンジダ症	4 （ 0.8）	1 （ 0.2）
細菌尿	3 （ 0.6）	3 （ 0.6）
鼻咽頭炎	3 （ 0.6）	2 （ 0.4）
膀胱炎	2 （ 0.4）	0
咽頭炎	2 （ 0.4）	0
肺炎	2 （ 0.4）	0
腸球菌性尿路感染	2 （ 0.4）	0
尿路性敗血症	1 （ 0.2）	0
大腸菌性尿路感染	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
真菌感染	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
インフルエンザ	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
細菌性尿路感染	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
真菌性尿路感染	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
腹部膿瘍	1 （ 0.2）	0
クロストリジウム感染	1 （ 0.2）	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 （ 0.2）	0
憩室炎	1 （ 0.2）	0
マラリア	1 （ 0.2）	0
偽膜性大腸炎	1 （ 0.2）	0
ウイルス性気道感染	1 （ 0.2）	0
外陰部腟炎	1 （ 0.2）	0
腎盂腎炎	0	7 （ 1.3）
上気道感染	0	3 （ 0.6）
気管支炎	0	2 （ 0.4）
腟感染	0	2 （ 0.4）
回虫症	0	1 （ 0.2）
カンジダ症	0	1 （ 0.2）
子宮頚管炎	0	1 （ 0.2）
気腫性腎盂腎炎	0	1 （ 0.2）
大腸菌性敗血症	0	1 （ 0.2）
口腔ヘルペス	0	1 （ 0.2）
急性腎盂腎炎	0	1 （ 0.2）
敗血症	0	1 （ 0.2）
気管炎	0	1 （ 0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

SystemOrganClass/ Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) n（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	26 （ 4.9）	21 （ 3.9）
発熱	8 （ 1.5）	4 （ 0.8）
末梢性浮腫	2 （ 0.4）	4 （ 0.8）
注入部位紅斑	3 （ 0.6）	3 （ 0.6）
無力症	2 （ 0.4）	3 （ 0.6）
悪寒	2 （ 0.4）	3 （ 0.6）
注入部位浮腫	2 （ 0.4）	1 （ 0.2）
疲労	2 （ 0.4）	0
恥骨上痛	2 （ 0.4）	0
注入部位そう痒感	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
顔面浮腫	1 （ 0.2）	0
熱感	1 （ 0.2）	0
注入部位血栓	1 （ 0.2）	0
医療機器合併症	1 （ 0.2）	0
血管穿刺部位血腫	1 （ 0.2）	0
注入部位疼痛	0	4 （ 0.8）
カテーテル留置部位疼痛	0	1 （ 0.2）
胸痛	0	1 （ 0.2）
閉塞性ヘルニア	0	1 （ 0.2）
注入部位発疹	0	1 （ 0.2）
腎および尿路障害	24 （ 4.5）	18 （ 3.4）
腎結石症	5 （ 0.9）	1 （ 0.2）
腎嚢胞	4 （ 0.8）	2 （ 0.4）
尿閉	3 （ 0.6）	1 （ 0.2）
血尿	2 （ 0.4）	2 （ 0.4）
腎機能障害	2 （ 0.4）	1 （ 0.2）
白血球尿	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
排尿困難	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
尿路結石	1 （ 0.2）	0
緊張性膀胱	1 （ 0.2）	0
腎炎	1 （ 0.2）	0
腎下垂症	1 （ 0.2）	0
夜間頻尿	1 （ 0.2）	0
腎盂腎杯拡張症	1 （ 0.2）	0
膿尿	1 （ 0.2）	0
腎仙痛	1 （ 0.2）	0
腎不全	1 （ 0.2）	0
尿路閉塞	1 （ 0.2）	0
尿管結石	0	2 （ 0.4）
尿道結石	0	1 （ 0.2）
腎症	0	1 （ 0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

SystemOrganClass/ Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) n（%）
閉塞性尿路疾患	0	1 （ 0.2）
頻尿	0	1 （ 0.2）
腎尿細管性アシドーシス	0	1 （ 0.2）
尿異常	0	1 （ 0.2）
血管障害	22 （ 4.2）	17 （ 3.2）
高血圧	16 （ 3.0）	7 （ 1.3）
静脈炎	2 （ 0.4）	4 （ 0.8）
低血圧	2 （ 0.4）	1 （ 0.2）
血栓性静脈炎	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
充血	1 （ 0.2）	0
コントロール不良の血圧	0	1 （ 0.2）
潮紅	0	1 （ 0.2）
血腫	0	1 （ 0.2）
代謝および栄養障害	12 （ 2.3）	17 （ 3.2）
低カリウム血症	4 （ 0.8）	2 （ 0.4）
食欲減退	2 （ 0.4）	2 （ 0.4）
低マグネシウム血症	2 （ 0.4）	0
高血糖	1 （ 0.2）	3 （ 0.6）
低血糖症	1 （ 0.2）	3 （ 0.6）
糖尿病	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
脂質異常症	1 （ 0.2）	0
体液貯留	1 （ 0.2）	0
低アルブミン血症	0	2 （ 0.4）
脱水	0	1 （ 0.2）
耐糖能障害	0	1 （ 0.2）
高カリウム血症	0	1 （ 0.2）
高脂血症	0	1 （ 0.2）
２型糖尿病	0	1 （ 0.2）
臨床検査	12 （ 2.3）	13 （ 2.4）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 （ 1.7）	5 （ 0.9）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 （ 1.7）	5 （ 0.9）
血中アルカリホスファターゼ増加	1 （ 0.2）	4 （ 0.8）
体温上昇	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
血中重炭酸塩減少	1 （ 0.2）	0
ＩＮＲ増加	1 （ 0.2）	0
肝酵素上昇	0	2 （ 0.4）
トランスアミナーゼ上昇	0	2 （ 0.4）
拡張期血圧上昇	0	1 （ 0.2）
収縮期血圧上昇	0	1 （ 0.2）
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	1 （ 0.2）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 （ 0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

SystemOrganClass/ Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) n（%）
前立腺特異性抗原増加	0	1 （ 0.2）
皮膚および皮下組織障害	12 （ 2.3）	7 （ 1.3）
発疹	4 （ 0.8）	1 （ 0.2）
アレルギー性皮膚炎	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
紅斑	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
皮膚炎	1 （ 0.2）	0
斑状出血	1 （ 0.2）	0
多汗症	1 （ 0.2）	0
そう痒症	1 （ 0.2）	0
斑状丘疹状皮疹	1 （ 0.2）	0
蕁麻疹	1 （ 0.2）	0
全身性そう痒症	0	1 （ 0.2）
紅斑性皮疹	0	1 （ 0.2）
精神障害	11 （ 2.1）	18 （ 3.4）
不眠症	7 （ 1.3）	14 （ 2.6）
不安	1 （ 0.2）	4 （ 0.8）
錯乱状態	1 （ 0.2）	0
譫妄	1 （ 0.2）	0
抑うつ気分	1 （ 0.2）	0
入眠時幻覚	1 （ 0.2）	0
うつ病	0	1 （ 0.2）
悪夢	0	1 （ 0.2）
筋骨格系および結合組織障害	9 （ 1.7）	15 （ 2.8）
筋肉痛	6 （ 1.1）	4 （ 0.8）
関節痛	1 （ 0.2）	6 （ 1.1）
背部痛	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
四肢痛	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
滑液包炎	1 （ 0.2）	0
関節炎	0	1 （ 0.2）
側腹部痛	0	1 （ 0.2）
出血性関節症	0	1 （ 0.2）
筋骨格痛	0	1 （ 0.2）
変形性関節症	0	1 （ 0.2）
血液およびリンパ系障害	8 （ 1.5）	10 （ 1.9）
貧血	2 （ 0.4）	5 （ 0.9）
血小板増加症	2 （ 0.4）	2 （ 0.4）
白血球増加症	1 （ 0.2）	3 （ 0.6）
白血球減少症	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
好中球減少症	1 （ 0.2）	0
血小板減少症	1 （ 0.2）	0

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

SystemOrganClass/ Preferred Term	MK-7625A （N=530） n （%）	Levofloxacin （N=532） n （%）
生殖系および乳房障害	7 （ 1.3）	4 （ 0.8）
腟分泌物	2 （ 0.4）	1 （ 0.2）
前立腺炎	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
外陰腟そう痒症	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
良性前立腺肥大症	1 （ 0.2）	0
前立腺腫大	1 （ 0.2）	0
精巣痛	1 （ 0.2）	0
子宮頚部白斑症	0	1 （ 0.2）
女性生殖器瘙	0	1 （ 0.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 （ 1.1）	10 （ 1.9）
咳嗽	3 （ 0.6）	5 （ 0.9）
呼吸困難	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
鼻出血	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
胸水	1 （ 0.2）	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 （ 0.2）
鼻閉	0	1 （ 0.2）
鼻中隔障害	0	1 （ 0.2）
胸膜炎	0	1 （ 0.2）
頻呼吸	0	1 （ 0.2）
心臓障害	3 （ 0.6）	5 （ 0.9）
狭心症	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
動悸	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
心房細動	1 （ 0.2）	0
右脚ブロック	1 （ 0.2）	0
心室拡張	1 （ 0.2）	0
頻脈	0	2 （ 0.4）
不安定狭心症	0	1 （ 0.2）
うっ血性心不全	0	1 （ 0.2）
心室性期外収縮	0	1 （ 0.2）
肝胆道系障害	3 （ 0.6）	5 （ 0.9）
胆石症	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
肝細胞融解性肝炎	1 （ 0.2）	0
肝炎	1 （ 0.2）	0
胆嚢炎	0	2 （ 0.4）
慢性胆嚢炎	0	1 （ 0.2）
肝嚢胞	0	1 （ 0.2）
高トランスアミナーゼ血症	0	1 （ 0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象発現例数（発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

SystemOrganClass/ Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) 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）	3 （ 0.6）	2 （ 0.4）
膀胱癌	2 （ 0.4）	0
副腎腺腫	1 （ 0.2）	0
腎新生物	0	1 （ 0.2）
移行上皮癌	0	1 （ 0.2）
傷害、中毒および処置合併症	2 （ 0.4）	2 （ 0.4）
擦過傷	1 （ 0.2）	0
転倒	1 （ 0.2）	0
外傷性気胸	0	1 （ 0.2）
処置後合併症	0	1 （ 0.2）
先天性、家族性および遺伝性障害	2 （ 0.4）	0
重複尿管	1 （ 0.2）	0
サラセミア	1 （ 0.2）	0
眼障害	2 （ 0.4）	0
糖尿病網膜症	1 （ 0.2）	0
内分泌性眼症	1 （ 0.2）	0
免疫系障害	0	3 （ 0.6）
薬物過敏症	0	2 （ 0.4）
造影剤アレルギー	0	1 （ 0.2）
耳および迷路障害	0	1 （ 0.2）
回転性めまい	0	1 （ 0.2）
内分泌障害	0	1 （ 0.2）
副腎嚢胞	0	1 （ 0.2）

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) n（%）
副作用あり	55 （10.4）	63 （11.8）
胃腸障害	18 （ 3.4）	25 （ 4.7）
悪心	7 （ 1.3）	3 （ 0.6）
上腹部痛	4 （ 0.8）	1 （ 0.2）
下痢	4 （ 0.8）	19 （ 3.6）
便秘	3 （ 0.6）	2 （ 0.4）
嘔吐	3 （ 0.6）	1 （ 0.2）
大腸炎	1 （ 0.2）	0
胃腸の炎症	1 （ 0.2）	0
粘液便	1 （ 0.2）	0
消化不良	0	1 （ 0.2）
神経系障害	14 （ 2.6）	6 （ 1.1）
頭痛	10 （ 1.9）	4 （ 0.8）
浮動性めまい	3 （ 0.6）	1 （ 0.2）
味覚異常	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
感染症および寄生虫症	9 （ 1.7）	3 （ 0.6）
外陰部腟カンジダ症	3 （ 0.6）	1 （ 0.2）
クロストリジウム感染	1 （ 0.2）	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 （ 0.2）	0
真菌感染	1 （ 0.2）	0
偽膜性大腸炎	1 （ 0.2）	0
真菌性尿路感染	1 （ 0.2）	0
外陰部腟炎	1 （ 0.2）	0
細菌尿	0	1 （ 0.2）
カンジダ症	0	1 （ 0.2）
臨床検査	7 （ 1.3）	6 （ 1.1）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 （ 1.3）	4 （ 0.8）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 （ 1.1）	4 （ 0.8）
血中アルカリホスファターゼ増加	1 （ 0.2）	3 （ 0.6）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 （ 0.2）
トランスアミナーゼ上昇	0	2 （ 0.4）
皮膚および皮下組織障害	5 （ 0.9）	4 （ 0.8）
発疹	3 （ 0.6）	1 （ 0.2）
斑状出血	1 （ 0.2）	0
そう痒症	1 （ 0.2）	0
アレルギー性皮膚炎	0	2 （ 0.4）
紅斑	0	1 （ 0.2）

付録 2.7.6.3.3-2　　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) n（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	4 （ 0.8）	7 （ 1.3）
注入部位紅斑	2 （ 0.4）	2 （ 0.4）
注入部位浮腫	2 （ 0.4）	0
注入部位そう痒感	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
注入部位血栓	1 （ 0.2）	0
末梢性浮腫	1 （ 0.2）	0
悪寒	0	2 （ 0.4）
注入部位疼痛	0	3 （ 0.6）
注入部位発疹	0	1 （ 0.2）
血液およびリンパ系障害	2 （ 0.4）	3 （ 0.6）
血小板減少症	1 （ 0.2）	0
血小板増加症	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
白血球増加症	0	1 （ 0.2）
白血球減少症	0	1 （ 0.2）
肝胆道系障害	2 （ 0.4）	1 （ 0.2）
肝細胞融解性肝炎	1 （ 0.2）	0
肝炎	1 （ 0.2）	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 （ 0.2）
血管障害	2 （ 0.4）	1 （ 0.2）
充血	1 （ 0.2）	0
静脈炎	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
心臓障害	1 （ 0.2）	1 （ 0.2）
狭心症	1 （ 0.2）	0
心房細動	1 （ 0.2）	0
頻脈	0	1 （ 0.2）
代謝および栄養障害	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
体液貯留	1 （ 0.2）	0
食欲減退	0	1 （ 0.2）
低アルブミン血症	0	1 （ 0.2）
精神障害	1 （ 0.2）	5 （ 0.9）
不安	1 （ 0.2）	2 （ 0.4）
不眠症	0	3 （ 0.6）
悪夢	0	1 （ 0.2）
生殖系および乳房障害	1 （ 0.2）	0
腟分泌物	1 （ 0.2）	0
耳および迷路障害	0	1 （ 0.2）
回転性めまい	0	1 （ 0.2）
免疫系障害	0	2 （ 0.4）
薬物過敏症	0	2 （ 0.4）

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-04/05 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A (N=530) n（%）	Levofloxacin (N=532) n（%）
筋骨格系および結合組織障害	0	4 （ 0.8）
関節痛	0	3 （ 0.6）
四肢痛	0	1 （ 0.2）
腎および尿路障害	0	2 （ 0.4）
白血球尿	0	1 （ 0.2）
腎機能障害	0	1 （ 0.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 （ 0.4）
咳嗽	0	1 （ 0.2）
呼吸困難	0	1 （ 0.2）
頻呼吸	0	1 （ 0.2）

Source [資料5.3.5.1.1: 10-04/05]

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　　重篤な有害事象の一覧（10-04/05 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‖
004-01*	MK-7625A	56歳、[redacted]、	8	尿路性敗血症	[redacted](16)～(31)	中等度	回復	なし	NA
004-02*	MK-7625A	[redacted]歳、[redacted]、	3	尿閉	[redacted](3D)～未回復	重度	未回復	なし	なし
005-02*	MK-7625A	22歳、[redacted]、	5	肺炎	[redacted](22)～(32)	重度	回復	なし	NA
				尿路感染	[redacted](22)～(32)	重度	回復	なし	NA
005-03*	MK-7625A	73歳、[redacted]、	8	尿路感染	[redacted](31)～(37)	重度	回復	なし	NA
005-04*	MK-7625A	74歳、[redacted]、	8	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	[redacted](11)～(25)	中等度	回復	あり	NA
005-05*	MK-7625A	62歳、[redacted]、	8	肺炎	[redacted](2)～(41)	重度	回復	なし	なし
005-06*	MK-7625A	79歳、[redacted]、	6	膀胱癌	[redacted](4)～(43)	中等度	死亡	なし	投与中止
005-07*	MK-7625A	62歳、[redacted]、	5	偽膜性大腸炎	[redacted](5)～(9)	中等度	回復	あり	投与中止
005-08*	MK-7625A	58歳、[redacted]、	8	腹部膿瘍	[redacted](7)～(14)	中等度	回復	なし	なし
				憩室炎	[redacted](7)～(14)	中等度	回復	なし	なし
005-09*	MK-7625A	38歳、[redacted]、	3	尿路結石	[redacted](2)～(9)	中等度	回復	なし	なし
005-10*	MK-7625A	60歳、[redacted]、	8	腎仙痛	[redacted](11)～(24)	重度	回復	なし	NA
				尿路感染	[redacted](11)～(24)	中等度	回復	なし	NA

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　重篤な有害事象の一覧（10-04/05 試験）（続き）

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‖
004-03*	MK-7625A	73歳、[redacted]、	8	膀胱癌	[redacted](13)～未回復	中等度	未回復	なし	NA
004-04*	MK-7625A	56歳、[redacted]、	5	糖尿病網膜症	[redacted](8) ～未回復	中等度	未回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	75歳、[redacted]、	8	閉塞性ヘルニア	[redacted](7) ～(10)	中等度	回復	なし	NC
[redacted]	Levofloxacin	63歳、[redacted]、	8	慢性閉塞性肺疾患	[redacted](19) ～(28)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	18歳、[redacted]、	8	腎盂腎炎	[redacted](23) ～(26)	軽度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	73歳、[redacted]、	3	うっ血性心不全	[redacted](3) ～(9)	中等度	回復（後遺症あり）	なし	NA
				不安定狭心症	[redacted](7) ～(15)	中等度	回復（後遺症あり）	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	61歳、[redacted]、	8	大腸菌性敗血症	[redacted](35) ～(49)	中等度	回復	なし	NA
				腎盂腎炎	[redacted](35) ～(49)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	20歳、[redacted]、	4	気腫性腎盂腎炎	[redacted](4) ～(19)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	63歳、[redacted]、	8	腎盂腎炎	[redacted](40)～(51)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	36歳、[redacted]、	8	腎盂腎炎	[redacted](20)～(30)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	35歳、[redacted]、	8	腎盂腎炎	[redacted](28)～(33)	軽度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	63歳、[redacted]、	8	尿路感染	[redacted](27)～(44)	重度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	64歳、[redacted]、	5	敗血症	[redacted](5)～(15)	重度	回復	なし	投与中止
[redacted]	Levofloxacin	62歳、[redacted]、	8	尿路感染	[redacted](14)～(22)	中等度	回復	なし	NA

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　重篤な有害事象の一覧（10-04/05 試験）（続き）

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‖
[redacted]	Levofloxacin	67歳、[redacted]、[redacted]	8	一過性脳虚血発作	[redacted](6)～(13)	中等度	回復	なし	なし
[redacted]	Levofloxacin	19歳、[redacted]、[redacted]	3	腎尿細管性アシドーシス	[redacted](2)～(9)	中等度	回復	なし	投与中止
[redacted]	Levofloxacin	86歳、[redacted]、[redacted]	7	腎盂腎炎	[redacted](8)～(11)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	76歳、[redacted]、[redacted]	6	急性腎盂腎炎	[redacted](6)～(12)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	63歳、[redacted]、[redacted]	4	胃潰瘍	[redacted](7)～(16)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Levofloxacin	48歳、[redacted]、[redacted]	8	造影剤アレルギー	[redacted](1)～(1)	重度	回復	なし	なし
				外傷性気胸	[redacted](2)～(8)	軽度	回復	なし	なし

† 人種の分類：白人、黒人又はアフリカ系米国人、アジア人、アメリカインディアン又はアラスカ原住民、ハワイ又はその他の太平洋諸島の原住民、その他
‡ MedDRA Version 14.1
§ （）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5.3.5.1.1: 10-04/05]

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　　重篤な有害事象の叙述（MK-7625A 群）（10-04/05 試験）

1)　被験者番号004-01*（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）

被験者番号004-01*（56歳、[redacted]、[redacted]）は10-04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複雑性膀胱炎であった。MK-7625A は8日間投与された。

治験薬投与1日目にベースライン時として留置カテーテルから採取した尿の培養結果は *Proteus mirabilis* 及び *Escherichia coli*（どちらも10万 CFU/mL）に陽性であった。治験薬投与8日目の被験者の尿の培養結果は陰性で、治験薬の投与は完了した。しかし、憩室疾患により結腸瘻造設を受けたため入院を継続した。

治験薬投与終了後7日目の尿検査の結果は10万 CFU/mL で *Klebsiella pneumoniae* 陽性であった。治験薬投与終了後8日目、低血圧、乏尿、白血球増加症及び乳酸塩高値が認められた。バイタルサインは血圧100/60 mmHg、心拍数92 bpm 及び呼吸数29/分であった。尿量は留置カテーテルにより100 mL/分であった。尿路性敗血症と診断され、生理食塩液、乳酸リンゲル液及びノルアドレナリンを投与のうえ、抗菌薬による治療が開始された（セフタジジム2 g を1日3回、テイコプラニン400 mg を1日2回）。尿路性敗血症は中等度の重篤な有害事象と報告された。同日の検査結果はヘモグロビン8.4 g/dL（基準範囲：12-16）、ヘマトクリット25.6%（基準範囲：35-42）、白血球数19300/mm^3（基準範囲：5000-10000）、乳酸塩4.10 mmol/L（基準範囲：0.4-2.0）及び CRP19.80 mg/dL（基準範囲：0.3未満）であった。血液培養は行われなかった。被験者の貧血は治験薬投与開始の約2ヵ月前に始まった憩室出血に伴い続発したと考えられ、輸血及び硫酸鉄（経口40滴を1日2回）で治療された。

治験薬投与終了後11日目の尿培養結果は ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* 陽性であった（10万 CFU/mL 超）。治験薬投与終了後14日目に被験者は集中治療室から退出したが、治験薬投与終了後15日目に低血圧（100/60 mmHg）及び呼吸数の悪化（25/分）のため再度入室した。感染症はセフタジジム抵抗性であったため、メロペネム1 g（1日3回）の投与を開始した。治験薬投与終了後18日目にテイコプラニンの投与を中止した。治験薬投与終了後23日目に尿路性敗血症は後遺症なく回復したと考えられた。被験者は治験薬投与終了後28日目に試験を完了した。

治験担当医師は、尿路性敗血症と治験薬との因果関係はなし、尿路性敗血症と残尿との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、尿路性敗血症は MK-7625A の既知の安全性プロファイル及び薬理学的作用と合致しない事象であり、本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。本事象は直近の尿路感染症と残尿に関連しており、被験者が治験薬の投与終了後も入院を継続したのは新たに院内感染したことが原因の可能性もある。

2)　被験者番号004-02*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：尿閉（なし）

被験者番号004-02*（[redacted]歳、[redacted]、[redacted]）は10-04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複雑性尿路感染症であった。MK-7625A は3日間投与された。

治験薬投与開始6日前に、被験者は排尿困難、尿意切迫、側腹部痛、恥骨上痛及び圧痛、並びに肋骨脊柱角圧痛を呈し、同日入院した。急性尿閉を合併する尿路閉塞（部位は不明）と判明したが、少量の尿排泄は可能であった。入院時、排尿後の残尿量計測のための膀胱スキャンは行われなかった。

治験薬投与開始1日前、中間尿培養で *Enterococcus faecalis* に陽性（35000 CFU/mL）であった。血液検査は、白血球数6.20×10^9/L（基準範囲：3.92-9.88×10^9）、絶対好中球数4.02×10^9/L（基準範囲：2.00-7.50×10^9）、尿検査（非遠心尿）は白血球10< /μL であった。同日、尿閉に対し経尿道フォーリーカテーテルを留置した。治験薬投与2日目、自身で排尿可能か評価するためカテーテルが抜去された。治験薬投与3日目、被験者はまだ排尿できず、重度の尿閉（尿閉悪化と記述）の重篤な有害事象と判定された。その結果、再度留置カテーテルを挿入した。同日、治験薬投与開始1日前に採取した尿培養結果が治験継続のための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。

治験薬投与3日目及び治験薬投与中止後1日目の被験者の白血球数及び好中球数は基準範囲内であった。その時点で被験者は良性前立腺肥大との診断を受けた（前立腺抗原：15.3 μg/L、前立腺生検：未実施）。治験担当医師は、被験者の良性前立腺肥大が尿閉の原因であることを疑い、被験者に泌尿器科の受診を勧めた。治験薬投与中止後4日目、被験者は退院した。退院時の被験者の状態は安定しており、カテーテルはまだ留置されたままであった。

治験薬投与中止後11日目、カテーテルなしで排尿できるか評価するためカテーテルが再度抜去された。抜去後、恥骨上痛が悪化し、尿閉が進行したため、シリコン性の常置フォーリーカテーテルが留置された。排尿後の残尿量計測のための膀胱スキャンは行われなかった。同日の尿培養結果は ESBL 産生 *Escherichia coli* に陽性であった。血液検査では白血球数4.70×10^9/L（基準範囲：3.50-11.10×10^9）及び好中球数63.6%（基準範囲：40.0-74.0）であった。

被験者は治験を治験薬投与中止後33日目に完了した。カテーテル留置は継続しており、被験者の本治験の最終来院日の尿培養結果は *Citrobacter freundii* 及び *Enterococcus faecalis* に陽性であったため、同日ホスホマイシントロメタミンを投与した。

治験薬投与中止後141日目、被験者の家族より被験者は自然死したと報告された。剖検は行われなかった。死亡時までカテーテルの装着を継続し、泌尿器科医の診察は受けなかった。泌尿器科医の診察を待っていたため、死亡時点で尿閉の原因は不明であった。

治験担当医師は、尿閉（尿閉の悪化と記述）と治験薬との因果関係はなしと判定し、尿閉と良性前立腺肥大（泌尿器科医による診断なし）との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、尿閉の悪化と治験薬との因果関係はなしと判定した。被験者は無作為化の前から尿閉を呈しており、尿路感染症を発症したことにより悪化した可能性がある。さらに、

MK-7625A の既知の作用機序からは、本事象の起因となることを示唆する知見は得られていない。

3)　被験者番号005-02*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）、尿路感染症の再発（なし）

被験者番号005-02*（22歳、[redacted]、[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5日間投与された。

治験薬投与1日目に被験者は発熱（38℃）、下腹部痛、左側腹部痛、肋骨脊柱及び恥骨上の圧痛、1週間続く咳嗽（ただし肺音は正常）、並びに低血圧（90/60 mmHg）が認められて来院した。同日、腎盂腎炎と診断され入院し、MK-7625A の投与を開始した。治験薬投与5日目、ベースライン時の尿培養汚濁のため MK-7625A の投与を中止し、翌日、腎盂腎炎に対してアモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始した。腎盂腎炎の症状は重度の発熱、中等度の排尿困難、尿意切迫頻尿、側腹部痛、恥骨上痛、並びに恥骨上圧痛及び肋骨脊柱角圧痛であった。

治験薬投与中止後6日目、被験者は、血圧90/60 mmHg、心拍数68 bpm、呼吸数18回／分、肺音正常、下腹部痛及び左側腹部痛なしで退院した。治験薬投与中止後8日目にアモキシシリン/クラブラン酸の投与を予定通り終了した。

治験薬投与中止後17日目、被験者は発熱（39℃）、腹痛、乾性咳嗽、低血圧（80/40 mmHg）及び頻呼吸（24/分）の症状が認められた。被験者は水分補給のため入院し、再発腎盂腎炎及び市中感染性肺炎と診断された。同日、胸部X線結果は正常であった。臨床検査は、血糖290 mg/dL（基準範囲：74-109）、白血球数12.42 k/mcL（基準範囲：4.00-11.00）、及び尿中白血球30-40/hpf であった。被験者は治験薬投与中止後17日目に重度の肺炎（右側肺の肺炎と記述）及び尿路感染症（尿路感染症の再発と記述）の重篤な有害事象を発現し、同日肺炎及び尿路感染症の治療のためセフタジジム1 g（1日3回）の投与を開始した。

治験薬投与中止後19日目、アミカシン1 g/日の投与を開始し、さらにイミペネム500 mg を静脈内に単回投与した。治験薬投与中止後20日目の臨床検査は、CRP29.12 mg/dL（基準範囲：0.0-0.5）及び白血球数8.86×10^3/mcL で、尿培養検査結果は陰性であった。同日、右肺音が減弱し、捻髪音があり、治験薬投与中止後17日目の X 線検査結果と比較して胸部 X 線で新規の右肺基底部浸潤物がみられたため、初回診断した市中感染性肺炎が裏付けられた。また、治験薬投与中止後20日目には、被験者から症状の訴えはなくなり、腹痛は回復及び解熱し、呼吸数も16/分に改善した。

治験薬投与中止後21日目にセフタジジムの投与を中止した。治験薬投与中止後22日目、セフェピム2 g（1日3回）による治療を開始した。治験薬投与中止後23日目、アミカシンの投与を終了した。治験薬投与中止後24日目、CRP6.97 mg/dL に改善、白血球数6.73×10^3/mcL、痰のチール-ネールゼン染色は抗酸菌陰性であった。血糖値は317 mg/dL と肺及び尿路感染症のため高値のままであった。被験者は主に血糖値管理のため、入院を継続した。その後数日の

血糖値は276～322 mg/dL（治験薬投与中止後25～26日目）、301 mg/dL（治験薬投与中止後27日目6:00）と推移した。

結晶性インスリン、NPH インスリン及び増量インスリンリスプロの投与により血糖値は治験薬投与中止後27日目12:00に146 mg/dL となった。治験薬投与中止後27日目にセフェピムの投与を中止し、肺炎及び尿路感染症は回復し退院した。

治験担当医師は、治験薬と右肺肺炎及び尿路感染症との因果関係はなし、治験薬と細菌感染との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、尿路感染症と市中感染性肺炎のため入院したのが MK-7625A 投与中止後17日目と時間的関連性がないことから、右肺肺炎及び尿路感染症と治験薬との因果関係はなしと判断した。被験者はベースライン時の尿が汚染されていたため MK-7625A の投与を完了できず、治験実施計画書に従い治験薬の投与を中止した。なお、MK-7625A の既知の作用機序からは、肺炎又は尿路感染症が MK-7625A に起因するという知見は得られていない。

4)　被験者番号005-03*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：尿路感染症（なし）

被験者番号005-03*（73歳、[redacted]、[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泌尿生殖器脱を合併した複雑性膀胱炎であった。MK-7625A は8日間投与された。

治験薬投与8日目、MK-7625A の投与は規定通り完了した。被験者は退院し、治験担当医師によって EOT 時点で臨床的治癒と評価された。臨床検査値は、ヘモグロビン12.40 g/dL、ヘマトクリット比0.410、白血球数6.33×10^9/L、尿素12.1 mg/dL 及びクレアチニン0.85 mg/dL であった。治験薬投与終了後7日目の TOC 時点で中間尿培養結果は陰性で、治験担当医師により臨床的治癒と評価された。

治験薬投与終了後24日目、左側腹部痛、両側の恥骨上及び肋骨脊柱角圧痛、排尿困難、並びに尿意切迫が認められ入院した。臨床検査値の結果は、ヘモグロビン12 g/dL、ヘマトクリット比0.37、白血球数8.34×10^9/L、尿素88 mg/dL、クレアチニン1.51 mg/dL であった。同日、被験者の尿培養は陽性（ESBL 産生 *Escherichia coli* >100000 CFU/mL）であった。同日重篤な有害事象として重度の尿路感染症が報告された。治験担当医師により、本事象と MK-7625A との因果関係はなしと判定された。エルタペネム1 g による治療が開始され、10日間投与された。治験薬投与終了後30日目、被験者の排尿困難、尿意切迫頻尿、側腹部痛及び肋骨脊柱圧痛は消失した。同日の臨床検査結果は、尿培養陰性及びクレアチニンクリアランス61 mL/分であった。同日、本事象は回復し、退院した。被験者は試験を治験薬投与終了後32日目に完了した。

治験担当医師は、尿路感染症と MK-7625A との因果関係はなしと判定した。

治験依頼者は、MK-7625A の既知の事象や作用機序からは、尿路感染症を再発させる原因とはなり得ないこと、尿路感染症は MK-7625A 投与終了後24日目に再発し、EOT 及び TOC 時点で臨床的治癒と評価された後であったこと、さらに、この被験者は2型糖尿病と複雑性尿

路感染症の既往があったことから、尿路感染症と MK-7625A との因果関係はなしと判断した。

5)　被験者番号005-04*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（あり）

被験者番号005-04*（74歳、[redacted]、[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8日間投与された。

治験薬投与1日目、中間尿による検査では *Klebsiella pneumoniae* 陽性であった（10^6 CFU/mL）。治験薬投与8日目に治験薬の最終投与を受け、退院した。治験薬投与終了後3日目、胃痛、悪心、嘔吐、下痢、脱力及び脱水の兆候で腎臓内科に入院した。1日に約8回の水様性下痢があり、メトロニダゾール、ニフロキサジド、ラクトバチルス・ラムノサス、電解質補液、ロペラミド及びニスタチンによる治療を開始した。治験薬投与終了後7日目、便検体は *Clostridium difficile* A/B 抗原及びトキシン陽性であった。本事象は中等度の重篤な有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（*Clostridium difficile* 下痢と記述）と報告され、治験担当医師により、本事象は治験薬投与終了後3日目に発現し、本事象と治験薬との因果関係はありと判定された。

治験薬投与終了後8日目、腹痛の治療のためブチルスコポラミンを単回投与した。治験薬投与終了後9日目、メトロニダゾール及びニフロキサジドの投与が中止された。治験薬投与終了後10日目、リファキシミンが単回投与され、バンコマイシンの経口投与が開始された。治験薬投与終了後16日目にすべての症状が消失しバンコマイシンの投与を終了した。治験薬投与終了後17日目、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は回復したと判断され、全身状態良好で退院した。本被験者は本治験を治験薬投与終了後34日目に完了した。

治験担当医師は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と治験薬との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と MK-7625A 投与との関連は否定できないが、他の要因によって下痢が引き起こされた可能性、すなわちセファロスポリン系の他の抗菌薬がクロストリジウム・ディフィシレ感染に関連することが知られていることから、これらの薬剤が *Clostridium difficile* や下痢の発現に関与している可能性があると判断した。

6)　被験者番号005-05*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：両側性肺炎（なし）

被験者番号005-05*（62歳、[redacted]、[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8日間投与された。

治験薬投与2日目、咳嗽、呼吸困難及び右胸水貯留を含む肺炎の症状を呈した。肺炎は重度の重篤な有害事象と報告された。

治験薬投与3日目、胸部 X 線にて右胸腔第8肋骨まで胸水貯留があり、肺炎のため右肺の透過性が低下した。同日、腹部超音波検査により両側性の腎結石及び両側の胸腔に胸水貯留が

認められた。治験薬投与6日目、胸部X線では左肺の炎症性変化が認められた。治験薬投与8日目、MK-7625Aの投与を完了し、セフタジジム1 g（1日2回静脈内投与）及びクラリスロマイシン500 mg（1日2回経口投与）の投与が開始された。

治験薬投与終了後7日目、胸部X線検査で両側性の胸水貯留が第7肋骨まで認められた。治験薬投与終了後8日目、退院しセフタジジムを中止した。治験薬投与終了後15日目、クラリスロマイシンの投与は中止された。

治験薬投与終了後25日目、腹部超音波検査で、右胸腔にわずかな胸水貯留が認められ、肝臓、胆管、膵臓及び脾臓、腎臓のサイズは正常であった。治験薬投与終了後35日目に、被験者の咳嗽及び呼吸困難の程度が改善し、肺炎は完全に回復したと判断された。同日、被験者は試験を完了した。

治験担当医師は、両側性肺炎と治験薬との因果関係はなしと判定し、治験薬投与2日目には肺炎の臨床症状があったことから、両側性肺炎は治験薬投与開始前から存在していたと判断した。

治験依頼者は、両側性肺炎と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬投与2日目には肺炎の臨床症状及びX線検査で肺炎の兆候があったことから、肺炎はおそらく治験薬投与開始前から認められたと判断した。

7)　被験者番号005-06*（MK-7625A群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：膀胱癌（なし）

被験者005-06*（79歳、[redacted]、[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複雑性膀胱炎であった。MK-7625Aは6日間投与された。

治験薬投与1日目、排尿困難、頻尿、尿意切迫、恥骨上部痛、圧痛、側腹部痛、発熱、肋骨脊柱角の圧痛及び悪心・嘔吐により、被験者は入院した。尿沈渣の検査にて白血球及び多数の細菌が認められ、被験者は複雑性膀胱炎と診断された。さらに同日採取した中間尿の検体培養にて*Enterococcus faecalis*が検出された。血液検査結果は、CRP36.30 mg/L（基準範囲：<5.0）、血糖288 mg/dL（基準範囲：70-100）、クレアチニン1.65 mg/dL（基準範囲：0.57-1.11）、尿素 68.0 mg/dL（基準範囲：21-48）及び白血球数21.36 g/L（基準範囲：4-10）であった。

治験薬投与4日目、腹部超音波検査にて、膀胱右側部分に浸潤を伴う腫瘍及び軽度の水腎症を認めた。同日、膀胱癌（後に膀胱の尿路上皮癌と記載された）が中等度の重篤な有害事象として報告された。治験薬投与5日目、被験者は軽度の外陰部腟カンジダ症（腟カンジダ症と記載、非重篤）を発現した。治験薬投与6日目、膀胱鏡検査にて膀胱腫瘍、及び生検にて尿路上皮癌が確認された。治験薬の投与は膀胱腫瘍のため同日に中止された。治験薬投与中止後6日目、被験者は腎臓内科を退院し、状態は安定していた。

治験薬投与中止後21日目、被験者は泌尿器科に入院した。治験薬投与中止後23日目、膀胱鏡検査にて再度膀胱腫瘍（計測せず）が認められた。生検にて Grade3又は4の尿路上皮癌が認められた。治験薬投与中止後26日目、腫瘍は切除不能と考えられたため膀胱癌に対する手術は行われず、放射線療法による緩和ケアが計画され、被験者は退院し帰宅した。治験薬投

与中止後29日目、被験者は013試験を完了した。

治験薬投与中止後38日目、被験者は膀胱癌により死亡したと報告された。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は、膀胱癌及び外陰部腟カンジダ症と治験薬との因果関係はなしと判定した。

治験依頼者は、膀胱の尿路上皮癌と治験薬との因果関係はないと判断した。また、MK-7625A の安全性プロファイル及び作用機序のいずれから見ても MK-7625A が本事象の原因となるような知見はない。膀胱癌は治験薬投与4日目に超音波検査及び治験薬投与6日目の膀胱鏡検査で確認され、さらに両方の検査で腫瘍のステージが進んでいることが確認されたことから、膀胱癌が治験薬の投与よりも前に存在していた可能性が極めて高い。未治療の膀胱癌に加え、被験者は高齢で、高血圧、糖尿病、慢性腎不全及び虚血性心疾患などの複数の慢性疾患を合併しており、これらが被験者の死亡に至った要因であると考えられる。

8)　被験者番号005-07*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：偽膜性大腸炎（あり）

被験者番号005-07*（62歳、[redacted]、[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5日間投与された。

治験薬投与開始日の前日、被験者は腎盂腎炎のため入院した。治験薬投与1日目の尿培養及び血液培養ともに *Escherichia coli* 陽性であった。治験薬投与4日目、中等度の下痢が発現した。治験薬投与5日目、*Clostridium. difficile* トキシン陽性であった。本被験者は中等度の重篤な有害事象として偽膜性大腸炎（偽膜性大腸炎- *Clostridium. difficile* 検査陽性と記述）と報告され、治験薬は投与中止された（治験薬投与5日目）。治験薬投与中止後も本事象は軽快せず、治験薬の再投与は行われなかった。偽膜性大腸炎に対してメトロニダゾール及びバンコマイシンによる治療が行われ、改善した。治験薬投与中止後4日目、偽膜性大腸炎は回復したと判断され、被験者は治験薬投与中止後8日目に退院した。本被験者は本治験を治験薬投与中止後30日目に終了した。

治験担当医師は、重篤な有害事象である偽膜性大腸炎と治験薬との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、偽膜性大腸炎と治験薬との因果関係はありとした治験担当医師の判定に同意し、下痢を伴うクロストリジウム・ディフィシレ性消化管感染は、セファロスポリン系を含む他の抗菌薬投与に伴う既知の副作用であると判断した。

9)　被験者番号005-08*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：S 状結腸憩室炎（なし）

被験者番号005-08*（58歳、[redacted]、[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8日間投与された。

治験薬投与1日目、尿培養は *Escherichia coli* 及び *Enterococcus faecalis* 陽性で、血液培養は陰性であった。治験薬投与4日目、腹部超音波検査では異常所見は認められなかった。治験薬

投与6日目、被験者は、排便前に悪化し排便によって治まるという左下腹部痛を訴えた。治験薬投与7日目、尿管結石の疑いのため尿路造影による CT 検査が行われたが、尿停滞や左腎盂腎杯に沈着物は認められなかった。CT 検査により S 状結腸憩室炎と2つの腹部膿瘍（1つは胃の内膜下、もう1つは左下腹部の腹壁下）が、腹直筋の肥厚の兆候とともに認められた。同日、憩室炎及び腹部膿瘍は、中等度の重篤な有害事象と報告された。本事象は治験薬との因果関係はなく、MK-7625A の投与は継続された。治験薬投与8日目、被験者は治験薬を最終投与された。

治験薬投与終了後5日目、大腸に便が大量に滞留していたため直腸 S 状結腸鏡検査では診断がつかなかった。外科での診察後、メトロニダゾール及びセフタジジムによる追加の抗菌薬治療のため入院期間を延長し、疼痛と炎症の程度が軽快した。治験薬投与終了後6日目、憩室炎と腹部膿瘍は回復したと判断され、被験者は退院した。治験薬投与終了後25日目、予定されていた結腸内視鏡検査で S 状結腸憩室炎の存在が確認され、メトロニダゾール、ストレプトドルナーゼ、セフタジジム、ラクトバチラス-プランタルム及びイヌリンによる治療を受けた。治験薬投与終了後26日目に試験を完了した。

治験担当医師は、S 状結腸憩室炎は被験者の入院前にはわかっていなかったと述べた。治験担当医師は、S 状結腸憩室炎及び腹部膿瘍と治験薬との因果関係はなしであり、腹部膿瘍は S 状結腸憩室炎によるものと判定した。

治験依頼者は、S 状結腸憩室炎及び腹部膿瘍と MK-7625A との因果関係はないという判定に同意し、これらの事象は治験薬投与開始前に判明していなかった憩室疾患によるものである可能性が高く、それが腹部膿瘍を引き起こした可能性がある。膿瘍の原発巣は不明である。膿瘍形成の有無にかかわらず憩室炎は大腸憩室の長期に渡る合併症である。MK-7625A の既知の作用機序からは、本事象に影響するという知見は得られていない。

10) 被験者番号005-09*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：尿管結石症（なし）

被験者番号005-09*（38歳、[redacted]、[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、被験者は発熱、腰部痛及び排尿困難を含む腎盂腎炎の兆候にて入院した。入院時の尿検査では亜硝酸塩陽性、白血球数>10/mcL（非遠心尿）であり、腹部超音波では左右の腎臓に単一の嚢胞のエビデンスが認められた。同日採取された尿培養は陰性であった。治験薬投与2日目、被験者は左肋骨脊柱部に重い痛みを感じ、超音波検査及び放射線尿路造影を行った。診断は中等度の左尿管結石症で、結石が腎臓から左の尿管に動いたと判断された。本事象は重篤な有害事象として報告され、MK-7625A との因果関係はなしと判定された。尿路結石の発現時、被験者は MK-7625A を2日間投与されていた。本事象の発現に伴う MK-7625A の処置はなく、投与は継続された。治験薬投与3日目、ベースライン時の尿培養が陰性であったことが判明し、ベースライン時に原因菌が検出されなかったことによる不適格のため治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与は中止された。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

治験薬投与中止後2日目、結石除去のため尿管鏡下砕石術を行った。治験薬投与中止後6日目、本事象は回復したと判断し、退院となった。退院時の検査結果は、白血球数15.0×10^3/mcL、クレアチニン0.93 mg/dL（いずれも基準範囲不明）であった。本事象に対する治療としては、メタミゾール、ケトプロフェン、ドロタベリン、pyralgina、ヒヨスチンブチルブロミド、ラミプリル、硫酸マグネシウム、カリウム、アムロジピン、ペンタゾシン及びセフロキシムを投与し、左側尿管鏡下砕石術を行った。被験者は治験薬投与中止後29日目に追跡不能となった。

治験担当医師は、尿管結石症はMK-7625Aとの因果関係はなしと判定し、左腎結石が腎臓から尿管に移動したことに関連して発現したと判断した。

治験依頼者は、尿管結石症とMK-7625Aとの因果関係はなしであり、尿培養結果が陰性で、本事象により呈した症状から、既存の腎結石症が結石の移動によって症状が悪化したと判断した。治験薬の投与期間は短く、ベースライン時の尿路病原菌が検出されず不適格のため治験薬の投与を中止した。MK-7625Aの既知の安全性プロファイル及び作用機序からは、本事象に影響するという知見は得られていない。

11) 被験者番号005-10*（MK-7625A群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：腎疝痛（なし）、尿路感染（なし）

被験者番号005-10*（60歳、[redacted]、[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8日間投与された。

治験薬投与終了後3日目、右腰部に重度の腎疝痛の重篤な有害事象を発現した。被験者は理学的検査で右Goldflam's sign強陽性のため入院した。同日の尿検査では、細菌多数、白血球20-40/hpfで、中等度の重篤な有害事象として尿路感染（未確認の尿路感染再発と記述）と報告された。血尿はなかった。検査結果は、白血球数8.62×10/mcL（基準範囲：4.0-10.0×10）及び体温36.2℃（平熱）であった。治験薬投与終了後3日目、イミペネム／シラスタチンの静脈内投与にて尿路感染再発の治療を開始した。

治験薬投与終了後4日目、尿管造影にて右腎中部に14 mm、左腎下部に16 mmの腎結石が見つかった。両腎は造影された尿を正常に排出しており、腎杯及び尿管の拡張は認められなかった。同日の泌尿科の診察で、腎疝痛は右腎結石症によるもので、慢性腎不全ステージIであり、経皮的腎切石術が推奨された。治験薬投与終了後5日目、右腎疝痛は軽減し、他の症状はなく、尿培養は陰性であった。治験薬投与終了後10日目、イミペネム／シラスタチンの投与は中止された。

治験薬投与終了後14日目の超音波検査により腎杯及び尿管は拡張しておらず、治験薬投与終了後16日目、尿路感染の兆候や症状はなく、腎疝痛及び尿路感染は回復したと判断され、退院した。被験者は試験を治験薬投与終了後31日目に完了した。

前治療薬及び本事象発現中に投与された併用薬の中で、本事象に寄与した、もしくは悪化させた可能性のある薬剤は、プレドニゾロンの長期投与であった。

治験担当医師は、腎疝痛及び尿路感染と治験薬との因果関係はなしと判定し、両側性腎結

石症に関連すると判断した。

治験依頼者は、腎疝痛及び尿路感染と治験薬との因果関係はなしと判断した。両側性腎結石症、013試験に適合する感染症についての最近の知見を含む尿路感染再発の病歴、2型糖尿病、慢性腎不全、及びプレドニゾロンの長期投与に関連する可能性が高い。MK-7625A の安全性データ及び作用機序から本事象にに影響するという知見は得られていない。

12) 被験者番号004-03*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：膀胱癌（なし）

被験者番号004-03*（73歳、[redacted]、[redacted]）は10-04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複雑性膀胱炎であった。MK-7625A は8日間投与された。

治験薬投与2日目、軽度の間欠性肉眼的血尿が見つかったが、持続せず、治療なしに回復した。治験薬投与3日目の血液及び尿培養は陰性であった。

治験薬投与7日目、膀胱鏡により膀胱腫瘍（サイズ不明）が膀胱後壁に見つかり、膀胱癌が疑われた。治験薬投与8日目の EOT 時点で血液及び尿培養は陰性であったが、すべての尿症状は不変のままであった。同日のバイタルサインは、血圧100/70 mmHg、心拍数96 bpm 及び体温36.6°C であった。また、同日の膀胱鏡と膀胱生検により膀胱移行上皮癌 grade 3と診断された。治験薬投与終了後2日目、退院した。

治験薬投与終了後5日目、膀胱癌について腫瘍科の診察を受けるため再入院した。膀胱癌は中等度の重篤な有害事象と報告された。再入院の際、被験者に尿路感染症が発現した当時の症状（頻尿、尿意切迫、側腹部痛、恥骨上痛、悪寒・温感の訴えを伴う発熱、恥骨上圧痛、肋骨脊柱角圧痛及び悪心・嘔吐）はまだ持続していた。入院先の病院で、被験者は膀胱癌に対しネオアジュバント化学療法（薬剤不明）を行った。その際、大動脈瘤が見つかった（発現日不明）。治験薬投与終了後15日目、被験者は退院し試験を治験薬投与終了後29日目に完了した。治験薬投与終了後の約4ヶ月後に被験者は大動脈瘤に対する外科手術を行った。治験薬投与終了後250日目、治験担当医師は膀胱癌の外科手術は治療の選択肢として不可能であり、未回復であると判断した。

治験担当医師は膀胱癌と治験薬との因果関係はなしと判定し、他の病因は不明と判定した。

治験依頼者は、膀胱癌と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬投与7日目の内視鏡検査で膀胱癌が見つかったこと及び血尿は、被験者組入れ時点ではそれに気づいていなかったが、すでに存在していたことが示唆される。エノキサパリンナトリウムが血尿の原因となった可能性はあるが、治験薬又は併用薬が本事象に起因したものではないと考えられる。

13) 被験者番号004-04*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：糖尿病網膜症（なし）

被験者番号004-04*（56歳、[redacted]、[redacted]）は10-04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複雑性膀胱炎であった。MK-7625A は5日間投与された。

治験薬投与5日目、治験薬投与1日目に採取した尿の培養結果は *Staphylococcus aureus* に陽

性であった。尿培養結果及び抗菌感性試験結果を取得後、病原菌が MK-7625A に感性を示さないため、MK-7625A の投与を中止した。同日、ベースライン時の尿路感染症の治療のため、セファゾリン1 g （1日3回）の静脈内投与が開始された。治験薬投与5日目の絶食時血糖は92 mg/dL（基準範囲：75-110）（HbA1c は不明）であった。治験薬投与中止後2日目にセファゾリン投与は中止され、セファレキシン1 g（1日3回）の静脈内投与が開始された。

治験薬投与中止後3日目、両目の霧視が発現した（視力5/12）。神経学的検査を含む精査を行ったが、結果は基準範囲内であった。同日、低血糖や高血糖の症状はなく、インスリン注射も受けていない。被験者の血糖値は Dextrostix による測定では午前6時：94 mg/dL、正午：100 mg/dL、午後6時：101 mg/dL であった。治験薬投与中止後4日目、眼科検査で、視野欠損や暗点は伴わない中等度の糖尿病網膜症が認められた。視力は右目6/12、左目6/18であった。光コヒーレンストモグラフィーによる検査では、両目に軽度の嚢胞様黄斑浮腫が認められた。同日の脳 CT 検査では結果は正常で、退院した。

治験薬投与中止後11日目、眼科での診察で、非増殖糖尿病網膜症及び嚢胞様黄斑浮腫と診断された。両者とも糖尿病に関連する疾患である。同日、視力は右目6/12-1、左目6/18-2、両目の嚢胞様黄斑浮腫に対し、ベバシズマブの眼内注射を実施した。被験者は試験を治験薬投与中止後33日目に完了した。

糖尿病網膜症は、被験者の治験参加中は継続していた。治験薬投与中止後83日目、本事象は回復したと判断され、視力はベースライン時まで戻った（視力結果は不明）。

治験担当医師は、糖尿病網膜症と治験薬との因果関係はなしであり、被験者の糖尿病との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、糖尿病網膜症と治験薬との因果関係はなしと判断した。視覚障害は MK-7625A の既知の副作用では認められておらず、本被験者では治験薬投与との時間的関連性もない。本事象は糖尿病と関連している可能性が高く、嚢胞様黄斑浮腫に対し適切な治療後にのみ症状が改善した事実からも裏付けされると考える。

C Confidential

2.7.6.3.4　海外第Ⅲ相試験－複雑性腹腔内感染症－（CXA-cIAI-10-08及び CXA-cIAI-10-09試験）［評価資料］

CXA-cIAI-10-08試験（10-08試験）及び CXA-cIAI-10-09試験（10-09試験）の概要を以下に示す。本項は、Cubist 社が治験依頼者として作成した治験総括報告書に基づき記載した。10-08試験及び10-09試験は実施国及び治験実施医療機関は異なるものの同じ試験デザインで実施され、データベース固定後かつ盲検解除前に両試験のデータを統合し、1つの試験（10-08/09試験）として治験総括報告書を作成した。10-08/09試験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: 10-08/09]に示す。

2.7.6.3.4.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

複雑性腹腔内感染症の非日本人患者における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・検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験

実施医療機関

米国ほか、計28ヵ国、計196施設（10-08試験：102施設、10-09試験：94施設）

治験期間

10-08試験：2011年12月8日（最初の被験者の組入れ日）～2013年9月10日（最終被験者の最終来院日）

10-09試験：2012年4月11日（最初の被験者の組入れ日）～2013年10月15日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4～10日間

ただし、治験薬投与10日目までに治験薬投与の中止基準に抵触せず、次のいずれかに該当する被験者は14日目まで投与を継続した：多発性膿瘍の被験者、虫垂以外の原発感染巣に起因するびまん性腹膜炎の被験者、虫垂以外の原発感染巣かつ前治療の抗菌薬が無効の被験者、又は院内感染による複雑性腹腔内感染症の被験者

C Confidential

目的

1)　主要目的

複雑性腹腔内感染症患者を対象に、Clinically evaluable （CE）集団のメトロニダゾール併用時の MK-7625A の TOC 時点の臨床効果の、対照薬（メロペネム）に対する非劣性（非劣性マージン12.5%、有意水準片側0.005）を検証する。

2)　重要な副次目的

複雑性腹腔内感染症患者を対象に、ITT 集団のメトロニダゾール併用時の MK-7625A の TOC 時点の臨床効果の、メロペネムに対する非劣性（非劣性マージン12.5%、有意水準片側0.005）を検証する。

3)　その他の副次目的

- 複雑性腹腔内感染症患者を対象に、ME 集団のメトロニダゾール併用時の MK-7625A 及びメロペネムの TOC 時点の臨床効果を要約する。
- TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）を要約する。
- ME 集団の細菌学的効果（原因菌別）を要約する。

- Microbiological intent-to-treat population（MITT 集団）の新規感染及び重複感染の被験者の割合を要約する。
  - 複雑性腹腔内感染症患者における MK-7625A の安全性を評価する。

治験デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅲ相試験

用法・用量

- MK-7625A＋メトロニダゾール群

  MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与

  MK-7625A は、セフトロザン硫酸塩1 g（遊離塩基換算）及びタゾバクタムナトリウム0.5 g（遊離酸換算）を含有する凍結乾燥粉末の製剤である。

  メトロニダゾール500 mg を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与

  なお、MK-7625A をまず投与し、1時間以内にメトロニダゾールを投与した。
- メロペネム群

  メロペネム1000 mg を8時間ごとに1時間かけて静脈内投与

主な診断／選択基準

治験薬初回投与の前後24時間以内に外科的介入が実施された又は計画されている、複雑性腹腔内感染症と診断された18歳以上の患者（性別不問）。

なお、ベースライン時に腹腔内の原因菌が検出され、試験中に外科的介入を要する場合は、複雑性腹腔内感染症に対する前治療の抗菌薬が無効であった患者も組入れ可能とした。

C Confidential

評価基準

1)　解析対象集団

10-08/09試験の解析は、以下に定義する集団を対象として実施した。

- ITT 集団

治験薬投与の有無にかかわらず、無作為割付けされたすべての被験者で構成された。

- 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

- 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複雑性腹腔内感染症の診断基準を満たし、治験実施計画書の手順を遵守し、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

- 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

- 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

- 安全性解析対象集団（ASaT）

無作為割付けされ、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。安全性解析対象集団の被験者は、無作為割付けされた投与群とは関係なく、被験者が受けた実際の投与に基づいて分類された

2)　有効性

有効性の主要評価項目は、CE 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率とした。

有効性の重要な副次的評価項目は、ITT 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率とした。

有効性のその他の副次評価項目は以下のとおりとした。

- ME、MITT 及び EME 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率
- ME、MITT 及び EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別、原因菌別）の有効率
- MITT 及び ME 集団の重複感染（治験薬投与期間中における、ベースライン時の原因菌と異なる菌の検出）及び新規感染（治験薬投与終了後における、ベースライン時の原因菌と異なる菌の検出）の被験者の割合
- CE、ITT、ME、MITT 及び EME 集団の EOT 時点及び LFU 時点の臨床効果の有効率

3)　安全性

安全性の解析は、ASaT を対象として実施した。有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固系及び尿検査）をモニタリングして安全性を評価した。

C Confidential

統計計画及び解析

1)　例数及び検出力

10-08/09試験では、[redacted]例の被験者を組み入れ無作為に割り付け、そのうちの[redacted]%が CE 集団の基準を満たすと想定すると、CE 集団の被験者数は各投与群で約[redacted]例となる。有効性の主要仮説について、両投与群の臨床効果の有効率を[redacted]%と仮定し、非劣性マージン12.5%及び有意水準片側0.005とした場合に、約[redacted]例でメトロニダゾール併用時の MK-7625A のメロペネムに対する非劣性を検証する検出力は[redacted]%であった。

2)　重要な統計手法

すべての統計解析は、10-08試験及び10-09試験の併合データに基づいて行われた。

有効性の主要仮説及び重要な副次仮説は、複雑性腹腔内感染症の被験者を対象に、CE 集団及び ITT 集団の TOC 時点の有効性の主要評価項目（臨床効果の有効率）の結果から、MK-7625A＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性を検証することであった。これらの仮説は有意水準片側0.005及び両側99%CI により評価した。有効率の差［(MK-7625A＋メトロニダゾール）－（メロペネム)］の両側99%CI は、Minimum Risk weight による層別 Newcombe 法に基づく CI を用いて算出した。CE 集団及び ITT 集団の TOC 時点の有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目について、非劣性（非劣性マージン12.5%）を示すこととした。

10-08/09試験の無作為割付けは治験実施医療機関及び原発感染巣で層別されたが、治験実施医療機関数が多く、各治験実施医療機関の組入れ被験者数が比較的少なかったため、主要解析は治験実施国の地域及び原発感染巣（腸又は他の部位）を層別因子として調整することとした。

3)　その他の統計手法

補足解析として、評価項目の各割合及び割合の差（被験薬－対照薬）について、Wilson スコアに基づく両側99%CI を用いて層別しない解析を行った。

すべての安全性評価項目の頻度及び割合を投与群ごとに要約した。安全性評価項目は、各投与群の傾向のみを評価し、検定は実施しなかった。

各投与群の有害事象の被験者数及び割合を MedDRA（Ver.14.1）の器官別大分類及び基本語別、並びに程度（軽度、中等度又は重度）別に要約した。また、併用薬を要約した。臨床検査値データ及びバイタルサインについて、記述統計量を算出した。連続データについては、標準的な記述統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD)、中央値、四分位範囲、最小値、最大値］を算出した。カテゴリーデータについては、頻度及び割合を算出した。

2.7.6.3.4.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.4.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を[表 2.7.6.3.4-1]に示す。

C Confidential

10-08/09試験では計993例の被験者が無作為化された（MK-7625A＋メトロニダゾール群487例及びメロペネム群506例）ものの、データの品質保証の点から、治験実施医療機関（2施設）に組み入れられた23例（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）。除外した23例のうち2例（両群で各1例）において重篤な有害事象が確認されていたものの因果関係は否定されており、本剤の安全性評価をする上で影響はなかった。

試験を完了した被験者の割合は両投与群とも高かった（MK-7625A＋メトロニダゾール群92.9%及びメロペネム群93.9%）。被験者が試験を中止・脱落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「追跡困難」であった。治験薬の投与を完了した割合も両投与群とも高かった（MK-7625A＋メトロニダゾール群92.9%及びメロペネム群92.3%）。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」及び「被験者の都合」であった。

表 2.7.6.3.4-1　被験者の内訳（ITT 集団）（10-08/09 試験）

	MK-7625A + Metronidazole (N = 476) n (%)	Meropenem (N = 494) n (%)	Total (N = 970) n (%)
治験薬を投与された被験者数	472 (99.2)	485 (98.2)	957 (98.7)
治験薬の投与を完了した被験者数	442 (92.9)	456 (92.3)	898 (92.6)
試験を完了した被験者数	442 (92.9)	464 (93.9)	906 (93.4)
治験薬の投与を中止した被験者数	30 (6.3)	29 (5.9)	59 (6.1)
試験を中止・脱落した被験者数	34 (7.1)	30 (6.1)	64 (6.6)
試験の中止・脱落理由			
有害事象	12 (2.5)	8 (1.6)	20 (2.1)
効果不十分	0	2 (0.4)	2 (0.2)
重要な治験実施計画書違反	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (0.6)
治験担当医師の判断	1 (0.2)	0	1 (0.1)
被験者の都合	10 (2.1)	7 (1.4)	17 (1.8)
追跡困難	8 (1.7)	5 (1.0)	13 (1.3)
同意の未取得	0	2 (0.4)	2 (0.2)
その他	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
治験薬の投与中止理由			
有害事象	13 (2.7)	11 (2.2)	24 (2.5)
効果不十分	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (0.7)
重要な治験実施計画書違反	2 (0.4)	0	2 (0.2)
前治療の抗菌薬の非奏功及びベースライン時の培養検査で腹腔内の菌が検出されず	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (0.5)
被験者の都合	9 (1.9)	7 (1.4)	16 (1.6)
追跡困難	0	0	0
その他	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (0.5)

Source [資料 5.3.5.1.2: 10-08/09]

C Confidential

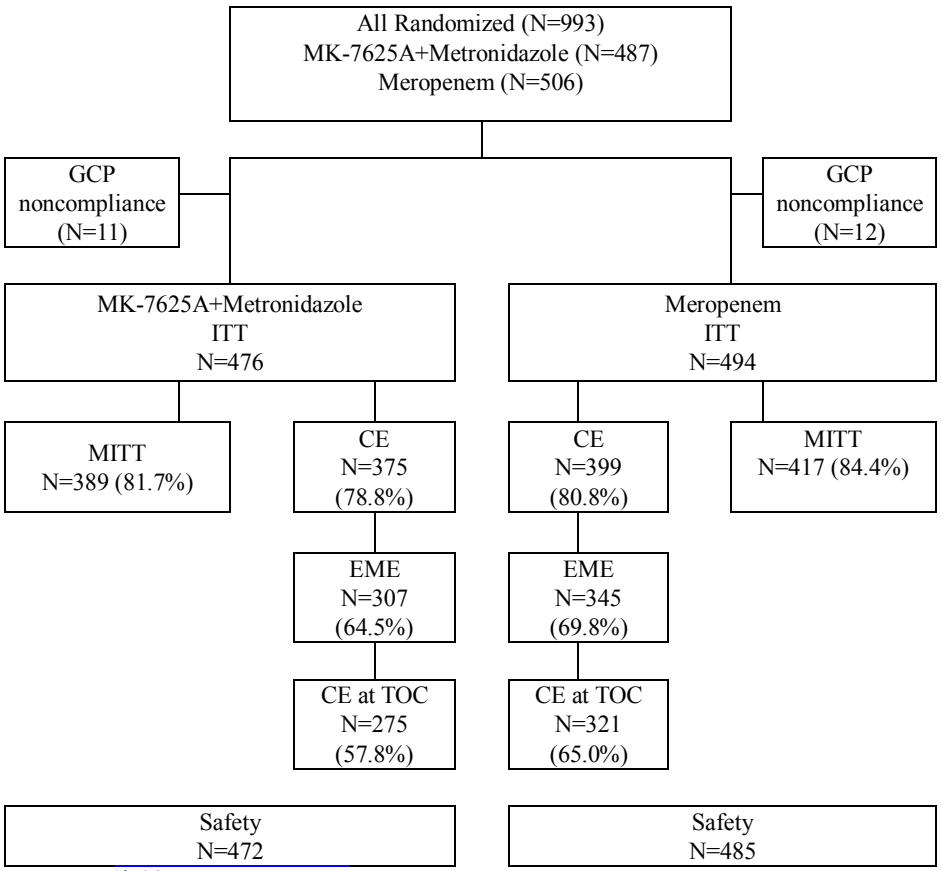
2.7.6.3.4.2.2　解析対象例数

10-08/09試験における解析対象集団の内訳を[図 2.7.6.3.4-1]に示す。

安全性解析対象集団の内訳は、MK-7625A＋メトロニダゾール群472例及びメロペネム群485例であった。また、有効性の主要解析対象集団（CE 集団）の内訳は、MK-7625A＋メトロニダゾール群375例及びメロペネム群399例であった。

10-08試験及び10-09試験は、複雑性腹腔内感染症を対象として別々に開始されたが、欧州規制当局（CHMP）からの助言及び米国規制当局（FDA）との合意を得て、各試験の完了前に、これらの2試験のデータを併合することが決定した。それにより併合後の試験のサンプルサイズ（症例数）が調整された。2試験の人口統計学的データ及び事前に規定した重要な予後因子が類似していたことから、両試験の併合は妥当なものであった。さらに、2試験の治療効果は一貫しており、両試験間で有意差（有意水準0.05）は認められなかった。

図 2.7.6.3.4-1　解析対象集団（10-08/09 試験）



Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

Confidential

2.7.6.3.4.2.3　被験者背景

10-08/09試験における被験者背景を[表 2.7.6.3.4-2]に示す。また、ベースライン時の複雑性腹腔内感染症の分類を[表 2.7.6.3.4-3]に、ベースライン時に腹腔内及び血液検体から検出された菌（いずれかの投与群で検出率5%超）を[表 2.7.6.3.4-4]に示す。

ITT 集団におけるベースライン時の被験者背景及び疾患特性は、両投与群で概して類似していた。

ITT 集団では、被験者の大部分は白人（93.5%）であった。男性（58.4%）が女性（41.4%）よりも多く、各投与群でも同様の分布であった。主要な予後因子（年齢、腎機能、APACHE II スコア）の分布は両投与群で類似していた。被験者の平均年齢は50.7歳（年齢範囲18-94歳）で、65歳以上の被験者は24.4%であった。ベースライン時に腎機能障害が29.3%の被験者に認められたが、そのほとんどは軽度の腎機能障害（24.8%）であった。ベースライン時の APACHE II スコア10以上の被験者は、MK-7625A＋メトロニダゾール群18.5%及びメロペネム群16.6%であった。

最もよくみられた複雑性腹腔内感染症の疾患は穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍で、43.3%の被験者にみられた。被験者の約30%が限局性の虫垂炎を合併していた（MK-7625A＋メトロニダゾール群29.0%及びメロペネム群30.4%）。ベースライン時に34.0%の被験者がびまん性腹膜炎を有しており、その原発巣は大腸及び小腸が18.4%であった。腹腔内の介入の種類としては開腹術が最も多く66.4%で行われていた。菌血症の被験者は2.3%と、ほとんど認められなかった。

MITT 集団でベースライン時に最もよくみられた原因菌は、好気性グラム陰性菌では *Escherichia coli*（65.1%）、*Klebsiella pneumoniae*（9.4%）及び *Pseudomonas aeruginosa*（8.9%）、並びに嫌気性グラム陰性菌では *Bacteroides fragilis*（13.8%）であった。また、原因菌が *Streptococcus* 属であった被験者は28.1%で、最もよくみられた原因菌は *Streptococcus anginosus*（7.8%）及び *Streptococcus constellatus*（6.1%）であった。

Confidential

表 2.7.6.3.4-2　　被験者背景（ITT 集団）（10-08/09 試験）

Characteristic	MK-7625A + Metronidazole (N = 476)			Meropenem (N = 494)			Total (N = 970)
	Bowel† N = 85	Other N = 391	Overall N = 476	Bowel† N = 88	Other N = 404	Overall N = 494	
Age (years)	n = 85	n = 391	n = 476	n = 88	n = 404	n = 492	n = 968
Mean (SD)	58.8 (14.85)	49.0 (18.08)	50.7 (17.93)	57.5 (15.01)	49.3 (16.86)	50.7 (16.83)	50.7 (17.37)
Median	61.0	49.0	51.0	58.0	50.0	52.0	51.0
Minimum, Maximum	22, 83	18, 92	18, 92	24, 88	18, 94	18, 94	18, 94
Age Group (years)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≥18 to <65	54 (63.5)	306 (78.3)	360 (75.6)	63 (71.6)	324 (80.2)	387 (78.3)	747 (77.0)
≥65 to <75	16 (18.8)	44 (11.3)	60 (12.6)	11 (12.5)	51 (12.6)	62 (12.6)	122 (12.6)
≥75	15 (17.6)	41 (10.5)	56 (11.8)	14 (15.9)	29 (7.2)	43 (8.7)	99 (10.2)
Sex	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Male	39 (45.9)	227 (58.1)	266 (55.9)	51 (58.0)	249 (61.6)	300 (60.7)	566 (58.4)
Female	46 (54.1)	164 (41.9)	210 (44.1)	37 (42.0)	155 (38.4)	192 (38.9)	402 (41.4)
Race	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
White	82 (96.5)	366 (93.6)	448 (94.1)	81 (92.0)	378 (93.6)	459 (92.9)	907 (93.5)
Black or African American	3 (3.5)	1 (0.3)	4 (0.8)	0	2 (0.5)	2 (0.4)	6 (0.6)
Asian	0	15 (3.8)	15 (3.2)	5 (5.7)	14 (3.5)	19 (3.8)	34 (3.5)
Other	0	8 (2.0)	8 (1.7)	2 (2.3)	9 (2.2)	11 (2.2)	19 (2.0)
Not Applicable	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)

C Confidential

表 2.7.6.3.4-2　被験者背景（ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Characteristic	MK-7625A + Metronidazole (N = 476)			Meropenem (N = 494)			Total (N = 970)
	Bowel† N = 85	Other N = 391	Overall N = 476	Bowel† N = 88	Other N = 404	Overall N = 494	
BMI (kg/m^2)	n = 85	n = 387	n = 472	n = 88	n = 403	n = 491	n = 963
Mean (SD)	26.33 (5.317)	26.93 (5.481)	26.82 (5.451)	26.32 (4.333)	27.18 (5.229)	27.03 (5.087)	26.93 (5.267)
Median	24.80	26.20	26.00	26.00	26.60	26.40	26.20
Minimum, Maximum	16.4, 43.7	14.0, 59.7	14.0, 59.7	18.6, 40.4	15.9, 53.6	15.9, 53.6	14.0, 59.7
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)	n = 85	n = 391	n = 476	n = 88	n = 404	n = 492	n = 968
Mean (SD)	86.800 (34.4892)	108.749 (42.3978)	104.830 (41.9175)	91.061 (37.4777)	108.762 (42.3904)	105.596 (42.0699)	105.219 (41.9750)
Median	79.200	106.700	102.900	87.550	104.050	101.750	102.150
Minimum, Maximum	30.30, 190.00	31.00, 331.50	30.30, 331.50	20.00, 199.20	30.80, 371.60	20.00, 371.60	20.00, 371.60
Baseline Creatinine Clearance (CLCR) (mL/min)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CLCR ≥ 80 mL/min (normal)	41 (48.2)	292 (74.7)	333 (70.0)	51 (58.0)	299 (74.0)	350 (70.9)	683 (70.4)
CLCR ≥50 to <80 mL/min (mild impairment)	36 (42.4)	80 (20.5)	116 (24.4)	27 (30.7)	98 (24.3)	125 (25.3)	241 (24.8)
CLCR ≥30 to 50 mL/min (moderate impairment)	8 (9.4)	19 (4.9)	27 (5.7)	9 (10.2)	7 (1.7)	16 (3.2)	43 (4.4)
CLCR <30 mL/min (severe impairment)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Confidential

表 2.7.6.3.4-2　被験者背景（ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Characteristic	MK-7625A + Metronidazole (N = 476)			Meropenem (N = 494)			Total (N = 970)
	Bowel† N = 85	Other N = 391	Overall N = 476	Bowel† N = 88	Other N = 404	Overall N = 494	
Baseline APACHE II	n = 85	n = 390	n = 475	n = 88	n = 403	n = 491	n = 966
Median	7.0	5.0	5.0	6.0	5.0	6.0	5.0
Baseline Categorical APACHE II	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<10	60 (70.6)	327 (83.6)	387 (81.3)	65 (73.9)	344 (85.1)	409 (82.8)	796 (82.1)
≥10	25 (29.4)	63 (16.1)	88 (18.5)	23 (26.1)	59 (14.6)	82 (16.6)	170 (17.5)
Missing	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
Region	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Eastern Europe	56 (65.9)	305 (78.0)	361 (75.8)	59 (67.0)	309 (76.5)	369 (74.7)	730 (75.3)
North America	14 (16.5)	21 (5.4)	35 (7.4)	11 (12.5)	22 (5.4)	33 (6.7)	68 (7.0)
Rest of World	4 (4.7)	21 (5.4)	25 (5.3)	6 (6.8)	19 (4.7)	25 (5.1)	50 (5.2)
South America	3 (3.5)	38 (9.7)	41 (8.6)	4 (4.5)	43 (10.6)	47 (9.5)	88 (9.1)
Western Europe	8 (9.4)	6 (1.5)	14 (2.9)	8 (9.1)	11 (2.7)	20 (4.0)	34 (3.5)

† 虫垂を除く小腸・大腸が原発感染巣の被験者
治験の実施国（Region）：東欧（ブルガリア、クロアチア、エストニア、ジョージア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、モルドバ、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、ウクライナ)、西欧（スペイン、ベルギー、ドイツ)、北米（メキシコ、米国)、南米（アルジェリア、ブラジル、チリ、コロンビア、ペルー)、その他（オーストラリア、イスラエル、南アフリカ、韓国）
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

C Confidential

表 2.7.6.3.4-3　　複雑性腹腔内感染症の診断別の内訳
（ITT 集団）（10-08/09 試験）

Characteristic	MK-7625A + Metronidazole (N = 476) n (%)	Meropenem (N = 494) n (%)	Total (N = 970) n (%)
原発巣の部位			
腸（小腸・大腸）	85 (17.9)	88 (17.8)	173 (17.8)
その他の部位	391 (82.1)	404 (81.8)	795 (82.0)
不明	0	2 (0.4)	2 (0.2)
解剖学的感染部位			
胃・十二指腸	61 (12.8)	55 (11.1)	116 (12.0)
胆道（胆嚢炎）	91 (19.1)	96 (19.4)	187 (19.3)
胆道（胆管炎）	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
小腸	28 (5.9)	21 (4.3)	49 (5.1)
虫垂	209 (43.9)	219 (44.3)	428 (44.1)
結腸	59 (12.4)	70 (14.2)	129 (13.3)
肝実質	19 (4.0)	22 (4.5)	41 (4.2)
脾実質	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (0.7)
その他	11 (2.3)	13 (2.6)	24 (2.5)
診断			
破裂、穿孔又は胆嚢壁を超える進行を伴う胆嚢炎（壊疽性胆嚢炎を含む）	89 (18.7)	96 (19.4)	185 (19.1)
穿孔又は膿瘍を伴う憩室性疾患	33 (6.9)	39 (7.9)	72 (7.4)
穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍	203 (42.6)	217 (43.9)	420 (43.3)
急性胃十二指腸穿孔	58 (12.2)	48 (9.7)	106 (10.9)
外傷性腸穿孔	8 (1.7)	7 (1.4)	15 (1.5)
内臓穿孔による腹膜炎又は外科的処置後の腹膜炎	44 (9.2)	39 (7.9)	83 (8.6)
その他の腹腔内膿瘍（肝臓又は脾臓を含む）	40 (8.4)	46 (9.3)	86 (8.9)
不明	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
膿瘍の有無			
あり	266 (55.9)	276 (55.9)	542 (55.9)
なし	210 (44.1)	216 (43.7)	426 (43.9)
不明	0	2 (0.4)	2 (0.2)
膿瘍の数			
単一	227 (85.3)	239 (86.6)	466 (86.0)
複数	39 (14.7)	37 (13.4)	76 (14.0)
腹膜炎の有無			
あり	398 (83.6)	396 (80.2)	794 (81.9)
なし	78 (16.4)	96 (19.4)	174 (17.9)
不明	0	2 (0.4)	2 (0.2)
腹膜炎の種類			
限局性	228 (57.3)	236 (59.6)	464 (58.4)
びまん性	170 (42.7)	160 (40.4)	330 (41.6)
不明	0	2 (0.5)	2 (0.3)

C Confidential

表 2.7.6.3.4-3　複雑性腹腔内感染症の診断別の内訳
（ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Characteristic	MK-7625A + Metronidazole (N = 476) n (%)	Meropenem (N = 494) n (%)	Total (N = 970) n (%)
限局性虫垂炎の合併			
あり	138 (29.0)	150 (30.4)	288 (29.7)
なし	338 (71.0)	342 (69.2)	680 (70.1)
不明	0	2 (0.4)	2 (0.2)
病因機序			
術後	34 (7.1)	35 (7.1)	69 (7.1)
外傷性	6 (1.3)	8 (1.6)	14 (1.4)
自然破裂	337 (70.8)	353 (71.5)	690 (71.1)
悪性腫瘍	11 (2.3)	14 (2.8)	25 (2.6)
その他	88 (18.5)	82 (16.6)	170 (17.5)
不明	0	2 (0.4)	2 (0.2)
前治療の抗菌薬が無効か否か			
無効	30 (6.3)	29 (5.9)	59 (6.1)
非該当	446 (93.7)	463 (93.7)	909 (93.7)
不明	0	2 (0.4)	2 (0.2)
菌血症の有無			
あり	8 (1.7)	14 (2.8)	22 (2.3)
なし	468 (98.3)	478 (96.8)	946 (97.5)
不明	0	2 (0.4)	2 (0.2)
介入の種類			
経皮的吸引	33 (6.9)	43 (8.7)	76 (7.8)
腹腔鏡下	108 (22.7)	127 (25.7)	235 (24.2)
開腹	327 (68.7)	317 (64.2)	644 (66.4)
その他	6 (1.3)	5 (1.0)	11 (1.1)
不明	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)
創縫合			
一時閉鎖	444 (93.3)	461 (93.3)	905 (93.3)
遷延一時閉鎖	11 (2.3)	8 (1.6)	19 (2.0)
その他	19 (4.0)	23 (4.7)	42 (4.3)
不明	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)
確認されたすべての膿瘍のドレナージの有無			
あり	245 (51.5)	259 (52.4)	504 (52.0)
なし	13 (2.7)	13 (2.6)	26 (2.7)
該当せず	216 (45.4)	219 (44.3)	435 (44.8)
不明	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

表 2.7.6.3.4-4　　ベースライン時に腹腔内及び血液検体から検出された菌
（いずれかの投与群で検出率 5%超）（MITT 集団）（10-08/09 試験）

Pathogen Category Pathogen	MK-7625A＋ Metronidazole N = 389 n (%)	Meropenem N = 417 n (%)	Total N = 806 n (%)
Baseline Intra-abdominal Pathogens			
Gram-Negative Aerobes	313 (80.5)	346 (83.0)	659 (81.8)
Enterobacteriaceae	299 (76.9)	323 (77.5)	622 (77.2)
Enterobacter cloacae	26 (6.7)	25 (6.0)	51 (6.3)
Escherichia coli	255 (65.6)	270 (64.7)	525 (65.1)
Klebsiella oxytoca	16 (4.1)	25 (6.0)	41 (5.1)
Klebsiella pneumoniae	41 (10.5)	35 (8.4)	76 (9.4)
Pseudomonas aeruginosa	38 (9.8)	34 (8.2)	72 (8.9)
Gram-Negative Anaerobes	137 (35.2)	154 (36.9)	291 (36.1)
Bacteroides fragilis	47 (12.1)	64 (15.3)	111 (13.8)
Bacteroides ovatus	45 (11.6)	46 (11.0)	91 (11.3)
Bacteroides thetaiotaomicron	25 (6.4)	46 (11.0)	71 (8.8)
Bacteroides vulgatus	15 (3.9)	26 (6.2)	41 (5.1)
Gram-Positive Aerobes	222 (57.1)	222 (53.2)	444 (55.1)
Enterococcus avium	23 (5.9)	18 (4.3)	41 (5.1)
Enterococcus faecalis	51 (13.1)	44 (10.6)	95 (11.8)
Enterococcus faecium	35 (9.0)	46 (11.0)	81 (10.0)
Streptococcus anginosus	36 (9.3)	27 (6.5)	63 (7.8)
Streptococcus constellatus	24 (6.2)	25 (6.0)	49 (6.1)
Baseline Blood Pathogens			
Gram-Negative Aerobes	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (1.0)
Enterobacteriaceae	3 (0.8)	4 (1.0)	7 (0.9)
Escherichia coli	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
Klebsiella pneumoniae	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
Gram-Negative Anaerobes	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Gram-Positive Aerobes	4 (1.0)	6 (1.4)	10 (1.2)
Gram-Positive Anaerobes	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.6)

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.3　有効性の結果

2.7.6.3.4.3.1　主要評価項目

CE 集団の TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.6.3.4-5]に示す。

複雑性腹腔内感染症の被験者の治療における 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%及びメロペネム群94.0%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)］は0.0%で、両側99%CI は-4.16%～4.30%であった。両側99%CI の下限が-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検証された。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-5　　主要解析 －TOC 時点の臨床効果－
（CE 集団）（10-08/09 試験）

Analysis	Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole n (%)	Meropenem n (%)	Percentage 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)	

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.3.2　重要な副次評価項目

ITT 集団の TOC 時点の臨床効果の結果を[表 2.7.6.3.4-6]に示す。

複雑性腹腔内感染症の被験者の治療における ITT 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83.8%及びメロペネム群85.8%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)］は-2.2%で、両側99%CI は-7.95%～3.44%であった。よって、ITT 集団においても両側99%CI の下限は-12.5%を上回ったことから、MK-7625A及び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。

表 2.7.6.3.4-6　　重要な副次解析 －TOC 時点の臨床効果－
（ITT 集団）（10-08/09 試験）

Analysis	Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole n (%)	Meropenem n (%)	Percentage Difference (99% CI)
Secondary Analysisc		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)	

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.3.3　その他の副次評価項目

1)　MITT 集団、ME 集団及び EME 集団の TOC 時点の臨床効果

MITT 集団、ME 集団及び EME 集団の TOC 時点の臨床効果の結果を[表 2.7.6.3.4-7]に示す。

MITT 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83.0%及び

メロペネム群87.3%で、MK-7625A＋メトロニダゾール群よりもメロペネム群の有効率が数値的に高かった。これは、MK-7625A＋メトロニダゾール群で判定不能とされた被験者数が多かったことによると考えられた。

ME 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94.2%及びメロペネム群94.7%と両投与群で同程度であった。また、EME 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率も、MK-7625A＋メトロニダゾール群93.8%及びメロペネム群93.6%と比較的高く、両投与群で同程度であった。

ME 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率は、CE 集団の TOC 時点の結果[表 2.7.6.3.4-5]と同様であった。

表 2.7.6.3.4-7　TOC 時点の臨床効果（MITT 集団、ME 集団及び EME 集団）（10-08/09 試験）

Population	Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole	Meropenem	Percentage Difference (95% CI)
MITT	N	389	417	
	Cure	323 (83.0)	364 (87.3)	
	Failure	66 (17.0)	53 (12.7)	-4.3 (-9.21, 0.65)
	Observed failure	32 (8.2)	34 (8.2)	
	Indeterminate imputed as failure	34 (8.7)	19 (4.6)	
ME	N	275	321	
	Cure	259 (94.2)	304 (94.7)	-0.5 (-4.47, 3.22)
	Failure	16 (5.8)	17 (5.3)	
EME	N	307	345	
	Cure	288 (93.8)	323 (93.6)	0.2 (-3.72, 3.98)
	Failure	19 (6.2)	22 (6.4)	

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2)　CE 集団、ITT 集団及び ME 集団の EOT 時点及び LFU 時点の臨床効果

CE 集団、ITT 集団及び ME 集団の EOT 時点及び LFU 時点の臨床効果を[表 2.7.6.3.4-8]に示す。

CE 集団、ITT 集団及び ME 集団のすべての対象集団で EOT 時点及び LFU 時点の臨床効果の有効率は、両投与群で同程度であった。また、すべての対象集団で LFU 時点の臨床効果の有効率は TOC 時点の結果と類似していることから、治験薬投与終了後の効果の持続性が認められた。

表 2.7.6.3.4-8　EOT 時点及び LFU 時点の臨床効果（CE 集団、ITT 集団及び ME 集団）（10-08/09 試験）

Visit/ Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole n (%)	Meropenem n (%)	Percentage Difference (95% CI)	MK-7625A + Metronidazole n (%)	Meropenem n (%)	Percentage Difference (95% CI)	MK-7625A + Metronidazole n (%)	Meropenem n (%)	Percentage Difference (95% CI)
	CE Population†			ITT Population			ME Population‡		
EOT	375	399		476	494		275	321	
Cure	362 (96.5)	387 (97.0)	-0.5 (-3.16, 2.14)	426 (89.5)	450 (91.1)	-1.6 (-5.38, 2.15)	267 (97.1)	313 (97.5)	-0.4 (-3.40, 2.33)
Failure	12 (3.2)	12 (3.0)		50 (10.5)	44 (8.9)		7 (2.5)	8 (2.5)	
Observed failure	N/A	N/A		20 (4.2)	19 (3.8)		N/A	N/A	
Indeterminate imputed as failure	N/A	N/A		30 (6.3)	25 (5.1)		N/A	N/A	
LFU	350	374		476	494		258	304	
Sustained Clinical Cure	350 (100)	372 (99.5)	0.5 (-0.62, 1.93)	395 (83.0)	420 (85.0)	-2.0 (-6.67, 2.58)	258 (100)	302 (99.3)	0.7 (-0.88, 2.37)
Relapse	0	2 (0.5)		0	2 (0.4)		0	2 (0.7)	
Failure	0	0		81 (17.0)	72 (14.6)		0	0	
Observed failure	N/A	N/A		35 (7.4)	36 (7.3)		N/A	N/A	
Indeterminate imputed as failure	N/A	N/A		46 (9.7)	36 (7.3)		N/A	N/A	

†CE 集団の被検者のうち、TOC 時点で臨床効果が有効であった被検者が LFU 時点の解析対象集団に含まれた。
‡ME 集団の被検者のうち、TOC 時点で臨床効果が有効であった被検者が LFU 時点の解析対象集団に含まれた。
N/A：該当なし
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

Confidential

3)　CE 集団及び ITT 集団の TOC 時点の臨床効果（部分集団別の解析結果）

CE 集団及び ITT 集団の TOC 時点の臨床効果の部分集団別の解析結果を[付録 2.7.6.3.4-1]に示す。

部分集団としては、感染部位（腸管又はその他の部位）、解剖学的感染部位、APACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation）II スコア、年齢、実施地域及び性別の各集団について解析した。

CE 集団及び ITT 対象集団のいずれにおいても、年齢の部分集団を除き、両投与群の臨床効果の有効率は同程度であった。

CE 集団及び ITT 対象集団の臨床効果の有効率は、65歳以上75歳未満の年齢層では MK-7625A＋メトロニダゾール群よりもメロペネム群で数値的に高かった。しかしながら、75歳超の年齢層では、臨床効果の有効率は両投与群で同程度であった。さらに、被験者数は少ないものの85歳以上の年齢層の臨床効果の有効率は、CE 集団では MK-7625A＋メトロニダゾール群とメロペネム群で同程度、ITT 集団では MK-7625A＋メトロニダゾール群がメロペネム群よりも数値的に高かった。したがって、年齢が上がるのに伴い、メロペネムと比べて MK-7625A＋メトロニダゾールの臨床効果の有効率が低下する一貫した傾向は認められなかった。

実施国の地域別の部分集団では、最も多くの被験者が組み入れられた東欧と南米の2地域の CE 集団の臨床効果の有効率は、両投与群で同程度であった。他の地域（北米、西欧又はその他の地域）の臨床効果の有効率は、両投与群とも東欧及び南米と比較して低かった。

4)　MITT 集団、ME 集団及び EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）

MITT 集団、ME 集団及び EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）を[表 2.7.6.3.4-9]に示す。いずれの集団においても TOC 時点の細菌学的効果は高く、両投与群で同程度の有効率であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-9　　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）
（MITT 集団、ME 集団及び EME 集団）（10-08/09 試験）

Microbiological Response	MK-7625A + Metronidazole n (%)	Meropenem n (%)	Percentage 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)	

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

5)　ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）

ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率を、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 2.7.6.3.4-10]に示す。

ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果において、MK-7625A＋メトロニダゾール群は、好気性グラム陰性菌では *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterobacter cloacae*、*Klebsiella oxytoca* 及び *Proteus mirabilis*、好気性グラム陽性菌では *Streptococcus anginosus*、*Streptococcus constellatus* 及び *Streptococcus salivarius*、並びに嫌気性グラム陰性菌では *Bacteroides fragilis*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides thetaiotaomicron* 及び *Bacteroides vulgatus* の原因菌に対して、メロペネム群に比肩する数値的に高い有効率を示した。各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85.7～100%及びメロペネム群88.0～100%であった。

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

菌学的効果の有効率は、MK-7625A＋メトロニダゾール群100%（25/25例）及びメロペネム群100%（28/28例）であった。さらに、ESBL 産生の原因菌に対しても MK-7625A＋メトロニダゾール群はメロペネム群と比較して数値的に高い細菌学的効果を示した。

表 2.7.6.3.4-10　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）（10-08/09 試験）

Intra-abdominal Pathogen Category Intra-abdominal Pathogen	MK-7625A + Metronidazole N = 275 n (%)	Meropenem N = 321 n (%)	Percentage Difference in Eradicationa Rate (95% CI)
Gram-Negative Aerobes	N1 = 243 234 (96.3)	N1 = 282 269 (95.4)	0.9 (-2.80, 4.48)
Enterobacteriaceae	232 223 (96.1)	266 253 (95.1)	1.0 (-2.88, 4.77)
Enterobacter cloacae	21 18 (85.7)	22 22 (100)	-14.3 (-34.64, 3.25)
Escherichia coli	201 193 (96.0)	225 214 (95.1)	0.9 (-3.34, 5.05)
Klebsiella oxytoca	12 12 (100)	22 21 (95.5)	4.5 (-19.99, 21.80)
Klebsiella pneumoniae	28 28 (100)	25 22 (88.0)	12.0 (-2.38, 29.96)
Proteus mirabilis	11 10 (90.9)	10 9 (90.0)	0.9 (-28.89, 32.23)
Pseudomonas aeruginosa	25 25 (100)	28 28 (100)	0.0 (-13.32, 12.06)
Gram-Negative Anaerobes	N1 = 109 107 (98.2)	N1 = 137 134 (97.8)	0.4 (-4.48, 4.62)
Bacteroides fragilis	41 39 (95.1)	57 56 (98.2)	-3.1 (-14.48, 5.20)
Bacteroides ovatus	37 37 (100)	42 42 (100)	0.0 (-9.41, 8.38)
Bacteroides thetaiotaomicron	20 20 (100)	43 41 (95.3)	4.7 (-11.81, 15.46)
Bacteroides vulgatus	13 13 (100)	22 21 (95.5)	4.5 (-18.57, 21.80)

表 2.7.6.3.4-10　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）（10-08/09 試験）（続き）

Intra-abdominal Pathogen Category Intra-abdominal Pathogen	MK-7625A＋ Metronidazole N = 275 n (%)	Meropenem N = 321 n (%)	Percentage Difference in Eradication Rate (95% CI)
Gram-Positive Aerobes	N1 = 141 131 (92.9)	N1 = 167 158 (94.6)	-1.7 (-7.73, 3.84)
Enterococcus avium	13 12 (92.3)	10 10 (100)	-7.7 (-33.31, 20.77)
Enterococcus faecalis	32 28 (87.5)	35 33 (94.3)	-6.8 (-22.89, 8.14)
Enterococcus faecium	20 18 (90.0)	37 36 (97.3)	-7.3 (-27.52, 5.96)
Staphylococcus aureus	10 10 (100)	12 12 (100)	0.0 (-27.75, 24.25)
Staphylococcus epidermidis	10 10 (100)	10 9 (90)	10.0 (-18.94, 40.42)
Streptococcus anginosus	30 28 (93.3)	23 23 (100)	-6.7 (-21.32, 8.43)
Streptococcus constellatus	18 17 (94.4)	23 21 (91.3)	3.1 (-18.01, 21.81)
Streptococcus salivarius	10 10 (100)	8 8 (100)	0.0 (-27.75, 32.44)
Gram-Positive Anaerobes	N1 = 34 34 (100)	N1 = 49 46 (93.9)	6.1 (-4.80, 16.52)
Clostridium perfringens	15 15 (100)	19 18 (94.7)	5.3 (-15.58, 24.64)

N　：ME 集団の被験者数
N1：ME 集団のうち、原因菌が検出された被験者数
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

6)　新たな感染（新規感染又は重複感染）

新たな感染（新規感染又は重複感染）の要約を[表 2.7.6.3.4-11]に示す。

新規感染は MK-7625A＋メトロニダゾール群3.1%及びメロペネム群2.2%に認められた。また、重複感染は MK-7625A＋メトロニダゾール群2.6%及びメロペネム群3.1%に認められた。両投与群で認められた新規感染又は重複感染はわずかであり、これらの大部分はもともと耐性を有する *Enterococcus* 属及び *Streptococcus* 属であった。治験薬投与後に MK-7625A に対する感性の低下は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-11　新たな感染の要約（MITT 集団）（10-08/09 試験）

New Pathogen Category New Pathogen	MK-7625A＋ Metronidazole (N = 389) n (%)	Meropenem (N = 417) n (%)
Number of Subjects with a Superinfection, N1	10 (2.6%)	13 (3.1%)
Total New Pathogens Classified as Superinfections	14	18
Gram-negative Aerobes		
Enterobacteriaceae	3	4
Other	1	0
Gram-positive Aerobes		
Enterococcus spp.	6	5
Staphylococcus spp.	3	5
Streptococcus spp.	2	4
Other	0	1
Gram-negative Anaerobes	1	1
Gram-positive Anaerobes	0	2
Number of Subjects with a New Infection, N2	12 (3.1%)	9 (2.2%)
Total New Pathogens Classified as New Infections	18	16
Gram-negative Aerobes		
Enterobacteriaceae	6	4
Other	0	0
Gram-positive Aerobes		
Enterococcus spp.	11	6
Staphylococcus spp.	6	5
Streptococcus spp.	0	2
Other	3	0
Gram-negative Anaerobes	2	4
Gram-positive Anaerobes	0	0

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.4　安全性の結果

2.7.6.3.4.4.1　有害事象及び副作用

2.7.6.3.4.4.1.1　要約

10-08/09試験の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.4-12]に示す。

MK-7625A＋メトロニダゾール群及びメロペネム群の平均曝露期間はそれぞれ7.6及び7.6日間であった。両投与群のほとんどの被験者（85.7%）は治験実施計画書の規定どおり4～10日間の治験薬の投与を受けた。治験薬投与10日目までに投与中止基準に抵触しなかった被験者については投与期間を10～14日目まで延長したが、該当した被験者はいずれの投与群も15%未満であった。

MK-7625A＋メトロニダゾール群及びメロペネム群でみられた有害事象及び副作用の発現割合は同程度であった。19例の死亡が報告され、その内訳は MK-7625A＋メトロニダゾール群11例（2.3%）及びメロペネム群8例（1.6%）であった。重篤な有害事象が73例に認められたが、全体

的に発現割合はMK-7625A＋メトロニダゾール群8.1%及びメロペネム群7.2%と低く、同程度であった。

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%及びメロペネム群2.3%と低く、同程度であった。また、治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合はMK-7625A＋メトロニダゾール群0.6%及びメロペネム群0.8%であった。

表 2.7.6.3.4-12　有害事象の要約（ASaT）（10-08/09 試験）

Adverse Event Category	MK-7625A + Metronidazole (N = 472) n (%)	Meropenem (N = 485) n (%)	Total (N = 957) n (%)
有害事象	207 (43.9)	208 (42.9)	415 (43.4)
副作用	38 (8.1)	44 (9.1)	82 (8.6)
重篤な有害事象	38 (8.1)	35 (7.2)	73 (7.6)
重篤な副作用	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (2.8)	11 (2.3)	24 (2.5)
治験薬の投与中止に至った副作用	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)
死亡に至った有害事象	11 (2.3)	8 (1.6)	19 (2.0)
死亡に至った副作用	0	0	0

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.4.1.2　有害事象

有害事象の発現割合（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[表 2.7.6.3.4-13]に示す。また、有害事象の発現割合（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.4-2]に添付する。

両投与群でみられた有害事象の種類と発現割合は、概して類似していた。また、認められた有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。有害事象の発現を器官別大分類（SOC）でみると、両投与群の発現割合の差が最も大きかったSOCは胃腸障害で、MK-7625A＋メトロニダゾール群20.6%及びメロペネム群16.9%の発現割合であった。次いで感染症及び寄生虫症で、MK-7625A＋メトロニダゾール群6.6%及びメロペネム群10.1%に認められた。その他のSOCについては両投与群の発現割合の差はいずれも3%未満であり、発現割合に大きな差は認められなかった。MK-7625A＋メトロニダゾール群で最もよくみられた有害事象は、悪心、下痢及び発熱であった。この他、MK-7625A＋メトロニダゾール群で発現割合2%以上の有害事象は、嘔吐、不眠症、低カリウム血症、頭痛及び術後貧血であった。メロペネム群でみられた発現割合2%以上の有害事象はMK-7625A＋メトロニダゾール群と同様で、それらの発現割合も両投与群で同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.3.4-13　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）
（ASaT）（10-08/09 試験）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A + Metronidazole (N = 472) n (%)	Meropenem (N = 485) n (%)
有害事象あり	207 (43.9)	208 (42.9)
胃腸障害	97 (20.6)	82 (16.9)
悪心	37 (7.8)	29 (6.0)
下痢	30 (6.4)	24 (4.9)
嘔吐	16 (3.4)	20 (4.1)
便秘	8 (1.7)	6 (1.2)
腹痛	6 (1.3)	2 (0.4)
消化不良	2 (0.4)	7 (1.4)
イレウス	2 (0.4)	5 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (10.4)	42 (8.7)
発熱	24 (5.1)	19 (3.9)
末梢性浮腫	9 (1.9)	4 (0.8)
代謝および栄養障害	39 (8.3)	33 (6.8)
低カリウム血症	14 (3.0)	8 (1.6)
低アルブミン血症	7 (1.5)	8 (1.6)
低マグネシウム血症	6 (1.3)	5 (1.0)
高血糖	6 (1.3)	3 (0.6)
低カルシウム血症	4 (0.8)	9 (1.9)
低リン酸血症	5 (1.1)	3 (0.6)
低血糖症	2 (0.4)	5 (1.0)
感染症および寄生虫症	31 (6.6)	49 (10.1)
肺炎	5 (1.1)	6 (1.2)
精神障害	33 (7.0)	28 (5.8)
不眠症	17 (3.6)	11 (2.3)
不安	8 (1.7)	7 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (6.8)	34 (7.0)
胸水	9 (1.9)	7 (1.4)
呼吸困難	4 (0.8)	6 (1.2)
咳嗽	1 (0.2)	5 (1.0)
神経系障害	27 (5.7)	20 (4.1)
頭痛	12 (2.5)	9 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	26 (5.5)	31 (6.4)
術後貧血	10 (2.1)	8 (1.6)
漿液腫	6 (1.3)	7 (1.4)
血管障害	24 (5.1)	23 (4.7)
高血圧	9 (1.9)	10 (2.1)
低血圧	7 (1.5)	4 (0.8)
静脈炎	2 (0.4)	5 (1.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.4-13　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）（ASaT）（10-07/08 試験）（続き）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A + Metronidazole (N = 472) n (%)	Meropenem (N = 485) n (%)
臨床検査	22 (4.7)	21 (4.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)	5 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.1)	3 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	5 (1.0)
心臓障害	21 (4.4)	15 (3.1)
頻脈	7 (1.5)	9 (1.9)
心房細動	6 (1.3)	3 (0.6)
血液およびリンパ系障害	19 (4.0)	15 (3.1)
血小板増加症	9 (1.9)	5 (1.0)
貧血	6 (1.3)	4 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	13 (2.8)	15 (3.1)
発疹	4 (0.8)	5 (1.0)

MedDRA version 14.1
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.4.1.3　副作用

副作用の発現割合（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[表 2.7.6.3.4-14]に示す。また、副作用の発現割合（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.4-3]に示す。

よくみられた副作用は、下痢［MK-7625A＋メトロニダゾール群2.5%（12/472例）及びメロペネム群2.5%（12/485例）］及び悪心［MK-7625A＋メトロニダゾール群2.1%（10/472例）及びメロペネム群0.6%（3/485例）］であった。

Confidential

表 2.7.6.3.4-14　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）
（ASaT）（10-08/09 試験）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A＋Metronidazole (N = 472) n (%)	Meropenem (N = 485) n (%)
副作用あり	38 (8.1)	44 (9.1)
胃腸障害	22 (4.7)	16 (3.3)
下痢	12 (2.5)	12 (2.5)
悪心	10 (2.1)	3 (0.6)
神経系障害	7 (1.5)	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	5 (1.1)	6 (1.2)
臨床検査	4 (0.8)	8 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.8)	5 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	7 (1.4)
血管障害	2 (0.4)	7 (1.4)
静脈炎	2 (0.4)	5 (1.0)

MedDRA version 14.1
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.4.2　死亡

死亡に至った有害事象の一覧を[表 2.7.6.3.4-15]に示す。また、MK-7625A＋メトロニダゾール群の重篤な有害事象（死亡を含む）の叙述を[付録 2.7.6.3.4-5]に示す。

10-08/09試験では19例の死亡［MK-7625A＋メトロニダゾール群11例（2.3%）及びメロペネム群8例（1.6%）］が報告された。死亡に至った有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬と因果関係はなしと判定された。また、これらの有害事象の大部分は治験薬の投与終了後に発現したものであった。

表 2.7.6.3.4-15　死亡に至った有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 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	治験薬最終投与日からの日数	治験薬との因果関係	治験薬の処置
008-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	81歳、[redacted]、	7	シュードモナス菌性肺感染	[redacted](25)～(30)	重度	死亡	24	なし	NA
008-02*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	66歳、[redacted]、	9	心不全	[redacted](9)～(9)	重度	死亡	1	なし	投与中止
008-03*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	73歳、[redacted]、	8	多臓器不全	[redacted](22)～(22)	重度	死亡	15	なし	NA
009-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	55歳、[redacted]、	7	急性腎不全	[redacted](23)～(32)	重度	死亡	26	なし	NA
008-04*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	81歳、[redacted]、	4	多臓器不全	[redacted](4)～(15)	重度	死亡	12	なし	NA
				虚血性脳卒中	[redacted](3)～(15)	重度	死亡	12	なし	投与中止
009-02*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	74歳、[redacted]、	6	心筋梗塞	[redacted](20)～(20)	重度	死亡	15	なし	NA
009-03*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	59歳、[redacted]、	11	突然死	[redacted](12)～(12)	重度	死亡	2	なし	NA
009-04*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	79歳、[redacted]、	2	突然死	[redacted](3)～(3)	重度	死亡	2	なし	投与中止
009-05*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	60歳、[redacted]、	10	多臓器不全	[redacted](10)～(11)	重度	死亡	2	なし	NA
				敗血症性ショック	[redacted](10)～(11)	重度	死亡	2	なし	NA
009-06*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	76歳、[redacted]、	6	心原性ショック	[redacted](7)～(7)	重度	死亡	2	なし	投与中止
009-07*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	80歳、[redacted]、	3	心肺不全	[redacted](2)～(3)	重度	死亡	1	なし	投与中止
008-05*	メロペネム群	63歳、[redacted]、	10	循環虚脱	[redacted](13)～(13)	重度	死亡	4	なし	NA
008-06*	メロペネム群	58歳、[redacted]、	9	敗血症性ショック	[redacted](12)～(12)	重度	死亡	4	なし	NA

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

表 2.7.6.3.4-15　死亡に至った有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

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	治験薬最終投与日からの日数	治験薬との因果関係	治験薬の処置
009-08*	メロペネム群	69歳、[redacted]、	6	心房細動	[redacted](16)～(30)	重度	死亡	25	なし	NA
				移植片感染	[redacted](16)～(30)	重度	死亡	25	なし	NA
009-09*	メロペネム群	81歳、[redacted]、	9	心筋梗塞	[redacted](8)～(9)	重度	死亡	1	なし	投与中止
008-07*	メロペネム群	58歳、[redacted]、	6	交通事故	[redacted](24)～(24)	重度	死亡	19	なし	NA
008-08*	メロペネム群	80歳、[redacted]、	4	敗血症性ショック	[redacted](4)～(4)	重度	死亡	1	なし	投与中止
008-09*	メロペネム群	41歳、[redacted]、	2	心血管不全	[redacted](2)～(2)	重度	死亡	1	なし	投与中止
008-10*	メロペネム群	88歳、[redacted]、	10	肺塞栓症	[redacted](11)～(14)	重度	死亡	5	なし	NA

† MedDRA Version 14.1
‡ （ ）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5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.4.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.6.3.4-16]に示す。また、重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.4-4]に、MK-7625A＋メトロニダゾール群に発現した重篤な有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.4-5]に示す。

重篤な有害事象のうち最もよくみられた SOC は感染症及び寄生虫症で、MK-7625A＋メトロニダゾール群2.1%（10/472例）及びメロペネム群4.1%（20/485例）にみられた。MK-7625A＋メトロニダゾール群では1例を除き、すべての感染症及び寄生虫症の事象は治験薬の治療効果が不十分であったことに起因するものであり、これらのすべての被験者で臨床効果は無効と判定された。メロペネム群では、感染症及び寄生虫症の SOC の事象が発現した20例中12例の臨床効果が無効と判定された。重篤な有害事象のほとんどは1例の発現であり、試験終了時には軽快又は回復した。MK-7625A＋メトロニダゾール群では他の有害事象と併発して敗血症性ショックが3例に認められた。重篤な有害事象は、2例を除き、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。残りの2例では治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定されたが、これらの事象はいずれもクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（MK-7625A＋メトロニダゾール群、メロペネム群の各1例）であった。

表 2.7.6.3.4-16　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A + Metronidazole (N = 472) n (%)	Meropenem (N = 485) n (%)
重篤な有害事象あり	38 (8.1)	35 (7.2)
感染症および寄生虫症	10 (2.1)	20 (4.1)
敗血症性ショック	3 (0.6)	2 (0.4)
腹部膿瘍	2 (0.4)	2 (0.4)
骨盤膿瘍	1 (0.2)	2 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
感染性腹膜炎	1 (0.2)	0
シュードモナス菌性肺感染	1 (0.2)	0
憩室周膿瘍	1 (0.2)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.2)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	0
尿路感染	1 (0.2)	0
肝膿瘍	0	3 (0.6)
肺炎	0	2 (0.4)
横隔膜下膿瘍	0	1 (0.2)
虫垂膿瘍	0	1 (0.2)
医療機器関連感染	0	1 (0.2)
胆嚢膿瘍	0	1 (0.2)

C Confidential

表 2.7.6.3.4-16　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A + Metronidazole (N = 472) n (%)	Meropenem (N = 485) n (%)
移植片感染	0	1 (0.2)
大葉性肺炎	0	1 (0.2)
偽膜性大腸炎	0	1 (0.2)
敗血症	0	1 (0.2)
胃腸障害	10 (2.1)	3 (0.6)
小腸閉塞	1 (0.2)	2 (0.4)
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	1 (0.2)	1 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0
腸管皮膚瘻	1 (0.2)	0
麻痺性イレウス	1 (0.2)	0
腸管虚血	1 (0.2)	0
腸管穿孔	1 (0.2)	0
大腸穿孔	1 (0.2)	0
直腸穿孔	1 (0.2)	0
小腸穿孔	1 (0.2)	0
上部消化管出血	1 (0.2)	0
嘔吐	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.1)	6 (1.2)
呼吸不全	1 (0.2)	2 (0.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸窮迫	1 (0.2)	1 (0.2)
胸水	1 (0.2)	0
胸膜炎	1 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.1)	5 (1.0)
創部内臓脱出	2 (0.4)	0
吻合部漏出	1 (0.2)	1 (0.2)
創し開	1 (0.2)	1 (0.2)
術後貧血	1 (0.2)	0
縫合断裂	1 (0.2)	0
腹部創離開	0	1 (0.2)
じん肺症	0	1 (0.2)
交通事故	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.1)	1 (0.2)
多臓器不全	3 (0.6)	0
突然死	2 (0.4)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.2)
心臓障害	4 (0.8)	4 (0.8)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
心原性ショック	1 (0.2)	0
心肺不全	1 (0.2)	0
心房細動	0	1 (0.2)

C Confidential

表 2.7.6.3.4-16　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A + Metronidazole (N = 472) n (%)	Meropenem (N = 485) n (%)
心血管不全	0	1 (0.2)
血管障害	3 (0.6)	2 (0.4)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.2)	0
出血性ショック	1 (0.2)	0
循環虚脱	0	1 (0.2)
腹腔内出血	0	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.4)	2 (0.4)
虚血性脳卒中	2 (0.4)	0
脳症	0	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)	3 (0.6)
門脈血栓症	1 (0.2)	0
胆管結石	0	2 (0.4)
胆管癆	0	1 (0.2)
胆管穿孔	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.2)	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)	0
脱水	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	0
血小板増加症	1 (0.2)	0
臨床検査	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	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 (0.2)	0
結腸癌	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	1 (0.2)	0
急性腎不全	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0
萎縮性外陰腟炎	1 (0.2)	0
内分泌障害	0	1 (0.2)
甲状腺腫	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.2)
筋力低下	0	1 (0.2)

MedDRA version 14.1
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.4.4　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表2.7.6.3.4-17]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（MK-7625A

C Confidential

＋メトロニダゾール群2.8%及びメロペネム群2.3%)。MK-7625A＋メトロニダゾール群では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも0.4%以下であった。

表 2.7.6.3.4-17　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A + Metronidazole (N = 472)	Meropenem (N = 485)
治験薬の投与中止に至った有害事象あり	13 (2.8)	11 (2.3)
心臓障害	4 (0.8)	2 (0.4)
心不快感	1 (0.2)	0
心不全	1 (0.2)	0
心原性ショック	1 (0.2)	0
心肺不全	1 (0.2)	0
心血管不全	0	1 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	3 (0.6)	0
腎機能障害	2 (0.4)	0
急性腎不全	1 (0.2)	0
胃腸障害	2 (0.4)	1 (0.2)
腹痛	1 (0.2)	0
下痢	1 (0.2)	0
悪心	0	1 (0.2)
口腔内不快感	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	1 (0.2)
創部内臓脱出	1 (0.2)	0
吻合部瘻孔	0	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	0
味覚異常	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0
突然死	1 (0.2)	0
血管障害	1 (0.2)	0
出血性ショック	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	0	4 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	2 (0.4)
気管支肺炎	0	1 (0.2)
敗血症性ショック	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.4)
急性肺水腫	0	1 (0.2)
呼吸窮迫	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.2)

MedDRA version 14.1
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

2.7.6.3.4.4.5　その他の有害事象

MK-7625A＋メトロニダゾール群、メロペネム群とも、臨床的に意味のある経時的な臨床検査値の変動は認められなかった。AST 又は ALT の一時的な上昇が治験薬投与中にみられたが、これらの上昇の多くは LFU 時点までにベースライン時の値まで回復した。MK-7625A＋メトロニダゾール群の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、この被験者はスクリーニング時にもすでにこの基準に合致していた。

2.7.6.3.4.4.6　バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は小さく、両投与群で同程度であった。両投与群で脈拍数と体温の低下が認められたが、感染症治療中の回復の段階で一般的にみられるものであった。ベースライン後の身体所見に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.3.4.5　結論

10-08/09試験の主要評価項目（CE 集団の TOC 時点の臨床効果）の結果から、複雑性腹腔内感染症の患者を対象とした MK-7625A 1.5 g 及びメトロニダゾール500 mg の8時間ごとの4～10日間静脈内投与はメロペネム1 g の8時間ごとの4～10日間静脈内投与に対して非劣性であることが検証された。

メトロニダゾール併用の MK-7625A は、よくみられた原因菌のうち、好気性グラム陰性菌では *Escherichia coli* 、 *Klebsiella pneumoniae* 、 *Pseudomonas aeruginosa* 、 *Enterobacter cloacae* 及び *Klebsiella oxytoca*、好気性グラム陽性菌では *Streptococcus anginosus*、 *Streptococcus constellatus* 及び *Streptococcus salivarius*、並びに嫌気性グラム陰性菌では *Bacteroides fragilis*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides thetaiotaomicron* 及び *Bacteroides vulgatus* に対し高い効果を示した。

複雑性腹腔内感染症の被験者に対し、MK-7625A 1.5 g 及びメトロニダゾール500 mg の8時間ごとの4～10日間静脈内投与の忍容性は良好であった。有害事象の種類、発現割合及び程度はメロペネムと類似していた。

以上の結果から、メトロニダゾール併用時の MK-7625A は複雑性腹腔内感染症に有効で、メトロニダゾールと MK-7625A の併用投与による予期しない安全性の徴候は認められなかった。また、中等度の腎機能障害患者への投与では MK-7625A の減量が必要なものの、それ以外の部分集団では用量調整は必要ない。これらのデータは、複雑性腹腔内感染症の患者の治療における MK-7625A 及びメトロニダゾール併用投与の有用性を支持するものであった。

2.7.6.3.4.6　付録

付録 2.7.6.3.4-1　部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験）

Sub-Group		Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole N = 375 n (%)	Meropenem N = 399 n (%)	Percentage Difference (CI)	MK-7625A + Metronidazole N = 476 n (%)	Meropenem N = 494 n (%)	Percentage Difference (CI)
			CE Population			ITT Population		
	Primary Analysis and Secondary Analysis	Cure Failure Observed Failure Indeterminate	353 (94.1) 22 (5.9)	375 (94.0) 24 (6.0)	0.0 (-4.16, 4.30)	399 (83.8) 77 (16.2) 35 (7.4) 42 (8.8)	424 (85.8) 70 (14.2) 36 (7.3) 34 (6.9)	-2.2 (-7.95, 3.44)
Primary Site of Infection	Bowel (small or large)	N	55	64	-2.3 (-15.85, 10.65)	85	88	-4.4 (-17.46, 8.77)
		Cure Failure Observed Failure Indeterminate	46 (83.6) 9 (16.4)	55 (85.9) 9 (14.1)		60 (70.6) 25 (29.4) 13 (15.3) 12 (14.1)	66 (75.0) 22 (25.0) 12 (13.6) 10 (11.4)	
	Other Site of IAI	N	320	335	0.4 (-2.85, 3.66)	391	404	-1.9 (-6.54, 2.68)
		Cure Failure Observed Failure Indeterminate	307 (95.9) 13 (4.1)	320 (95.5) 15 (4.5)		339 (86.7) 52 (13.3) 22 (5.6) 30 (7.7)	358 (88.6) 46 (11.4) 24 (5.9) 22 (5.4)	
Anatomic Site of Infection	Appendix	N	174	195	0.1 (-4.14, 4.22)	209	219	-2.8 (-8.57, 2.87)
		Cure Failure Observed Failure Indeterminate	168 (96.6) 6 (3.4)	188 (96.4) 7 (3.6)		186 (89.0) 23 (11.0) 9 (4.3) 14 (6.7)	201 (91.8) 18 (8.2) 11 (5.0) 7 (3.2)	
	Biliary – Cholangitis	N	2	1	0.0 (-65.76, 79.35)	2	1	0.0 (-65.76, 79.35)
		Cure Failure Observed Failure Indeterminate	2 (100) 0	1 (100) 0		2 (100) 0 0 0	1 (100) 0 0 0	

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Sub-Group		Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole N = 375 n (%)	Meropenem N = 399 n (%)	Percentage Difference (CI)	MK-7625A + Metronidazole N = 476 n (%)	Meropenem N = 494 n (%)	Percentage Difference (CI)
			CE Population			ITT Population		
Anatomic Site of Infection (Countinued)	Biliary – Cholecystitis	N	77	78	2.5 (-5.33, 10.66)	91	96	-2.7 (-12.07, 6.41)
		Cure	74 (96.1)	73 (93.6)		80 (87.9)	87 (90.6)	
		Failure	3 (3.9)	5 (6.4)		11 (12.1)	9 (9.4)	
		Observed Failure				3 (3.3)	5 (5.2)	
		Indeterminate				8 (8.8)	4 (4.2)	
	Colon	N	38	48	-3.3 (-19.35, 11.49)	59	70	-5.3 (-21.06, 10.41)
		Cure	32 (84.2)	42 (87.5)		39 (66.1)	50 (71.4)	
		Failure	6 (15.8)	6 (12.5)		20 (33.9)	20 (28.6)	
		Observed Failure				11 (18.6)	9 (12.9)	
		Indeterminate				9 (15.3)	11 (15.7)	
	Other	N	9	11	7.1 (-27.85, 37.96)	11	13	6.3 (-24.41, 34.16)
		Cure	8 (88.9)	9 (81.8)		10 (90.9)	11 (84.6)	
		Failure	1 (11.1)	2 (18.2)		1 (9.1)	2 (15.4)	
		Observed Failure				1 (9.1)	2 (15.4)	
		Indeterminate				0	0	
	Parenchymal (liver)	N	14	9	-14.3 (-39.94,17.34)	19	22	8.6 (-20.24, 35.23)
		Cure	12 (85.7)	9 (100)		12 (63.2)	12 (54.5)	
		Failure	2 (14.3)	0		7 (36.8)	10 (45.5)	
		Observed Failure				6 (31.6)	4 (18.2)	
		Indeterminate				1 (5.3)	6 (27.3)	
	Parenchymal (spleen)	N	4	3	0.0 (-48.99, 56.15)	4	3	0.0 (-48.99, 56.15)
		Cure	4 (100)	3 (100)		4 (100)	3 (100)	
		Failure	0	0		0	0	
		Observed Failure				0	0	
		Indeterminate				0	0	

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Sub-Group		Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole N = 375 n (%)	Meropenem N = 399 n (%)	Percentage Difference (CI)	MK-7625A + Metronidazole N = 476 n (%)	Meropenem N = 494 n (%)	Percentage Difference (CI)
			CE Population			ITT Population		
Anatomic Site of Infection (Countinued)	Small Bowel	N	18	16		28	21	
		Cure	15 (83.3)	13 (81.3)	2.1 (-23.54, 28.65)	23 (82.1)	17 (81.0)	1.2 (-19.88, 24.40)
		Failure	3 (16.7)	3 (18.8)		5 (17.9)	4 (19.0)	
		Observed Failure				2 (7.1)	3 (14.3)	
		Indeterminate				3 (10.7)	1 (4.8)	
	Stomach/ Duodenum	N	47	42		61	55	
		Cure	45 (95.7)	41 (97.6)	-1.9 (-12.06, 8.53)	51 (83.6)	48 (87.3)	-3.7 (-16.59, 9.74)
		Failure	2 (4.3)	1 (2.4)		10 (16.4)	7 (12.7)	
		Observed Failure				4 (6.6)	2 (3.6)	
		Indeterminate				6 (9.8)	5 (9.1)	
APACHE II Category	<10	N	307	338		387	409	
		Cure	294 (95.8)	321 (95.0)	0.8 (-2.63, 4.16)	335 (86.6)	359 (87.8)	-1.2 (-5.92, 3.45)
		Failure	13 (4.2)	17 (5.0)		52 (13.4)	50 (12.2)	
		Observed Failure				23 (5.9)	27 (6.6)	
		Indeterminate				29 (7.5)	23 (5.6)	
	≥10	N	67	61		88	82	
		Cure	58 (86.6)	54 (88.5)	-2.0 (-13.67, 10.12)	63 (71.6)	65 (79.3)	-7.7 (-20.23, 5.35)
		Failure	9 (13.4)	7 (11.5)		25 (28.4)	17 (20.7)	
		Observed Failure				12 (13.6)	9 (11.0)	
		Indeterminate				13 (14.8)	8 (9.8)	
Age Category	≥18 to <65	N	293	324		360	387	
		Cure	281 (95.9)	305 (94.1)	1.8 (-1.82, 5.33)	317 (88.1)	338 (87.3)	0.7 (-4.06, 5.44)
		Failure	12 (4.1)	19 (5.9)		43 (11.9)	49 (12.7)	
		Observed Failure				21 (5.8)	29 (7.5)	
		Indeterminate				22 (6.1)	20 (5.2)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Sub-Group		Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole N = 375 n (%)	Meropenem N = 399 n (%)	Percentage Difference (CI)	MK-7625A + Metronidazole N = 476 n (%)	Meropenem N = 494 n (%)	Percentage Difference (CI)
			CE Population			ITT Population		
Age Category (Countinued)	≥65 to <75	N	44	49		60	62	
		Cure	37 (84.1)	47 (95.9)	-11.8 (-25.61, 0.68)	42 (70.0)	55 (88.7)	-18.7 (-32.46, -4.33)
		Failure	7 (15.9)	2 (4.1)		18 (30.0)	7 (11.3)	
		Observed Failure				10 (16.7)	3 (4.8)	
		Indeterminate				8 (13.3)	4 (6.5)	
	≥75	N	38	26		56	43	
		Cure	35 (92.1)	23 (88.5)	3.6 (-11.30, 21.83)	40 (71.4)	31 (72.1)	-0.7 (-17.73, 17.27)
		Failure	3 (7.9)	3 (11.5)		16 (28.6)	12 (27.9)	
		Observed Failure				4 (7.1)	4 (9.3)	
		Indeterminate				12 (21.4)	8 (18.6)	
Region	Eastern Europe	N	295	311		361	369	
		Cure	285 (96.6)	300 (96.5)	0.1 (-3.00, 3.24)	315 (87.3)	332 (90.0)	-2.7 (-7.39, 1.92)
		Failure	10 (3.4)	11 (3.5)		46 (12.7)	37 (10.0)	
		Observed Failure				15 (4.2)	17 (4.6)	
		Indeterminate				31 (8.6)	20 (5.4)	
	North America	N	19	18		35	33	
		Cure	15 (78.9)	14 (77.8)	1.2 (-24.74, 27.36)	24 (68.6)	23 (69.7)	-1.1 (-22.13, 20.23)
		Failure	4 (21.1)	4 (22.2)		11 (31.4)	10 (30.3)	
		Observed Failure				7 (20.0)	6 (18.2)	
		Indeterminate				4 (11.4)	4 (12.1)	
	Rest of World	N	16	13		25	25	
		Cure	12 (75.0)	11 (84.6)	-9.6 (-36.49, 21.05)	14 (56.0)	16 (64.0)	-8.0 (-32.63, 18.08)
		Failure	4 (25.0)	2 (15.4)		11 (44.0)	9 (36.0)	
		Observed Failure				6 (24.0)	3 (12.0)	
		Indeterminate				5 (20.0)	6 (24.0)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Sub-Group		Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole N = 375 n (%)	Meropenem N = 399 n (%)	Percentage Difference (CI)	MK-7625A + Metronidazole N = 476 n (%)	Meropenem N = 494 n (%)	Percentage Difference (CI)
			CE Population			ITT Population		
Region (Countinued)	South America	N	37	44		41	47	
		Cure	37 (100)	42 (95.5)	4.5 (-5.42, 15.13)	39 (95.1)	43 (91.5)	3.6 (-8.75, 15.59)
		Failure	0	2 (4.5)		2 (4.9)	4 (8.5)	
		Observed Failure				2 (4.9)	3 (6.4)	
		Indeterminate				0	1 (2.1)	
	Western Europe	N	8	13		14	20	
		Cure	4 (50.0)	8 (61.5)	-11.5 (-46.78, 27.03)	7 (50.0)	10 (50.0)	0.0 (-30.68, 30.68)
		Failure	4 (50.0)	5 (38.5)		7 (50.0)	10 (50.0)	
		Observed Failure				5 (35.7)	7 (35.0)	
		Indeterminate				2 (14.3)	3 (15.0)	
Sex	Male	N	212	242		266	300	
		Cure	198 (93.4)	231 (95.5)	-2.1 (-6.68, 2.25)	222 (83.5)	262 (87.3)	-3.9 (-9.81, 1.94)
		Failure	14 (6.6)	11 (4.5)		44 (16.5)	38 (12.7)	
		Observed Failure				21 (7.9)	22 (7.3)	
		Indeterminate				23 (8.6)	16 (5.3)	
	Female	N	163	157		210	192	
		Cure	155 (95.1)	144 (91.7)	3.4 (-2.24, 9.25)	177 (84.3)	162 (84.4)	-0.1 (-7.19, 7.13)
		Failure	8 (4.9)	13 (8.3)		33 (15.7)	30 (15.6)	
		Observed Failure				14 (6.7)	14 (7.3)	
		Indeterminate				19 (9.0)	16 (8.3)	
Baseline CL_{CR} (mL/min)	<50	N	15	8		27	17	
		Cure	12 (80.0)	6 (75.0)	5.0 (-25.87, 41.45)	14 (51.9)	10 (58.8)	-7.0 (-33.47, 21.73)
		Failure	3 (20.0)	2 (25.0)		13 (48.1)	7 (41.2)	
		Observed Failure				3 (11.1)	3 (17.6)	
		Indeterminate				10 (37.0)	4 (23.5)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Sub-Group		Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole N = 375 n (%)	Meropenem N = 399 n (%)	Percentage Difference (CI)	MK-7625A + Metronidazole N = 476 n (%)	Meropenem N = 494 n (%)	Percentage Difference (CI)
			CE Population			ITT Population		
Baseline CLCR (mL/min) (Countinued)	≥50	N	360	391		449	475	
		Cure	341 (94.7)	369 (94.4)	0.3 (-3.04, 3.67)	385 (85.7)	414 (87.2)	-1.4 (-5.87, 3.01)
		Failure	19 (5.3)	22 (5.6)		64 (14.3)	61 (12.8)	
		Observed Failure				32 (7.1)	33 (6.9)	
		Indeterminate				32 (7.1)	28 (5.9)	
Number of Abscesses	Single	N	179	188		227	239	
		Cure	165 (92.2)	181 (96.3)	-4.1 (-9.34, 0.78)	193 (85.0)	206 (86.2)	-1.2 (-7.63, 5.23)
		Failure	14 (7.8)	7 (3.7)		34 (15.0)	33 (13.8)	
		Observed Failure				21 (9.3)	16 (6.7)	
		Indeterminate				13 (5.7)	17 (7.1)	
	Multiple	N	30	29		39	37	
		Cure	27 (90.0)	26 (89.7)	0.3 (-16.68, 17.67)	29 (74.4)	29 (78.4)	-4.0 (-22.54, 15.09)
		Failure	3 (10.0)	3 (10.3)		10 (25.6)	8 (21.6)	
		Observed Failure				5 (12.8)	5 (13.5)	
		Indeterminate				5 (12.8)	3 (8.1)	
Procedure Type	Percutaneous Aspiration	N	24	26		33	43	
		Cure	21 (87.5)	26 (100)	-12.5 (-31.00, 2.74)	24 (72.7)	31 (72.1)	0.6 (-19.66, 19.81)
		Failure	3 (12.5)	0		9 (27.3)	12 (27.9)	
		Observed Failure				8 (24.2)	6 (14.0)	
		Indeterminate				1 (3.0)	6 (14.0)	
	Laparoscopy	N	93	106		108	127	
		Cure	89 (95.7)	96 (90.6)	5.1 (-2.41, 12.67)	96 (88.9)	106 (83.5)	5.4 (-3.70, 14.18)
		Failure	4 (4.3)	10 (9.4)		12 (11.1)	21 (16.5)	
		Observed Failure				5 (4.6)	12 (9.4)	
		Indeterminate				7 (6.5)	9 (7.1)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Sub-Group		Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole N = 375 n (%)	Meropenem N = 399 n (%)	Percentage Difference (CI)	MK-7625A + Metronidazole N = 476 n (%)	Meropenem N = 494 n (%)	Percentage Difference (CI)
			CE Population			ITT Population		
Procedure Type (Countinued)	Laparotomy	N	254	265		327	317	
		Cure	241 (94.9)	250 (94.3)	0.5 (-3.54, 4.60)	277 (84.7)	283 (89.3)	-4.6 (-9.78, 0.66)
		Failure	13 (5.1)	15 (5.7)		50 (15.3)	34 (10.7)	
		Observed Failure				19 (5.8)	19 (6.0)	
		Indeterminate				31 (9.5)	15 (4.7)	
	Other	N	4	3		6	5	
		Cure	2 (50.0)	3 (100)	-50.0 (-85.00, 16.16)	2 (33.3)	4 (80.0)	-46.7 (-75.44, 9.42)
		Failure	2 (50.0)	0		4 (66.7)	1 (20.0)	
		Observed Failure				3 (50.0)	0	
		Indeterminate				1 (16.7)	1 (20.0)	
Peritonitis Type	Local	N	176	195		228	236	
		Cure	167 (94.9)	184 (94.4)	0.5 (-4.44, 5.34)	196 (86.0)	210 (89.0)	-3.0 (-9.15, 3.05)
		Failure	9 (5.1)	11 (5.6)		32 (14.0)	26 (11.0)	
		Observed Failure				13 (5.7)	14 (5.9)	
		Indeterminate				19 (8.3)	12 (5.1)	
	Diffuse	N	138	140		170	160	
		Cure	130 (94.2)	131 (93.6)	0.6 (-5.40, 6.67)	143 (84.1)	141 (88.1)	-4.0 (-11.50, 3.58)
		Failure	8 (5.8)	9 (6.4)		27 (15.9)	19 (11.9)	
		Observed Failure				13 (7.6)	11 (6.9)	
		Indeterminate				14 (8.2)	8 (5.0)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　部分集団における TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び ITT 集団）（10-08/09 試験）（続き）

Sub-Group		Clinical Response	MK-7625A + Metronidazole N = 375 n (%)	Meropenem N = 399 n (%)	Percentage Difference (CI)	MK-7625A + Metronidazole N = 476 n (%)	Meropenem N = 494 n (%)	Percentage Difference (CI)
			CE Population			ITT Population		
Prior antibiotic use	Yes	N	206	215		280	277	
		Cure	189 (91.7)	195 (90.7)	1.0 (-4.52, 6.59)	226 (80.7)	230 (83.0)	-2.3 (-8.72, 4.10)
		Failure	17 (8.3)	20 (9.3)		54 (19.3)	47 (17.0)	
		Observed Failure				29 (10.4)	28 (10.1)	
		Indeterminate				25 (8.9)	19 (6.9)	
	No	N	169	184		196	215	
		Cure	164 (97.0)	180 (97.8)	-0.8 (-4.79, 2.91)	173 (88.3)	194 (90.2)	-2.0 (-8.17, 4.07)
		Failure	5 (3.0)	4 (2.2)		23 (11.7)	21 (9.8)	
		Observed Failure				6 (3.1)	8 (3.7)	
		Indeterminate				17 (8.7)	13 (6.0)	
Site of infection	Appendix	N	174	195		209	219	
		Cure	168 (96.6)	188 (96.4)	0.1 (-4.14, 4.22)	186 (89.0)	201 (91.8)	-2.8 (-8.57, 2.87)
		Failure	6 (3.4)	7 (3.6)		23 (11.0)	18 (8.2)	
		Observed Failure				9 (4.3)	11 (5.0)	
		Indeterminate				14 (6.7)	7 (3.2)	
	Non-appendix	N	201	204		266	273	
		Cure	185 (92.0)	187 (91.7)	0.4 (-5.14, 5.87)	213 (80.1)	223 (81.7)	-1.6 (-8.27, 5.04)
		Failure	16 (8.0)	17 (8.3)		53 (19.9)	50 (18.3)	
		Observed Failure				26 (9.8)	25 (9.2)	
		Indeterminate				27 (10.2)	25 (9.2)	

治験の実施国（Region）：東欧（ブルガリア、クロアチア、エストニア、ジョージア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、モルドバ、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、ウクライナ)、西欧（スペイン、ベルギー、ドイツ)、北米（メキシコ、米国)、南米（アルジェリア、ブラジル、チリ、コロンビア、ペルー)、その他（オーストラリア、イスラエル、南アフリカ、韓国）

Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
有害事象あり	207（43.9）	208（42.9）
胃腸障害	97（20.6）	82（16.9）
悪心	37（7.8）	29（6.0）
下痢	30（6.4）	24（4.9）
嘔吐	16（3.4）	20（4.1）
便秘	8（1.7）	6（1.2）
腹痛	6（1.3）	2（0.4）
腹部膨満	3（0.6）	2（0.4）
麻痺性イレウス	3（0.6）	0
消化不良	2（0.4）	7（1.4）
イレウス	2（0.4）	5（1.0）
上腹部痛	2（0.4）	1（0.2）
限局性腹腔内液貯留	2（0.4）	0
胃炎	2（0.4）	0
腹部不快感	1（0.2）	2（0.4）
腹水	1（0.2）	2（0.4）
小腸閉塞	1（0.2）	2（0.4）
腹部圧痛	1（0.2）	1（0.2）
口内乾燥	1（0.2）	1（0.2）
胃排出不全	1（0.2）	1（0.2）
出血性十二指腸潰瘍	1（0.2）	0
嚥下障害	1（0.2）	0
腸管皮膚瘻	1（0.2）	0
便量増加	1（0.2）	0
鼓腸	1（0.2）	0
胃拡張	1（0.2）	0
胃出血	1（0.2）	0
胃食道逆流性疾患	1（0.2）	0
腸管瘻	1（0.2）	0
腸管虚血	1（0.2）	0
腸管穿孔	1（0.2）	0
大腸穿孔	1（0.2）	0
食道狭窄	1（0.2）	0
急性膵炎	1（0.2）	0
直腸穿孔	1（0.2）	0
小腸穿孔	1（0.2）	0
上部消化管出血	1（0.2）	0
腹壁反跳痛	0	1（0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
細菌叢異常症	0	1（0.2）
おくび	0	1（0.2）
糞塊	0	1（0.2）
胃腸出血	0	1（0.2）
吐血	0	1（0.2）
血便排泄	0	1（0.2）
炎症性腸疾患	0	1（0.2）
単径ヘルニア	0	1（0.2）
大腸閉塞	0	1（0.2）
メレナ	0	1（0.2）
口腔内不快感	0	1（0.2）
直腸出血	0	1（0.2）
口内炎	0	1（0.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	49（10.4）	42（8.7）
発熱	24（5.1）	19（3.9）
末梢性浮腫	9（1.9）	4（0.8）
無力症	4（0.8）	2（0.4）
悪寒	3（0.6）	1（0.2）
多臓器不全	3（0.6）	0
突然死	2（0.4）	0
注入部位静脈炎	1（0.2）	2（0.4）
胸痛	1（0.2）	1（0.2）
全身性浮腫	1（0.2）	1（0.2）
注入部位疼痛	1（0.2）	1（0.2）
カテーテル留置部位疼痛	1（0.2）	0
胸部不快感	1（0.2）	0
冷感	1（0.2）	0
高熱	1（0.2）	0
注入部位硬結	1（0.2）	0
浮腫	1（0.2）	0
カテーテル留置部位静脈炎	0	3（0.6）
非心臓性胸痛	0	3（0.6）
投与部位疼痛	0	1（0.2）
カテーテル留置部位出血	0	1（0.2）
カテーテル留置部位炎症	0	1（0.2）
熱感	0	1（0.2）
低体温	0	1（0.2）
注入部位紅斑	0	1（0.2）
注入部位浮腫	0	1（0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
代謝および栄養障害	39（8.3）	33（6.8）
低カリウム血症	14（3.0）	8（1.6）
低アルブミン血症	7（1.5）	8（1.6）
低マグネシウム血症	6（1.3）	5（1.0）
高血糖	6（1.3）	3（0.6）
低リン酸血症	5（1.1）	3（0.6）
低カルシウム血症	4（0.8）	9（1.9）
低蛋白血症	4（0.8）	1（0.2）
低血糖症	2（0.4）	5（1.0）
食欲減退	2（0.4）	1（0.2）
脱水	2（0.4）	2（0.4）
低ナトリウム血症	2（0.4）	2（0.4）
体液貯留	2（0.4）	1（0.2）
血液量増加症	2（0.4）	0
アシドーシス	1（0.2）	0
過小食	1（0.2）	0
栄養障害	1（0.2）	0
2型糖尿病	1（0.2）	0
血液量減少症	0	2（0.4）
高カリウム血症	0	1（0.2）
代謝性アシドーシス	0	1（0.2）
感染症および寄生虫症	31（6.6）	49（10.1）
肺炎	5（1.1）	6（1.2）
尿路感染	4（0.8）	2（0.4）
敗血症性ショック	3（0.6）	2（0.4）
腹部感染	2（0.4）	0
腹部膿瘍	2（0.4）	3（0.6）
気管気管支炎	1（0.2）	2（0.4）
蜂巣炎	1（0.2）	2（0.4）
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1（0.2）	2（0.4）
皮膚真菌感染	1（0.2）	2（0.4）
口腔真菌感染	1（0.2）	2（0.4）
骨盤膿瘍	1（0.2）	2（0.4）
菌血症	1（0.2）	1（0.2）
カンジダ尿	1（0.2）	1（0.2）
口腔カンジダ症	0	1（0.2）
咽頭炎	1（0.2）	1（0.2）
呼吸器モニリア症	1（0.2）	1（0.2）
ウイルス性気道感染	1（0.2）	1（0.2）
敗血症	1（0.2）	1（0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
カンジダ症	1（0.2）	0
真菌性食道炎	1（0.2）	0
胃腸炎	1（0.2）	0
HIV 感染	1（0.2）	0
感染性腹膜炎	1（0.2）	0
シュードモナス菌性肺感染	1（0.2）	0
口腔ヘルペス	1（0.2）	0
憩室周膿瘍	1（0.2）	0
ブドウ球菌性肺炎	1（0.2）	0
肺結核	1（0.2）	0
鼻炎	1（0.2）	0
ブドウ球菌性菌血症	1（0.2）	0
ブドウ球菌性尿路感染	1（0.2）	0
外陰部炎	1（0.2）	0
肝膿瘍	0	3（0.6）
気道感染	0	3（0.6）
細菌尿	0	2（0.4）
鼻咽頭炎	0	2（0.4）
横隔膜下膿瘍	0	1（0.2）
外陰部腟カンジダ症	0	2（0.4）
腹部敗血症	0	1（0.2）
虫垂膿瘍	0	1（0.2）
気管支炎	0	1（0.2）
真菌性気管支炎	0	1（0.2）
気管支肺炎	0	1（0.2）
医療機器関連感染	0	1（0.2）
胆嚢膿瘍	0	1（0.2）
移植片感染	0	1（0.2）
切開部位感染	0	1（0.2）
インフルエンザ	0	1（0.2）
注入部位感染	0	1（0.2）
大葉性肺炎	0	1（0.2）
精巣炎	0	1（0.2）
直腸周囲膿瘍	0	1（0.2）
術後創感染	0	1（0.2）
偽膜性大腸炎	0	1（0.2）
化膿性分泌物	0	1（0.2）
尿道炎	0	1（0.2）
創傷感染	0	1（0.2）

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
精神障害	33（7.0）	28（5.8）
不眠症	17（3.6）	11（2.3）
不安	8（1.7）	7（1.4）
振戦譫妄	3（0.6）	1（0.2）
譫妄	2（0.4）	4（0.8）
失見当識	2（0.4）	1（0.2）
パニック発作	2（0.4）	1（0.2）
激越	1（0.2）	3（0.6）
錯乱状態	1（0.2）	2（0.4）
神経過敏	1（0.2）	1（0.2）
落ち着きのなさ	1（0.2）	1（0.2）
アルコール離脱症候群	1（0.2）	0
うつ病	1（0.2）	0
幻覚	1（0.2）	0
急性精神病	0	1（0.2）
精神状態変化	0	1（0.2）
精神病性障害	0	1（0.2）
睡眠障害	0	1（0.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32（6.8）	34（7.0）
胸水	9（1.9）	7（1.4）
呼吸困難	4（0.8）	6（1.2）
胸膜炎	4（0.8）	0
胸水症	2（0.4）	2（0.4）
無気肺	2（0.4）	1（0.2）
気管支分泌物貯留	2（0.4）	0
鼻出血	2（0.4）	0
湿性咳嗽	2（0.4）	0
肺水腫	2（0.4）	0
咳嗽	1（0.2）	5（1.0）
呼吸不全	1（0.2）	3（0.6）
口腔咽頭痛	1（0.2）	2（0.4）
急性呼吸窮迫症候群	1（0.2）	1（0.2）
胸膜痛	1（0.2）	1（0.2）
呼吸窮迫	1（0.2）	1（0.2）
頻呼吸	1（0.2）	1（0.2）
咽喉刺激感	1（0.2）	0
急性呼吸不全	1（0.2）	0
喘息	1（0.2）	0
喀血	1（0.2）	0
低酸素症	1（0.2）	0

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
気胸	1（0.2）	0
低音性連続性ラ音	1（0.2）	0
喘鳴	1（0.2）	0
気管支痙攣	0	3（0.6）
急性肺水腫	0	1（0.2）
慢性閉塞性肺疾患	0	1（0.2）
しゃっくり	0	1（0.2）
閉塞性気道障害	0	1（0.2）
誤嚥性肺炎	0	1（0.2）
肺うっ血	0	1（0.2）
肺塞栓症	0	1（0.2）
ラ音	0	1（0.2）
神経系障害	27（5.7）	20（4.1）
頭痛	12（2.5）	9（1.9）
浮動性めまい	4（0.8）	4（0.8）
傾眠	3（0.6）	2（0.4）
虚血性脳卒中	2（0.4）	0
錯感覚	1（0.2）	2（0.4）
味覚異常	0	1（0.2）
脳症	1（0.2）	1（0.2）
灼熱感	1（0.2）	0
脳血管不全	1（0.2）	0
てんかん	1（0.2）	0
筋緊張低下	1（0.2）	0
記憶障害	1（0.2）	0
精神的機能障害	1（0.2）	0
失神寸前の状態	1（0.2）	0
振戦	1（0.2）	0
失神	0	3（0.6）
精神運動亢進	0	1（0.2）
一過性脳虚血発作	0	1（0.2）
傷害、中毒および処置合併症	26（5.5）	31（6.4）
術後貧血	10（2.1）	8（1.6）
漿液腫	6（1.3）	7（1.4）
創部内臓脱出	3（0.6）	2（0.4）
創し開	2（0.4）	2（0.4）
創部分泌	2（0.4）	0
吻合部漏出	1（0.2）	1（0.2）
処置による疼痛	1（0.2）	1（0.2）
創部炎症	1（0.2）	0

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
処置による悪心	1（0.2）	0
縫合断裂	1（0.2）	0
創合併症	1（0.2）	0
腹部創離開	0	1（0.2）
吻合部瘻孔	0	1（0.2）
擦過傷	0	1（0.2）
転倒	0	1（0.2）
消化管ストーマ合併症	0	1（0.2）
じん肺症	0	1（0.2）
術後イレウス	0	1（0.2）
処置後局所反応	0	1（0.2）
橈骨神経損傷	0	1（0.2）
交通事故	0	1（0.2）
軟部組織損傷	0	1（0.2）
尺骨神経損傷	0	1（0.2）
血管障害	24（5.1）	23（4.7）
高血圧	9（1.9）	10（2.1）
低血圧	7（1.5）	4（0.8）
静脈炎	2（0.4）	5（1.0）
表在性静脈炎	1（0.2）	2（0.4）
腹腔内出血	1（0.2）	1（0.2）
深部静脈血栓症	1（0.2）	0
塞栓症	1（0.2）	0
高血圧クリーゼ	1（0.2）	0
骨盤静脈血栓症	1（0.2）	0
出血性ショック	1（0.2）	0
表在性血栓性静脈炎	1（0.2）	0
血栓症	1（0.2）	0
循環虚脱	0	1（0.2）
血腫	0	1（0.2）
臨床検査	22（4.7）	21（4.3）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7（1.5）	5（1.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5（1.1）	3（0.6）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3（0.6）	5（1.0）
血中カリウム減少	2（0.4）	2（0.4）
肝酵素上昇	2（0.4）	1（0.2）
尿量減少	2（0.4）	1（0.2）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.2）	3（0.6）
血中アミラーゼ増加	1（0.2）	1（0.2）
血中ビリルビン増加	1（0.2）	1（0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
トランスアミナーゼ上昇	1（0.2）	1（0.2）
血中マグネシウム減少	1（0.2）	0
血圧上昇	1（0.2）	0
体温上昇	1（0.2）	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1（0.2）	0
ヘモグロビン減少	1（0.2）	0
INR 減少	1（0.2）	0
リパーゼ増加	0	2（0.4）
肝機能検査異常	0	2（0.4）
プロトロンビン時間延長	0	2（0.4）
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1（0.2）
尿中血陽性	0	1（0.2）
リンパ球数減少	0	1（0.2）
総蛋白減少	0	1（0.2）
白血球数減少	0	1（0.2）
心臓障害	21（4.4）	15（3.1）
頻脈	7（1.5）	9（1.9）
心房細動	6（1.3）	3（0.6）
心不全	2（0.4）	2（0.4）
狭心症	2（0.4）	1（0.2）
徐脈	1（0.2）	1（0.2）
心拡大	1（0.2）	1（0.2）
心筋梗塞	1（0.2）	1（0.2）
心不快感	1（0.2）	0
心原性ショック	1（0.2）	0
心肺不全	1（0.2）	0
心室性不整脈	1（0.2）	0
心室性期外収縮	1（0.2）	0
上室性頻脈	0	2（0.4）
心血管不全	0	1（0.2）
拡張機能障害	0	1（0.2）
心房拡張	0	1（0.2）
僧帽弁閉鎖不全症	0	1（0.2）
洞性頻脈	0	1（0.2）
三尖弁閉鎖不全症	0	1（0.2）
血液およびリンパ系障害	19（4.0）	15（3.1）
血小板増加症	9（1.9）	5（1.0）
貧血	6（1.3）	4（0.8）
白血球増加症	3（0.6）	1（0.2）

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
凝血異常	1（0.2）	1（0.2）
白血球減少症	1（0.2）	1（0.2）
脾臓梗塞	1（0.2）	0
血小板減少症	0	4（0.8）
好塩基球増加症	0	2（0.4）
リンパ球増加症	0	1（0.2）
好中球減少症	0	1（0.2）
腎および尿路障害	17（3.6）	15（3.1）
排尿困難	3（0.6）	2（0.4）
腎機能障害	4（0.8）	2（0.4）
血尿	2（0.4）	1（0.2）
尿閉	2（0.4）	1（0.2）
急性腎不全	2（0.4）	0
乏尿	1（0.2）	4（0.8）
膀胱拡大	1（0.2）	1（0.2）
腎不全	1（0.2）	1（0.2）
多尿	1（0.2）	0
腎梗塞	1（0.2）	0
白血球尿	0	1（0.2）
蛋白尿	0	1（0.2）
腎仙痛	0	1（0.2）
皮膚および皮下組織障害	13（2.8）	15（3.1）
発疹	4（0.8）	5（1.0）
斑状皮疹	2（0.4）	0
瘢痕痛	1（0.2）	2（0.4）
褥瘡性潰瘍	1（0.2）	1（0.2）
そう痒性皮疹	1（0.2）	1（0.2）
蕁麻疹	1（0.2）	1（0.2）
剥脱性皮膚炎	1（0.2）	0
過剰肉芽組織	1（0.2）	0
そう痒症	1（0.2）	0
全身性皮疹	1（0.2）	0
アレルギー性皮膚炎	0	3（0.6）
皮下出血	0	1（0.2）
多汗症	0	1（0.2）
紅斑性皮疹	0	1（0.2）

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
筋骨格系および結合組織障害	6（1.3）	12（2.5）
筋骨格痛	2（0.4）	3（0.6）
背部痛	2（0.4）	2（0.4）
筋骨格系胸痛	2（0.4）	0
尾骨痛	1（0.2）	0
頚部痛	1（0.2）	0
関節痛	0	4（0.8）
四肢痛	0	2（0.4）
筋痙縮	0	1（0.2）
筋力低下	0	1（0.2）
筋肉痛	0	1（0.2）
骨端症	0	1（0.2）
生殖系および乳房障害	4（0.8）	7（1.4）
陰嚢浮腫	2（0.4）	0
萎縮性外陰腟炎	1（0.2）	0
腟分泌物	1（0.2）	0
良性前立腺肥大症	0	3（0.6）
月経困難症	0	1（0.2）
陰茎浮腫	0	1（0.2）
陰嚢痛	0	1（0.2）
精巣痛	0	1（0.2）
眼障害	3（0.6）	0
結膜炎	2（0.4）	0
眼乾燥	1（0.2）	0
肝胆道系障害	2（0.4）	9（1.9）
胆管結石	1（0.2）	3（0.6）
門脈血栓症	1（0.2）	0
高ビリルビン血症	0	3（0.6）
胆管瘻	0	1（0.2）
脂肪肝	0	1（0.2）
肝細胞損傷	0	1（0.2）
胆管穿孔	0	1（0.2）
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（0.2）	2（0.4）
結腸癌	1（0.2）	2（0.4）
外科および内科処置	1（0.2）	0
抜糸	1（0.2）	0

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

SystemOrganClass/Preferred Term	MK-7625A+ Metronidazole （N=472） n （%）	Meropenem （N=485） n （%）
耳および迷路障害	0	1（0.2）
片耳難聴	0	1（0.2）
内分泌障害	0	1（0.2）
甲状腺腫	0	1（0.2）
免疫系障害	0	1（0.2）
過敏症	0	1（0.2）

MedDRA version 14.1
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A + Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
副作用あり	38 (8.1)	44 (9.1)
胃腸障害	22 (4.7)	16 (3.3)
悪心	10 (2.1)	3 (0.6)
下痢	12 (2.5)	12 (2.5)
嘔吐	1 (0.2)	0
腹痛	1 (0.2)	0
麻痺性イレウス	1 (0.2)	0
消化不良	0	2 (0.4)
嚥下障害	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0
口腔内不快感	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)	7 (1.4)
無力症	1 (0.2)	0
注入部位硬結	1 (0.2)	0
注入部位疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)
注入部位静脈炎	0	2 (0.4)
投与部位疼痛	0	1 (0.2)
カテーテル留置部位炎症	0	1 (0.2)
熱感	0	1 (0.2)
注入部位浮腫	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	3 (0.6)	0
低マグネシウム血症	1 (0.2)	0
血液量増加症	1 (0.2)	0
低血糖症	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	5 (1.1)	6 (1.2)
カンジダ尿	1 (0.2)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
真菌性食道炎	1 (0.2)	0
皮膚真菌感染	1 (0.2)	2 (0.4)
口腔カンジダ症	0	1 (0.2)
口腔真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器モニリア症	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.2)
失見当識	0	1 (0.2)
激越	0	1 (0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

System Organ Class/Preferred Term	MK-7625A + Metronidazole (N=472) n （%）	Meropenem (N=485) n （%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	2 (0.4)
口腔咽頭痛	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.2)	0
急性肺水腫	0	1 (0.2)
神経系障害	7 (1.5)	2 (0.4)
頭痛	4 (0.8)	0
浮動性めまい	1 (0.2)	0
灼熱感	1 (0.2)	0
味覚異常	0	1 (0.2)
錯感覚	0	1 (0.2)
失神寸前の状態	1 (0.2)	0
血管障害	2 (0.4)	7 (1.4)
高血圧	0	2 (0.4)
静脈炎	2 (0.4)	5 (1.0)
臨床検査	4 (0.8)	8 (1.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	3 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	3 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	2 (0.4)
心臓障害	1 (0.2)	0
心不快感	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板増加症	1 (0.2)	0
貧血	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)	0
急性腎不全	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (0.8)	5 (1.0)
発疹	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状皮疹	2 (0.4)	0
そう痒性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	3 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	0
尾骨痛	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0
腟分泌物	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	0	2 (0.4)
肝細胞損傷	0	1 (0.2)
高ビリルビン血症	0	1 (0.2)

MedDRA version 14.1
Source [資料5.3.5.1.2: 10-08/09]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 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
040-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	23歳、[redacted]、[redacted]	8	術後貧血	[redacted](2)～[redacted](3)	重度	回復	なし	なし
040-02*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	61歳、[redacted]、[redacted]	6	悪心	[redacted](11)～[redacted](25)	重度	回復	なし	NA
				食欲減退	[redacted](11)～[redacted](25)	中等度	回復	なし	NA
008-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	81歳、[redacted]、[redacted]	7	ブドウ球菌性菌血症	[redacted](4)～未回復	重度	未回復	なし	なし
				シュードモナス菌性肺感染	[redacted](25)～[redacted](30)	重度	死亡	なし	NA
				ブドウ球菌性肺炎	[redacted](8)～未回復	重度	未回復	なし	NA
				急性呼吸窮迫症候群	[redacted](8)～未回復	重度	未回復	なし	NA
040-03*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	62歳、[redacted]、[redacted]	6	憩室周膿瘍	[redacted](18)～[redacted](25)	中等度	回復	なし	NA
				尿路感染	[redacted](18)～[redacted](32)	中等度	回復	なし	NA
				萎縮性外陰腟炎	[redacted](18)～[redacted](25)	中等度	回復	なし	NA
040-04*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	58歳、[redacted]、[redacted]	9	創し開	[redacted](12)～[redacted](12)	重度	回復	なし	NA
				創部内臓脱出	[redacted](12)～[redacted](12)	重度	回復	なし	NA
				呼吸不全	[redacted](4)～[redacted](19)	重度	回復	なし	なし
				腸管皮膚瘻	[redacted](43)～[redacted](103)	重度	回復	なし	NA
008-02*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	66歳、[redacted]、[redacted]	9	心不全	[redacted](9)～[redacted](9)	重度	死亡	なし	投与中止

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

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
040-05*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	76歳、[redacted]、[redacted]	14	上部消化管出血	[redacted](12)～[redacted](12)	中等度	回復	なし	なし
				骨盤静脈血栓症	[redacted](12)～[redacted](29)	中等度	回復	なし	なし
040-06*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	31歳、[redacted]、[redacted]	14	腸管虚血	[redacted](4)～[redacted](4)	重度	回復	なし	なし
				門脈血栓症	[redacted](4)～[redacted](4)	重度	回復	なし	なし
008-03*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	73歳、[redacted]、[redacted]	8	腸管穿孔	[redacted](8)～[redacted](8)	重度	回復	なし	NA
				腸管穿孔	[redacted](14)～[redacted](14)	重度	回復	なし	NA
				腸管穿孔	[redacted](22)～[redacted](22)	重度	回復	なし	NA
				大腸穿孔	[redacted](22)～[redacted](22)	重度	回復	なし	NA
				直腸穿孔	[redacted](14)～[redacted](14)	重度	回復	なし	NA
				多臓器不全	[redacted](22)～[redacted](22)	重度	死亡	なし	NA
040-07*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	79歳、[redacted]、[redacted]	3	小腸穿孔	[redacted](16)～[redacted](22)	重度	回復	なし	NA
009-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	55歳、[redacted]、[redacted]	7	創部内臓脱出	[redacted](7)～未回復	重度	未回復	なし	投与中止
				急性腎不全	[redacted](23)～[redacted](32)	重度	死亡	なし	NA
040-08*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	21歳、[redacted]、[redacted]	6	感染性腹膜炎	[redacted](15)～[redacted](29)	中等度	回復	なし	NA
040-09*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	64歳、[redacted]、[redacted]	6	麻痺性イレウス	[redacted](14)～[redacted](14)	中等度	回復	なし	NA
040-10*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	76歳、[redacted]、[redacted]	7	縫合断裂	[redacted](10)～[redacted](13)	重度	回復	なし	NA
				胸水	[redacted](22)～[redacted](25)	重度	回復	なし	NA

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

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
040-11*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	69歳、[redacted]、	5	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	[redacted](9)～(15)	中等度	回復	あり	NA
040-12*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	67歳、[redacted]、	11	敗血症性ショック	[redacted](2)～(5)	重度	回復	なし	増量
040-13*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	77歳、[redacted]、	7	虚血性脳卒中	[redacted](26)～未回復	重度	未回復	なし	NA
008-04*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	81歳、[redacted]、	4	虚血性脳卒中	[redacted](3)～(15)	重度	死亡	なし	投与中止
				多臓器不全	[redacted](4)～(15)	重度	死亡	なし	NA
009-02*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	74歳、[redacted]、	6	心筋梗塞	[redacted](20)～(20)	重度	死亡	なし	NA
040-14*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	76歳、[redacted]、	6	出血性十二指腸潰瘍	[redacted](8)～(29)	重度	回復	なし	NA
040-15*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	41歳、[redacted]、	8	血小板増加症	[redacted](9)～(45)	軽度	回復	なし	NA
050-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	83歳、[redacted]、	8	結腸癌	[redacted](17)～未回復	重度	未回復	なし	NA
050-02*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	38歳、[redacted]、	6	深部静脈血栓症	[redacted](20)～(29)	中等度	回復	なし	NA
050-03*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	52歳、[redacted]、	10	胸膜炎	[redacted](16)～(24)	中等度	回復	なし	NA
009-03*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	59歳、[redacted]、	11	突然死	[redacted](12)～(12)	重度	死亡	なし	NA
050-04*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	42歳、[redacted]、	7	腹部膿瘍	[redacted](10)～(30)	重度	回復	なし	NA
050-05*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	63歳、[redacted]、	8	呼吸窮迫	[redacted](5)～(12)	重度	回復	なし	なし
060-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	46歳、[redacted]、	7	腹部膿瘍	[redacted](12)～(23)	重度	回復	なし	NA
060-02*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	55歳、[redacted]、	10	肝酵素上昇	[redacted](7)～(11)	重度	回復	なし	なし
009-04*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	79歳、[redacted]、	2	突然死	[redacted](3)～(3)	重度	死亡	なし	投与中止

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

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
060-03*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	[redacted]、[redacted]、[redacted]	2	出血性ショック	[redacted](2)～[redacted](3)	重度	回復	なし	投与中止
009-05*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	60歳、[redacted]、[redacted]	10	多臓器不全	[redacted](10)～[redacted](11)	重度	死亡	なし	NA
				敗血症性ショック	[redacted](10)～[redacted](11)	重度	死亡	なし	NA
009-06*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	76歳、[redacted]、[redacted]	6	心原性ショック	[redacted](7)～[redacted](7)	重度	死亡	なし	投与中止
060-04*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	27歳、[redacted]、[redacted]	7	骨盤膿瘍	[redacted](11)～[redacted](17)	重度	回復	なし	NA
070-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	65歳、[redacted]、[redacted]	15	敗血症性ショック	[redacted](2)～[redacted](7)	重度	回復	なし	なし
080-01*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	50歳、[redacted]、[redacted]	8	小腸閉塞	[redacted](5)～[redacted](5)	重度	回復	なし	なし
080-02*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	76歳、[redacted]、[redacted]	10	吻合部漏出	[redacted](7)～[redacted](7)	中等度	回復	なし	なし
				イレウス	[redacted](17)～[redacted](19)	中等度	回復	なし	NA
009-07*	MK-7625A＋メトロニダゾール群	80歳、[redacted]、[redacted]	3	心肺不全	[redacted](2)～[redacted](3)	重度	死亡	なし	投与中止
[redacted]	メロペネム群	54歳、[redacted]、[redacted]	14	肺炎	[redacted](20)～[redacted](37)	重度	回復	なし	NA
				急性呼吸窮迫症候群	[redacted](5)～[redacted](14)	重度	回復	なし	なし
[redacted]	メロペネム群	62歳、[redacted]、[redacted]	15	吻合部漏出	[redacted](3)～[redacted](7)	中等度	回復	なし	なし
				小腸閉塞	[redacted](17)～[redacted](22)	中等度	回復	なし	NA
				骨盤膿瘍	[redacted](7)～[redacted](13)	中等度	回復	なし	なし
				呼吸不全	[redacted](7)～[redacted](10)	中等度	回復	なし	なし
				悪心	[redacted](38)～[redacted](40)	中等度	回復	なし	NA

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

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
[redacted]（続き）				嘔吐	[redacted](38)～(40)	中等度	回復	なし	NA
				非心臓性胸痛	[redacted](38)～(39)	中等度	回復	なし	NA
				脱水	[redacted](38)～(40)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	53歳、[redacted]、[redacted]	11	骨盤膿瘍	[redacted](20)～(33)	重度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	57歳、[redacted]、[redacted]	5	胆管結石	[redacted](13)～(23)	重度	回復	なし	NA
				胆管穿孔	[redacted](13)～(23)	重度	回復	なし	NA
008-05*	メロペネム群	63歳、[redacted]、[redacted]	10	循環虚脱	[redacted](13)～(13)	重度	死亡	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	41歳、[redacted]、[redacted]	4	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	[redacted](4)～(14)	重度	回復	あり	投与中止
[redacted]	メロペネム群	46歳、[redacted]、[redacted]	10	胆管癆	[redacted](10)～(202)	軽度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	56歳、[redacted]、[redacted]人	10	腹部膿瘍	[redacted](45)～(52)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	60歳、[redacted]、[redacted]	2	肝膿瘍	[redacted](38)～(106)	重度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	65歳、[redacted]、[redacted]	5	一過性脳虚血発作	[redacted](27)～(32)	軽度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	52歳、[redacted]、[redacted]	7	脳症	[redacted](16)～未回復	重度	軽快	なし	NA
				横隔膜下膿瘍	[redacted](28)～(69)	重度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	86歳、[redacted]、[redacted]	6	腹腔内出血	[redacted](1)～(2)	重度	回復	なし	なし
[redacted]	メロペネム群	23歳、[redacted]、[redacted]	6	偽膜性大腸炎	[redacted](5)～(10)	中等度	回復	なし	なし
008-06*	メロペネム群	58歳、[redacted]、[redacted]	9	敗血症性ショック	[redacted](12)～(12)	重度	死亡	なし	NA

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

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
[redacted]	メロペネム群	58歳、[redacted]、[redacted]	9	腹部創離開	[redacted](14)～(26)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	38歳、[redacted]、[redacted]	4	腹部膿瘍	[redacted](14)～(17)	重度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	24歳、[redacted]、[redacted]	8	肝膿瘍	[redacted](10)～(30)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	82歳、[redacted]、[redacted]	7	胆嚢膿瘍	[redacted](12)～(46)	重度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	84歳、[redacted]、[redacted]	9	呼吸不全	[redacted](7)～(19)	重度	回復	なし	なし
				筋力低下	[redacted](7)～(34)	中等度	回復	なし	なし
[redacted]	メロペネム群	62歳、[redacted]、[redacted]	15	創し開	[redacted](8)～(9)	中等度	回復	なし	なし
				誤嚥性肺炎	[redacted](9)～(21)	重度	回復	なし	なし
				医療機器関連感染	[redacted](18)～(26)	重度	回復	なし	NA
				創し開	[redacted](20)～(51)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	57歳、[redacted]、[redacted]	11	心不全	[redacted](3)～(4)	軽度	回復	なし	なし
				肺炎	[redacted](7)～(9)	重度	回復	なし	なし
[redacted]	メロペネム群	68歳、[redacted]、[redacted]	7	イレウス	[redacted](24)～(27)	軽度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	75歳、[redacted]、[redacted]	10	胆管結石	[redacted](26)～(28)	軽度	回復	なし	NA
009-08*	メロペネム群	69歳、[redacted]、[redacted]	6	心房細動	[redacted](16)～(30)	重度	死亡	なし	NA
				移植片感染	[redacted](16)～(30)	重度	死亡	なし	NA
009-09*	メロペネム群	81歳、[redacted]、[redacted]	9	心筋梗塞	[redacted](8)～(9)	重度	死亡	なし	投与中止

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（10-08/09 試験）（続き）

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
[redacted]	メロペネム群	81歳、[redacted]、[redacted]	10	小腸閉塞	[redacted](9)～[redacted](9)	重度	回復	なし	なし
[redacted]	メロペネム群	28歳、[redacted]、[redacted]	6	虫垂膿瘍	[redacted](14)～[redacted](22)	中等度	回復	なし	NA
008-07*	メロペネム群	58歳、[redacted]、[redacted]	6	交通事故	[redacted](24)～[redacted](24)	重度	死亡	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	80歳、[redacted]、[redacted]	8	肝膿瘍	[redacted](14)～[redacted](26)	中等度	回復	なし	NA
008-08*	メロペネム群	80歳、[redacted]、[redacted]	4	敗血症性ショック	[redacted](4)～[redacted](4)	重度	死亡	なし	投与中止
008-09*	メロペネム群	41歳、[redacted]、[redacted]	2	心血管不全	[redacted](2)～[redacted](2)	重度	死亡	なし	投与中止
008-10*	メロペネム群	88歳、[redacted]、[redacted]	10	肺塞栓症	[redacted](11)～[redacted](14)	重度	死亡	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	69歳、[redacted]、[redacted]	11	大葉性肺炎	[redacted](24)～[redacted](34)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	メロペネム群	53歳、[redacted]、[redacted]	1	敗血症	[redacted](2)～未回復	重度	未回復	なし	NA
				呼吸窮迫	[redacted](2)～未回復	重度	未回復	なし	投与中止
[redacted]	メロペネム群	69歳、[redacted]、[redacted]	10	甲状腺腫	[redacted](5)～[redacted](12)	重度	回復	なし	なし
				じん肺症	[redacted](5)～[redacted](12)	重度	回復	なし	なし

† 人種の分類：白人、黒人又はアフリカ系米国人、アジア人、アメリカインディアン又はアラスカ原住民、ハワイ又はその他の太平洋諸島の原住民、その他
‡ MedDRA Version 14.1
§ （）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5.3.5.1.2: 10-08/09]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

付録 2.7.6.3.4-5　重篤な有害事象の叙述
（MK-7625A＋メトロニダゾール群）（10-08/09 試験）

1)　被験者番号040-01*（MK-7625A＋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）：術後貧血（なし）

被験者番号040-01*（23歳、[redacted]、[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8日間投与された。

被験者は4～5日間継続した右下腹部痛及び悪心のため治験薬投与開始1日前に入院し、虫垂周囲膿瘍及び穿孔と診断された。同日、被験者に頻脈が認められ、虫垂切除の手術が行われた。手術時、活動性出血や血腫の所見は認められなかった。治験薬の投与を手術翌日より開始した。手術前のヘモグロビンは3時35分に15.0 g/dL（基準範囲：13.1-16.9）、5時10分に14.3 g/dL であった。手術翌日6時20分のヘモグロビンは12.3 g/dL に低下した。

治験薬投与2日目、被験者は術後貧血の悪化の重篤な有害事象を発現した。同日、術後の臨床検査値はヘモグロビンが9.6 g/dL（6時15分）から6.7 g/dL（20時56分）に低下した。被験者は試験開腹術を受けたが、活動性出血や血腫は認められなかった。腹部洗浄後に閉腹された。治験担当医師は、治験薬の投与継続を決定した。本事象に対し、濃厚赤血球1単位及び電解質輸液で治療した。術後貧血の程度は重度であったが、治験薬投与3日目の被験者のヘモグロビンは7.6 g/dL に回復した。治験薬投与中、ヘモグロビンは継続して上昇した。治験薬投与終了後33日目に治験を完了した。

前治療薬、併用薬又は本事象発現中に行われた処置で本事象又は本事象の悪化との因果関係のあるものには、腹腔鏡下虫垂切除術から切り替えた観血的結腸右半切除術がある。

治験担当医師は、事象術後貧血の悪化は治験薬との因果関係はなしであり、血液希釈と因果関係ありと判定した。

治験依頼者は、術後貧血悪化は治験薬とは因果関係はなしと判断した。手術前は被験者のヘモグロビン及びヘマトクリットは基準範囲内で、手術後に低下したことから、手術中の出血及び血液希釈が低下の原因として説明できる。手術中の出血又は血液希釈は治験薬との因果関係はないと考えられた。

2)　被験者番号040-02*（MK-7625A＋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）：食欲減退、悪心（なし）

被験者番号040-02*（61歳、[redacted]、[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6日間投与された。重大な既往歴として小腸のカルチノイド腫瘍があった。

治験薬投与1日目、被験者は悪心、食欲減退、軽度の腹痛を訴えて入院し、自然破裂を伴う小腸膿瘍と診断された。膿瘍の培養では菌は検出されなかった。同日、治験薬の投与を開始した。治験薬投与6日目、被験者は治験担当医師によって治癒と判定され、軽度の腹痛を除き、すべての腹部の徴候及び症状は消失した。治験薬投与終了後2日目、被験者は良好な状態で退

院した。

治験薬投与終了後5日目、被験者は小腸のカルチノイド腫瘍に対して継続していた化学療法実施後に数日間悪心があり、食事を摂取できなかったことを訴え、緊急治療室を受診した。同日、被験者は食欲減退及び悪心のため入院した。食欲減退は中等度の重篤な有害事象、悪心は重度の重篤な有害事象として報告された。矯正治療として、水分補給、疼痛管理（オキシコドン及びアセトアミノフェン／オキシコドン）及び悪心に対してオンダンセトロン投与を実施した。治験薬投与終了後19日目、本事象は回復したと判定され、被験者は退院してリハビリ施設に転院した。被験者は治験薬投与終了後33日目に治験を完了した。

治験担当医師は、食欲減退（癌に関連した食欲減退）及び悪心の悪化と治験薬との因果関係はなしであり、小腸の癌性カルチノイドとの因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、食欲減退（癌に関連した食欲減退）及び悪心の悪化と治験薬との因果関係はなしであり、悪心及び食欲減退を引き起こしたと考えられる小腸のカルチノイド、複数回の腸手術及び化学療法との因果関係はありと判断した。さらに、治験薬投与は重篤な有害事象が発現する数日前に終了していたことから、治験薬とこれらの事象との時間的な関連性はないと考えられた。

3)　被験者番号008-01*（MK-7625A＋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）：ブドウ球菌性菌血症（なし）、[redacted]（なし）、ブドウ球菌性肺炎（なし）、急性呼吸窮迫症候群（なし）

被験者番号008-01*（81歳、[redacted]、[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7日間投与された。

治験薬投与開始3日前、腹痛、悪寒、下痢及び空嘔吐が発現したため緊急治療室に来院したところ、憩室炎が疑われた。腹部X線で、小腸ループにいくつかの拡張像が認められたほか、ガスの充満がみられる小腸ループ像及び結腸全体に糞便が認められた。ガス像は認められず、椎体形成術の痕跡が認められた。同日、バンコマイシン及びエルタペネムの静脈内投与を開始した。頻拍によるものと考えられる前胸部痛が認められた。同日の心電図では、頻拍を伴う心房細動が認められ、心拍数169 bpm及びQTc 463 msであった。胸部X線では、限局性肺胞性陰影の認められない肺の膨張不良が認められた。循環器専門医による緊急評価では、頻拍性の心房細動が考えられると判断されたことから、ジルチアゼムを静脈内投与した。ジルチアゼム投与後、脈拍数115-111 bpm及び血圧139/45 mmHgを示したことから、入院した。

治験薬投与1日目、試験開腹を実施した。一次診断は、多発性膿瘍を伴う憩室穿孔であった。

治験薬投与2日目、心電図で左軸偏位及びT異常の境界所見が認められ、心拍数82 bpm及びQTc 388 msを示した。治験薬投与3日目、X線により左肺底部の陰影増強が認められ、胸水のほか浸潤影と持続性の右胸水が重なった像が認められた。また、胸部に肺水腫像が散在して認められた。治験薬投与4日目、息切れが持続していたため、喀痰培養及び血液培養を実施したところメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）陽性を示した。ブドウ球菌性菌血症であったことから、重度の重篤な有害事象として報告された。MRSAに対し、バンコマイシ

ン1 g を12時間ごとに投与した。この時点で腹部症状はベースライン時から改善しており、いずれの症状も軽度又は回復した。

治験薬投与7日目、胸部 X 線及び聴診により肺炎が確認された。同日、白血球数が37.6 K/μL に増加した。改善がみられないことから治験薬の投与を中止し、ピペラシリン／タゾバクタムに切り替え、3.375 g を8時間ごとに投与した。治験担当医師は治験薬を臨床的無効と評価した。

治験薬投与終了後1日目、引き続き白血球数の増加が認められ、再度喀痰培養を実施したところ再度 MRSA 陽性を示した。被験者は両側性 MRSA 肺炎及び急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断され、重度の重篤な有害事象として報告された。MRSA 肺炎に対してリファンピシン 300 mg、バンコマイシン1 g を1日2回で静脈内投与し、ARDS に対してメチルプレドニゾンを投与した。

治験薬投与終了後18日目、再度喀痰培養を実施したところ [redacted] を示し [redacted] と診断され、重度の重篤な有害事象として報告された。引き続き、ピペラシリン／タゾバクタム3.375 g を8時間ごとに投与した。喀痰グラム染色では白血球数が中等度を示し、X 線検査により両側性の肺胞性陰影及び継続して少量の胸水が確認された。気胸は認められなかった。

治験薬投与終了後21日目から22日目の間に、人工呼吸器の設定値を上げることが必要となった。この際、白血球数が18.4 K/μL から32.2 K/μL に増加したが、血液培養は引き続き陰性であった。治験薬投与終了後22日目、持続する [redacted] に対してドリペネムの静脈内投与を追加した。治験薬投与終了後23日目、酸素飽和度が低下し、被験者の家族が緩和療法及び蘇生処置を行わないことを依頼した。同日午後、被験者は [redacted] により死亡した。剖検は実施しなかった。死亡時、MRSA 肺炎、ARDS 及び [redacted] が持続していた。

治験担当医師は、MRSA 肺炎、ARDS 及び [redacted] と治験薬との因果関係はなしと判定し、MRSA 肺炎が人工呼吸器関連肺炎又は長期臥床に伴う肺炎の可能性があると判定した。また、ARDS 及び [redacted] と人工呼吸器依存性の呼吸不全との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、MRSA 肺炎、ARDS 及び [redacted] と治験薬との因果関係はなしと判断し、治験薬の既知の作用及び性質から [redacted] との間に因果関係はなしと判断した。また、[redacted] 診断の約2週間前に治験薬投与を中止していることから、治験薬投与とこれらの事象の発現との間に時間的関連性はないことは明らかであった。

4)　被験者番号040-03*（MK-7625A＋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）：萎縮性外陰腟炎（なし）、憩室周膿瘍（なし）、尿路感染（なし）

被験者番号040-03*（62歳、[redacted]、[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6日間投与された。

治験薬投与開始2日前、CT 検査を行ったところ、膀胱円蓋部に S 状結腸に隣接した小さな

結腸傍膿瘍が認められ、進行性の近位 S 状結腸憩室炎であることが明らかとなった。治験薬投与開始1日前、被験者は尿路感染のため入院し、膀胱頂部に結腸傍膿瘍が再発していた。腹痛（中等度）、触診時の圧痛（中等度）、筋性防御（軽度）及び発熱（39.6℃）が認められた。同日、CT ガイド下にて憩室膿瘍ドレーンを行った。その翌日に治験薬投与を開始した。

治験薬投与6日目、被験者は治験薬の投与を完了し、尿路感染に対してフルコナゾールのみの経口投与で安定した状態で退院した。同日、治験担当医師は、すべての腹部症状は回復し、臨床的治癒と判定した。退院時の被験者のバイタルサインは血圧143/81 mmHg、心拍数76 bpm、呼吸数16回／分、体温36.7℃ 及び酸素飽和度96%（室温）であった。

治験薬投与終了後12日目、便秘（3日間継続）、発熱（自覚的なもので、体温は不明）、血尿（1日継続）、触診時の下腹部痛（軽度で、腹部膨満はなし）及び尿路感染悪化のため救急治療室を受診した。同日慢性 S 状結腸憩室炎の急性増悪と診断され、再入院した。さらに、萎縮性外陰腟炎（萎縮性腟炎と記載）と診断された。本事象は中等度の重篤な有害事象と報告された。

同日、尿培養により *Klebsiella pneumoniae*（>10万/mL）の尿路感染が認められた。尿沈渣は、白血球数>100/hpf（基準範囲：0-10）、赤血球数>100/hpf（基準範囲：0-10）及び細菌1+/hpf（基準範囲：0）であった。また、尿検査では、蛋白30 mg/dL（基準範囲：陰性）、潜血3+（基準範囲：陰性）であった。腹部及び骨盤 CT 検査で、3.7×3.9 cm の左側 S 状結腸憩室周膿瘍の再発が認められた。これらの検査結果から、憩室周膿瘍（憩室膿瘍と記載）及び尿路感染（尿路感染悪化と記載）と診断された。本事象は中等度の重篤な有害事象と報告された。同日、被験者は憩室周膿瘍の経皮的ドレーンを行い、憩室膿瘍に対しピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与を開始した。憩室周膿瘍及び尿路感染に対しては抗菌薬を投与した。

治験薬投与終了後16日目、膀胱 X 線造影を行ったところ、膀胱漏出や結腸膀胱瘻の兆候はなく、尿検査の結果も陰性であった。

治験薬投与終了後19日目、被験者は憩室膿瘍に対し低位前方結腸切除術と同時に近位横行結腸瘻造設術を受け、膀胱鏡検査、両側性 J ステント留置及び結腸膀胱瘻の修復、膀胱部分切除が行われた。同日に憩室膿瘍は回復したと判断された。同日、結腸膀胱瘻が機能回復、膀胱は修復された。萎縮性腟炎も回復した。治験薬投与終了後20日目、治験担当医師は感染治癒のため追加の介入を要したことから、臨床的治癒せずと判定した。

治験薬投与終了後26日目、尿路感染は回復し、さらに術後のリハビリのため、被験者は介護施設へ転院した。

治験担当医師は、憩室膿瘍、尿路感染及び萎縮性腟炎は治験薬との因果関係はなしと判定した。治験担当医師は、憩室膿瘍及び尿路感染は治験薬の非奏功によるもので、尿路感染及び萎縮性腟炎は再発尿路感染及び憩室炎と因果関係ありと判定した。

治験依頼者は、憩室膿瘍、尿路感染及び萎縮性腟炎と治験薬との因果関係はないと判断した。治験薬の既知の性質及び作用からはこれらの事象の原因となる知見は得られていない。しかしながら、治療非奏功が憩室膿瘍を発現させた可能性はある。萎縮性腟炎は閉経後の年齢及び卵巣摘除と関連がある。萎縮性腟炎、尿路感染の既往、憩室膿瘍及び糖尿病はすべて

C Confidential

尿路感染の寄与因子である。

5)　被験者番号040-04*（MK-7625A＋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）：呼吸不全（なし）、創し開（なし）、創部内臓脱出（なし）、腸管皮膚瘻（なし）

被験者番号040-04*（58歳、[redacted]、[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9日間投与された。

治験薬投与開始1日前､被験者は入院した｡治験薬投与1日目に試験開腹術を受けたところ、S字結腸吻合のため結腸直腸吻合術を伴うS字結腸切除及び外傷性S字結腸穿孔によるループ式回腸瘻造設術を行った。一次診断は、外傷性腸管穿孔であった。

治験薬投与4日目、被験者は肺虚脱及び呼吸不全の間欠的な症状・徴候を発現した。同日の臨床検査結果は、白血球数15.2（単位及び基準範囲不明、以下同様）であった。呼吸不全は重度の重篤な有害事象と報告された。治験薬投与5日目の胸部X線検査により、新規のびまん性両側性肺浸潤、両側の胸水貯留及び心肥大の可能性が認められた。同日のpO_2の検査結果では、51及び48であった。治験薬投与7日目に再度胸部X線検査を行ったところ、肺浮腫によるものと考えられる両側性肺浸潤及び両側に胸水貯留が認められた。感染性の浸潤の可能性も除外できなかったが、右肺基底部で容積減少が認められた。

治験薬投与8日目の白血球数は22.4であった。

治験薬投与9日目、胸部X線検査結果ではその前日と比較して変化はみられなかった。造影下の腹部及び骨盤CT検査により、右腎の2/3の低潅流又は梗塞の可能性、さらに別の梗塞又は小さな炎症性病巣を示唆する、塞栓の恐れのある脾臓に低信号域、肝臓の右葉皮膜に沿った非特異的な液貯留、右肺上葉及び左肺基底部に浸潤を伴う右肺中下葉の虚脱、右胸水貯留、並びに冠状動脈、大動脈及び血管枝のびまん性アテローム動脈硬化性疾患の所見が認められた。同日、治験担当医師は被験者をイレウス、腹痛（軽度）、触診時の圧痛（軽度）及び腹部創傷の疼痛は残存するが、臨床的治癒と判定した。

治験薬投与終了後1日目、その前日（治験薬投与9日目）と比較した胸部X線検査では、右肺基底部の陰影が増大し、胸水貯留を伴う右肺下葉の虚脱が示唆された。治験薬投与終了後1日目の臨床検査結果は、白血球数34.0及び好中球数16.0であった。治験薬投与終了後2日目の分葉核好中球数は92.0、治験薬投与終了後3日目のpO_2は154であった。

治験薬投与終了後3日目、被験者は気管挿管された。同日、咳嗽後に筋膜離開が起き、腸の内容物が内臓脱出した。創部内臓脱出（筋膜離開及び手術創離開と記述されている）は重度の重篤な有害事象と報告された。再度手術にて修復された。同日の術後の胸部X線により、肺浸潤の悪化、不確定な心臓サイズが認められた。創部内臓脱出は、治験薬投与終了後3日目に回復したと判定された。

治験薬投与終了後4日目、気管挿管は抜去され、気管内チューブ及び経鼻胃管抜去後の胸部X線では声門下の気管狭窄が認められたが、前回の検査から他に大きな変化はなかった。治験薬投与終了後5日目の臨床検査結果は、白血球数20.7であった。治験薬投与終了後6日目の

胸部X線検査結果は前日と比較して、吸気努力の改善、左肺下部の無気肺及び浸潤が改善し、左肺の中央部から上部の無気肺又は浸潤の間隔が大きくなったが、右側肺の無気肺及び胸水貯留には変化はみられなかった。治験薬投与終了後8日目、再度挿管され、気管支内視鏡検査が行われた。右肺に薄く透明な分泌物があり、吸引洗浄で除去された。気管支内病巣や肺炎の所見は認められなかった。

治験薬投与終了後9日目、胸腔ドレナージのため右胸部にチューブを挿管された。同日の胸部X線では気管内チューブは適切な位置にあり、経鼻胃管の遠位端は可視化されず、左肺基底部の無気肺は若干改善し、右肺はほぼ完全に混濁していた。治験薬投与終了後10日目の胸部X線では気管内チューブ及び経鼻胃管は適切な位置にあり、右胸部のチューブも定位置にあった。右肺上葉に実質性浸潤が残存し肺硬化は少なく回復途上にあり、左肺は清明であった。同日、チューブは抜去され、呼吸不全は回復したと判定された。呼吸器及び心モニタリング並びに手術創が治癒するまで治療するため入院を継続した。治験薬投与終了後17日目、治験担当医師は軽度の圧痛及び非化膿性の滲出物を伴う腹部創の疼痛以外はすべての腹部の兆候は臨床的治癒したと判定した。被験者は治験薬投与終了後21日目に退院した。治験薬投与終了後、大きな腹部創は、健全に肉芽組織を形成した。本事象に対しては、セフォキシチン、フェンタニル、フロセミド、ヒドロモルホン、リドカイン／アドレナリン、ミダゾラム、プロポフォール、アルブテロール、アルブテロール／イプラトロピウム及びチオトロピウムで治療された。

治験薬投与終了後34日目、創部中央に小さな腸管皮膚瘻を呈し、瘻からの分泌をモニタリングするため再入院となった。腸管皮膚瘻は重度の重篤な有害事象と報告された。治験薬投与終了後34日目に治験は完了した。治験薬投与終了後36日目、腸管皮膚瘻は左大腿部からの分層皮膚移植を腹部創へ行い治療した。同時に画像下治療でドレーン留置した。

治験薬投与終了後55日目、被験者はドレーンを留置したまま退院し、高度看護施設へ転院した。

治験薬投与終了後94日目、瘻は抜去し、回腸造瘻は閉鎖され、腸管皮膚瘻は回復したと判定された。

前治療薬・併用薬投与又は本事象発現時に行われたことで本事象又は本事象の悪化に寄与した可能性があるのは喫煙であった。

治験担当医師は、呼吸不全及び創部内臓脱出を伴う創離開は治験薬との因果関係はなしと判定し、肺虚脱が呼吸不全に至ったと判定した。治験担当医師は、腸管皮膚瘻は治験薬とは因果関係はなし、内臓脱出が原因とした。

治験依頼者は、呼吸不全及び創し開を治験薬と因果関係はなしと判断し、被験者は肥満で胸水貯留があり、術後の状態では挿管を要する呼吸器障害は予測可能なものである。肥満体の術後患者における創し開は予測されるもので、他の要因がなくとも手術自体が原因となった可能性がある。治験依頼者は、治験薬はこれらの重篤な有害事象には起因していないと考える。

治験依頼者は、腸管皮膚瘻は治験薬と因果関係はなしと判断した。腹部腸管手術では腸管

C Confidential

皮膚瘻が起きる可能性は高く、本被験者のようにS字結腸穿孔後の感染症や腹部外傷後の感染症を起こすこともある。本事象の原因としては、鈍的腹部外傷、外科的介入（S 字結腸切除及びループ式回腸瘻造設術）及びその後の腹膜炎の3つの要因が考えられる。また、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、治験薬が本事象を引き起こすといった知見は得られていない。

6)　被験者番号008-02*（MK-7625A＋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）：心不全（なし）

被検者番号008-02*（66歳、[redacted]、[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9日間投与された。

結腸起始部の穿孔による腹膜炎の治療のため治験薬投与開始後、心電図で軽度の間欠性の頻脈及び頻回の細動が確認された。治験薬投与1日目午前11時34分、心電図により洞性頻脈が確認され、心拍数135 bpm を示したほか、上室性期外収縮が認められた。血圧は125/60 mmHgであった。同日、CRP が309.7 mg/L（基準範囲：5未満）となり、バイタルサインは、血圧 125/60 mmHg、脈拍数125 bpm 及び体温37.3°C であった。心室細動に対しアミオダロンの静脈内投与、水分過剰予防に対しフロセミドの静脈内投与を開始した。同夜、低血圧が認められ、午前0時50分に血圧110/80 mmHg であったのが午前1時20分には75/50 mmHg になった。ドブタミン及びノルアドレナリンを投与したところ、午前4時には110/60 mmHg に上昇した。治験薬投与2日目、プロカルシトニンは41.11 ng/mL（基準範囲：0.5未満）になった。

治験薬投与7日目に、治験開始前から合併していた高血圧に対してウラピジルの静脈内投与を開始し、治験薬投与8日目にドブタミンの静脈内投与を中止した。治験薬投与9日目、ウラピジルの静脈内投与をアムロジピンの経口投与に切り替えた。

治験薬投与9日目、CRP が106.25 mg/L に低下し、糸球体濾過率は124.2 mL/min/m^2（基準範囲：90 mL/min/m^2超）となった。被験者の体温は37.6°C で、腹部の徴候及び症状は腹痛（軽度）のみであった。同日の朝は、血圧112/72 mmHg、酸素飽和度93%であり、脈拍数は72 bpmから54 bpm に低下した。同日午後、血圧115/40 mmHg、酸素飽和度92%となり、脈拍数は76 bpmに上昇した。同日夜、突然に不調感を訴え（具体的な症状は不明）、心電図で洞性徐脈が確認された（数値は未入手）。これらの症状は心停止を来すまで持続した。蘇生法及び二次救命処置は実施せず、約2分後に死亡した。死因は急性心不全と報告された。

死亡診断書によると、直接の死因となった疾患及び症状は心肺不全と報告されている。考えられる寄与因子として高血圧、アテローム性動脈硬化性疾患、腎不全、敗血症後状態及び就下性肺炎（確定診断ではない）があげられ、主な原因は虫垂部の腹腔内膿瘍であった。剖検は実施しなかった。治験担当医師は、フロセミド、ドブタミン、アミオダロン及びノルアドレナリンと心不全との因果関係がないことを確認している。

また、治験担当医師は心不全と治験薬との因果関係はなしと判定し、肺塞栓症（疑い）との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、心不全と治験薬との因果関係はなしと判断し、水分過負荷、低血圧、頻脈、

頻脈性不整脈及び低酸素症に対して利尿薬及び血管作用薬（フロセミド、ドブタミン、アミオダロン及びノルアドレナリン）を投与しており、術後の症状の進行が急激だったことから、心機能不全が試験開始前から存在していたことが示唆されると判断した。高血圧及び脳血管疾患を有する患者では潜在的に心疾患を合併している可能性がある。寝たきりの患者に不調が突発し、その後徐脈を来して死亡した場合、肺塞栓症であることも考えられる。治験薬の既知の性質及び作用からは、この種の事象が発現することは考えにくい。

7)　被験者番号040-05*（MK-7625A＋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）：上部消化管出血（なし）、骨盤静脈血栓症（なし）

被験者番号040-05*（76歳、[redacted]、[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14日間投与された。

治験薬投与開始10日前、被験者は左下肢腫脹、腹痛（中等度）及び腰痛（中等度）、右下肢上部の浮腫（軽度、疼痛や発赤なし）、便秘及び体温38°C が認められた。同日腹部感染の疑いのためシプロフロキサシンが開始された。同日の CT 検査では、左総腸骨静脈の血栓症が疑われた。複数の抗菌薬による治療でも腹痛及び便秘は継続した。

治験薬投与開始2日前、CT 検査により十二指腸第三部（D3）から仙骨岬角までガス及び液体を伴う炎症が認められた。さらに、左総腸骨静脈の血栓症、両側に胸水貯留、小骨盤内の液体貯留及び肝脾腫大が認められた。治験薬投与開始1日前、左下肢の血栓症に対しナドロパリンカルシウムの投与が開始された。

治験薬投与開始3日前より投与していたセフォタキシム及びメトロニダゾールを治験薬投与1日目に中止し、同日開腹術後、治験薬の投与を開始した。術中、特発性十二指腸穿孔（約3 mm）、その約1 cm 上方に虚血、回腸末端に憩室性疾患及びメッケル憩室が認められた。十二指腸の壊死組織は切除され、穿孔は縫合された。十二指腸下の腹部腔より約300 mL の混濁した液体が採取された。十二指腸第三部に3つの膿瘍が認められ、すべてドレーンされた。腸間膜は正常であった。同日の腹水は *Escherichia coli* 及び *Bacteroides thetaiotaomicron* 陽性であった。被験者は、腎機能悪化以外は有害事象もなく、術後順調に回復した。

治験薬投与12日目に被験者は吐血及びメレナを発現した。治験薬投与1日目に十二指腸の手術を受けていたため、内視鏡検査は禁忌であった。そのため胃腸出血箇所は特定されなかった。本事象は中等度の上部消化管出血と報告された。同日、吐血及びメレナは回復したため、上部消化管出血は回復したと判定された。同日ナドロパリンカルシウムは投与中止され、フェニルブタゾン、カルシウムミネラル液、ビタミン K 及びアミノメチル安息香酸の投与が開始された。

治験薬投与13日目に被験者は会話でき、右下肢に疼痛及び腫脹があったが、胃腸管通過は改善した。ドップラー超音波検査では左総腸骨静脈の血栓症が確認された。右総腸骨静脈の血栓症は認められなかった。本事象は中等度の骨盤静脈血栓症（左総腸骨静脈の血栓症と記載）、発現日は治験薬投与12日目と報告された。治験薬投与13日目の被験者の体温は37.3°C

で、臨床検査結果から貧血の所見が認められ、ヘモグロビン6.7 g/dL（基準範囲：14.0-18.0）、ヘマトクリット21.2%（基準範囲：40.0-52.0）及び血小板増加症（血小板数283 ×10^3/μL）であった。その他の検査結果はフィブリノゲン5.1 g/L（基準範囲：2.0-4.0）、PT 検査60%（基準範囲：70-120）であった。同日、止血剤、テルリプレシン、新鮮凍結血漿及び赤血球による治療が開始された。

治験薬投与14日目の超音波検査では、左大腿静脈及び膝窩静脈に低エコーの内腔があり、拡大内腔に血流はなかった。左総腸骨静脈は低エコーで拡大内腔に血流はなかった。同日ビタミン K、アミノメチル安息香酸、止血剤及びテルリプレシンは投与中止された。治験薬投与終了後5日目、ナドロパリンカルシウムの投与が再開された。治験薬投与終了後15日目、左下肢深部静脈血栓症は持続していたが、重篤ではなく、被験者は退院した。

治験薬投与終了後26日目の臨床検査結果は、血小板数216×10^3/μL、フィブリノゲン3.7 g/Lであった。被験者は治験薬投与終了後27日目に治験を完了した。

治験薬投与終了後42日目に超音波検査が行われ､左下肢の深部静脈血栓症は持続していた。

治験担当医師は、左総腸骨静脈の深部静脈血栓症及び上部消化管出血は治験薬との因果関係はなしであり、血栓症及びストレスと因果関係ありと判定した。

治験依頼者は、左総腸骨静脈の血栓症は治験薬投与開始前から存在していたため、有害事象ではないと判断した。上部消化管出血については、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因果関係を示唆する知見は得られていない。また、ナドロパリンが出血の寄与因子となった可能性が高く、特発性十二指腸穿孔が既往の十二指腸潰瘍からのものであることから、上部消化管出血は治験薬との因果関係はなしと判断した。

8)　被験者番号040-06*（MK-7625A＋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）：腸管虚血（なし）、門脈血栓症（なし）

被験者番号040-06*（31歳、[redacted]、[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14日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は小腸穿孔を伴う腹腔内膿瘍及びびまん性腹膜炎（後に虚血により生じたと判明した）で入院した。超音波検査により腹水貯留及び腸管膨満を伴う小腸穿孔が認められた。治験薬投与1日目、開腹術が行われ、腸間膜及び門脈の血栓症が認められた。手術では穿孔を含む壊疽性小腸を40 cm 切除し、腸間膜静脈血栓症の除去を行った。ナドロパリンカルシウム0.3 mL の皮下投与（1日1回）を継続した。

治験薬投与3日目、被験者は腹部痙攣及びメレナを発現した。午前6時07分～7時56分の間、血液検査で以下の数値の減少がみられた：白血球数5→4.3×10^3/μL、赤血球数4.32→3.58×10^6/μL、ヘマトクリット36.6→31.5%、ヘモグロビン12.0→10.2 g/dL（基準範囲不明、以下同様）。フィブリノゲン（5.0 g/L）及び血小板数（97×10^3/μL）は基準範囲外であった。INR は1.39であった。治験担当医師によると、メレナの原因は不明であったが、門脈血栓症（非重篤）による胃食道静脈瘤から別の上部消化管出血が起きた可能性が考えられる。しかし、出血部位は確認できなかった。ナドロパリンカルシウムは0.6 mL 皮下投与（1日1回）に増量さ

れた。

治験薬投与4日目、被験者は腹痛（軽度）、触診時の圧痛（軽度）、腹壁反跳痛（中等度）、筋性防御（軽度）及び腹水貯留（軽度）が認められた。腹水貯留はドレーンの排液で確認された。被験者のバイタルサインは、血圧128/98 mmHg、心拍数112 bpm 及び体温36.9°C であった。被験者は2回目の開腹術を受けたところ、初回の開腹手術時と同じ場所に壊疽性小腸が認められた。門脈血栓症による重度の小腸虚血がトライツ靭帯より20 cm 遠位の空腸で認められた。腸管虚血及び門脈血栓症と診断され、これらの事象は重度の重篤な有害事象と報告された。約40 cm の壊疽性小腸は切除された。同日、2回目の手術後、被験者の全身状態は改善し、イレウスはなく、軽度の腹痛が認められたのみであった。治験薬投与4日目の血液検査は、白血球数4.8×10^3/μL（基準範囲内）、赤血球数4.32×10^6/μL（低値）、ヘマトクリット35.7%（低値）、ヘモグロビン12.3 g/dL（低値）、血小板数113×10^3/μL（低値）及びフィブリノゲン5.0 g/L（高値）であった。INR は1.36であった。貧血に対する治療は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬投与4日目に回復したと判定した。ナドロパリンカルシウムは、腸管虚血及び門脈血栓症に対し0.7 mL 皮下投与（1日1回）に増量して投与された。

治験薬投与5～6日目、ナドロパリンカルシウムの用量は、0.7 mL 皮下投与（1日1回）を継続した。この間の以下の血液検査は低値のままで、さらに低下した：赤血球数（4.34→4.19×10^6/μL）、ヘマトクリット（39.3→37.6%）、ヘモグロビン（12.8→12.6 g/dL）。なお、治験薬投与6日目の血小板数は治験薬投与5日目の結果より改善していた（124→154×10^3/μL）。また、白血球数7.3-7.7×10^3/μL（基準範囲内）及びフィブリノゲン6.0-6.6 g/L（高値）で、INR は1.42-1.47の範囲であった。治験薬投与7日目、被験者の赤血球数は4.06×10^6/μL、ヘマトクリットは36.2%及びヘモグロビンは12.0 g/dL で、それぞれ低下していた。フィブリノゲンは6.8 g/L に上昇、血小板数は207×10^3/μL（基準範囲内）、INR は1.55であった。ナドロパリンカルシウムの用量は、0.7 mL 皮下投与（1日2回）に増量され、治験薬投与終了後1日目までこの用量で維持された。

治験薬投与7～13日目までの間、被験者は軽度の腹痛が認められた。この間、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンはまだ低値であったが、フィブリノゲン値は依然として高く、これらのすべての検査値は基準範囲外であった。治験薬投与14日目には被験者の腹痛は消失し、治験薬の投与は完了した。同日、血液検査の結果はやや改善し、INR は1.25であった。

治験薬投与終了後1日目、被験者は腹痛はなく、治験薬投与終了後3日目に退院した。退院時、被験者は完全に回復し、腹部評価及び身体所見は正常で、手術創も治癒した。ナドロパリンは退院後も投与を継続された。治験薬投与終了後14日目、被験者の白血球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、フィブリノゲンは基準範囲内であったが、血小板数（120×10^3/μL）及び APTT（26秒）はやや低値であった。被験者は、治験薬投与終了後30日目に治験を完了した。

治験担当医師は、再発門脈血栓症による腸管虚血は治験薬との因果関係はなしであり、血栓症と因果関係ありと判定した。

治験依頼者は、再発門脈血栓症による腸管虚血と治験薬との因果関係はなしと判断した。

C Confidential

また、治験薬の安全性プロファイル及び作用機序からは、治験薬が本事象に影響するという知見は得られていない。腹腔内膿瘍及び腹膜炎が原因として妥当と判断した。

9)　被験者番号008-03*（MK-7625A＋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）：腸管穿孔（なし）、大腸穿孔（なし）、直腸穿孔（なし）、多臓器不全（なし）

被検者番号008-03*（73歳、[redacted]、[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8日間投与された。

治験薬投与開始1日前、一過性脳虚血発作及び腹痛が認められ入院した。治験薬投与1日目、バイタルサインは心拍数98 bpm、血圧134/85 mmHg及び体温36.7°Cであった。同日、挿管及び開腹を実施したところ、盲腸のリンパ腫に起因し、多発性膿瘍及びびまん性腹膜炎を随伴するイレウス及び大腸穿孔が認められた。膿瘍の正確な数は不明であったが、いずれも除去された。左右の横隔膜下及び直腸膀胱窩に3本のドレーンを留置した。

腎機能に増悪が認められたため、治験薬投与2日目に治験薬を減量した。同日、代謝障害の予防のため挿管を実施した。

治験薬投与8日目、発熱（38.5°C）が認められ、血圧210/75 mmHg、心拍数135 bpm及び酸素飽和度91%を示した。高血圧の治療に、ウラピジル25 mg及びエナラプリル1.25 mgを静脈内投与し、イソソルビドを5 mL／時間に増量して静脈内投与した。CT 検査でドレーン周囲の直腸膀胱窩に液貯留が確認され、穿孔及び気管支肺炎が疑われた。胸部聴診では、肺全体に吸息時のクラックル及び肺底部に換気低下が認められた。同日、2度目の開腹術を実施したところ、腹膜炎、空腸及び回腸の多発性膿瘍、小腸虚血並びに空腸及び回腸の腸管穿孔が認められた。腸管穿孔部位の培養細胞は、*Staphylococcus lentus*及び*Staphylococcus epidermidis*陽性であった。効果不十分なため治験薬の投与を中止し、シプロフロキサシンの投与を開始した。臨床検査値は、血清尿素22.83 mmol/L、CRP 276.80 mg/L（基準範囲：5.0 mg/L未満）、プロカルシトニン19.19 ng/mL（基準範囲：0.50 ng/mL未満）、クレアチニン141.0 µmol/L（基準範囲不明）及び白血球数17.0×10^3/µL（基準範囲：4.0-10.0×10^3/µL）であった。術後、体温38.2°C、血圧115/70 mmHg及び心拍数80 bpmとなった。腸管穿孔（重度）が認められた。腸管穿孔は、重度の重篤な有害事象と報告され、治験薬投与8日目に回復した。

治験薬投与終了後1日目、バイタルサインは、体温38.4°C、血圧125/60 mmHg、心拍数105 bpm及び酸素飽和度94%であった。腸管麻痺が認められ、腹部聴診で蠕動及び腸雑音はなく、排便もみられなかった。治験薬投与終了後4日目、ドレーンからの排液は認められなかった。バイタルサインは、体温37.5°C、血圧166/69 mmHg、心拍数76 bpm及び酸素飽和度93%であった。治験薬投与終了後5日目、ドレーンから澄明な液体が少量排出され、聴診では腸管排泄は改善しており、夜間に少量の排便が認められた。

治験薬投与終了後6日目、創傷から糞便の排出が認められ、腸管穿孔を来した。また、直腸穿孔及び宿便性腹膜炎が疑われた。バイタルサインは、午前7時から10時の間に血圧が180/70 mmHgから100/40 mmHgに低下し、体温は37.5°Cであった。同日、3回目の開腹術を

実施し、洗浄、穿孔縫合及びドレナージを実施した。術後、腸管麻痺が認められ、鎮痛薬の投与を継続した。バイタルサインは、体温37.7℃、血圧 160/60 mmHg 及び心拍数85 bpm であった。腸管穿孔及び直腸穿孔は重度の重篤な有害事象として報告され、治験薬投与終了後6日目に回復と判定された。

治験薬投与終了後11日目、機械的換気のため挿管を継続し、ドレーンからの排液は認められなかった。バイタルサインは、体温37.4℃、血圧185/72 mmHg、心拍数101 bpm 及び酸素飽和度95%であった。

治験薬投与終了後14日目、ドレーンに便が認められ、創傷からも糞便の漏出が認められたため、4回目の開腹術を実施したところ、腸管穿孔、S 状結腸穿孔及び腹膜炎が認められた。術後、無尿、呼吸機能の増悪がみられたほか、聴診では時に肺ラ音が認められ、換気能が低下しており、自発呼吸がみられなかったことから、呼吸装置を装着した。腸管穿孔（重度）及び大腸穿孔（重度）が認められた。いずれも重度の重篤な有害事象と報告された。臨床検査値は、尿素23.79 mmol/L、総ビリルビン146.5 µmol/L（基準範囲：0.0-21.0）、AST 56 IU/mL（基準範囲：0.67 IU/mL 未満）、ALT 5.33 IU/mL（基準範囲：0.68 IU/mL 未満）及びクレアチニン136.5 µmol/L であった。また、午後3時30分時点では、血圧125/65 mmHg、心拍数97 bpm 及び酸素飽和度97%で、午後6時25分時点では、血圧65/40 mmHg 及び心拍数65 bpm であった。同時刻、ノルアドレナリンの投与を開始し、血圧に応じて漸増した。午後7時時点では血圧65/40 mmHg 及び心拍数110 bpm であった。午後8時、血圧120/60 mmHg 及び心拍数80 bpm になった。午後8時50分に血圧が低下し徐脈を認めたため、アトロピン1 mg を投与したが、心停止を来したことから、アドレナリンを投与した。午後9時時点で、血圧が50/30 mmHg に低下し心拍数が45 bpm になった。同日午後9時10分、 多臓器不全（重度）により死亡した。

治験担当医師は、腸管穿孔、大腸穿孔、直腸穿孔、腹膜炎及び多臓器不全と治験薬との因果関係はなしと判定し、これらの事象と腸管虚血との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、MK-7625A の既知の安全性プロファイルから、腸管穿孔、大腸穿孔、直腸穿孔、腹膜炎及び多臓器不全と治験薬との因果関係はなしと判断した。これらは盲腸のリンパ腫と関連しており、盲腸のリンパ腫によって腸管穿孔及び敗血症がもたらされたものと考えられる。高血圧、糖尿病及び重大なアテローム性動脈硬化性疾患が寄与因子である可能性が考えられる。

10) 被験者番号040-07*（MK-7625A＋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）：腎機能障害（なし）、小腸穿孔（なし）

被験者番号040-07*（79歳、[redacted]、[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3日間投与された。

治験薬投与1日目、被験者は腹痛（重度）、触診時の圧痛（軽度）、腹壁反跳痛（軽度）及び筋性防御（軽度）を訴え入院した。被験者の肝機能及び腎機能検査は、AST 0.43 µmol/s/L（基準範囲：0.05-0.72）、ALT 0.34 µmol/s/L（基準範囲：0.1-0.78）、ALP 0.51 µmol/s/L（基準範囲：0.66-2.2）、総ビリルビン16.4 µmol/L（基準範囲：3-20）、血清クレアチニン138 µmol/L（基準

範囲：0-97）、クレアチニンクリアランス36.9 mL/分であった。同日、CT 検査では腹部腔内に滲出液の兆候がみられた。開腹術が行われ、びまん性化膿性腹膜炎、小腸壊疽、空腸穿孔、上腸間膜動脈血栓症及び膿瘍（サイズは未測定）が認められた。膿瘍は空腸内のトライツ靱帯から約70 cm に存在し、そこで虚血関連の穿孔が起きていた。被験者の初回診断は小腸の外傷性穿孔であった。穿孔は縫合され、空腸及び回腸の壊疽部位を切除、回腸空腸吻合の縫合、洗浄並びにダグラス窩ドレーン留置を行った。

治験薬投与3日目に被験者は、下肢から始まり、後に全身にわたる浮腫を発現した。浮腫は、ナトリウム及びカリウムのバランス障害による複雑性腹腔内感染に続発したものであった。治験担当医師は、ミネラルのバランス障害は臨床的に問題ではないと判断した。尿素は17.3 mmol/L、血清クレアチニンは248 µmol/L に上昇し、クレアチニンクリアランスは20 mL／分に減少したが、尿排出量（1450 mL／24時間）は臨床的に正常であった。被験者は、一過性の腎機能が悪化していると考えられ、クレアチニンクリアランスが30 mL／分未満に減少したため、治験薬は治験実施計画書の規定に従って投与中止された。腎機能障害は中等度の重篤な有害事象と報告された。治験薬投与3日目に、持続する感染症に対しセフロキシム及びメトロニダゾールの投与に変更し、治験担当医師は、判定不能と評価した。治験薬投与終了後5日目、被験者の血清クレアチニンは114 µmol/L に低下し、腎機能の悪化は処置なく回復したと判定した。

治験薬投与終了後12日目、被験者は軽度の腹痛を発現した。腹部 CT 検査により吻合不全の疑いを伴う空腸穿孔が認められ、セフタジジムが投与開始された。治験薬投与終了後13日目、被験者は開腹術を受け、吻合不全、広範囲の腸間膜血栓による空腸穿孔、及び吻合部分の膿瘍が認められた。小腸穿孔と診断され、重度の重篤な有害事象と報告された。小腸の切除、膿瘍の排出及びドレーン留置が行われ、新たに吻合された。

治験薬投与終了後16日目（前回の手術の3日後）、被験者は再度腹痛を発現した。腹部ドレーンより非糞便性腸液（約200 mL）が排出され、再発小腸穿孔の疑いで開腹術を行った。術中、腸穿孔（以前と同じ部位）が認められ、さらに限局性腹膜炎とともに腹腔内に膿瘍が認められた。空腸瘻造設され、膿瘍はドレーンされ、ゲンタマイシンの投与が開始された。

治験薬投与終了後19日目、被験者は腹痛、発熱、手術部位感染、空腸瘻造設からの排出物、腹部ドレナージからの腸内容物、空腸瘻造設不全の疑い及び腹膜炎が認められた。開腹術を受け、吻合を切除、新規の空腸瘻造設、創部洗浄、壊死性腸組織の除去、ダグラス窩及び吻合部位に2つの Tygon ドレーン留置、並びに腹腔ドレナージを行った。3回目の小腸穿孔は空腸で起き、過去2回の手術時と同部位であった。治験薬投与終了後21日目、セフタジジムは投与中止され、シプロフロキサシンが投与開始された。

被験者の医学的に重大な悪化は治験薬投与終了から約2ヵ月半後に始まった。治験薬投与終了2ヵ月半～3ヵ月後の間、脱力、悪液質（BMI の推移は入手不可）、栄養障害、異化不良、ビタミン及びミネラルの欠乏を含む短腸症候群の症状が認められた。

治験薬投与終了後92日目、被験者は以下の症状を含む短腸症候群のため病院で死亡した：栄養障害、悪液質、空腸瘻造設からの体液喪失による代謝不全（栄養を含んだすべての液体

C Confidential

は空腸瘻造設から排出され、ほとんど吸収されていなかった)。被験者は、初回入院後に退院はしなかった。剖検は行われていない。

治験担当医師は、小腸穿孔は治験薬との因果関係はなしであり、穿孔の再発と因果関係ありと判定した。治験担当医師は、3回の穿孔は、腸間膜血栓に続発する虚血により起きたものであり、外科的手技の失敗によるものではないとした。

治験依頼者は、複雑性腹腔内感染の治療のために施行された外科的処置の一部として小腸吻合が行われており、小腸穿孔は治験薬との因果関係はなしと判断した。複数回にわたる小腸穿孔の要因として、繰り返された吻合不全及び漏出が腹膜炎を続発させた可能性が高い。腹腔内敗血症の存在する中での穿孔の繰り返しが小腸穿孔の妥当な説明と考えられる。被験者の高齢及び冠動脈性心疾患が有害事象の原因及び再発の寄与因子となったと考えられる。医原性短腸症候群は小腸穿孔により繰り返し外科手術を要し、最終的に被験者は死亡したと考えられる。MK-7625A の既知の安全性プロファイル及び作用機序と一致していないため、小腸穿孔は治験薬との因果関係はなしと判断した。腎機能不全はベースライン時に存在していたが、治験薬が腎機能の悪化に寄与した可能性はあるものの、継続中の敗血症及び高齢が寄与因子となった可能性が高いと考えられる。

11) 被験者番号009-01*（MK-7625A＋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）：創部内臓脱出（なし）、急性腎不全（なし）

被検者番号009-01*（55歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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7日間投与された。

治験薬投与開始1日前、腹痛及び腹部膨満が認められたため入院し、試験開腹を実施した。同日の臨床検査値は白血球数18.6×10^3/μL（基準範囲：4.8-10.8）であった。直腸穿孔によるびまん性腹膜炎が確認され、浸潤性子宮頸癌による可能性が考えられたが、転移は確認されなかった。びまん性腹膜炎及び子宮体部の硬性壊死性腫瘍（大きさ不明）が認められた。子宮体部腫瘍に対して病理組織生検を実施したところ、子宮癌が確認された。横行結腸瘻造設術及び腹腔からの膿性浸出液のドレナージを実施した。直腸穿孔の修復を実施し、切除はしなかった。

治験薬投与7日目、右側腹部に急性疼痛が認められた。原因として持続性咳嗽に伴う内臓脱出が疑われた。腹部超音波検査により、胆嚢拡張、両側性腎盂腎杯拡張及び左側腹部の少量の腹水が確認された。新たに開腹術を実施したところ、内臓脱出が確認された。この創部内臓脱出は、重度の重篤な有害事象として報告された。また、治験担当医師は臨床的無効と評価した。同日、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。

治験薬投与終了後3日目、バンコマイシンの投与を中止した。治験薬投与終了後4日目のクレアチニンは1.26 mg/dL であった。治験薬投与終了後7日目、イミペネムの投与を中止した。尿素50 mg/dL（基準範囲：17-43）、クレアチニン2.41 mg/dL（基準範囲：0.66-1.08）となり、退院した。

治験薬投与終了後15日目、新たに内臓脱出が認められ、創傷修復のため再度入院した。同日、臨床検査値は白血球数が15.4×10^3/μL であった。治験薬投与終了後16日目、尿素は69 mg/dL（基準範囲：17-43）、クレアチニンは4.18 mg/dL（基準範囲：0.66-1.08）であった。治験薬投与終了後17日目、尿素は85 mg/dL、クレアチニンは5.49 mg/dL であった。創部内臓脱出は回復がみられず、持続していると判定された。

治験薬投与終了後18日目、臨床検査値はアルブミン2.2 g/dL であった。治験薬投与終了後21日目、尿素164 mg/dL 及びクレアチニン7.46 g/dL であった。治験薬投与終了後22日目、尿素175 mg/dL 及びクレアチニン8.84 mg/dL であった。同日、易刺激性に対してハロペリドール5 mg の投与を開始した。治験薬投与終了後23日目、尿素183 mg/dL 及びクレアチニン8.77 mg/dL であった。

治験薬投与終了後24日目、急性腎不全によるものと考えられる無尿、下肢浮腫、精神運動興奮及び攻撃的行動が認められた。下肢浮腫及び無尿に対してフロセミドの静脈内投与を開始した。治験担当医師は、流出路閉塞による急性腎不全が、子宮頸癌に起因すると判断した。尿路カテーテルは留置せず、被験者及び家族の意向により透析は実施しなかった。治験薬投与終了後25日目、急性腎不全により死亡した。剖検は実施しなかった。死亡時、内臓脱出が持続していた。

治験担当医師は、創部内臓脱出及び急性腎不全と治験薬との因果関係はなしと判定した。低アルブミン血症が原因の可能性があると判定した。

治験依頼者は、創部内臓脱出及び急性腎不全と治験薬との因果関係はなしと判断し、治験薬の既知の性質及び作用からは内臓脱出の原因とは考えにくいと判断した。被験薬及び対照薬はいずれも血清中の尿素及びクレアチニンを増加させることがあるが、急性腎不全と治験薬投与との間に時間的な関連性がほとんどないことから、急性腎不全と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬以外の抗菌薬を投与していることから、反復性の内臓脱出を伴う腹腔内感染に起因する可能性があると判断した。

12) 被験者番号040-08*（MK-7625A＋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）：感染性腹膜炎（なし）

被験者番号040-08*（21歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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6日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は心窩部から右下腹部に移行する腹痛が悪心とともに12時間持続して認められ、入院した。身体検査では、腹部が柔らかく、押圧可能な限局性疼痛及び右下腹部の筋性防御が認められた。腹膜炎及び発熱は認められず、胃腸通過は維持されていた。同日、被験者は局所虫垂周囲の癒着性腹膜炎を伴う虫垂炎と診断され、腹腔鏡下手術を受けた。腹水の培養は、*Escherichia coli*、*Aerococcus veridans*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Bacteroides capillosus* 陽性であった。治験薬投与6日目に被験者は治験薬投与を完了し、触診時の圧痛（軽度）及び表在性創部痛（軽度）が認められたのみであり、治験担当医師は臨床的治癒と判定した。

治験薬投与終了後9日目、被験者は急性腹痛を発現し、発熱（38.5°C）、急性右下腹部痛及び側腹部痛が認められ病院に搬送された。被験者の尿排泄は正常で、食欲も維持していた。筋性防御又は腹壁反跳痛はなく、腹部は柔らかかった。感染性腹膜炎は中等度の重篤な有害事象と報告され、治験担当医師は臨床的治癒せずと判定した。

治験薬投与終了後10日目、被験者は側腹部痛、右腸骨窩痛及び発熱（38.5°C）を発現した。被験者の全身状態は良好であり、呼吸数18回／分、心拍数88 bpm 及び血圧110/80 mmHg であった。身体検査では腹膜炎の徴候は認められず、軽度の右下腹部の圧痛及び痛みを伴わない除圧以外は、正常であった。腸雑音があり、腹水貯留は認められず、触知可能な腫瘤は認められなかった。同日、CT 検査で虫垂壁肥厚がみられ、末梢強化を伴う虫垂周囲液貯留の可能性が認められた。臨床検査値は、白血球数12.6×10^9/L（基準範囲：4-10×10^9）であった。また尿沈渣は白血球8-10/hpf（基準範囲：<10）であった。同日採取した尿培養は陰性であった。また、超音波検査では右腸骨窩に液体貯留（3.0×2.0 mm）が認められた。同日、アモキシシリン／クラブラン酸875/125 mg （1日2回）及びシプロフロキサシン500 mg （1日2回）の経口投与による治療を開始した。

治験薬投与終了後11日目、発熱は認められず、軽度の腹部圧痛を認めた。治験薬投与終了後14日目、被験者の全身状態は良好であり、24時間発熱はなく、特発性の疼痛は認められなかったが、右腸骨窩に軽度の触診時の圧痛を認めた。治験薬投与終了後23日目、アモキシシリン／クラブラン酸及びシプロフロキサシンの投与を中止し、本事象は回復したと判定された。被験者は治験薬投与終了後38日目に治験を完了した。

治験担当医師は、感染性腹膜炎と治験薬との因果関係はなしと判定し、以前の腹腔内感染と関連ありと判定した。

治験依頼者は、新たな右下腹部の症状を発現する9日前に治験薬の投与は終了しており、因果関係は考えにくいことから、感染性腹膜炎は治験薬との因果関係はなしと判断した。また、治験薬の既知の作用及び特性と本事象の発現とは一致していない。本事象は、最初の感染の持続又は再発により発現したと考えられた。

13) 被験者番号040-09*（MK-7625A＋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）：麻痺性イレウス（なし）

被験者番号040-09*（64歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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6日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は重度の腹痛が認められ、入院した。腹部 CT 検査で腹腔内に空気がみられたため被験者は開腹術を受けたところ、炎症性及び虚血性横行結腸穿孔が認められた。回腸切除（150 cm）を受け、合併症は認められなかった。肝臓はびまん性に変化しているようにみえた。造設されていた既存の回腸瘻は閉鎖された。翌日、被験者は治験薬の投与を開始した。治験薬投与6日目、被験者は予定どおり治験薬投与を完了した。治験薬投与終了後4日目、被験者は退院した。

治験薬投与終了後8日目、被験者は治験薬投与終了後6日目から進行性の腹痛、便秘、嘔吐

（1回）が認められ、排便が3日間なかった。被験者は病院に搬送され、麻痺性イレウスと診断された。麻痺性イレウスは中等度の重篤な有害事象と報告された。臨床検査では、腹部膨満、触診時の遍在的な疼痛及び腹部の全四半部でわずかな腸雑音が認められた。同日、基準範囲外の臨床検査値は、白血球数15.17×10^3/μL（基準範囲：4.3-10×10^3）、ヘモグロビン9.4 g/dL（基準範囲：12-18）、ヘマトクリット28.5%（基準範囲：37-52）、血糖56 mg/dL（基準範囲：82-115）、AST 41 mg/dL（基準範囲：10-35）及び CRP 62 mg/dL（基準範囲：<5）であった。腹部の造影 CT 検査で上腹部臓器実質の均一可視化が認められた。小腸係蹄（最大約4.5 cm）及び残りの結腸の拡張がみられ、内径の急激な変化はなく、著しい吻合の可視化はなく、ガス又は液体はみられず、進行した大動脈硬化症及び肺気腫症が認められた。

麻痺性イレウスの治療としてメトクロプラミド7 g（1日3回）（治験薬投与終了後8～11日目）及びピコスルファートナトリウム10 mg（1日3回）（治験薬投与終了後8～10日目）が投与された。治験薬投与終了後8日目に最初の排便があり、麻痺性イレウスは回復したと判定された。刺激後、最大1日5回の下痢性の排便があった。下痢は重篤と判定されなかったが、被験者は引き続き入院した。治験薬投与終了後15日目に下痢は回復した。退院まで問題となる変化はなかった。治験薬投与終了後19日目、被験者は退院した。被験者は治験薬投与終了後35日目に治験を完了した。

治験担当医師は、麻痺性イレウスと治験薬との因果関係はなしと判定し、短腸症候群と関連ありと判定した。

治験依頼者は、麻痺性イレウスは治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬の既知の作用からは治験薬が麻痺性イレウスを引き起こすとは考えられない。また、イレウスは治験薬投与終了後8日に報告されている。直近の腹腔内手術及び消化器系臓器の構造の変化が一因と考えられた。

14) 被験者番号040-10*（MK-7625A＋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）：縫合断裂（なし）、胸水（なし）

被験者番号040-10*（76歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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7日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は腹痛（中等度）、触診時の圧痛（中等度）、腹壁反跳痛（中等度）及び筋性防御（軽度）が認められ、入院した。入院時のバイタルサインは、血圧150/70 mmHg、心拍数85 bpm 及び体温36.8°C であった。被験者は開腹術を受けたところ腹膜炎及び穿孔性胃潰瘍が認められ、穿孔性胃潰瘍の単純縫合を受けた。

治験薬投与1日目、被験者は腹痛（中等度）、触診時の圧痛（中等度）、腹壁反跳痛（中等度）及び筋性防御（軽度）の持続を認めた。バイタルサインは、血圧130/65 mmHg、心拍数78 bpm 及び体温36.5°C であった。同日、被験者は腹膜炎の治療のため、治験薬投与を開始した。

治験薬投与4～6日目、被験者は腹痛（軽度）、触診時の圧痛（軽度）及び腹壁反跳痛（軽度）の持続を認めた。治験薬投与7日目、被験者は治験薬投与を完了し、腹膜感染は持続していると報告された。バイタルサインは、血圧140/70 mmHg、心拍数70 bpm 及び体温35.3°C であっ

た。この時、被験者は腹痛、触診時の圧痛及び腹壁反跳痛を持続していたが、腹痛及び圧痛の程度は軽度から中等度になった。

治験薬投与終了後3日目、腹部創傷から直接胆汁の分泌物が認められたため、イミペネム／シラスタチンを静脈内投与した。被験者は2回目の開腹術を受け、胃縫合が不十分であることが判明し、再度縫合を受けた。縫合断裂は重度の重篤な有害事象と報告された。治験薬投与終了後3～6日目、胆汁の分泌物は認められず、イミペネム／シラスタチンの静脈内投与は治験薬投与終了後19日目まで継続した。

治験薬投与終了後6日目、腹膜炎は持続しており、フルコナゾール400 mg（1日1回）静脈内投与を追加した。同日、再び創傷から直接胆汁の分泌物が認められた。被験者は3回目の開腹術を受け、胃縫合が不十分であることが再度判明し、胆道腹膜炎が認められた。治験担当医師は、縫合中に、胆汁漏出の原因となる総胆管への事故による外傷はなく、胆汁漏出は胃穿孔によるものであるとした。この時、胃腸吻合術とともに胃前庭部切除を受け、続いてビルロートⅡ法手術を受けた。縫合断裂も重度の重篤な有害事象と報告された。同日、胆汁漏出（縫合断裂）は回復したと判定されたが、腹膜炎は持続していた。

治験薬投与終了後15日目、被験者は呼吸困難、傾眠、呼吸不全及び血中二酸化炭素高値が認められた。呼吸数及び二酸化炭素分圧（pCO_2）はそれぞれ10回／分及び97.5 mmHg（基準範囲：35-45）であった。CT 検査では、両胸膜腔に胸水貯留が認められ、両肺拡張不全を引き起こした。胸水は浸出液であった。拡張不全及び呼吸不全とともに両側胸水の診断を受けた。胸水は重度の重篤な有害事象と報告された。同日、被験者は挿管され、機械的換気を開始した。同日のその後の pO_2及び pCO_2は、それぞれ68 mmHg（基準範囲：75-100）及び53 mmHgであった。

治験薬投与終了後18日目、被験者は胸腔ドレナージを受けた。ドレナージ後、酸素飽和度は96%で、同日、胸水は消失したと判定された。被験者は腹痛（中等度）、触診時の圧痛（中等度）、腹壁反跳痛（軽度）及び筋性防御（軽度）の持続を認めた。バイタルサインは血圧140/70 mmHg、心拍数80 bpm 及び体温36.5°C であった。

治験薬投与終了後26日目、被験者は抜管され、pO_2は96 mmHg であった。被験者は治験薬投与終了後18日目に治験を完了した。

治験担当医師は、縫合剥離（2回）、並びに、拡張不全、呼吸不全及び胸水（各1回）と治験薬との因果関係はなしと判定した。胃縫合不全による胆汁漏出の要因は、消化性潰瘍及び胃穿孔の手術開始の遅延であるとした。また、治験担当医師は、胸水は腹膜炎との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、治験薬の安全性プロファイル及び作用機序からは、治験薬が本被験者に認められた重篤な有害事象に影響するとの知見は得られていないため、縫合剥離（2回）、並びに、拡張不全、呼吸不全及び胸水は治験薬との因果関係はなしと判断した。胃穿孔発現から24時間以上経過後の手術の遅延は、病因的因子として妥当である。拡張不全及び呼吸不全を引き起こした両側胸水は、治験薬投与との時間的関連性は低く、持続していた腹腔内感染に起因した可能性があると考えられた。

C Confidential

15) 被験者番号040-11*（MK-7625A＋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）：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（あり）

被験者番号040-11*（69歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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5日間投与された。

治験薬投与開始7日前に胆道仙痛が認められた。胆石症、急性胆嚢炎及び胆嚢膨張と診断され、セフトリアキソン2 g/日を6日間、静脈内投与した。治験薬投与開始1日前の腹部超音波検査で胆嚢漏斗部に胆石（4×2.5 cm）が認められた。治験薬投与1日目、被験者は入院し、開腹術が行われた。術中の所見では胆嚢と腹膜の網及び横行結腸が癒着していた。網との癒着を剥離する際、肝臓の慢性及び急性穿孔によると考えられる複数の膿瘍が胆嚢内に認められた。胆嚢摘出術が行われ、膿瘍はドレナージされ、肝臓内に排膿管を留置した。被験者は治験薬の投与を開始し、さらにカルベジロール、カプトプリル、アスピリン、エゼチミブ、ペリンドプリル／アムロジピン、エノキサパリン及びパントプラゾールを投与した。治験薬投与5日目、検査値は白血球数6.3 g/L、絶対好中球数4.51 g/L 及び CRP 18.7 mg/L であった。同日、治験担当医師は、腹部及び傷の兆候や症状が回復したため臨床的治癒と評価した。治験薬投与終了後1日目には発熱なし、腹部状態正常、下痢なし及び便正常にて退院した。

治験薬投与終了後4日目、被験者は頻回の下痢及び主に排便時の下腹部疝痛のため再入院した。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と診断され、中等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7日目の便検体はクロストリジウム・ディフィシル抗原陽性であった。同日、メトロニダゾール750 mg（1日2回）の経口投与を開始した。さらに硫酸バリウム及びカリウムが投与された。

治験薬投与終了後10日目、被験者の排便回数は減り、粘度もほぼ正常に回復した。同日、本事象は回復したと判定され、退院した。治験薬投与終了後16日目、メトロニダゾール750 mg（1日1回）に減量され、14日間投与された。治験薬投与終了後28日目の TOC 時点では、腹部や傷の症状はなく、臨床的治癒と判定された。治験薬投与終了後34日目に試験を完了した。

以前に投与された薬剤又は重篤な有害事象発現時に行われた処置から、本事象の因果関係又は悪化に寄与した可能性のある薬剤はセフトリアキソンであると判断した。

治験担当医師は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と治験薬との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は、本事象発現までに被検者に投与されたすべての抗菌薬に既知の副作用であることから治験薬との因果関係はありと判断した。また、被験者が組入れ前に投与されたセフトリアキソンも原因となった可能性が高いと判断した。

16) 被験者番号040-12*（MK-7625A＋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）：敗血症性ショック（なし）

被験者番号040-12*（67歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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。

治験薬投与1日目、被験者は腹痛、触診時の圧痛及び腹壁反跳痛が認められ、入院した。同日の CT 検査で肝膿瘍（10×15 cm）が認められ、被験者は治験薬投与を開始した。治験薬投与2日目、CT ガイド下の肝膿瘍ドレナージで膿性液250 mL を排出し、肝膿瘍の穿刺液の培養で *Streptococcus* 属（α 溶血性レンサ球菌）が検出された。処置中、被験者は低血圧（血圧75/50 mmHg）並びに腹痛及び胸郭痛を発現した。膿瘍からガスと液体が腹腔内に漏出していたが、膿瘍は完全に排膿され、出血はみられなかった。臨床検査結果は、プロカルシトニン60.6 ug/L（基準範囲：0-0.5）であった。治験担当医師は、胸痛、臨床検査結果、腎機能障害、並びに、肝膿瘍感染、腹部への膿性液の漏出及びドレナージ処置による被験者の全身状態に基づき、被験者は敗血症性ショックを発現したと結論付けた。敗血症性ショックは重度の重篤な有害事象と報告された。被験者は、ヒドロキシエチルデンプン6%溶液500 mL、低血圧の治療のためにメチルプレドニゾロン40 mg の静脈内投与を受けた。バイタルサインは、心拍数84 bpm 及び体温37.3°C であった。

治験薬投与3日目、被験者は濃厚赤血球400 mL、メチルプレドニゾロン40 mg の静脈内投与及びドパミン20 mg/時間の投与を受けた。バイタルサインは、心拍数82 bpm、血圧90/50 mmHg 及び体温36.8°C であった。同日の臨床検査結果は、尿素17.8 mmol/L、CRP 186.7 mg/L（基準範囲：0.0-0.5）、クレアチニン162 µmol/L、総ビリルビン38 µmol/L、ヘモグロビン88 g/L 及びヘマトクリット26.7%であった。出血の徴候は認められなかった。本事象の発現の処置として治験薬投与3日目より治験薬の用量を減量した。

治験薬投与4日目、臨床検査結果は、プロカルシトニン12.3 µg/L であった。バイタルサインは、心拍数84 bpm、血圧95/73 mmHg 及び体温36.8°C であった。治験薬投与2～5日目に、被験者は静脈内輸液、血漿増量剤の輸液、ステロイド及びドパミンの投与を受けた。治験薬投与5日目、被験者の全身状態は改善した。バイタルサインは、心拍数72 bpm、血圧115/80 mmHg 及び体温36.4°C であった。臨床検査値は改善し、低血圧は回復し、敗血症性ショックは回復したと判定された。

治験薬投与11日目、被験者は治験薬投与を完了した。被験者は治験薬投与終了後33日目に治験を完了し、治験薬投与終了後46日目に退院した。

治験担当医師は、敗血症性ショックと治験薬との因果関係はなしと判定し、肝膿瘍との因果関係はありと判断した。

治験依頼者は、治験薬の既知の安全性プロファイル及び作用機序と一致していないため、敗血症性ショックは治験薬との因果関係はなしと判断した。また、治験薬の投与期間中に本事象が回復したことから、敗血症性ショックは治験薬ではなく肝膿瘍又は敗血症に起因する可能性があると考えられた。

17) 被験者番号040-13*（MK-7625A＋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）：虚血性脳卒中（なし）

被験者番号040-13*（77歳、[redacted]、[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7日間投与された。

合併症として心房細動、心不全及び高血圧が認められた。治験薬投与1日目、被験者は重度の腹痛、並びに触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御のため入院した。合併症である心房細動の経口治療薬（ジゴキシン、メトプロロール及びアセノクマロール）及び動脈性高血圧の経口治療薬（エナラプリル、トリメタジジン及びスピロノラクトン／フロセミド）は手術前に投与中止された。動脈性高血圧のコントロールのためメトプロロールを単回静注内投与し、血栓塞栓症予防のためナドロパリン（低分子ヘパリン）の皮下投与を開始した。同日、被験者は観血的虫垂切除の開腹術、洗浄及び腹膜ドレナージを行った。手術所見は、びまん性腹膜炎を伴う虫垂穿孔であった。

治験薬投与2～6日目の間に、腹痛、触診時の圧痛、腹壁反跳痛、筋性防御及び腹水貯留の症状は改善した。治験薬投与4日目、経口ジゴキシン、エナラプリル、メトプロロール及びトリメタジジンの投与が再開された。治験薬投与7日目、腹部の症状はなく、治験薬の投与は計画どおり完了した。同日、ナドロパリンは投与中止され、治験を完了した。被験者は治験薬投与終了後1日目に退院した。同日、経口アセノクマロール及びスピロノラクトン／フロセミドの投与が再開された。同日採取された血液検査の結果、INR は2-3であった。

治験薬投与終了後19日目、失語症及び異常発語のため再入院した。合併症の心房細動に起因した虚血性脳卒中との診断を受けた。本事象は重度の重篤な有害事象と報告された。被験者の臨床状態、症状、バイタルサイン、凝固系の臨床検査結果及び放射線検査結果は他院から入手できなかった。入院中、虚血性脳卒中に対しナドロパリンで治療した。被験者は片麻痺があったが治験薬投与終了後29日目に退院した。被験者は飲食及び排泄（便、尿）することは可能であった。退院時の検査結果は不明である。退院後、虚血性脳卒中に対しアセノクマロールが投与継続され、INR は2-2.5であった。治験薬投与終了後34日目の有害事象が主な理由で治験は中止された。被験者と最後の連絡を取った治験薬投与終了後35日目には、重篤な有害事象である虚血性脳卒中の転帰は片麻痺の後遺症を伴う回復であった。

治験担当医師は、虚血性脳卒中と治験薬との因果関係はなしであり、本事象は心房細動に起因すると判定した。

治験依頼者は虚血性脳卒中と治験薬とは因果関係なしと判断した。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本事象を引き起こすような知見はなく、本被験者においては治験薬の投与と本事象との時間的な関連性もほとんどない。本事象は慢性心房細動及び術後の経口抗凝固剤の休薬に関連するものと考えられた。

18) 被験者番号008-04*（MK-7625A＋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）：虚血性脳卒中（なし）、多臓器不全（なし）

被検者番号008-04*（81歳、[redacted]、[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4日間投与された。

治験薬投与開始14日前、腹痛、触診時の圧痛又は腹壁反跳痛のみられない腹部膨満、悪心、嘔吐並びに腸閉塞が認められ、入院した。腹部画像検査により、肛門から80 cm の部位に結

腸腫瘍が確認された。同日、心電図検査を実施したところ洞調律に異常はなく、右脚ブロック及び右室肥大が認められた。腹部神経徴候は認められず、腹部超音波検査では腹腔内に液体はみられず、転移も認められなかった。治験薬投与開始8日前、開腹術を実施したところ、下行結腸癌が認められ、全身麻酔下で結腸部分切除及び結腸結腸吻合術を施行した。手術室から退出後、短時間で抜管された。被験者にはセフタジジムを投与した。抜管後、ベッド上で姿勢を変えることは可能であったが、移動や歩行はできなかった。術後、呼吸器状態に問題はなく、意識はあり、協力的であった。バイタルサインは安定しており、体温は37.2～38.8℃であった。被験者は、流動食及び半固形食を摂取することが可能であった。治験薬投与開始5日前、エルタペネム療法を開始した。

治験薬投与1日目、嘔吐、頻呼吸、頻脈、低血圧、筋性防御を伴う腹痛 、触診時の圧痛及び腹壁反跳痛が認められた。全身状態が変化し、激越及び蒼白が認められたが、排ガス及び排便は認められず、消化不良が認められた。ほかにも、尿量の減少が認められた（1300 mL／24時間）。被験者は、結腸結腸吻合部破裂及び急性腹膜炎と診断された。5日間実施したエルタペネム療法は中止した。同日、再度開腹術を実施し、吻合部破裂の診断が確定した。腹膜潅流、ドレナージ、吻合部切除及び腸末端の穿孔部外置術を実施した。再手術後当初は白血球数減少が認められたが良好であり、頻呼吸は認められず、酸素飽和度は100%であった。同日、術後の急性腹膜炎に対して治験薬の投与を開始した。

治験薬投与2日目、意識はあったが、協調性が認められなかった。自発開眼は可能であり、瞳孔径は中等度を示し、対光反射は両眼とも認められた。指示どおりに四肢を動かすことができ、平易な語彙による発話が可能であった。このほか、左側に軽度の運動機能障害が認められ、左側の足底反射（バビンスキー）陽性を示したほか、極度の発声不全が認められた。

治験薬投与3日目、対麻痺、傾眠及び失見当識が認められた。ほかにも、両脚の深部腱反射消失が認められた。血圧は51/71 mmHg、心拍数は83 bpm であった。意識低下が認められたことから、気道確保のために挿管し、Bilevel Positive Airway Pressure（BIPAP）下で機械的に換気を実施した。酸素飽和度は90-100%で、異常な音や所見は認められなかった。同日、グラスゴー昏睡スコアが12を示し、CT 検査により後大脳動脈閉塞による右後頭葉の急性虚血性脳卒中が認められた。虚血性脳卒中と診断され、重度の重篤な有害事象として報告された。

治験薬投与4日目、グラスゴー昏睡スコアが8となり、腎機能不全及び血液学的障害に伴う神経学的症状が認められ、臨床検査値は白血球数6.6×10^3/μL（基準範囲不明）、ヘモグロビン8.1 g/dL（基準範囲：11.5-17）、血小板数33.0×10^3/μL（基準範囲：150-400）、尿素120 mg/dL（基準範囲：13.0-43.0）及びクレアチニン3.14 mg/dL（基準範囲：0.60-1.3）であった。乏尿が認められ、総尿量が230 mL／24時間となった。血圧は90/45 mmHg であった。多臓器不全と診断され、重度の重篤な有害事象として報告された。同日、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、グラスゴー昏睡スコアが10となった。傾眠が認められ、挿管を実施した。強い刺激に対する瞬目及び眼反射も認められたほか、疼痛に対する四肢の反射も認められたが、両下肢の深部腱反射は認められなかった。翌日、グラスゴー昏睡スコアが6を示し、総尿量が270 mL（1時間あたりの排尿量0-10 mL）となった。依然として、病状にはほとんど

C Confidential

改善が認められなかった。

治験薬投与終了後7日目、限局性腹膜炎が認められた。結腸瘻造設部付近の皮膚に硬結及び炎症が認められた。穿孔部外置術を施行した腸管に壊死が認められたため、左側腹部のドレーンにより糞便を排出した。同日、ストーマの除去及び約10 cm の壊死腸管切除を含む結腸瘻造設を再度実施した。バイタルサインは、血圧158/60-85/53 mmHg、心拍数73-100 bpm、酸素飽和度98-100%及び体温36.7°C であった。血圧を一定に維持するためエフェドリン10 mg及びノルアドレナリン 1 mL／時間を投与した。同日の臨床検査値は、クレアチニン3.22 mg/dL、尿素119.70 mg/dL、フィブリノゲン498.10 mg/dL、活性化部分トロンボプラスチン時間61.10 sec、プロトロンビン時間19.30 sec、血小板数24（単位不明）、好中球81.90%及び赤血球数3.46×10^6/μL であった。また、同日の心電図では洞性徐脈及び治験薬開始前から存在する右脚ブロックが認められた。引き続き乏尿が認められ、総尿量は810 mL／24時間であった。

治験薬投与終了後10日目、血圧140/85-101/60 mmHg、心拍数100-75 bpm、最高体温36.2°C、総尿量240 mL 及び酸素飽和度99-100%であり、挿管チューブ及び腹腔内のドレーンに化膿性分泌物が認められ、グラスゴー昏睡スコアが14から8に低下した。危篤状態であるため、画像検査等は実施しなかったが、治験担当医師がグラスゴー昏睡スコアを評価し、14から8に低下しているのは、再度の脳卒中によるものである可能性が高いと判定した。同日の臨床検査値は、クレアチニン4.6 mg/dL、尿素167.0 mg/dL、フィブリノゲン572.80 mg/dL、プロトロンビン時間27.30 sec、血小板数17×10^3/μL、好中球78.20%及び赤血球数2.90×10^6/μL であった。

治験薬投与終了後11日目、心刺激剤のノルアドレナリン及びアドレナリンを増量したが、心循環の不安定度が増強し、重度の低血圧（血圧82/45 mmHg）を来した。同日、心停止したため、心肺蘇生法及び二次救命処置を施行したが奏効せず、死亡に至った。心停止と多臓器不全との因果関係はありと判定され、敗血症性ショックによるものと判定された。心停止前に心電図検査は実施されず、剖検も実施しなかった。

治験担当医師は、虚血性脳卒中と治験薬との因果関係はなし、結腸癌、高血圧、脂質異常症及び急性腹膜炎によるものと判定した。

治験依頼者は、治験薬の安全性プロファイル及び作用機序から、虚血性脳卒中及び多臓器不全と治験薬との因果関係はなしと判断した。特に被験者が81歳であり、敗血症が認められたことから、左室肥大を伴う長期の高血圧、虚血性心筋症及び脂質異常症のいずれもが、若しくは個別に、あるいは相互に関連しながら上記の事象をもたらしたのではないかと考えられる。

19) 被験者番号009-02*（MK-7625A＋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）：心筋梗塞（なし）

被検者番号009-02*（74歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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6日間投与された。

治験薬投与1日目、腹痛及び圧痛が認められ入院した。同日、超音波検査により胆嚢炎が確

認された。血圧145/85 mmHg、心拍数74 bpm 及び呼吸数26 bpm（腹腔内感染による）であったほか、心電図で左室肥大が確認された。治験担当医師によれば、左室肥大は動脈高血圧症によるものとのことであった。同日、肋弓下開腹により穿孔及び限局性腹膜炎を伴う胆嚢壊疽が確認されたため、順行性胆嚢切除術を施行した。同日、治験薬の投与を開始した。

治験薬投与終了後1日目の EOT 時点の来院時では、血圧135/80 mmHg 及び体温36.9°C であり、腹痛及び圧痛は認められず、臨床的治癒と評価された。治験薬投与終了後4日目、心電図により左室肥大が確認された。治験薬投与終了後8日目、被検者は退院し、入院中に受けた治療と同一の標準療法が行われた。

TOC 時点の来院前の治験薬投与終了後17日目に、被検者は治験薬投与終了後14日目に激しい胸痛及び虚脱状態が発現し、心筋梗塞により自宅で死亡したことが判明した。

治験担当医師は、心筋梗塞と治験薬との因果関係はなしと判定し、動脈高血圧症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は2型糖尿病との因果関係はありと判定した。また、心電図は実施しておらず、医師による診断は確定ではないと報告された。被験者は入院しておらず、剖検は実施しなかった。

治験依頼者は、治験薬の既知の安全性プロファイル及び薬理作用からは、心筋梗塞と治験薬との因果関係はなく、また、治験薬の薬理作用と有害事象発現との時間的な関連性はないと判断した。被験者の年齢及び合併していた慢性疾患（高血圧性心疾患、糖尿病及び COPD）が心筋梗塞の寄与因子となり、死亡に至った可能性が考えられる。また、突然死は肺動脈高血圧症を有する場合に比較的頻度が高い。

20) 被験者番号040-14*（MK-7625A＋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）：出血性十二指腸潰瘍（なし）

被験者番号040-14*（76歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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6日間投与された。

治験薬投与1日目、被験者は腹痛、悪心、嘔吐、触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御が認められ、入院した。同日、被験者は腹腔鏡検査を受け、限局性腹膜炎及び壊疽性胆石性胆嚢炎が認められ、腹腔鏡下胆嚢切除を受けた。

治験薬投与終了後2日目､被験者はメレナが認められ､食道胃十二指腸内視鏡検査を受けた。十二指腸潰瘍が認められ、出血はしていなかったが、直近に出血（Forrest 分類 IIb）したことが認められた。この時、処置は行われなかった。出血性十二指腸潰瘍は重度の重篤な有害事象と報告された。臨床検査結果では、赤血球数2.56×10^{12}/L、ヘモグロビン7.8 g/dL 及びヘマトクリット24.1%であった。エソメプラゾールによる十二指腸潰瘍の治療を開始した。同日及び治験薬終了後3日目に貧血の治療のため､それぞれ濃厚赤血球2単位及び1単位の輸血を受けた。被験者の容態は安定し、血圧130/70 mmHg 及び心拍数73 bpm であった。

治験薬投与終了後4日目、臨床検査結果では、赤血球数2.63×10^{9}/L、ヘモグロビン8 g/dL 及びヘマトクリット25.2%、INR 1.083、活性化部分トロンボプラスチン時間28.2秒並びにプロトロンビン時間17.1秒であった。同日、被験者は濃厚赤血球1単位の輸血を受けた。治験薬投

与終了後9日目、身体検査では重大な所見は認められず、被験者はエソメプラゾール錠（1日2回）を処方され、退院した。

治験薬投与終了後23日目の臨床検査結果では、ヘモグロビン（11.3 g/dL）及びヘマトクリット（38%）の改善が認められ、胃腸出血の徴候又は胃十二指腸潰瘍の持続を示唆する症状や痛みは認められず、出血性十二指腸潰瘍は回復したと判定された。被験者は治験薬投与終了後37日目に治験を完了した。

本事象との因果関係又は事象の悪化に寄与した、本事象の発現時に使用又は併用していた治療薬若しくは処置は、ケトロラク及びエノキサパリンであった。

治験担当医師は、出血性十二指腸潰瘍（十二指腸潰瘍の出血と記載）と治験薬との因果関係はなしと判定し、術後ストレス潰瘍と関連ありと判定した。

治験依頼者は、出血性十二指腸潰瘍は治験薬との因果関係はなしと判断し、術後ストレス及びケトロラクの使用による可能性があり、エノキサパリンが出血の一因である可能性があると考えた。治験薬の既知の安全性プロファイル及び薬理作用からは、出血性十二指腸潰瘍に影響することを示唆する知見は得られていない。

21) 被験者番号040-15*（MK-7625A＋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）：血小板増加症（なし）

被験者番号040-15*（41歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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8日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は腹痛、触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御が認められ、入院した。同日、放射線検査で麻痺性イレウスが認められた。被験者は正中開腹術を受けたところ、特発性虫垂破裂による複数の膿瘍及びびまん性腹膜炎が認められたため、ドレナージとともに癒着剥離虫垂切除術膿瘍除去を受けた。被験者の臨床検査値は、赤血球数4.35×10^{12}/L（基準範囲：3.86-5.08×10^{12}）、白血球数19.3×10^{9}/L（基準範囲：3.4-9.7×10^{9}）、血小板数547×10^{9}/L（基準範囲：158-424×10^{9}）、好中球絶対数15×10^{9}/L（基準範囲：2.1-6.5×10^{9}）、好中球数77.8%（基準範囲：44-72）及びヘモグロビン127 g/L（基準範囲：119-157）であった。被験者は治験薬投与開始前から血小板数345～532（基準範囲：150-450）の血小板増加症（未治療）を合併していたため、血小板数を慎重にモニタリングした。

治験薬投与1日目、血小板数は554×10^{9}/L に増加し、治験薬投与3日目には556×10^{9}/L であった。

治験薬投与8日目、被験者は予定どおり治験薬の投与を完了し、血小板数は844×10^{9}/L であった。治験薬投与終了後1日目、中央検査機関での血小板数は1027×10^{9}/L（基準範囲：150-400×10^{9}）であり、被験者は治療を受けず、退院した。同日、血小板増加症（血小板増加症の悪化と記載）は軽度の重篤な有害事象と報告された。治験薬投与終了後4日目、血小板数は821×10^{9}/L であった。治験薬投与終了後6日目、中央検査機関での血小板数は1033×10^{9}/L であり、血小板増加症の治療のためアスピリン1日100 mg の投与を開始した。なお、治験薬の投与期間中、被験者は血小板増加症に関する訴え、兆候及び症状は認められなかった。治験薬投与

終了後20日目、血小板数は837×10^9/L に低下した。

治験薬投与終了後37日目、血液専門医は本態性血小板増加症を疑い、骨髄生検を提案した。同日、血小板数は698×10^9/L に低下し、アスピリンでの治療は中止した。治験担当医師は真性多血症を臨床的に疑わなかった。開腹中に肝脾腫大は認められず、骨髄生検は実施しなかった。被験者の容態が安定し、血小板数がベースライン時の値まで戻ったことから、本事象は回復したと判定された。被験者は治験薬投与終了後37日目に治験を完了した。

治験担当医師は、血小板増加症と治験薬との因果関係はなしと判定し、腹腔内感染又は外科手術に起因する可能性があると判定した。

治験依頼者は、治験薬投与開始前のベースライン時に認められていたため、血小板増加症は治験薬との因果関係はなしと判断した。腹腔内敗血症又は手術が、合併症である血小板増加症を悪化させた可能性があると考えられた。

22) 被験者番号050-01*（MK-7625A＋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）：結腸癌（なし）

被験者番号050-01*（83歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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8日間投与された。

治験薬投与1日目、CT 検査で結腸膀胱瘻、憩室炎及び膿瘍が認められたため、経皮的ドレナージを実施した。治験薬投与8日目、被験者は治験薬の投与を完了し、退院した。

治験薬投与終了後8日目、被験者は翌日予定していた大腸内視鏡検査の前処置のため入院した。治験薬投与終了後9日目、結腸膀胱瘻により前処置が不十分であったため、大腸内視鏡検査を実施できなかった。そのため、持続する結腸膀胱瘻に対して腸切除を実施したところ、膀胱及び回腸に浸潤する結腸の腺腫が認められた。直腸 S 状結腸切除術の病理報告書には、憩室症、憩室炎及び憩室周膿瘍形成を伴い穿通した浸潤性中分化型腺癌と記載された。結腸癌と診断された。本事象は重度の重篤な有害事象として報告された。

被験者は治験薬投与終了後18日目に退院した。本事象に対して低位前方切除術、ハルトマン窩、脾臓狭窄のテイクダウン、小腸切除及び吻合術、結腸瘻造設術を実施した。その他、シプロフロキサシン及びメトロニダゾールを投与した。

被験者は治験薬投与終了後35日目に治験を完了した。

治験担当医師は、結腸癌と治験薬との因果関係はなしであり、癌に起因すると判定した。

治験依頼者は、結腸癌と治験薬との因果関係はなしであり、癌の増殖の生理学的原理から、8日間の抗菌薬投与と治験薬投与終了後8日目の癌の発現との時間的な関連性は考えにくいと判断した。治験薬の作用機序からは、治験薬が本事象の原因となる影響を示唆する知見は得られていない。既存の憩室炎、結腸膀胱瘻及び直腸膀胱頚部瘻は、膀胱及び回腸に浸潤した結腸癌の原因によるものとして妥当である。

23) 被験者番号050-02*（MK-7625A＋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）：深部静脈血栓症（なし）

被験者番号050-02*（38歳、[redacted]）は、10-09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6日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は軽度の腹水貯留とともに重度の腹痛及び触診時の圧痛が認められた。被験者のバイタルサインは、体温99.2ºF（37.3°C）、血圧118/58 mmHg及び心拍数103 bpmであった。CT検査で顕著な胃拡張が認められ、骨盤に液体の貯留はなく、腸閉塞の所見と合致していた。同日、被験者に探索的な開腹を施行したところびまん性腹膜炎を伴う胃穿孔が認められ、開放胃造瘻術チューブを造設し、腹壁ヘルニア修復とともに両側成分分離を実施した。治験薬投与終了後1日目、2つのジャクソン・プラットドレーンを留置して退院し、その後、ドレーンは被験者が自宅で抜去した。被験者に発熱はなく、バイタルサインは安定していた。

治験薬投与終了後14日目、被験者は左大腿上部の索状構造感、歩行時に悪化したハムストリングの大腿裏側から広がる疼痛、及び左下肢痛を発現した。身体検査では、左下肢上部に明らかな血栓（硬い腫瘤）、四肢の紅斑及び触診時の圧痛が認められた。下半分までは右下肢と比べて左下肢に軽度の浮腫が認められた。同日、下肢静脈超音波検査の所見は、大伏在静脈の凝固の伝播を伴う深部大腿静脈系の深部静脈血栓症と一致していた。被験者は病院に搬送され、深部静脈血栓症と診断された。本事象は中等度の重篤な有害事象と報告された。

治験薬投与終了後16日目、臨床検査結果はプロトロンビン時間12.9秒（基準範囲：11.7-14.7）及びINR 1.0（基準範囲：0.8-1.1）であった。同日、エノキサパリンナトリウム80 mg（1日2回）及びワルファリンナトリウム5 mg（1日1回）の投与を開始した。被験者は引き続き間欠的な痛みを訴え、アセトアミノフェン及びヒドロコドン（必要に応じて）を投与した。

治験薬投与終了後21日目、痛み、悪心、嘔吐及び発熱は認められなかった。バイタルサインは正常であり、深部静脈血栓症による腫脹はかなり小さくなった。治験薬投与終了後23日目のINRは1.8で、左下肢の深部静脈血栓症に関連した疼痛は回復し、腫脹は顕著な改善がみられ、被験者は痛みを訴えることなくよく歩き回ることができた。同日、深部静脈血栓症は回復したと判定され、被験者は退院した。被験者は治験薬投与終了後36日目に治験を完了した。

治験担当医師は、左足の深部静脈血栓症と治験薬との因果関係はなしと判定し、深部静脈血栓症の家族歴に起因すると判定した。

治験依頼者は、深部静脈血栓症は治験薬との因果関係はなしと判断した。被験者は病的肥満を有しており、深部静脈血栓症は腹部手術から治験薬投与終了後2週間に発現していることから、治験薬ではなく肥満並びに深部静脈血栓症の家族歴及び手術による長期の床上安静に起因する可能性があると考えた。治験薬の既知の作用機序からは、深部静脈血栓症に影響するという知見は得られていない。

24) 被験者番号050-03*（MK-7625A＋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）：胸膜炎（なし）

被験者番号050-03*（52歳、[redacted]、[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10日間投与された。

治験薬投与1日目、被験者は多飲後の腹痛、圧痛、筋性防御及び数日間の嘔吐を訴え、入院した。入院後、限局性腹膜炎を伴う急性特発性穿孔性胃潰瘍と診断された。同日開腹し、胃潰瘍の穿孔部を縫合し、食道及び胃の破裂部の縫合を覆うためNissen噴門形成術を実施した。左横隔膜下及び肝下領域にある2個の膿瘍を排膿した。排膿液から *Enterobacter cloacae*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* が検出された。手術中、診断のため胃十二指腸内視鏡検査を実施したところ、鎖骨上窩に両側性の皮下気腫が発現したため、被験者は治療を受けなかった。

治験薬投与10日目、被験者に熱はなく、創部炎症の徴候は認められなかった。同日、治験薬を最終投与したが、被験者が完全に回復するまで確認するため、治験担当医師の判断で被験者は退院しなかった。治験薬投与終了後2日目、治験担当医師は入院期間の延長を決定した。被験者に発熱はなかった（体温36.7°C）。治験薬投与終了後3日目、39°C の発熱があり、イブプロフェンを投与した。治験薬投与終了後4日目、体温は38.2°C であった。治験薬投与終了後2～5日目の間に、両肺の聴診で、手術で肺の動きが制限されたことによる呼吸音の減弱が認められた。治験薬投与終了後5日目、依然として発熱（39°C）が認められたが、腹部の超音波検査では腹腔内に液貯留は認められなかった。

治験薬投与終了後6日目、被験者に熱はなく（37.2°C）、造影剤を用いた胸部の蛍光透視検査で右傍脊椎腔が狭くなり、胸腔には大量の液貯留が認められた。蛍光透視検査所見は右滲出性胸膜炎の徴候と胸部外科医によって確認された。本事象は中等度の重篤な有害事象として報告された。発熱以外の愁訴はなかった。同日の最高体温は37.2°C であった。食道通過に問題は認められなかった。同日、胸腔穿刺を実施し、120 mL の漿液性滲出液を排出のうえ、右胸腔にドレーンを留置した。胸膜滲出液の培養結果は陰性であった。

治験薬投与終了後7日目、X 線検査で右胸腔内の貯留液量の減少が認められた。同日実施した CT 検査で胸部の右側に限局性の滲出液が認められたが、これは前日留置したドレーンを用いて排出した。両肺に浸潤性の変化はみられなかったが、複数の水疱を含む水疱性肺気腫の徴候が認められた。延長した入院期間中、被験者の容態は良好で、体温は36.5～37.3°C で推移し、治験薬投与終了後12日目に一度38.2°C に上昇した。この期間中の呼吸数は20-22回／分であった。

治験薬投与終了後13日目、X 線検査で右胸腔傍脊椎の陰影は減少しており、胸膜滲出液の残存はなく、胸腔ドレーンを抜去した。治験薬投与終了後6～13日目の間、胸腔ドレーンを留置中に排出した液体の量は合計で1.5 L であった。治験薬投与終了後14日目、本事象は回復し、被験者は退院した。被験者は治験薬投与終了後29日目に治験を完了した。

治験担当医師は、右滲出性胸膜炎と治験薬との因果関係はなしであり、腹腔内感染症と直接関連する縦隔後部及び縦隔胸膜の術中モビライゼーション操作に起因すると判定した。

治験依頼者は、右滲出性胸膜炎と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬の薬理作用及び安全性プロファイルからは、治験薬が本事象の原因となる影響を示唆する知見は得られていない。水疱性肺気腫を伴う腹腔内感染症に対する手術中に縦隔後部の操作を行ったこ

C Confidential

とが、原因として妥当である。

25) 被験者番号009-03*（MK-7625A＋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）：突然死（なし）

被験者番号009-03*（59歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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。

治験薬投与1日目、被検者は腹痛（中等度）、触診時の圧痛（中等度）、腹壁反跳痛（軽度）、筋性防御（軽度）が認められ、同日入院した。バイタルサインは血圧100/60 mmHg と低く、このほか脈拍数110 bpm 及び体温37.2°C であった。血液検査結果は、ヘモグロビン130 g/L（基準範囲：120-160）、ヘマトクリット0.38 L/L（基準範囲：0.37-0.44）、好中球78.9%（基準範囲：51-67）及び血小板数476×10^9/L（基準範囲：140-400）であった。肝機能検査結果は、AST 45 U/L（基準範囲：0-31）及び ALT 13 U/L（基準範囲：0-32）であった。被験者は、再発性嵌頓臍ヘルニア、腸管の穿孔及び壊死、漿液線維素性腹膜炎並びにイレウスと診断された。これに対して開腹により嵌頓腸管の壊死部分の切除及び修復を実施し、さらに部分的臍ヘルニア修復を実施した。同日、腹膜炎には治験薬を、腎機能保護にはフロセミドの静脈内投与を開始した（投与前血圧は135/85 mmHg、投与後血圧は125/80 mmHg であった）。同日、持続性喘息に対してアミノフィリン240 mg を1日2回静脈内投与した。集中治療室でモニタリングを24時間実施した。

治験薬投与3日目、クレアチニン57 µmol/L、尿素4.7 mmol/L（基準範囲：2.8-8.3）を示し、クレアチニンクリアランスが179 mL/s/m^2に増加した。同日、フロセミドの静脈内投与を中止し、トラセミドの静脈内投与に切り替えた。バイタルサインは、血圧110/75 mmHg、脈拍数88 bpm 及び体温36.6°C であった。

治験薬投与4日目、うっ血性心疾患の予防のためジゴキシン250 mg を1日1回静脈内投与し、治験薬投与11日目まで継続した。治験薬投与5日目、腹膜炎に続発した血管拡張により2日間にわたって間欠性の動脈性低血圧（80/40 mmHg）が認められ、治験薬投与5日目のバイタルサインは脈拍数84 bpm 及び体温38.5°C であった。

治験薬投与5日目、ドパミンを1回静脈内投与した。また、同日から治験薬投与6日目までドブタミンを静脈内投与した。治験薬投与6日目、動脈性低血圧に回復が認められた。バイタルサインは、血圧110/70 mmHg、脈拍数72 bpm 及び体温37.6°C であった。この時点で腹部症状は改善しつつあり、腹痛（軽度）並びに創傷部の紅斑及び硬結（いずれも軽度）をみるにとどまった。治験薬投与7日目、血圧が98/60 mmHg に低下し、脈拍数は78 bpm であった。治験薬投与8日目、バイタルサインは血圧110/65 mmHg 及び脈拍数76 bpm であった。治験薬投与9日目、経過が良好のため、集中治療室から外科医院に転院した。

治験薬投与10日目、腹痛（軽度）並びに創傷部の紅斑及び硬結（いずれも軽度）を除く全腹部症状に回復がみられた。治験薬投与11日目、被験者は治験薬の投与を完了した。同日、被験者が気道収縮を訴え、これまでの喘息発作とほぼ同じ症状が認められた。血圧90/60 mmHg 及び脈拍数95 bpm を示し、気道閉塞による呼気延長が認められ、白血球数

17.1×10^9/L（基準範囲：3.5-10.2）を示した。胸部X線では気管支喘息増悪が認められ、肺炎又はうっ血性心疾患が考えられることから、呼吸器科を受診した。心電図検査は実施しなかった。

治験薬投与終了後14時間目、被検者は臨床的に何ら徴候、症状及び愁訴が認められなかったが、突然死亡に至った。ベッドで死亡していたが、立会者はおらず、詳細は不明である。心停止を確認した心電図以外に、治療及び処置は実施されなかった。同日に予定されていたEOT時点の評価は実施されなかった。被験者の親族の意向により剖検は実施しなかった。治験担当医師は被験者に急性心不全が発現したのではないかと診断したが、剖検が実施されなかったため急性心不全を裏付ける根拠はないことから、死因は突然死と報告された。

治験担当医師は、突然死と治験薬との因果関係はなしと判定し、突然死と気管支喘息及び虚血性心疾患との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、突然死と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬の既知の安全性プロファイル及び作用機序から、この事象の原因となる作用や本事象に寄与する作用を裏付けられない。虚血性心疾患及びコントロール不良の喘息が、本事象の原因又は寄与因子である可能性が高い。

26) 被験者番号050-04*（MK-7625A＋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）：腹部膿瘍（なし）

被験者番号050-04*（42歳、[redacted]、[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7日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は複数の膿瘍及びびまん性腹膜炎を伴う急性の穿孔性胃潰瘍のため入院した。入院時、重度の腹痛、触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御が認められた。同日、腹部CT検査で、前後左肝周囲腔、結腸傍溝及び骨盤に腹水貯留、気腹と一致する管腔外気泡、中等度の胃拡張、胃周囲の結節形成、左傍大動脈のリンパ節腫大、胆管結石症、左胸水貯留並びに両肺の硬化が認められた。腹部及び胸部のX線検査で気腹は認められなかった。腹腔鏡検査を実施したところ、穿孔性胃潰瘍が認められたため、縫合部を修復し、腹腔洗浄（腹腔鏡下での洗浄及び腹腔穿刺）及び（前後左肝周囲腔、結腸傍腔及び大骨盤にある）複数の腹部膿瘍のドレナージ術を実施した。治験薬投与7日目のEOT時点に治験担当医師は臨床的治癒と判定した。治験薬投与終了後1日目、被験者に感染症を示す所見や発熱はなく（37.1℃）、全身状態良好で、腸管輸送に問題はなかったため退院した。

治験薬投与終了後2日目、腹部圧痛及び腹腔内膿瘍の残存が疑われたため再入院し、臨床検査値は白血球数20.69×10^3/μL（基準範囲不明）及び血小板数1020×10^3/μL（基準範囲不明）であった。白血球増加症及び血小板増加症が認められたことから、膿瘍の残存が疑われた。それ以外は、被験者の体調は良好で、熱はなく、食事の摂取は良好で、軟便が認められた。身体検査で、腹部は軟く、右季肋部に軽微な圧痛が認められたが、筋性防御、創部の炎症又は腹腔鏡下手術創の感染は認められなかった。

2012年11月15日（治験薬投与終了後3日目）、腹部及び骨盤のCT検査で、左前横隔膜下部

の大きな膿瘍（7.8×1.6×11.2 cm）を含む複数の腹腔内膿瘍、底部25×50 mm の胃後方の間隙、左横隔膜下及び脾臓周囲の少量の貯留物と関連して左肝下に層状貯留物（9 mm 厚）、並びに腸間膜、右後肝下及び小骨盤の左側（16×24 mm）にごく少量の層状貯留物が認められた。バイタルサインは、体温37.4℃、血圧143/83 mmHg 及び心拍数111 bpm であった。腹部膿瘍（記載された診断名：腹腔内膿瘍）は重度の重篤な有害事象として報告された。

同日、開腹術を実施し、びまん性化膿性腹膜炎により生じた腹壁、腹膜の網、小腸及び肝臓間の軟性の癒着を分離させたところ、左横隔膜下及びダグラス窩に到達可能になった。同日実施した CT 検査ですべての膿瘍の位置が特定されたため、排膿し、5 L の血清で腹腔洗浄を実施した。両結腸傍腔に2本のドレーンを留置した。化膿性貯留物の培養結果は *Candida albicans* 陽性であった。同日、治験担当医師は臨床的無効と判定した。フルコナゾール及びリネゾリドの投与を開始し、翌日メロペネムの投与を開始した。治験薬投与終了後12日目、ドレーンを抜去し、治験薬投与終了後17日目、抗菌薬の投与を中止した。

治験薬投与終了後23日目、腹部 CT 検査を実施したところ、著明な改善が認められ、腹腔内貯留物は消失していた。貯留物のうち2つは残存していたが、量は減少していた（左前横隔膜下の貯留物2.4×1.6×2.9 cm、胃の大弯の後方に隣接する貯留物4.0×1.2 cm）。同日の臨床検査結果は、白血球数8.71×10^3/μL（基準範囲：4.0-10.0×10^3）、好中球54.5%（基準範囲：42.5-73.3）及び血小板数686×10^3/μL（基準範囲：138-381×10^3）であった。同日、本事象は回復したと判定され、被験者は熱がなく（36.4℃）、良好な状態で退院した。被験者は治験薬投与終了後32日目に治験を完了した。

退院時の胃後方の貯留物が大量であったため、退院後3ヵ月間外来で被験者を経過観察した。その後臨床的な改善が認められたため、追加の X 線検査又は CT 検査は実施しなかった。

治験担当医師は、腹腔内膿瘍と治験薬との因果関係はなしであり、残留膿瘍との因果関係はありと判定した。また、被験者に臨床的に差し迫った死亡のリスクはなく、本事象は退院時には重篤ではなかったと報告した。

治験依頼者は、腹部膿瘍と治験薬との因果関係はなしであり、本事象は既存疾患の後遺症として発現したと判断した。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、治験薬が腹腔内膿瘍の診断又は穿孔性胃潰瘍の原因となる影響を示唆する知見は得られていない。

27) 被験者番号050-05*（MK-7625A＋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）：呼吸窮迫（なし）

被験者番号050-05*（63歳、[redacted]、[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8日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は膿瘍（1個）及び限局性腹膜炎を伴う虫垂穿孔のため集中治療室にて入院した。身体検査で、両肺基底部に頻呼吸及び打聴診音減弱が認められた。午後8時16分、腹部 CT 検査で急性虫垂炎及び腹水貯留が認められた。

治験薬投与1日目、心電図所見は正常であった。午前1時00分、腹腔鏡下虫垂切除術、腹水穿刺、腹腔洗浄及び骨盤ドレナージを実施した。術後、疲はいが認められ、両肺基底部の頻

呼吸及び打聴診音減弱も依然として認められた。6%ヒドロキシエチルデンプン／0.9%塩化ナトリウム注射液を単回投与し、低血圧に対してノルアドレナリンの静脈内投与を開始した。この時点の被験者のバイタルサインは、血圧80/50 mmHg 及び心拍数95 bpm であった。また、フェイスマスクにより35%の酸素投与を開始したところ、酸素飽和度は98%であった。午前10時00分、治験薬の投与を開始した。

治験薬投与2日目、ノルアドレナリンの静脈内投与を中止し、フェイスマスクによる35%の酸素投与により、酸素飽和度は98-100%であった。治験薬投与3～4日目に鼻カニューレにより2 L の酸素を投与したところ、酸素飽和度は約97%であった。

治験薬投与5日目、呼吸窮迫の悪化及び急性呼吸不全が発現したため、非侵襲性機械的換気を4日間実施した。呼吸窮迫は重度の重篤な有害事象として報告された。身体検査で両肺基底部の打聴診音減弱が認められ、バイタルサインは呼吸数 >30回／分、血圧145/90 mmHg、心拍数85 bpm、体温37.3°C 及び酸素飽和度95%であった。心電図検査を実施したところ結果は正常であったため、残りの入院期間にその他の心電図検査は実施しなかった。治験薬投与1日目の心電図検査及び治験薬投与5日目の心エコー検査所見が正常であったため、心不全の診断は除外された。治験薬投与5日目、胸部 CT 検査で無気肺及び胸水貯留が認められた。胸部の超音波検査及び X 線検査で両側性の胸水貯留及び無気肺が認められた。同日、30%の酸素を投与し、動脈血 pO2は75.0 mmHg（基準範囲：83-108）であった。X 線検査で胸水貯留が認められ、ガイド下胸腔穿刺を実施し、滲出液15 cc を除去した。治験担当医師は、胸膜滲出液は腹膜炎に続発したと判定した。胸水及び血液培養で菌は検出されなかった。治験薬投与5日目に実施した腎及び肝機能検査結果は、血清クレアチニン0.42 mg/dL（基準範囲：0.5-0.9）、血清アルブミン26.52 g/L（基準範囲：35-52）、AST 61.80 U/L（基準範囲：0-31.8）、ALT 37.20 U/L（基準範囲：0-33.0）、γ-GTP 81.60 U/L（基準範囲：4.8-36.0）及び ALP 113.40 U/L（基準範囲：34.8-104.4）であった。肝機能検査値の軽度上昇は敗血症及び空腹状態によるものであり、臨床的に問題となるものではなかった。低アルブミン血症に対する治療は実施しなかった。

治験薬投与5及び6日目に BIPAP による補助換気を実施し、徐々に離脱して治験薬投与8日目に中止した。治験薬投与6～8日目の間、X 線検査で依然として胸水貯留が認められ、この時点で180 mL が貯留していた。

治験薬投与8日目、胸水貯留に対しさらに胸腔穿刺を実施した。非侵襲性機械的換気によるリハビリ及び従来の補助換気により、被験者は改善した。同日、予定どおり治験薬投与を完了した。バイタルサインは、血圧135/92 mmHg、脈拍数75 bpm 及び体温37°C であった。

治験薬投与終了後4日目、感染症の徴候はなく、胸水貯留及び呼吸窮迫は回復したため、被験者は退院した。退院時のバイタルサインは、血圧105/65 mmHg、呼吸数20回／分、心拍数90 bpm 及び体温36.4°C であった。被験者は治験薬投与終了後34日目に治験を完了した。

治験担当医師は、呼吸窮迫と治験薬との因果関係はなしであり、胸水に起因すると判定した。

治験依頼者は、急性呼吸窮迫と治験薬との因果関係はなしであり、両側胸水に起因すると判断した。治験依頼者は、本事象は治験薬と因果関係がある既知の事象ではないと判断した。

C Confidential

低アルブミン血症、甲状腺機能低下症、腹腔内感染症及び外科手術が原因として妥当と考えられた。

28) 被験者番号060-01*（MK-7625A＋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）：腹部膿瘍（なし）

被験者番号060-01*（46歳、[redacted]、[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7日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は腹痛を発現し、膿瘍を伴う虫垂の自然破裂と診断された。治験薬投与1日目、開腹術を実施したところ、フィブリン膜を伴う12 cmの壊死性虫垂、中央3分の1の穿孔、10 mLの化膿性の液体が認められた。腹水培養で菌は検出されなかった。被験者は治験薬投与7日目に治験薬の投与を完了し、腹部の徴候及び症状は回復したため退院した。EOT時点で、治験担当医師は臨床的治癒と判定した。

治験薬投与終了後5日目、手術創からの化膿性分泌物、倦怠感、霧視及び低血糖（血糖値は不明）が認められた。被験者は腹腔内膿瘍の再発と診断され、10日間入院した。腹部膿瘍は重度の重篤な有害事象として報告された。同日、治験担当医師は臨床的治癒せずと判定した。手術の必要はなく、入院中にシプロフロキサシンを投与した。治験薬投与終了後16日目、本事象は回復したと判定され、被験者は退院した。抗菌薬治療を15日間継続するため、退院時に5日分のシプロフロキサシン500 mgが処方された。腹膜炎の徴候は認められず、正常な肉芽組織が形成され、手術創は治癒した。被験者は治験薬投与終了後38日目に治験を完了した。

治験担当医師は、腹腔内膿瘍の再発と治験薬との因果関係はなしであり、治療無効と判定した。

治験依頼者は、腹腔内膿瘍の再発と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬の特性及び作用機序からは、治験薬が膿瘍の発現の原因となったことを示唆する知見は得られていない。抗菌薬治療無効が原因として考えられ、2型糖尿病が重大な危険因子として考えられた。

29) 被験者番号060-02*（MK-7625A＋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）：肝酵素上昇（なし）

被験者番号060-02*（55歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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10日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は2日間持続する腹痛、触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御、並びにオルトナー及びマーフィー徴候陽性が認められ、緊急治療室に受診した。超音波検査では、肝臓、膵臓、脾臓及び腎臓は正常であった。胆嚢壁は8 mmであり、胆嚢管に結石（6 mm）が認められた。また、胆嚢周辺及び腹部右上に液体が認められた。臨床検査結果は、ALT 23 U/L（基準範囲：<33）、AST 12 U/L（基準範囲：<32）、ALP 105 U/L（基準範囲：35-105）、ビリルビン19 µmol/L（基準範囲：<21）及びγ-GTP 36 U/L（基準範囲：<40）であった。ベースライン時のCRPは271 mg/L（基準範囲：<5）であった。治験薬投与1日目、被験者は腹腔鏡下胆嚢切除を受け、胆嚢に膿性感染が認められ、胆嚢周辺から約100 mLの茶

色い液体が排出された。胆嚢管は約8～9 mm であり、留めることができなかったため、バイクリルループで結紮した。被験者は限局性腹膜炎及び急性壊疽性胆石性胆嚢炎と診断され、治験薬の投与を開始した。

治験薬投与4日目、臨床検査結果は、CRP 49 mg/L、ALT 18 U/L、AST 15 U/L、ALP 56 U/L 及びビリルビン8 µmol/L であった。治験薬投与5日目、腹部超音波では胆管結石（6 mm 及び 9 mm）が疑われたが、治験薬投与6日目、内視鏡的逆行性胆管造影法による検査では結石は認められず、乳頭切開を実施した。所見には胃粘膜正常、十二指腸のびらん及び総胆管（10 mm）が含まれ、結石は認められなかった。

治験薬投与7日目（内視鏡的逆行性胆管造影23時間後)、重度の臨床検査値異常が認められ、ALT 524 U/L、ALP 369 U/L、AST 602 U/L、ビリルビン35 µmol/L 及び CRP 24 mg/L であった。肝酵素上昇は重度の重篤な有害事象と報告された。治験薬投与8日目、臨床検査の結果は回復し、ALT 422 U/L、ALP 328 U/L、AST 236 U/L、ビリルビン14 µmol/L、抱合ビリルビン10 µmol/L（基準範囲：<5)、CRP 16 mg/L 及び γ-GTP 623 U/L であった。

治験薬投与10日目、被験者は予定どおり治験薬投与を完了した。治験薬投与終了後1日目、臨床検査の結果は、ALT 229 U/L、ALP 223 U/L、AST 75 U/L、CRP 6 mg/L 及び γ-GTP 487 U/L であった。同日、肝酵素上昇は回復し、被験者は良好な臨床状態で退院した。被験者は治験薬投与終了後31日目に治験を完了した。

治験薬投与終了後16日目、超音波検査では、肝臓、膵臓、脾臓及び腎臓は正常で、総胆管にガスがあり、腹腔内に液体はなく、腹腔内の総胆管の横に結石（0.7 mm）が認められた。治験薬投与終了後31日目、被験者の臨床検査結果は臨床的に問題ないと判断された。

本事象との因果関係又は本事象の悪化に寄与した可能性のある、本事象の発現時に使用した併用薬又は処置としては、内視鏡的逆行性胆管造影法、造影剤の静脈内投与（イオパミドール）及び麻酔薬（ミダゾラム）があげられた。

治験担当医師は、肝酵素上昇（AST、ALT、ALP 及び γ-GTP）と治験薬との因果関係はなしと判定し、内視鏡的逆行性胆管造影法後の合併症と判定した。

治験依頼者は、肝酵素上昇は治験薬との因果関係はなしと判断し、投与された造影剤及び麻酔薬を含む内視鏡的逆行性胆管造影法は､肝機能検査値を上昇させることが知られており、妥当な病因と考えた。臨床検査値異常は治験薬の投与開始後に発現したものではなく、内視鏡的逆行性胆管造影法の直後に発現したことから､造影処置との時間的関連性が認められた。

30) 被験者番号009-04*（MK-7625A＋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）：突然死（なし）

被検者番号009-04*（79歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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2日間投与された。

治験薬投与1日目、約2日間にわたり広汎性腹痛（重度）が認められた。身体所見では、触診時の圧痛（重度)、腹壁反跳痛（重度）及び筋性防御（中等度）を認めた。被験者は、びまん性腹膜炎及び COPD 増悪と診断され、同日入院となった。COPD に対してアミノフィリン

の静脈内投与を開始した。超音波検査では急性胆嚢炎及び右腎嚢胞が認められ、胸部 X 線では縦隔リンパ節を含め縦隔に異常が認められず、肺浸潤が認められず、心臓の形状及び大きさにも異常はなく、胸水も認められなかった。肺活量測定は実施しなかった。被験者は結石性胆嚢炎と診断された。腹腔鏡下胆嚢切除術が施行され、腹腔ドレナージが実施され、穿孔を伴う壊疽性胆嚢炎及び急性びまん性腹膜炎が認められた。この時点での酸素飽和度は92%であり、治験薬の投与が開始された。

治験薬投与2日目、COPD に対するアミノフィリンの静脈内投与を中止し、アセチルシステインの静脈内投与を実施した。同日の血圧に異常はなく、座位をとることができたほか、以前のように柔らかい食物の摂取が可能であり、酸素療法は不要であった。バイタルサインは、血圧104-110/63-67 mmHg、酸素飽和度95%及び脈拍数97 bpm で、体温が37.6°C であった。また、白血球数8.30×10^{9}/L、クレアチニン45 µmol/L 及びビリルビン25 µmol/L であった。ヘモグロビンが105 g/L と低く、赤血球数3.46×10^{12}/L 及びヘマトクリット31%であったが、貧血治療は実施されなかった。凝固検査は実施していない。同日、腹腔ドレナージにより血液 40 mL が排出されたが、術後所見として問題はなく、処置は要さないと判定された。治験薬投与2日目に腹部症状に改善が認められ、腹痛、触診時の圧痛及び腹壁反跳痛が中等度から軽度に改善し、経口又は経腸による栄養物摂取が可能となった。

治験薬投与終了後1日目［被験者は治験薬を2日間（合計4回）投与された］、腹痛を訴え、ペチジンが合計50 mg 筋肉内投与された。バイタルサインは、血圧125/70 mmHg 及び酸素飽和度91%であった（酸素飽和度低値に対する処置は実施されなかった）。心電図は実施しなかった。同日の朝、ペチジン投与から3時間35分後に、被験者の死亡が確認された。ペチジン投与後に呼吸抑制症状は認められなかったため、治験担当医師はペチジンと死亡との間に直接関係はないと判定した。治験担当医師は、被験者が低分子ヘパリンによる予防投与を受けておらず、死亡時に病室に不在であったものの看護師が発見時に被験者の顔面及び上体にチアノーゼが認められたことから、死因が肺動脈塞栓症の可能性があると報告した。被験者の親族の意向により剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、突然死と治験薬との因果関係はなしと判定し、突然死の原因は不明と判定した。

治験依頼者は、突然死と治験薬との因果関係はなしと判断し、治験薬の作用機序及び安全性プロファイルからは治験薬が突然死に寄与したとの裏付けはない。被検者は高齢で、2日前に腹部手術を受け、腹腔内敗血症を来したことから、Grade 3の COPD とそれによる低酸素症が発症因子であると考えるのが妥当と判断した。

31) 被験者番号060-03*（MK-7625A＋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）：出血性ショック（なし）

被験者番号060-03*（[redacted]、[redacted]、[redacted]）は、10-09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2日間投与された。

治験薬投与1日目、約12～14時間にわたり腹痛及び腹部圧痛、腹壁反跳痛、筋性防御及び心

房細動が認められ、入院した。同日、被験者は開腹術を受け、腹腔内血液1,000 mL、遊離ガス及び膿瘍を伴わないびまん性腹膜炎、並びに、出血及び穿孔を伴う十二指腸憩室炎（6～7 cm）が認められた。十二指腸切除術を受け、腹腔ドレナージを行った。腹腔穿刺液の培養は、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca* 及び *Bacteroides vulgatus* 陽性であった。術後、約10時間にわたり腹腔ドレナージで出血性分泌物700 mL が排出された。術中及び術後、被験者は濃厚赤血球870 mL の輸血を受けた。その後、同日に治験薬の投与を開始した。

治験薬投与2日目、血圧89/54 mmHg、心拍数134 bpm であった。被験者は2,900 mL の補液の投与を受けたが、Stage 4の出血性ショックを発現した。意識消失は認められず、再度開腹術を受けた。同日、本事象は重度の重篤な有害事象と報告された。腹腔内に1600～1700 mL の血液を伴う後腹膜血腫が認められた。また、十二指腸憩室炎が切除された小腸血管及び十二指腸腸間膜から医原性出血が認められた。出血した小腸間膜の血管を結紮した。手術中、腹腔内を9000 mL の水で洗浄し、2回のドレナージで排出した。十二指腸領域に組織接着用シート（Tachosil）を留置した。術中及び術後、被験者は濃厚赤血球1155 mL、血漿3300 mL 及び血小板635 mL の輸血を受けた。播種性血管内凝固障害の徴候は認められなかった。エノキサパリン4000 U 及びノルアドレナリンの皮下投与を開始した。出血性ショックにより治験薬は投与中止され、メトロニダゾール500 mg（1日2回）及びセフロキシム1500 mg（1日3回）の静脈内投与による腹膜炎の治療を開始した。同日、被験者の臨床検査値は、白血球数6.91×10^{9}/L、赤血球数2.92×10^{12}/L、ヘモグロビン83 g/L 及びヘマトクリット24%（基準範囲不明）であった。被験者は治験薬投与終了後2日目まで集中治療室で治療を受けた。治験薬投与終了後1～9日目に、被験者はエノキサパリン2000 U の皮下投与を受け、食事は可能で、創部炎症も認められなかった。治験薬投与終了後1日目、低血圧及び頻脈は回復し、メトロニダゾールの投与は中止された。同日、ノルアドレナリンの投与は不要となり、出血性ショックは回復したと判定された。

治験薬投与終了後2日目、被験者は血行動態力学的に安定しており、柔らかい食物を食べることができるようになった。同日の臨床検査値は CRP 237 mg/L（基準範囲：<5）であった。治験薬投与終了後9日目の CRP は43 mg/L であった。セフロキシムの投与は中止され、被験者は退院した。被験者は治験薬投与終了後42日目に治験を完了した。

治験担当医師は、出血性ショックと治験薬との因果関係はなしと判定し、エノキサパリンとの因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、MK-7625A の既知の安全性プロファイル及び作用機序と一致していないため、出血性ショックは治験薬との因果関係はなしと判断した。最初の手術で腹腔内出血が認められ、被験者はエノキサパリンナトリウムの投与を受けた。これは既存の出血がエノキサパリンにより悪化した可能性を示唆しており、2回目の開腹術で排出された血液の貯留及び後腹膜血腫によって裏付けられる。

32)　被験者番号009-05*（MK-7625A＋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）：多臓器不全（なし）、敗血症性ショック（なし）

被検者番号009-05*（60歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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10日間投与された。

治験薬投与開始1日前、原因不明の特発性結腸穿孔による直腸膀胱窩の膿瘍のため入院した。開腹及び結腸瘻造設を実施し、膿瘍も問題なく排出できた。治験薬投与1日目、膿瘍培養を実施したところ、*Proteus mirabilis*、*Enterobacter cloacae*、*Enterococcus faecalis* 及び *Staphylococcus haemolyticus* に陽性を示した。同日、治験薬の投与を開始した。

治験薬投与3日目に腹部創傷より化膿性分泌物が認められたため、治験薬投与4日目に創傷のデブリードマンを実施した。治療により腹部症状は改善し、腹水（中等度）を認めるにとどまった。治験薬投与7日目、心臓領域（胸部中央）に常時疼痛（中等度）が認められた。同日、血圧90/58 mmHg、心拍数56 bpm 及び体温37.1°C であった。被験者に徐脈性不整脈及び伝導障害の既往はなかった。治験薬投与8日目、心痛に対してペチジンを1回筋肉内投与した。バイタルサインは、血圧95/57 mmHg、心拍数61 bpm 及び体温37°C であった。トラセミド、カンデサルタン、アムロジピン及び一硝酸イソソルビドの投与を中止した。治験薬投与9日目、引き続き心痛が認められ、バイタルサインは血圧65/45 mmHg、心拍数70 bpm 及び体温36°C であった。心電図検査では、時折、上室性期外収縮が認められた以外は、意味のある所見は認められなかった。

治験薬投与10日目、治験担当医師により術後創傷感染による臨床的無効と評価され、治験薬の投与を中止した。この時点で、なおも心痛が認められ、ヘモグロビンは94 g/L であったが、出血の徴候は認められなかった。午前10時、突発性の心肺虚脱が認められたことから、直ちに挿管し、集中治療室に移送した。バイタルサインは、血圧86/59 mmHg、心拍数80 bpm 及び体温36.8°C であった。挿管を実施しつつ、心痛に対してフェンタニル及びミダゾラムの静脈内投与を開始した。午前10時50分、血液検査では白血球数16.71×10^9/L（基準範囲：4-10）、赤血球数2.03×10^{12}/L（基準範囲：4.5-6.0）、ヘモグロビン62 g/L、ヘマトクリット0.197 L/L（基準範囲：0.4-0.52）、ビリルビン8 µmol/L（基準範囲：17.1未満）、ALT 32 U/L（基準範囲：41未満）、AST 89 U/L（基準範囲：38未満）、カリウム6.4 mmol/L（基準範囲：3.5-5.1）、ナトリウム153 mmol/L（基準範囲：136-145）、クレアチニン364 µmol/L 及び CRP 32.22 mg/L（基準範囲：5 mg/L 未満）であった。高ナトリウム血症を来していたが、脱水は認められなかった。臨床検査の結果、多臓器不全及び敗血症性ショックと診断された。貧血による多臓器不全であった。炭酸水素ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸、フェニレフリン及びヒドロコルチゾンの静脈内投与による治療を開始した。血漿及び濃縮赤血球を輸血した。多臓器不全の状態を確認するための検査は実施していない。被験者は、約36時間後の治験薬投与終了後1日目に死亡した。

治験薬投与終了後4日目、剖検により化膿性直腸周囲炎及び化膿性骨盤腹膜炎を伴う慢性活動性直腸炎並びに腎臓及び肝臓の機能不全が確認された。また、急性出血性胃十二指腸潰瘍、限局性化膿性骨盤腹膜炎、腎実質のジストロフィー、心筋病変、肺、腎臓及び脾臓の急性充血、肺及び脳の浮腫、無気肺並びに右大脳半球後頭葉の脳軟化が確認された。剖検時に出血は確認されなかった。治験担当医師は、化膿性骨盤腹膜炎は直腸炎及び直腸周囲炎によるも

のと考えられるが、右後頭葉の脳軟化の原因は不明であるとした。

治験担当医師は、多臓器不全及び敗血症性ショックと治験薬との因果関係はなしと判定し、心不全と慢性心疾患との因果関係はありと判定した。剖検時に心筋梗塞は認められなかったが、心痛及び心不全は死亡の過程の一部であり、いずれも急性冠動脈症候群の一部ではないかと推定した。

治験依頼者は、治験薬の作用機序及び安全性プロファイルからは、当該事象の原因や寄与因子となる知見は得られていないことから、多臓器不全及び敗血症性ショックと治験薬との因果関係はなしと判断した。被験者は、多臓器不全及び死亡をもたらすような化膿性直腸周囲炎及び骨盤腹膜炎を伴う慢性活動性直腸炎を有していた。合併症であるアルコール性肝硬変、慢性硬化性膵炎、糖尿病、慢性高血圧性心疾患、出血性胃十二指腸潰瘍、電解質失調を伴う腎不全及び貧血がいずれも寄与因子である可能性が考えられる。

33) 被験者番号009-06*（MK-7625A＋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）：心原性ショック（なし）

被検者番号009-06*（76歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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6日間投与された。

治験薬投与開始1日前、腹痛、触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御により入院した。入院直後の心電図では、発作性上室性頻脈が確認された。

治験薬投与1日目、バイタルサインは、血圧118/70 mmHg 及び心拍数86 bpm であった。腹部超音波検査を実施したところ、腹部に異常所見は認められなかった。同日の朝の臨床検査値は CRP 8.00 mg/L（基準範囲 : 5.0未満）及び総ビリルビン29.30 µmol/L（基準範囲 : 5.0- 21.0）であった。同日、腹腔鏡下虫垂切除術を施行し、びまん性腹膜炎が認められたため、腹腔内の洗浄及びドレナージを実施した。術後、総ビリルビンが60.0 µmol/L に増加した。同日、合併症の心不全に利尿薬（フロセミド）を投与した。持続する発作性上室性頻脈に対して、前年から使用しているアミオダロン及びメトプロロール以外に、10%塩化カリウムを静脈内投与した。同日、治験薬の投与を開始した。

治験薬投与4日目、腹部症状にベースライン時からの改善は認められず、腹痛、触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御（いずれも中等度）が認められた。同日、CRP が266.40 mg/L に増加し、総ビリルビンが58.90 µmol/L となった。治験薬投与5～6日目では、CRP が63.60 mg/L に減少し、総ビリルビンは41.80 µmol/L となった。治験薬投与5日目、血栓症予防のためワルファリンを経口投与した。同日に息切れが認められた。治験薬投与6日目、脱力が認められ、循環器専門医及び内科医が診察した。

治験薬投与6日目、息切れに対してデキサメタゾンを静脈内投与した。同日、心電図検査を3回実施し、そのいずれにも発作性上室性頻脈が認められた。心筋酵素は測定していない。同日、メトプロロール、10%塩化カリウム及びフロセミドを投与した。腹部症状はわずかに改善し、腹痛、触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御（いずれも軽度）が認められた。

治験薬投与終了後1日目の午前、アミオダロンを予定どおり投与した。午前3時50分、原因

不明の心不整脈により急性心原性ショックを発現した（心電図及び心拍数は未測定）。呼吸が停止し、突然意識不明となり、血圧計で測定不能なほど血圧が低下した。この症状の発現中に別の脳卒中を示唆する局所性の神経学的徴候は認められず、アンビューバックによる人工呼吸を30分間実施した。蘇生法として心マッサージを実施したが、電気的除細動及び薬剤投与は行わなかった。午前4時20分、被験者が死亡し、蘇生法を中止した。死因は、心不整脈による心原性ショックと報告された。治験担当医師は、この心原性ショックは、意識消失を伴う心血管虚脱のことを指し、心不全を示すものではないことを確認している。EOT 時点の臨床評価は実施しなかった。

治験担当医師は、心原性ショックと治験薬との因果関係はなしと判定し、心原性ショックと虚血性心疾患との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、治験薬の既知の安全性プロファイル及び作用機序から、死因及び死亡の寄与因子とは裏付けられないため、心原性ショックと治験薬との因果関係はなしと判断した。被験者には、治験開始前から心不全をもたらすような虚血性心疾患及び間欠性の心不整脈を合併していたことから、これらが死因である可能性が高いと考えられる。また、全身感染及び血清カリウム低値の存在が、これ以外に寄与因子となったことが考えられる。

34) 被験者番号060-04*（MK-7625A＋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）：骨盤膿瘍（なし）

被験者番号060-04*（27歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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7日間投与された。

治験薬投与1日目、被験者は腹痛、並びに触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御が認められ、入院した。CT 検査では、大腸炎及び膀胱直腸窩内に液体貯留（3.5 cm×4.5 cm）、S 状結腸付近の虫垂先端（直径1 cm）、直腸 S 状結腸壁、横行結腸下部及び回腸末端壁の肥厚、並びに複数の腸間膜リンパ節の軽微な増加が認められた。同日、被験者は探索的な腹腔鏡検査を受けたところ、穿孔性虫垂炎、並びに腹腔に混濁した液体及び骨盤膿瘍が認められた。被験者は腹腔鏡下虫垂切除術を受け、骨盤洗浄及び膿瘍ドレナージが行われた。膿瘍培養の結果、ESBL 陽性の *Escherichia coli* が検出され、治験薬の投与を開始した。

手術後、被験者は触診時の軽度の腹部圧痛及び低グレードの発熱（体温不明）を発現し、3～4日後に回復した。治験薬投与7日目、被験者は予定どおり治験薬投与を完了した。同日の EOT 時点に、被験者は平熱（36.6°C）となり、軽度の腹痛及び触診時の腹部圧痛が認められたものの、その他の腹部の症状は回復していた。治験担当医師は臨床的治癒と判定し、被験者は退院した。

治験薬投与終了後4日目、被験者は発熱（37.8°C）、下痢、下腹部痛及び骨盤痛により、再入院した。同日に得られた基準範囲外の血液検査は、白血球数16.6×10^3/μL（基準範囲：4.0-11.0×10^3）、CRP 98.70 mg/L（基準範囲：<0.6-5.0）、ヘモグロビン13.2 g/dL（基準範囲：13.5-17.5）及び好中球数14.9×10^3/μL（基準範囲：2.0-7.7×10^3）であった。同日、骨盤の CT 検査で、治験薬投与開始1日前と同様に膀胱の位置に、さらに大きな膿瘍（5.3×7.9 cm）とともに複数の

二次的な堆積が認められた。本事象は重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5日目、直腸鏡検査で直腸内の深さ8～9 cm の位置に骨盤膿瘍の膨隆が認められた。骨盤膿瘍は肛門退縮後、直腸壁から排出され、約100～120 mL の膿が採取され、培養検査を行った。膿瘍は生理食塩水で洗浄した。治験薬投与終了後5日目に採取された肛門膿の培養では、*Escherichia coli* 及び *Bacteroides thetaiotaomicron* が ESBL 陽性であった。同日に採取された尿及び血液の培養では、菌は検出されなかった。同日、被験者は骨盤膿瘍の治療のためエルタペネムの静脈内投与を開始した。治験薬投与終了後7日目、被験者の臨床検査値は、白血球数7.0×10^3/μL、ヘモグロビン12.0 g/dL 及び好中球数4.6×10^3/μL であった。

治験薬投与終了後10日目、被験者は骨盤膿瘍が回復し、退院した。被験者の臨床状態及び臨床検査結果から本事象の回復が確認されたため、追加の画像検査は実施しなかった。被験者は治験薬投与終了後30日目に治験を完了した。

治験担当医師は、骨盤膿瘍と治験薬との因果関係はなしと判定し、持続性膿瘍との因果関係はありと判断した。

治験依頼者は、MK-7625A の既知の安全性プロファイル及び薬理作用と一致していないため、骨盤膿瘍は治験薬との因果関係はなしと判断した。骨盤膿瘍は、虫垂穿孔に起因する感染症が腹腔内で進行したことによるものと考えられた。

35) 被験者番号070-01*（MK-7625A＋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）：敗血症性ショック（なし）

被験者番号070-01*（65歳、[redacted]、[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15日間投与された。

被験者は慢性膵炎の急性増悪の既往歴があり、治験薬投与開始9日前に後腹膜血腫に伴う回腸末端の壊死により回腸切除を行った。

治験薬投与1日目、腹部 CT 検査で60.39×50.57 mm の膿瘍、中央に広範囲の腹水及びガスの貯留、並びに著明な皮下浸潤が認められた。しかし、腹膜炎、腹痛及び触診時の圧痛は認められなかった。治験薬投与2日目、回結腸吻合部の広範囲の壊死及び漏出並びに虫垂穿孔に対して開腹術及び回腸縫合術を実施した。60×50 mm の後腹膜及び腸間膜膿瘍が認められた。同日、術後に敗血症性ショック及び低血圧（113/51 mmHg）が発現した。敗血症性ショックは重度の重篤な有害事象として報告された。同日、ノルアドレナリンを必要に応じて投与した。動脈血液ガスの検査値は、pH 7.34（基準範囲：7.35-7.45）、動脈酸素分圧187 mmHg（基準範囲：70-100）及び炭酸ガス分圧36 mmHg（基準範囲：35-45）であったため、同日に補助換気を開始した。

治験薬投与3日目、臨床検査値は、敗血症により短縮したプロトロンビン時間44秒（基準範囲：70-130）、APTT 38.2秒（基準範囲：24.0-35.0）、フィブリノゲン512 mg/dL（基準範囲：160-400）、白血球22.0×10^3/mm^3（基準範囲：4.2-11.4×10^3）、ヘモグロビン9.3 g/dL（基準範囲：11.8-15.5）、ヘマトクリット29%（基準範囲：35.3-46.1）、pCO_2 13 mmol/L（基準範囲：22-29）、乳酸脱水素酵素464 IU/L（基準範囲：<214）及び乳酸7.2 mmol/L（基準範囲不明）であった。

同日、高血糖（糖尿病の状態は不明）に対してインスリン投与並びにノルアドレナリン、シサトラクリウム、電解質溶液及び濃厚赤血球の投与を開始した。

治験薬投与7日目、動脈性低血圧及び敗血症性ショックは回復し、血行動態が安定したため、強心薬の投与を中止し、本事象は回復したと判定された。

治験薬投与12日目、補助換気を中止した。被験者は治験薬投与15日目に治験薬の投与を完了した。投与終了時、治験担当医師は臨床的に効果不十分と判定し、メロペネムの追加投与を開始した。被験者は治験薬投与終了後26日目に治験を完了し、治験薬投与終了後75日目に退院した。

治験担当医師は、敗血症性ショックと治験薬との因果関係はなしであり、腹膜炎に起因すると判定した。

治験依頼者は、敗血症性ショックと治験薬との因果関係はなしと判断した。本事象は治験薬の既知の安全性プロファイル及び薬理作用と一致しておらず、おそらく複雑性腹腔内感染症に起因して発現したと考えられる。COPD、並びに医療行為により変更された消化管構造及び高血糖が原因として妥当と考えられた。また、本事象は治験薬投与中に回復した。

36) 被験者番号080-01*（MK-7625A＋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）：小腸閉塞（なし）

被験者番号080-01*（50歳、[redacted]、[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8日間投与された。

治験薬投与1日目、被験者は中等度の腹痛、触診時の圧痛、腹壁反跳痛及び筋性防御を訴え入院した。被験者は急性壊疽性穿孔性虫垂炎、虫垂周囲膿瘍及び限局性の漿液性腹膜炎と診断された。術前の予防投与としてセフトリアキソンを静脈内に単回投与し、同日、開腹虫垂切除術を実施した。腹腔内から合計100 mL の漿液を排出し、培養検査を実施したところ、*Streptococcus anginosus*、*Clostridium clostridioforme* 及び *Prevotella oralis* 陽性であった。治験薬投与2日目、硫酸メチルを皮下投与して小腸の蠕動運動を促進したところ、排便が認められた。

治験薬投与5日目、腹部膨満感及び中等度のびまん性腹痛が発現した。同日、腹部超音波検査で小腸の不全麻痺が認められた。X 線（バリウム）検査で小腸閉塞が認められ、被験者はイレウスと診断された。本事象は重度の小腸閉塞として報告された。硫酸メチルの皮下投与による小腸蠕動運動の促進を継続した。同日、2回目の単純腹部 X 線検査で小腸の完全閉塞が確認されたため、正中開腹術を実施したところ、小腸ループの完全閉塞と右腸骨部の癒着が認められた。腹腔鏡下腸癒着剥離術を実施し、小腸に経鼻胃管を挿入した。腹腔ドレナージを実施した。同日、術後に小腸の完全閉塞は回復したと判定された。治験担当医師は、小腸の完全閉塞は虫垂切除術との因果関係はなしと判定した。治験薬投与終了後3日目、硫酸メチルの皮下投与を中止し、治験薬投与終了後6日目、被験者は退院した。被験者は治験薬投与終了後32日目に治験を完了した。

治験担当医師は、小腸の完全閉塞と治験薬との因果関係はなしであり、腹腔内の癒着に起

因すると判定した。

治験依頼者は、小腸の完全閉塞と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬の作用機序及び安全性プロファイルからは、治験薬が本事象の原因となったことを示唆する知見は得られていない。また、本事象は治験薬投与継続中に最終的に回復したことから、治験薬との因果関係はないと考えられる。腹腔内感染症、術後の状態及びバリウム投与が本事象の原因となった可能性が高いと考えられる。

37) 被験者番号080-02*（MK-7625A＋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）：吻合部漏出（なし）、イレウス（なし）

被験者番号080-02*（76歳、[redacted]、[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10日間投与された。

治験薬投与開始2日前、被験者は治験薬投与開始5日前から腹部膨満、悪心、嘔吐及び便秘が発現したと訴えた。同日、CT 検査では回腸近位側の位置で遠位小腸閉塞の所見が認められた。また、胆嚢に多数の胆石、右腎下極に14 mm の結石が認められた。過去のアスベスト曝露と一致して、石灰化したアスベスト関連の胸膜プラークが認められた。治験薬投与開始1日前、腹腔鏡検査から開腹術に変更して実施した。メッケル憩室から後腹膜の異常な高密度の癒着に続発した重度の小腸閉塞、腹腔鏡操作とは無関係の微小な小腸穿孔（約2 mm）及び右腸骨窩の腹膜炎が認められた。小腸穿孔の縫合による修復、癒着剥離術、ステープル固定及び腹腔洗浄によるメッケル憩室を含む小腸切除を実施した。一次診断は、他の穿孔臓器又は過去の術式に起因する腹膜炎であった。治験薬投与1日目、腹部聴診で腸音が聴取されず、イレウスが発現していると評価された。

治験薬投与7日目、白血球数は20.1×10^9/L（基準範囲不明）であった。同日、回腸に近接した腹膜から吸引した腹水培養では、*Enterococcus* 属及び *Escherichia coli* 陽性であった。造影剤による CT 検査で吻合部周囲に炎症性変化が認められ、吻合部縫合不全と漏出が示唆された。同日、開腹術を実施したところ、小腸吻合部漏出と吻合部をステープル固定した2列目に小型の膿瘍が認められた（サイズ不明）。吻合部漏出（中等度）は重篤な有害事象として報告された。小腸吻合部の切除と双孔式回腸瘻造設を実施した。ストーマを造設したところ、吻合部漏出は回復した。組織病理報告書には、「小腸吻合部の切除により粘膜潰瘍が認められ、粘膜下層及び破壊された筋層に広がる急性及び慢性炎症細胞浸潤が癒着性の線維素性化膿性滲出液を伴う漿膜面に及んでいることが判明した。外観は吻合部漏出と一致していた」と記載された。治験薬投与7日目、本事象は回復したと判定された。治験薬投与9日目、白血球数は17.5×10^9/L に低下した。

治験薬投与終了後3日目、ストーマからの排泄量を低減するため、ロペラミド及びロモティルが処方された。

治験薬投与終了後7日目、ストーマからの排泄量は12時間で25 mL まで減少した。同日、CT 検査で両肺基底部に複数の成熟した石灰化胸膜プラークが認められ、右側横隔膜の軟組織に良性にみえる胸膜プラークが認められた。CT 検査で小腸閉塞の所見が認められ、回腸

瘻造設部位の15 cm 深部周囲に集中しているようにみえた。回腸瘻造設の遠位側ループは潰れており、中央に向かって若干の炎症が認められ、癒着が示唆された。遊離腹水、腸壁肥厚又は遊離ガスは認められなかった。イレウスは中等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8日目、経鼻胃管を挿入した。ストーマを再度利用したが、排泄量はわずかであった。この間、併用薬のロペラミド及びジフェノキシラート／アトロピンの投与を中止した。治験薬投与終了後9日目、イレウスは回復した。治験薬投与終了後10日目、経鼻胃管を抜去し、治験薬投与終了後14日目、被験者は退院した。被験者は治験薬投与終了後31日目に治験を完了した。

治験担当医師は、吻合部漏出及びイレウスと治験薬との因果関係はなしであり、腹部手術との因果関係はありと判定した。

治験依頼者は、吻合部漏出及びイレウスと治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬の生物学的作用及び安全性プロファイルからは、治験薬が本事象の原因となった機序を説明することはできない。腹腔内敗血症を伴う吻合部漏出の発現7日前に小腸穿孔の修復術を行ったことが、原因として妥当と考えられる。

38) 被験者番号009-07*（MK-7625A＋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）：心肺不全（なし）

被検者番号009-07*（80歳、[redacted]、[redacted]）は、10-09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3日間投与された。

治験薬投与1日目、腹痛が認められ、身体検査で触診時の腹部圧痛、腹壁反跳痛、筋性防御、腹部腫瘤、腹水及びイレウスが確認された。バイタルサインは、血圧110/85 mmHg、心拍数90 bpm、体温36.7°C 及び呼吸数20回／分であった。同日、CT 検査により、造影剤の漏出、直腸 S 状結腸浮腫及び腹腔内ガスが確認され、穿孔性直腸 S 状結腸憩室炎の診断が確定した。また、腹水は200 ml、腹部腫瘤は10×15 cm であった。開腹術を実施し、多発性膿瘍を伴う穿孔性直腸 S 状結腸憩室炎及び気腹を伴うびまん性便性腹膜炎が確認された。S 状結腸から直腸への移行部分の切除、単孔式結腸瘻造設、腹腔内の洗浄及びドレナージを実施した。手術中及び手術後に出血はみられず、ストーマも機能していた。同日、腹腔内からの吸引物を培養したところ *Escherichia coli*、*Streptococcus viridans* 及び Bacteroides 属に陽性を示した。術後、被験者に意識はあり、自発呼吸が認められた。腹痛（軽度）が認められたことから、治験薬の投与を開始した。

治験薬投与2日目、バイタルサインは、血圧130/80 mmHg、心拍数100 bpm、体温36.5°C 及び呼吸数15回／分であった。換気前は、血中酸素飽和度80.5%、pO_2 -7.0 kPa、pH7.216、pCO_2 4.46 kPa、HCO_3 13.3 mmol/L 及び base excess（BE）13.4 mmol/L であった。同日の CRP は386.6 mg/L（基準範囲：50 mg/L 未満）、血清蛋白は40 g/L（基準範囲：66-80）であった。さらに、間欠性の呼吸不全が認められ、挿管及び機械的換気を行った。同日の心電図検査では、異常及び心筋梗塞の徴候は認められなかった。また、同日、腹部腫瘤、腹壁反跳痛及び筋性防御の回復がみられたが、イレウス、腹痛（軽度）及び触診時の圧痛（軽度）が認めら

れた。

治験薬投与3日目、発熱はなかったが、突然の頻拍（心拍数120 bpm）及び四肢のチアノーゼが認められ、呼吸数15回／分及び血圧80/40 mmHg となった（酸素飽和度は不明）。このため、アドレナリン及びソマトロピンの静脈内投与を開始した。X 線検査で少量の胸水が確認され、CRP は328.6 mg/L であった。心室細動が発現し、その後徐脈が認められた。蘇生法を実施したが、心肺不全にて30分後に死亡した。剖検は実施しなかった。治験担当医師は、EOT時点に被験者の臨床評価は実施しなかった。

治験担当医師は心肺不全と治験薬との因果関係はなしと判定した。

治験依頼者は、心肺不全と治験薬との因果関係はなしと判断し、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、治験薬が心肺不全を発現させたとは考えられないと判断した。また、被験者が80歳で虚血性心疾患があったことから、心肺不全と腹膜炎及び敗血症との因果関係がある可能性が高いと判断した。

C Confidential

2.7.6.3.5　海外第Ⅱ相試験－腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症－（CXA-101-03試験）［参考資料］

CXA-101-03試験（101-03試験）の概要を以下に示す。本治験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: 101-03]に示す。

本項は、Cubist Pharmaceuticals, Inc.（Cubist 社）が治験依頼者として作成した治験総括報告書に基づき記載した。

2.7.6.3.5.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の非日本人患者におけるセフトロザン硫酸塩（セフトロザン）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・検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅱ相試験

実施医療機関

米国ほか、計3ヵ国、計20施設

治験期間

2009年8月17日（最初の被験者の組入れ日）～2010年3月11日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

7～10日間（ただし、次のいずれかに該当する患者は10日間を超えて投与可能とした：ベースライン時に留置カテーテルが設置されていた患者又は膀胱閉塞の治療が奏効した患者）

目的

1)　主要目的

セフトロザンを7～10日間投与した腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者における、Test of Cure（TOC）時点（投与終了後6～9日目）の細菌学的効果を評価する。

2)　副次目的

- 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者におけるセフトロザンの安全性を評価する。
- セフトロザンを7～10日間投与した腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者における、TOC時点の臨床効果を評価する。
- 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症患者における血漿中薬物動態プロファイルを評価する。

C Confidential

治験デザイン

多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、第Ⅱ相試験

用法・用量

- セフトロザン群
  注射用セフトロザン1000 mg を1時間かけて8時間ごとに静脈内投与
- セフタジジム群
  注射用セフタジジム1000 mg を1時間かけて8時間ごとに静脈内投与

主な診断／選択基準

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が50 mL/min 以上で、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の臨床徴候又は症状を示し、治験薬の初回投与前の尿検体（初回投与前48時間以内に採取）を有する18～90歳の入院患者（性別不問）を適格例とした。治験薬の投与を継続するためには、ベースラインの尿検体から10^5コロニー形成単位（CFU）/mL 以上の尿路感染症の原因菌が検出されることを必要条件とした。

評価基準

1)　解析対象集団

本治験の解析は、以下に定義する集団を対象として実施した。

- Modified intent-to-treat population（MITT 集団）
  無作為割付けされ、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
- mMITT 集団
  MITT 集団のうち、ベースライン時の尿検体から条件を満たす原因菌が検出されたすべての被験者
- ME 集団
  mMITT 集団のうち、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の診断、無作為割付けされ治験薬を5日間以上投与、投与の遵守、効果判定のための TOC 時点での利用可能な尿培養検体があること及び有効性評価に影響を及ぼす治験薬以外の抗菌薬を投与していないこと等の事前に規定した基準を満たすすべての被験者

2)　有効性

有効性の主要評価項目は、mMITT 及び ME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）の有効率とした。また、有効性の副次評価項目は、mMITT 及び ME 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率とした。

3)　薬物動態

セフトロザンの血漿中薬物動態を解析するために、無作為化された全被験者から盲検下で

C Confidential

採血した。血漿中薬物動態の解析は、セフトロザンを投与された被験者の検体のみ実施した。

4)　安全性

安全性の解析は、MITT 集団を対象として実施した。有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固及び尿検査）をモニタリングして安全性を評価した。

統計計画及び解析

計画した被験者数は、120例（セフトロザン群80例、セフタジジム群40例）であった。

TOC 時点で細菌学的効果が有効、無効又は判定不能（mMITT 集団のみ）と判定された被験者数及び割合を集計した。各投与群における被験者ごとの細菌学的効果の有効率の両側95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した。同様に、TOC 時点で臨床的に「有効」「無効」又は「判定不能」（mMITT 集団のみ）と判定された被験者数及び割合並びに両側95%信頼区間を算出した。細菌学的効果と臨床効果の一致性について評価した。TOC 時点の細菌学的効果の有効率及び臨床効果の有効率をベースラインの原因菌、治験の実施国、並びに腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の診断別にそれぞれ算出した。新たな感染（ベースライン時の尿路感染症の原因菌以外に確認された新たな原因菌）、細菌学的消失の再発及び臨床的治癒の再発について要約した。

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA Ver.12.0）器官別大分類及び基本語別並びに程度（軽度、中等度又は重度）別に集計した。副作用、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も集計した。

臨床検査データ及びバイタルサインの各来院時点の値及びベースラインからすべての来院時点までの変化量の記述統計量を示した。特定の臨床検査パラメータについて、毒性グレード（Division of Microbiology and Infectious Diseases Adult Toxicity Scale、2007年11月）のベースラインからの変動を、治験薬投与3日目、End of Therapy（EOT）及び TOC 時点で示した。トランスアミナーゼ値上昇［基準値上限（ULN）の3倍、5倍及び10倍超］又はビリルビン値上昇（ULNの1.5倍及び2倍超）が認められた被験者数及び割合を来院時点別に示した。Hy の法則の臨床検査基準に該当した被験者の一覧を示した。臨床的に意味を持つ可能性のある（PCS）バイタルサインの値を定義し、PCS に該当する被験者の割合を来院時点及び投与群別に要約した。

2.7.6.3.5.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.5.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を[表 2.7.6.3.5-1]に示す。

本治験では、無作為割付けされた129例（セフトロザン群86例、セフタジジム群43例）中、127例が治験薬の投与を受けた（MITT 集団）。このうち103例がベースライン時の検体で原因菌が検出された（mMITT 集団）。TOC 時点の ME 集団は82例であった[表 2.7.6.3.5-1]。

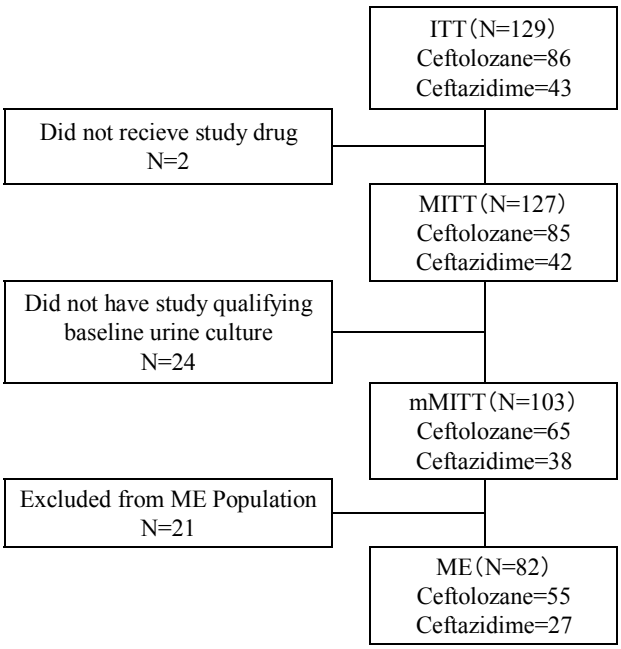
C Confidential

表 2.7.6.3.5-1　被験者の内訳（ITT 集団）（101-03 試験）

	Ceftolozane n (%)	Ceftazidime n (%)
無作為割付けされた被験者数（ITT 集団）	86	43
治験薬を投与された被験者数	85 (98.8)	42 (97.7)
試験を完了した被験者数†	81 (94.2)	39 (90.7)
試験を中止・脱落した被験者数	5 (5.8)	4 (9.3)
試験の中止・脱落理由		
被験者の都合	0 (0.0)	4 (9.3)
有害事象の発現	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡困難	2 (2.3)	0 (0.0)
治験薬以外の抗菌薬を投与	2 (2.3)	0 (0.0)
選択基準に合致せず	1 (1.2)	0 (0.0)
治験薬の投与を完了した被験者数	68 (79.1)	34 (79.1)
治験薬の投与を中止した被験者数	18 (20.9)	9 (20.9)
治験薬の投与中止理由		
ベースライン時の尿培養検査で菌が検出されず	15 (17.4)	3 (7.0)
被験者の都合	0 (0.0)	4 (9.3)
中等度又は重度の腎障害の発現	1 (1.2)	0 (0.0)
有害事象又は臨床的に重要な臨床検査値異常の発現	0 (0.0)	1 (2.3)
被験者による治療継続の拒否	1 (1.2)	0 (0.0)
被験者の転院	1 (1.2)	0 (0.0)
感染症の治癒	0 (0.0)	1 (2.3)

ITT：intent-to-treat
† 「ベースライン時の尿の培養検査で菌が検出されず」の理由により治験薬の投与を中止した被験者についても治験完了例として安全性の解析に含めた。
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

図 2.7.6.3.5-1　　解析対象集団（101-03 試験）



Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

2.7.6.3.5.2.2　被験者背景

MITT 集団及び ME 集団の被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.5-2]に示す。

MITT 集団における被験者127例の年齢範囲は19～88歳で、平均年齢はセフトロザン群及びセフタジジム群でそれぞれ57歳及び63歳であった。65歳以上の被験者の割合は、セフトロザン群では45.9%であったのに対し、セフタジジム群では66.7%であった。いずれの投与群でも、男性（セフトロザン群50.6%及びセフタジジム群61.9%）及び白人（セフトロザン群94.1%及びセフタジジム群100%）の割合が高かった。

mMITT 及び ME 集団の被験者背景は MITT 集団と類似しており、それぞれの解析対象集団でも2つの投与群間で被験者背景に差はなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-2　被験者の背景因子（MITT 集団、mMITT 集団及び ME 集団）（101-03 試験）

Demographic Characteristic	MITT Population		mMITT Population		ME Population	
	Ceftolozane (N=85)	Ceftazidime (N=42)	Ceftolozane (N=65)	Ceftazidime (N=38)	Ceftolozane (N=55)	Ceftazidime (N=27)
Age (years)						
Mean (SD)	56.8 (19.78)	62.7 (19.74)	58.4（19.37）	62.4（20.64）	59.0 (18.94)	59.9 (21.47)
Median	62.0	70.0	65.0	71.0	66.0	70.0
Minimum, Maximum	19, 84	21, 88	19, 82	21, 88	21, 82	24, 87
Age Group (years), n (%)						
<65	46 (54.1)	14 (33.3)	32 (49.2)	13 (34.2)	26 (47.3)	11 (40.7)
65-74	22 (25.9)	14 (33.3)	19 (29.2)	11 (28.9)	18 (32.7)	7 (25.9)
≥75	17 (20.0)	14 (33.3)	14 (21.5)	14 (36.8)	11 (20.0)	9 (33.3)
Gender, n (%)						
Male	43 (50.6)	26 (61.9)	32 (49.2)	22 (57.9)	30 (54.5)	15 (55.6)
Female	42 (49.4)	16 (38.1)	33 (50.8)	16 (42.1)	25 (45.5)	12 (44.4)
Race, n (%)						
White	80 (94.1)	42 (100.0)	62 (95.4)	38 (100.0)	52 (94.5)	27 (100.0)
Black or African American	4 (4.7)	0 (0.0)	3 (4.6)	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)
Other	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BMI (kg/m²)						
Mean (SD)	27.1 (7.04)	26.6 (4.79)	27.5（7.13）	26.5（4.96）	27.7 (7.38)	26.1 (4.83)
Median	26.2	25.6	26	25.1	26.4	24.9
Minimum, Maximum	14.7, 56.3	19.2, 40.7	17.2, 56.3	19.2, 40.7	17.2, 56.3	19.2, 40.7
Baseline Creatinine Clearance (mL/min), n (%)						
Normal (≥80)	40 (47.6)	12 (28.6)	27 (42.2)	10 (26.3)	21 (38.9)	8 (29.6)
Mild Renal Failure (50 to < 80)	43 (51.2)	26 (61.9)	37 (57.8)	24 (63.2)	33 (61.1)	19 (70.4)
Moderate to Severe Renal Failure (< 50)	1 (1.2)	4 (9.5)	0 (0.0)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

C Confidential

腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の診断別の内訳を[表 2.7.6.3.5-3]に示す。

MITT 集団のベースラインの尿路感染症の診断別の被験者分布は両投与群で類似しており、腎盂腎炎の割合はセフトロザン群34.1%及びセフタジジム群31.0%で、複雑性膀胱炎の割合はセフトロザン群65.9%及びセフタジジム群69.0%であった。また、ME 集団から除外された複雑性膀胱炎の被験者の割合がセフタジジム群で高かったことから、両投与群間で複雑性膀胱炎の割合は不均衡となった（複雑性膀胱炎の被験者の割合：セフトロザン群72.7%及びセフタジジム群59.3%）。

表 2.7.6.3.5-3　腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の診断別の内訳（MITT 集団及び ME 集団）（101-03 試験）

Disease Characteristic	MITT Population		ME Population	
	Ceftolozane (N=85) n (%)	Ceftazidime (N=42) n (%)	Ceftolozane (N=55) n (%)	Ceftazidime (N=27) n (%)
診断				
複雑性膀胱炎	56 (65.9)	29 (69.0)	40 (72.7)	16 (59.3)
腎盂腎炎	29 (34.1)	13 (31.0)	15 (27.3)	11 (40.7)
複雑性膀胱炎	56	29	40	16
複数の合併症あり†	30 (53.6)	18 (62.1)	24 (60.0)	12 (75.0)
複雑性膀胱炎の複雑性の因子				
男性	43 (76.8)	25 (86.2)	30 (75.0)	15 (93.8)
治験薬投与期間中に薬物療法又は外科的療法が必要な閉塞性尿路疾患がある	25 (44.6)	16 (55.2)	21 (52.5)	11 (68.8)
排尿障害を伴う尿生殖路の機能的又は解剖学的異常	23 (41.1)	12 (41.4)	16 (40.0)	7 (43.8)
留置カテーテルを使用している（ただし、治験薬投与期間中に抜去が予定されている）	12 (21.4)	7 (24.1)	9 (22.5)	3 (18.8)
治験薬投与開始前7日以内の尿生殖器の外科的介入	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
腎盂腎炎	29	13	15	11
合併症あり	1 (3.4)	2 (15.4)	1 (6.7)	1 (9.1)
複数の合併症あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

† 本試験の治験総括報告書に誤記が認められたため、本表では正しい割合（%）を記載した。
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

mMITT 集団及び ME 集団におけるベースライン時に検出された菌を[表 2.7.6.3.5-4]に示す。

最も多く認められた原因菌は *Escherichia coli* で、mMITT 集団ではセフトロザン群66.2%及びセフタジジム群71.1%で検出された。なお、セフトロザン群4例（腎盂腎炎3例、複雑性膀胱炎1例）及びセフタジジム群2例（腎盂腎炎1例、複雑性膀胱炎1例）の計6例の被験者でベースラインに菌血症が認められ、血液検体からいずれも *Escherichia coli* が検出された。

表 2.7.6.3.5-4　ベースライン時に検出された菌（mMITT 集団及び ME 集団）（101-03 試験）

Baseline Pathogen	mMITT Population		ME Population	
	Ceftolozane (N=65) n (%)	Ceftazidime (N=38) n (%)	Ceftolozane (N=55) n (%)	Ceftazidime (N=27) n (%)
Uropathogens				
Gram-Negative Bacteria	63 (96.9)	35 (92.1)	53 (96.4)	24 (88.9)
Escherichia coli	43 (66.2)	27 (71.1)	36 (65.5)	19 (70.4)
Pseudomonas aeruginosa	6 (9.2)	0 (0.0)	5 (9.1)	0 (0.0)
Klebsiella pneumoniae	4 (6.2)	2 (5.3)	3 (5.5)	1 (3.7)
Proteus mirabilis	3 (4.6)	2 (5.3)	2 (3.6)	2 (7.4)
Enterobacter cloacae	3 (4.6)	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)
Enterobacter aerogenes	1 (1.5)	2 (5.3)	1 (1.8)	2 (7.4)
Citrobacter freundii	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
Klebsiella oxytoca	1 (1.5)	1 (2.6)	1 (1.8)	0 (0.0)
Serratia fonticola	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serratia marcescens	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
Gram-Positive Bacteria	2 (3.1)	3 (7.9)	2 (3.6)	3 (11.1)
Enterococcus faecalis	1 (1.5)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (3.7)
Staphylococcus aureus (MSSA)	1 (1.5)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (3.7)
Streptococcus agalactiae	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.7)
Blood Pathogens				
Gram-Negative Bacteria	4 (6.2)	2 (5.3)	4 (7.3)	1 (3.7)
Escherichia coli	4 (6.2)	2 (5.3)	4 (4.3)	1 (3.7)

Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

2.7.6.3.5.3　有効性の結果

mMITT 集団及び ME 集団における TOC 時点の細菌学的効果を[表 2.7.6.3.5-5]に示す。

TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、mMITT 集団ではセフトロザン群83.1%及びセフタジジム群76.3%であり、ME 集団ではセフトロザン群85.5%及びセフタジジム群92.6%であった。mMITT 集団及び ME 集団のいずれの解析対象集団においても、両投与群で、同様に高い有効率を示した。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-5　TOC 時点の細菌学的効果
（mMITT 集団及び 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% Confidence Interval	（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

NA：該当なし（判定不能の被験者は ME 集団から除外されたため）
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

mMITT 集団及び ME 集団における TOC 時点の被験者別の細菌学的効果を[表 2.7.6.3.5-6]に示す。また、ME 集団における TOC 時点の原因菌別の細菌学的効果を[表 2.7.6.3.5-7]に示す。

mMITT 集団の細菌学的効果の有効率は、腎盂腎炎の被験者よりも複雑性膀胱炎の被験者で低かったが、両投与群の細菌学的効果の有効率は類似していた。mMITT 集団における TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、複雑性膀胱炎患者ではセフトロザン群81.8%及びセフタジジム群73.1%、腎盂腎炎患者ではセフトロザン群85.7%及びセフタジジム群83.3%であった。

いずれの投与群でも *Escherichia coli* に対して優れた効果が認められ、TOC 時点の細菌学的効果の有効率はセフトロザン群91.7%及びセフタジジム群94.7%であった。

表 2.7.6.3.5-6　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）
（mMITT 集団及び ME 集団）（101-03 試験）

Population	Per-Subject Microbiological Response	複雑性膀胱炎		腎盂腎炎	
		Ceftolozane	Ceftazidime	Ceftolozane	Ceftazidime
mMITT	N	44	26	21	12
	Cure, n(%)	36（81.8）	19（73.1）	18（85.7）	10（83.3）
	95% Confidence Interval	(67.3,91.8)	(52.2,88.4)	(63.7,97.0)	(51.6,97.9)
	Failure, n(%)	7（15.9）	2（ 7.7）	1（ 4.8）	1（ 8.3）
	Indeterminate, n(%)	1（ 2.3）	5（ 19.2）	2（ 9.5）	1（ 8.3）
ME	N	40	16	15	11
	Cure, n(%)	33（82.5）	15（93.8）	14（93.3）	10（90.9）
	95% Confidence Interval	(67.2,92.7)	(69.8,99.8)	(68.1,99.8)	(58.7,99.8)
	Failure, n(%)	7（17.5）	1（ 6.3）	1（ 6.7）	1（ 9.1）

Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

表 2.7.6.3.5-7　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）の有効率
（ME 集団）（101-03 試験）

Baseline Uropathogen	Ceftolozane (N=55) n/N (%)	Ceftazidime (N=27) n/N (%)
Gram-Negative Bacteria (aerobes)	47/53 (88.7)	22/24 (91.7)
Escherichia coli	33/36 (91.7)	18/19 (94.7)
Pseudomonas aeruginosa	3/5 (60.0)	0/0 (0.0)
Klebsiella pneumoniae	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)
Proteus mirabilis	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)
Enterobacter cloacae	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
Enterobacter aerogenes	1/1 (100.0)	2/2 (100.0)
Citrobacter freundii	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)
Klebsiella oxytoca	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)
Serratia marcescens	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)
Gram-Positive Bacteria (aerobes)	0/2 (0.0)	3/3 (100.0)
Enterococcus faecalis	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)
MSSA	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)
Streptococcus agalactiae	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)

n/N：菌が消失した被験者数／菌が検出された被験者数（ME 集団）
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

mMITT 集団及び ME 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率を[表 2.7.6.3.5-8]に示す。

臨床効果の有効率は、mMITT 集団ではセフトロザン群90.8%及びセフタジジム群92.1%、ME 集団ではセフトロザン群92.7%及びセフタジジム群100%であった。細菌学的効果と同様に、TOC 時点の臨床効果は、両投与群で高い有効率を達成していた。

表 2.7.6.3.5-8　TOC 時点の臨床効果（mMITT 集団及び 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% Confidence Interval	(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

NA：該当なし（判定不能の被験者は ME 集団から除外されたため）
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

新たな感染（新規感染又は重複感染）の要約を[表 2.7.6.3.5-9]に示す。

mMITT 集団では、セフトロザン群10.8%（7/65例）及びセフタジジム群5.3%（2/38例）に新たな感染が報告された。新たな感染の原因菌は、セフトロザン群では *Enterococcus faecalis*（4

C Confidential

例）、*Escherichia coli*（2例）及び *Proteus mirabilis*（1例）で、セフタジジム群では *Candida glabrata*（1例）及び *Klebsiella pneumoniae*（1例）であった。また、各投与群でそれぞれ1例に重複感染が認められ、セフトロザン群では *Candida albicans*、セフタジジム群では *Enterococcus faecalis* であった。重複感染が認められたこれらの2例における原因菌はいずれも *Escherichia coli* であった。Late Follow-up（LFU）時点の臨床効果の有効率は、セフトロザン群98.0%及びセフタジジム群92.6%であった。

細菌学的消失の再発†と判定された被験者の割合は低く、セフトロザン群6.4%及びセフタジジム群12.0%であった。このうち最も多く検出された原因菌は *Escherichia coli* であった。

† TOC 時点で細菌学的効果が「消失」であったが、LFU 時点までにベースライン時の原因菌が10^4CFU/mL 超検出された場合

表 2.7.6.3.5-9　新たな感染（新規感染又は重複感染）の要約（mMITT 集団）（101-03 試験）

Baseline Uropathogen	Ceftolozane (N=65) Number of Subjects	Ceftazidime (N=38) Number of Subjects
Number of Subjects with a New Infection	7	2
Enterococcus faecalis	4	0
Escherichia coli	2	0
Proteus mirabilis	1	0
Candida glabrata	0	1
Klebsiella pneumoniae	0	1
Number of Subjects with a Superinfection	1	1
Candida albicans	1	0
Enterococcus faecalis	0	1

Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

2.7.6.3.5.4　薬物動態の結果

本治験における血漿中薬物動態の結果は[2.7.2.2.5.3項]に示す。

2.7.6.3.5.5　安全性の結果

2.7.6.3.5.5.1　有害事象及び副作用

2.7.6.3.5.5.1.1　要約

本治験で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.3.5-10]に示す。

表 2.7.6.3.5-10 有害事象の要約（MITT 集団）（101-03 試験）

	Ceftolozane （N=85） n（%）	Ceftazidime （N=42） n（%）
有害事象	40（47.1）	16（38.1）
副作用	6（7.1）	2（4.8）
重度の有害事象	2（2.4）	2（4.8）
死亡	0（0.0）	0（0.0）
重篤な有害事象	1（1.2）	0（0.0）
治験薬の投与中止に至った有害事象	1（1.2）	1（2.4）

Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

2.7.6.3.5.5.1.2　有害事象

有害事象発現例数（いずれかの投与群で2例以上発現）を[表 2.7.6.3.5-11]に示す。また、有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.5-1]に示す。

よくみられた有害事象（いずれかの投与群で2例以上発現）は、便秘（セフトロザン群9.4%及びセフタジジム群4.8%、以下同順）、睡眠障害（7.1%及び4.8%）、悪心（5.9%及び0%）、頭痛（5.9%及び0%）、不眠症（4.7%及び0%）、下痢（3.5%及び7.1%）、発熱（3.5%及び2.4%）、注入部位刺激感（3.5%及び0%）、腹痛（2.4%及び2.4%）、背部痛（2.4%及び2.4%）、注入部位紅斑、注入部位血管外漏出、注入部位腫脹、側腹部痛、尿路感染、高血圧、静脈炎及び咳嗽（それぞれ2.4%及び0%）であった。

有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。重度と判定された有害事象は4例（両投与群で各2例）で、その内訳はセフトロザン群で腹痛及び貧血悪化、並びにセフタジジム群で胸痛及び攻撃性の各1例であったが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

表 2.7.6.3.5-11 有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2 例以上発現）
（MITT 集団）（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)
胃腸障害	18 (21.2)	8 (19.0)
便秘	8 (9.4)	2 (4.8)
悪心	5 (5.9)	0 (0.0)
下痢	3 (3.5)	3 (7.1)
腹痛	2 (2.4)	1 (2.4)
精神障害	12 (14.1)	4 (9.5)
睡眠障害	6 (7.1)	2 (4.8)
不眠症	4 (4.7)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	11 (12.9)	5 (11.9)
発熱	3 (3.5)	1 (2.4)
注入部位刺激感	3 (3.5)	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)
注入部位腫脹	2 (2.4)	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)
神経系障害	7 (8.2)	0 (0.0)
頭痛	5 (5.9)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (8.2)	0 (0.0)
尿路感染	2 (2.4)	0 (0.0)
血管障害	5 (5.9)	1 (2.4)
高血圧	2 (2.4)	0 (0.0)
静脈炎	2 (2.4)	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)

MedDRA：Ver.12.0
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

2.7.6.3.5.5.1.3　副作用

副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.6.3.5-12]に示す。

副作用は、セフトロザン群の悪心（2例）を除き、それぞれの投与群ですべて1例ずつの発現であった。また、副作用の程度はすべて軽度又は中等度であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-12 副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（MITT 集団）（101-03 試験）

System Organ Class/Preferred Term	Ceftolozane (N=85) n（%）	Ceftazidime (N=42) n（%）
副作用あり	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）

MedDRA：Ver.12.0
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

2.7.6.3.5.5.2　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.7.6.3.5.5.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.6.3.5-13]に示す。また、重篤な有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.5-2]に示す。

セフトロザン群の1例に重篤な有害事象（腎盂腎炎の再発による入院）が認められた。当初、本被験者では腎盂腎炎の治療が奏効したが、治験薬投与終了後16日目に再発したため再入院した。抗菌薬による治療で被験者は回復し、退院した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-13 重篤な有害事象（MITT 集団）（101-03 試験）

被験者番号	投与群	年齢、性別、人種	Day of AE Onset†	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
003-01*	Ceftolozane	42歳、[redacted]、[redacted]	24	8	腎盂腎炎	[redacted]～[redacted]	中等度	回復	なし	なし

† 投与開始日から有害事象発現までの相対日（投与開始日=1日目）
‡ MedDRA Version 12.0
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

2.7.6.3.5.5.4　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.6.3.5-14]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は2例に認められた。その内訳は治験薬投与3日目に CL_{CR} が50 mL/min 未満に低下したセフトロザン群の1例、並びに嘔吐及び下痢を発現したセフタジジム群の1例であった。

Confidential

表 2.7.6.3.5-14 治験薬の投与中止に至った有害事象（MITT 集団）（101-03 試験）

被験者番号	投与群	年齢、性別、人種	Day of AE Onset†	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
[redacted]	Ceftolozane	71歳、[redacted]、[redacted]	3	腎機能障害	[redacted]～[redacted]	中等度	改善	なし	投与中止
[redacted]	Ceftazidime	77/歳、[redacted]、[redacted]	6	下痢	[redacted]～[redacted]	中等度	回復	あり	投与中止
				嘔吐	[redacted]～[redacted]	中等度	回復	あり	投与中止

† 投与開始日から有害事象発現までの相対日（投与開始日=1日目）
‡ MedDRA Version 12.0
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

Confidential

2.7.6.3.5.5.5　その他の有害事象

血液学的検査及び凝固系パラメータには臨床的に意味のある重要な変化は認められなかった。また、経時的な血液学的検査及び凝固系パラメータの結果はセフトロザン群及びセフタジジム群で類似していた。肝酵素上昇の発現及び回復パターンは、β-ラクタム剤による治療における既知の知見と合致していた。Hy の法則の臨床検査基準に該当する被験者は認められなかった。セフトロザン群では、高血糖（血糖値）の重症度グレードが変動した被験者の割合がセフタジジム群よりも高かったが、糖尿病を合併していない被験者における重症度グレードの変動は一過性で、血糖値（食後）のほとんどが基準値上限未満であった。

2.7.6.3.5.5.6　バイタルサイン

本治験では、バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.3.5.6　結論

013試験の結果から、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の日本人成人患者に対するセフトロザンの8時間ごとの静脈内投与の有効性が裏付けられた。また、セフタジジムを対照薬として実施した本治験でセフトロザンの安全性が示されたことから、重症の感染症に対する有用な治療薬としてセフトロザンの開発を継続することが妥当であると判断された。

C Confidential

2.7.6.3.5.7　付録

付録 2.7.6.3.5-1　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（MITT 集団）（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 2.7.6.3.5-1 有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（MITT 集団）（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 2.7.6.3.5-1 有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（MITT 集団）（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）

MedDRA：Ver.12.0
Source [資料5.3.5.1.3: 101-03]

C Confidential

付録 2.7.6.3.5-2　　重篤な有害事象の叙述（101-03 試験）

1)　被験者番号 003-01*（セフトロザン群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：腎盂腎炎（なし）

被験者番号 003-01*（42歳、[redacted]、[redacted]）は、*Escherichia coli* による腎盂腎炎の治療のため101-03試験に組み入れられ、セフトロザン群に無作為割付けされた。

治験実施医療機関でのベースライン時（治験薬投与開始日）の臨床検査では、血清クレアチニン0.8 mg/dL（基準範囲：0.8-1.5）、推定 CL_{CR} 126.2 mL/min（基準範囲不明）及び尿の白血球10以上/hpf であった。

治験薬は8日間投与された。EOT（治験薬投与8日目）及び TOC 時点（治験薬投与終了後6日目）では、いずれも臨床的治癒及び細菌学的効果は消失と判定された。

治験薬投与終了後15日目､尿路症状が発現したためケフレックスの投与を開始した｡翌日、被験者の症状は悪化し、尿意切迫、頻尿、排尿困難及び悪寒、並びに側腹部及び肋骨脊柱角にごくわずかな圧痛が認められ、入院した。入院当日に採取した尿及び血液の培養で菌は検出されなかった。

臨床検査の結果は、白血球数7.3×10^{9}/L（基準範囲：4.8-10.8）、赤血球数4.51×10^{12}/L（基準範囲：4.20-5.40$\times10^{12}$）、ヘモグロビン12.0 g/dL（基準範囲：12-15）であった。血液生化学的検査では異常は認められなかった。尿検査では、少量のビリルビン、ケトン体40、微量の血液、pH 6（基準範囲：5-8）、微量の蛋白、白血球30-50/hpf（基準範囲：0-2）及び中程度量の細菌が認められた。

腎盂腎炎の治療のためセフトリアキソン、レボフロキサシン及びゲンタマイシン、並びに疼痛に対してプロメタジン及びメペリジンの投与を開始した。治験薬投与終了後17日目の尿検査では、ビリルビン、血液、ケトン体及び蛋白は認められず、pH 6、白血球0-2/hpf であった。造影剤を使用及び使用せずに腹部の CT 検査を実施したところ、腎結石の所見は認められず、左腎に1 cm の単純嚢胞が認められた。治験薬投与終了後19日目、臨床的に改善したため退院した。

治験担当医師は、腎盂腎炎は入院を要したため重篤な有害事象として報告し、程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

2.7.6.3.6　海外第Ⅱ相試験－複雑性腹腔内感染症－（CXA-IAI-10-01試験）［参考資料］

CXA-IAI-10-01試験（10-01試験）の概要を以下に示す。本治験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: 10-01]に示す。

本項は、Cubist 社が治験依頼者として作成した治験総括報告書に基づき記載した。

2.7.6.3.6.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

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・検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、第Ⅱ相試験

実施医療機関

米国ほか、計5ヵ国、計35施設

治験期間

2010年6月30日（最初の被験者の組入れ日）～2011年3月25日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

4～7日間（ただし、十分な効果が得られなかった場合には投与期間を14日まで延長することを可とした）

目的

1)　主要目的

メトロニダゾール併用時の MK-7625A 又はメロペネムを4～7日間投与した複雑性腹腔内感染症患者における TOC 時点（投与終了後7～14日目）の臨床効果を評価する。

2)　副次目的

- メトロニダゾール併用時の MK-7625A 又はメロペネムを4～7日間投与した複雑性腹腔内感染症患者における TOC 時点の細菌学的効果を評価する。
- 複雑性腹腔内感染症患者におけるメトロニダゾール併用時の MK-7625A の安全性を評価する。
- 複雑性腹腔内感染症患者における MK-7625A の薬物動態プロファイルを評価する。

C Confidential

治験デザイン

多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、第Ⅱ相試験

用法・用量

- MK-7625A 群（メトロニダゾール併用†）

  注射用セフトロザン硫酸塩 1000 mg、タゾバクタムナトリウム500 mg 及びメトロニダゾール500 mg を1時間かけて8時間ごとに静脈内投与

  †上部消化管感染症又は市中型の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。
- メロペネム群

  注射用メロペネム1000 mg を1時間かけて8時間ごとに静脈内投与

主な診断／選択基準

治験薬の初回投与の前後24時間以内に、外科的介入により腹腔内感染と診断された18～90歳の患者（性別不問）

評価基準

1)　解析対象集団

本治験の解析は、以下に定義する集団を対象として実施した。

- Modified intent-to-treat population（MITT 集団）

  無作為割付けされ、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
  - mMITT 集団

    MITT 集団のうち、腹腔内感染症のエビデンスを有し（複雑性腹腔内感染症の定義には該当しない場合を含む）、治験薬に対する感性にかかわらず、ベースライン時に腹腔内に原因菌が検出されたすべての被験者
  - CE 集団

    MITT 集団のうち、複雑性腹腔内感染症の診断を含む事前に規定した基準を満たし、規定どおり治験薬投与を受け、TOC 時点の臨床効果を評価するための必要な情報が得られている、臨床評価可能なすべての被験者
  - 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原因菌が腹腔内に検出されたすべての被験者
  - EME 集団

    mMITT 集団のうち、CE 集団の基準を満たすすべての被験者

2)　有効性

有効性の主要評価項目は、mMITT 及び ME 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率とした。また、有効性の副次評価項目は、ME 及び EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果（被験者別、

Confidential

原因菌別）の有効率とした。

3)　薬物動態

セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物（M-1）の血漿中薬物動態を解析するために、無作為化された全被験者から盲検下で採血した。血漿中薬物動態の解析は、MK-7625A を投与された被験者のみを対象に実施した。

4)　安全性

安全性の解析は、MITT 集団を対象として実施した。有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、凝固及び尿検査）をモニタリングして安全性を評価した。

統計計画及び解析

計画した被験者数は、120例（MK-7625A 群80例、メロペネム群40例）であった。

有効性の主要評価項目は、mMITT 及び ME 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率とした。臨床効果の有効率の両側95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した。

有効性の重要な副次評価項目は、ME 及び EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率とし、主要評価項目と同様に解析した。その他の副次評価項目は、CE 及び EME 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率、並びに mMITT、ME 及び CE 集団における EOT 時点の臨床効果の有効率とした。また、TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果の有効率をベースライン時の原因菌別に集計した。さらに、人口統計学的特性、感染症の特性及び治験の実施国の部分集団別の臨床効果の有効率をそれぞれ算出した。新たな感染（ベースライン時の腹腔内感染症の原因菌以外に確認された新たな原因菌）、細菌学的消失後の再発及び臨床的治癒後の再発について要約した。

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA Ver.13.0）器官別大分類及び基本語別並びに程度（軽度、中等度又は重度）別に集計した。副作用、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を集計した。

臨床検査データ及びバイタルサインの各来院時点の値及びベースラインからすべての来院時点までの変化量の記述統計量を示した。特定の臨床検査パラメータについて、毒性グレード（Division of Microbiology and Infectious Diseases Adult Toxicity Scale、2007年11月）のベースラインからの変動を、治験薬投与2日目、EOT 及び TOC 時点、並びにベースライン後の全体（ベースライン後の規定外来院で得られた値を含む）で示した。AST 又は ALT 値上昇［ULN の3倍、5倍及び10倍超］若しくはビリルビン値上昇（ULN の1.5倍及び2倍超）が認められた被験者数及び割合を来院時点別に示した。Hy の法則の臨床検査基準に該当した被験者の一覧を示した。臨床的に意味を持つ可能性のある（PCS）バイタルサインの値を定義し、PCS に該当する被験者の割合を来院時点別及び投与群別に要約した。

Confidential

2.7.6.3.6.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.6.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を[表 2.7.6.3.6-1]に示す。

本治験では、無作為割付けされた122例（MK-7625A 群83例、メロペネム群39例）中、121例が治験薬の投与を受けた（MITT 集団）。このうち86例でベースライン時の検体で原因菌が検出された（mMITT 集団）。ME 集団は77例であった[表 2.7.6.3.6-1]。

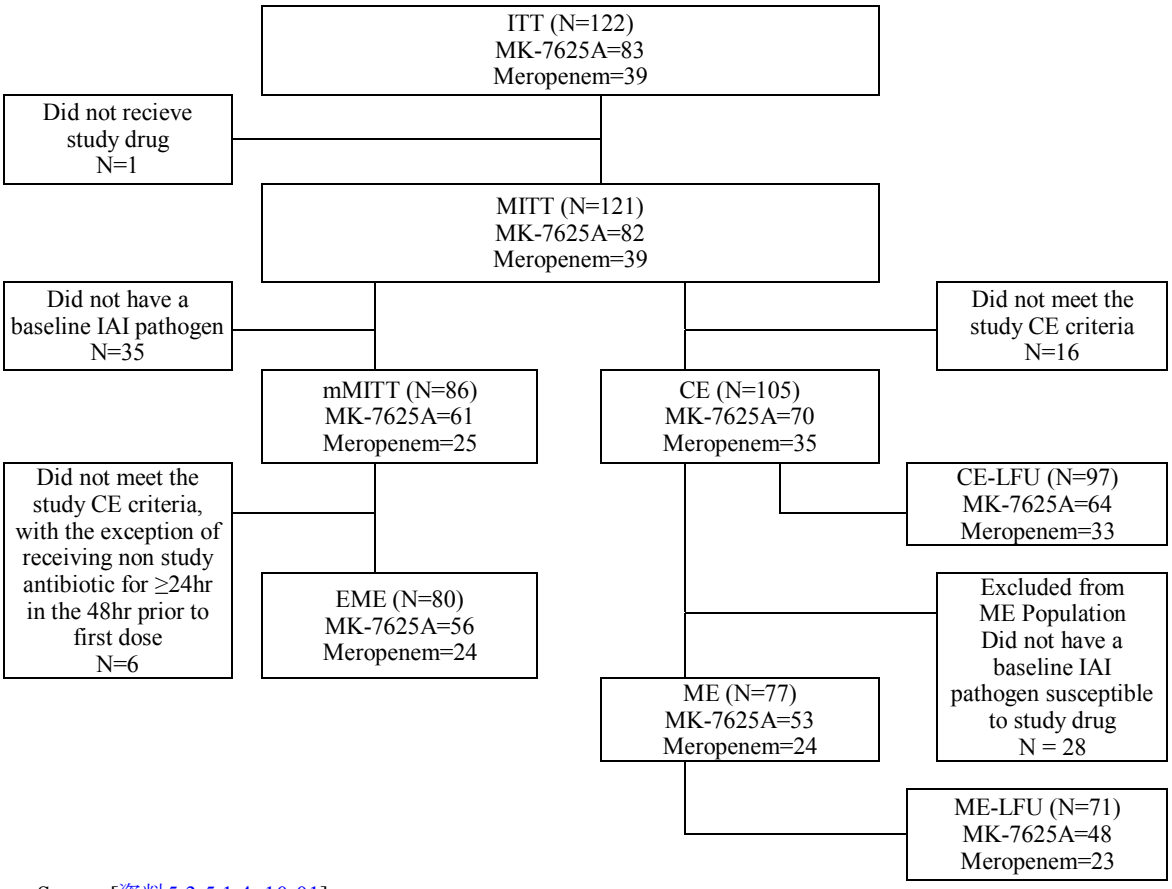
表 2.7.6.3.6-1　被験者の内訳（ITT 集団）（10-01 試験）

Subject Disposition	Subject Disposition (ITT Population)	
	MK-7625A n (%)	Meropenem n (%)
無作為割付けされた被験者数（ITT 集団）	83	39
治験薬を投与された被験者数	82 (98.8)	39 (100.0)
試験を完了した被験者数	78 (94.0)	38 (97.4)
試験を中止・脱落した被験者数	5 (6.0)	1 (2.6)
試験の中止・脱落理由		
重篤な有害事象の発現	2 (2.4)	0
医師の判断	1 (1.2)	0
被験者の都合	1 (1.2)	0
追跡困難	0	1 (2.6)
有害事象の発現	0	0
その他	1 (1.2)	0
治験薬の投与を完了した被験者数	74 (90.2)	37 (94.9)
治験薬の投与を中止した被験者数	8 (9.6)	2 (5.1)
治験薬の投与中止理由		
治療効果が十分でなかったことにより治験薬以外の全身性の抗菌薬の治療が必要となったため	3 (3.6)	1 (2.6)
被験者登録後、ベースライン時の培養検査で菌が検出されず選択基準を満たさなかったため	2 (2.4)	1 (2.6)
その他	3 (3.6)	0

ITT：intent-to-treat
Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

C Confidential

図 2.7.6.3.6-1　　解析対象集団（10-01 試験）



Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

2.7.6.3.6.2.2　被験者背景

MITT 集団及び ME 集団の被験者背景を[表 2.7.6.3.6-2]に示す。

全般的に、MITT 集団の背景因子は両投与群間で類似していた。年齢の中央値は両投与群とも約47歳で、被験者121例の年齢範囲は18～86歳であった。全被験者のうち男性の割合は56.6%であった。また、被験者の多くは白人（95.9%）であった。

ME 集団では、男女比は両投与群で同程度であったが、65歳以上の被験者の割合はメロペネム群の8.3%に対して MK-7625A 群が26.4%と高かった。また、ベースライン時に中等度の腎機能障害であった被験者の割合はメロペネム群（4.2%）よりも MK-7625A 群（17.0%）で高かった。

APACHE II スコアが10以上であった被験者の割合は、MITT 集団及び ME 集団のいずれにおいても、メロペネム群（MITT 集団及び ME 集団でそれぞれ14.3%及び9.5%）よりも MK-7625A 群（MITT 集団及び ME 集団でそれぞれ25.0%及び27.1%）で高かった。一方、MITT 集団及び ME 集団のいずれにおいても、前治療が非奏効であった被験者の割合は、MK-7625A 群（MITT 集団11.0%及び ME 集団11.3%）よりもメロペネム群（MITT 集団23.1%及び ME 集団25.0%）で高かった。なお、ME 集団の被験者背景は mMITT 集団と概して類似していた。

Confidential

表 2.7.6.3.6-2　　被験者の背景因子（MITT 集団、mMITT 集団及び ME 集団）（10-01 試験）

Demographic Characteristic	MITT Population		mMITT Population		ME Population	
	MK-7625A (N=82)	Meropenem (N=39)	MK-7625A (N=61)	Meropenem (N=25)	MK-7625A (N=53)	Meropenem (N=24)
Age (years)						
Mean (SD)	48.5	46.4	49.5	44.3	49.6	43.5
Median	47.5	47.0	50.0	47.0	50.0	46.5
Minimum, Maximum	18, 85	18, 86	18, 85	18, 78	18, 85	18, 78
Age Group (years), n (%)						
<65	63 (76.8)	32 (82.1)	45 (73.8)	23 (92.0)	39 (73.6)	22 (91.7)
65-74	10 (12.2)	4 (10.3)	9 (14.8)	1 (4.0)	8 (15.1)	1 (4.2)
≥75	9 (11.0)	3 (7.7)	7 (11.5)	1 (4.0)	6 (11.3)	1 (4.2)
Gender, n (%)						
Male	45 (54.9)	24 (61.5)	34 (55.7)	15 (60.0)	31 (58.5)	15 (62.5)
Female	37 (45.1)	15 (38.5)	27 (44.3)	10 (40.0)	22 (41.5)	9 (37.5)
Race, n (%)						
White	80 (97.6)	37 (94.9)	60 (98.4)	23 (92.0)	52 (98.1)	22 (91.7)
Black or African American	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (1.6)	1 (4.0)	1 (1.9)	1 (4.2)
Asian	0	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (4.0)	0	1 (4.2)
BMI (kg/m²)						
Mean (SD)	28.20	25.84	27.72	25.16	28.04	24.79
Median	26.95	25.20	27.40	24.40	27.60	24.20
Minimum, Maximum	18.4, 85.5	18.5, 34.1	19.5, 49.2	18.5, 34.1	19.5, 49.2	18.5, 32.3
Baseline Creatinine Clearance						
Normal (≥90)	51 (62.2)	23 (59.0)	37 (60.7)	16 (64.0)	33 (62.3)	15 (62.5)
Mild Renal Impairment (60 to < 90)	17 (20.7)	13 (33.3)	13 (21.3)	8 (32.0)	11 (20.8)	8 (33.3)
Moderate Renal Impairment (30 to < 60)	14 (17.1)	3 (7.7)	11 (18.0)	1 (4.0)	9 (17.0)	1 (4.2)
Enrolled as a Prior Treatment Failure	9 (11.0)	9 (23.1)	7 (11.5)	7 (28.0)	6 (11.3)	6 (25.0)
APACHE II Score Category†	72	35	55	22	48	21
<10	54 (75.0)	30 (85.7)	41 (74.5)	20 (90.9)	35 (72.9)	19 (90.5)
≥10	18 (25.0)	5 (14.3)	14 (25.5)	2 (9.1)	13 (27.1)	2 (9.5)

† APACHE II スコアは、全被験者ではなくスコアを算出した被験者数を示した。
Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

複雑性腹腔内感染症の診断別の内訳を[表 2.7.6.3.6-3]に示す。

mMITT 集団及び ME 集団における複雑性腹腔内感染症の診断別の被験者の内訳は、両投与群で類似していた。いずれの投与群でも、最も多かったのは穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍であり、49%以上の被験者に認められた。びまん性腹膜炎は mMITT 集団及び ME 集団のそれぞれ24.4%及び22.1%に認められた。いずれの投与群でも、半数以上の被験者で腹腔内膿瘍が認められ、ほとんどは単一の膿瘍であった。なお、治験薬投与開始時に菌血症であった被験者はいなかった。

表 2.7.6.3.6-3　　複雑性腹腔内感染症の診断別の内訳
（mMITT 集団及び ME 集団）（10-01 試験）

Disease Characteristic	mMITT Population		ME Population	
	MK-7625A (N=61) n (%)	Meropenem (N=25) n (%)	MK-7625A (N=53) n (%)	Meropenem (N=24) n (%)
診断				
穿孔性虫垂炎又は虫垂周囲膿瘍	30 (49.2)	14 (56.0)	26 (49.1)	14 (58.3)
破裂、穿孔又は胆嚢壁を超える進行を伴う胆嚢炎	13 (21.3)	4 (16.0)	12 (22.6)	3 (12.5)
穿孔又は膿瘍を伴う憩室性疾患	7 (11.5)	4 (16.0)	7 (13.2)	4 (16.7)
内臓穿孔による腹膜炎又は外科的処置後の腹膜炎	4 (6.6)	1 (4.0)	3 (5.7)	1 (4.2)
急性胃十二指腸穿孔	3 (4.9)	0	1 (1.9)	0
外傷性腸穿孔	0	1 (4.0)	0	1 (4.2)
その他	4 (6.6)	1 (4.0)	4 (7.5)	1 (4.2)
解剖学的感染部位				
虫垂	31 (50.8)	14 (56.0)	27 (50.9)	14 (58.3)
胆道（胆嚢炎）	12 (19.7)	4 (16.0)	11 (20.8)	3 (12.5)
結腸	9 (14.8)	5 (20.0)	9 (17.0)	5 (20.8)
胃・十二指腸	4 (6.6)	0	2 (3.8)	0
小腸	3 (4.9)	1 (4.0)	3 (5.7)	1 (4.2)
肝実質	3 (4.9)	0	2 (3.8)	0
脾実質	3 (4.9)	0	3 (5.7)	0
胆道（胆管炎）	1 (1.6)	0	1 (1.9)	0
その他	2 (3.3)	0	1 (1.9)	0
膿瘍の数	35 (57.4)	14 (56.0)	33 (62.3)	13 (54.2)
単一	32 (52.5)	12 (48.0)	30 (56.6)	11 (45.8)
複数	3 (4.9)	2 (8.0)	3 (5.7)	2 (8.3)
びまん性腹膜炎を有する患者数	14 (23.0)	7 (28.0)	10 (18.9)	7 (29.2)
病因機序				
自然破裂	47 (77.0)	19 (76.0)	39 (73.6)	18 (75.0)
術後	3 (4.9)	1 (4.0)	3 (5.7)	1 (4.2)
悪性腫瘍	1 (1.6)	1 (4.0)	1 (1.9)	1 (4.2)
外傷性	0	1 (4.0)	0	1 (4.2)
その他	10 (16.4)	3 (12.0)	10 (18.9)	3 (12.5)
初回の腹部介入の種類†				
開腹	52 (85.2)	22 (88.0)	45 (84.9)	21 (87.5)
腹腔鏡下	7 (11.5)	1 (4.0)	6 (11.3)	1 (4.2)
経皮的吸引	4 (6.6)	2 (8.0)	4 (7.5)	2 (8.3)
その他	2 (3.3)	0	1 (1.9)	0

† 該当する場合には、同一被験者を複数のカテゴリーでカウントした。
Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

mMITT 集団と ME 集団でベースライン時に検出された菌を[表 2.7.6.3.6-4]に示す。

mMITT 集団及び ME 集団のいずれにおいても、ベースライン時に検出された腹腔内の原因菌の

C Confidential

割合及び分布は両投与群間で類似していた。最も多く検出された原因菌は *Escherichia coli* であり、mMITT 集団では MK-7625A 群67.2%及びメロペネム群76.0%、ME 集団では MK-7625A 群71.7%及びメロペネム群79.2%で認められた。その他、mMITT 集団でベースライン時に多く検出されたグラム陰性好気性菌は、*Klebsiella pneumoniae*（MK-7625A 群14.8%及びメロペネム群0%）及び *Pseudomonas aeruginosa*（MK-7625A 群6.6%及びメロペネム群12.0%）であった。グラム陽性好気性菌では、主として *Streptococcus* 属及び *Enterococcus* 属が両投与群とも約3分の1の被験者から検出された。また、グラム陰性嫌気性菌（主に *Bacteroides* 属）は、両投与群とも約20%の被験者で検出された。なお、グラム陽性嫌気性菌が検出された被験者は5%未満であった。

表 2.7.6.3.6-4　　ベースライン時に検出された菌
（mMITT 集団及び ME 集団）（10-01 試験）

Baseline Pathogen	mMITT Population		ME Population	
	MK-7625A (N=61) n (%)	Meropenem (N=25) n (%)	MK-7625A (N=53) n (%)	Meropenem (N=24) n (%)
Gram-negative aerobes	51 (83.6)	25 (100.0)	47 (88.7)	24 (100.0)
Escherichia coli	41 (67.2)	19 (76.0)	38 (71.7)	19 (79.2)
Klebsiella pneumoniae	9 (14.8)	0	8 (15.1)	0
Pseudomonas aeruginosa	4 (6.6)	3 (12.0)	4 (7.5)	3 (12.5)
Proteus mirabilis	3 (4.9)	0	3 (5.7)	0
Klebsiella oxytoca	2 (3.3)	1 (4.0)	1 (1.9)	1 (4.2)
Enterobacter cloacae	1 (1.6)	2 (8.0)	1 (1.9)	1 (4.2)
Acinetobacter baumannii	1 (1.6)	1 (4.0)	1 (1.9)	1 (4.2)
Other	3 (4.9)	2 (8.0)	3 (5.7)	1 (4.2)
Gram-negative anaerobes	12 (19.7)	5 (20.0)	11 (20.8)	5 (20.8)
Bacteroides (non-fragilis)	3 (4.9)	4 (16.0)	2 (3.8)	4 (16.7)
Bacteroides fragilis	7 (11.5)	1 (4.0)	7 (13.2)	1 (4.2)
Fusobacterium nucleatum	1 (1.6)	0	1 (1.9)	0
Prevotella buccae	2 (3.3)	0	2 (3.8)	0
Gram-positive aerobes	23 (37.7)	8 (32.0)	17 (32.1)	8 (33.3)
Streptococcus spp.	9 (14.8)	4 (16.0)	8 (15.1)	4 (16.7)
Enterococcus faecium	7 (11.5)	2 (8.0)	5 (9.4)	2 (8.3)
Enterococcus faecalis	7 (11.5)	1 (4.0)	5 (9.4)	1 (4.2)
Enterococcus avium	2 (3.3)	0	0	0
Gemella morbillorum	1 (1.6)	1 (4.0)	1 (1.9)	1 (4.2)
Gemella bergeri	0	1 (4.0)	0	1 (4.2)
Staphylococcus aureus	0	1 (4.0)	0	1 (4.2)
Gram-positive anaerobes	2 (3.3)	1 (4.0)	2 (3.8)	1 (4.2)
Bifidobacterium adolescentis	1 (1.6)	0	1 (1.9)	0
Eggerthella lenta	0	1 (4.0)	0	1 (4.2)
Propionibacterium acnes	1 (1.6)	0	1 (1.9)	0

備考：同一被験者で複数の菌が検出された場合（例：複数菌感染）には、それぞれの菌で1例としてカウントした。
したがって、検出された菌の合計例数は、本治験の組入れ例数と一致していない。
Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

C Confidential

2.7.6.3.6.3　有効性の結果

mMITT 及び ME 集団の TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.6.3.6-5]に示す。

TOC 時点の臨床効果の有効率は、mMITT 集団では MK-7625A 群83.6%及びメロペネム群96.0%、ME 集団では MK-7625A 群88.7%及びメロペネム群95.8%であった。mMITT 集団及び ME 集団ともに、臨床効果の有効率はメロペネム群が高かったが、両投与群とも95%信頼区間の幅は広く、重なりがみられた。mMITT 集団の臨床効果で両投与群間の有効率の差が大きかった理由は、MK-7625A 群で判定不能と判定された被験者がいたためであった。TOC 時点で無効の被験者は、MK-7625A 群9.8%（6/61例）及びメロペネム群4.0%（1/25例）であった。MK-7625A 群の無効の被験者6例のうち、2例の無効は術後の創傷感染に起因していた。また、2例は穿孔を伴う憩室性疾患を有しており、追加の抗菌薬療法も無効で2回目の外科的介入が必要となった。結腸穿孔及びびまん性腹膜炎を有する被験者1例では、EOT 時点の2日後に骨盤壁の液貯留が認められたが、2回目の処置時に排液し、追加の抗菌薬療法を開始した。しかし、採取した検体から原因菌は検出されず、その後抗菌薬療法を中止した。したがって、この被験者の臨床効果は無効に該当したが、細菌学的効果は有効と判定された。グラム陰性嫌気性菌の *Prevotella buccae* に感染した残りの1例の被験者は、6日目に治験薬の投与を中止し、メトロニダゾール単剤投与をさらに2日間継続した。一方、メロペネム群で臨床効果が無効であった被験者1例に対しては、複雑性腹腔内感染症の徴候及び症状が継続していたため、7日目に治験薬の投与を中止し、他の抗菌薬療法を実施した。

表 2.7.6.3.6-5　TOC 時点の臨床効果（mMITT 集団及び ME 集団）（10-01 試験）

	mMITT Population		ME Population	
Clinical Response, TOC	MK-7625A (N=61)	Meropenem (N=25)	MK-7625A (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（ME 集団では判定不能の被験者は除外されている）
Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

ME 集団及び EME 集団の TOC 時点の細菌学的効果の有効率を[表 2.7.6.3.6-6]に示す。

細菌学的効果の有効率は両投与群で同程度であった。ME 集団の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群90.6%及びメロペネム群95.8%であった。また、EME 集団の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群91.1%及びメロペネム群95.8%であった。ME 集団及び EME 集団いずれも、両投与群で細菌学的効果の有効率の95%信頼区間の幅は広く、重なりがみられた。

Confidential

表 2.7.6.3.6-6　　TOC 時点の細菌学的効果（ME 集団及び EME 集団）（10-01 試験）

	ME Population		Expanded ME Population	
Microbiological Response, TOC	MK-7625A (N=53)	Meropenem (N=24)	MK-7625A (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]

CE 集団及び EME 集団の TOC 時点の臨床効果を[表 2.7.6.3.6-7]に示す。

CE 集団及び EME 集団の TOC 時点の臨床効果の有効率は、主要評価項目の臨床効果の有効率の結果と一致していた。臨床効果の有効率は、CE 集団で MK-7625A 群91.4%及びメロペネム群94.3%と同程度であり、EME 集団ではそれぞれ89.3%及び95.8%であった。

TOC 時点で臨床的に有効と判定されたが、LFU 時点で臨床的治癒後の再発が認められた被験者は、MK-7625A 群3.1%（2/64例）及びメロペネム群3.1%（1/33例）であった。なお、両投与群とも、TOC 時点で細菌学的効果が有効であった被験者で、LFU 時点に臨床的治癒の再発は認められなかった。

表 2.7.6.3.6-7　　TOC 時点の臨床効果（CE 集団及び EME 集団）（10-01 試験）

	CE Population		EME Population	
Clinical Response, TOC	MK-7625A (N=70)	Meropenem (N=35)	MK-7625A (N=56)	Meropenem (N=24)
Clinical Cure Rate, n (%)	64 (91.4)	33 (94.3)	50 (89.3)	23 (95.8)
95% Confidence Interval	(82.3, 96.8)	(80.8, 99.3)	(78.1, 96.0)	(78.9, 99.9)
Clinical Failure Rate, n (%)	6 (8.6)	2 (5.7)	6 (10.7)	1 (4.2)

Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

ME 集団の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率（原因菌別）を[表 2.7.6.3.6-8]に示す。

MK-7625A 群では、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Pseudomonas aeruginosa* を含む一般的なグラム陰性好気性菌に対する原因菌別の臨床効果及び細菌学的効果は良好であった。最も多く認められた原因菌である *Escherichia coli* に起因する感染症に対する臨床効果の有効率及び細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 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。なお、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Proteus mirabilis* 及び *Enterococcus* 属による感染症では、MK-7625A の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は100%であった。

表 2.7.6.3.6-8　　TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率
（原因菌別）（ME 集団）（10-01 試験）

Baseline Pathogen	Clinical Cure Rates		Microbiological Success Rates	
	MK-7625A (N=53) n/N (%)	Meropenem (N=24) n/N (%)	MK-7625A (N=53) n/N (%)	Meropenem (N=24) n/N (%)
Gram-negative aerobes				
Escherichia coli	33/38 (86.8)	18/19 (94.7)	34/38 (89.5)	18/19 (94.7)
Klebsiella pneumoniae	8/8 (100.0)	0/0 (0.0)	8/8 (100.0)	0/0 (0.0)
Pseudomonas aeruginosa	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)
Proteus mirabilis	3/3 (100.0)	0/0 (0.0)	3/3 (100.0)	0/0 (0.0)
Acinetobacter baumannii	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Other	4/5 (80.0)	3/3 (100.0)	4/5 (80.0)	3/3 (100.0)
Gram-negative anaerobes				
Bacteroides fragilis	5/7 (71.4)	1/1 (100.0)	6/7 (85.7)	1/1 (100.0)
Bacteroides (non-fragilis)	2/2 (100.0)	4/4 (100.0)	2/2 (100.0)	4/4 (100.0)
Prevotella buccae	1/2 (50.0)	0/0 (0.0)	1/2 (50.0)†	0/0 (0.0)
Fusobacterium nucleatum	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)
Gram-positive aerobes				
Streptococcus spp.	6/8 (75.0)	4/4 (100.0)	8/8 (100.0)	4/4 (100.0)
Enterococcus faecium	5/5 (100.0)	2/2 (100.0)	5/5 (100.0)	2/2 (100.0)
Enterococcus faecalis	5/5 (100.0)	1/1 (100.0)	5/5 (100.0)	1/1 (100.0)
Gemella morbillorum	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Gemella bergeri	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)
Other	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)
Gram-positive anaerobes				
Bifidobacterium adolescentis	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)
Eggerthella lenta	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)
Propionibacterium acnes	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)

n/N：有効と判定された被験者数／ベースライン時の被験者数
† 本試験の治験総括報告書に誤記が認められたため、本表では正しい割合（%）を記載した。
Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

2.7.6.3.6.4　薬物動態の結果

本治験における血漿中薬物動態の結果は[2.7.2.2.5.4項]に示す。

2.7.6.3.6.5　安全性の結果

2.7.6.3.6.5.1　有害事象及び副作用

2.7.6.3.6.5.1.1　要約

本治験で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.3.6-9]に示す。

有害事象の発現割合は、MK-7625A 群50.0%及びメロペネム群48.8%で同程度であった。

表 2.7.6.3.6-9　　有害事象の要約（MITT 集団）（10-01 試験）

	MK-7625A (N=82) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)
有害事象	41 (50.0)	19 (48.8)
副作用	7 (8.5)	13 (33.3)
重度の有害事象	5 (6.1)	1 (2.6)
死亡	3 (3.7)	0
重篤な有害事象	14 (17.1)	2 (5.1)
重篤な副作用	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (2.4)	0
治験薬の投与中止に至った副作用	0	0

Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

2.7.6.3.6.5.1.2　有害事象

有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合3%以上）を[表 2.7.6.3.6-10]に示す。また、有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.6-1]に示す。

よくみられた有害事象は発熱（MK-7625A 群14.7%及びメロペネム群10.3%）及び悪心（MK-7625A 群6.1%及びメロペネム群10.3%）であった。このほか、MK-7625A 群で3%以上に認められた有害事象は貧血、術後貧血、嘔吐、下痢、高血圧、イレウス、無気肺及び低カリウム血症であった。

有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。重度と判定された有害事象はMK-7625A 群6.1%（5/82例）及びメロペネム群2.6%（1/39例）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

表 2.7.6.3.6-10　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合 3%以上）（MITT 集団）（10-01 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	MK-7625A (N=82) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)
胃腸障害	17 (20.7)	10 (25.7)
悪心	5 (6.1)	4 (10.3)
嘔吐	4 (4.9)	3 (7.7)
下痢	4 (4.9)	3 (7.7)
イレウス	3 (3.7)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	17 (20.7)	7 (17.9)
発熱	12 (14.7)	4 (10.3)
血管障害	10 (12.2)	6 (15.4)
高血圧	4 (4.9)	2 (5.1)
静脈炎	2 (2.4)	2 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (13.4)	3 (7.7)
無気肺	3 (3.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	8 (9.8)	4 (10.3)
低カリウム血症	3 (3.7)	1 (2.6)
低マグネシウム血症	2 (2.4)	2 (5.1)
傷害、中毒および処置合併症	7 (8.6)	4 (10.3)
術後貧血	3 (3.7)	1 (2.6)
創し開	0 (0.0)	2 (5.1)
血液およびリンパ系障害	8 (9.8)	2 (5.1)
貧血	5 (6.1)	1 (2.6)
臨床検査	4 (4.9)	4 (10.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	2 (5.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (5.1)

Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

2.7.6.3.6.5.1.3　副作用

副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.6.3.6-11]に示す。

副作用の発現割合は、MK-7625A 群（8.5%）よりもメロペネム群（33.3%）で高かった。メロペネム群でよくみられた副作用は、APT 増加（7.7%）、AST 増加（5.1%）及びγ-GTP 増加（5.1%）などの肝機能検査異常、並びに下痢（5.1%）であった。MK-7625A 群で認められた副作用はいずれも1例（1.2%）ずつであった。

Confidential

表 2.7.6.3.6-11　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（MITT 集団）（10-01 試験）

System Organ Class /Preferred Term	MK-7625A (N=82) n （%）	Meropenem (N=39) n （%）
副作用あり	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）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 （ 0.0）	3 （ 7.7）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 （ 0.0）	2 （ 5.1）
血中アルカリホスファターゼ増加	1 （ 1.2）	1 （ 2.6）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	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）

Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

C Confidential

2.7.6.3.6.5.2　死亡

死亡に至った有害事象の一覧を[表 2.7.6.3.6-12]に示す。また、死亡に至った有害事象を含む、重篤な有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.6-2]に示す。

MK-7625A 群では3例の被験者がいずれも治験薬投与終了後30日以内に死亡した。死亡に至った有害事象（尿路性敗血症、肺塞栓症、並びに腎不全及び心肺停止）は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

Confidential

表 2.7.6.3.6-12　死亡に至った有害事象の一覧（MITT 集団）（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)～[redacted](10)	重度	死亡	なし	NA
007-02*	MK-7625A	43歳、[redacted]、[redacted]	7	肺塞栓症	[redacted](30)～[redacted](30)	重度	死亡	なし	NA
007-03*	MK-7625A	48歳、[redacted]、[redacted]	2	腎不全	[redacted](3)～[redacted](9)	中等度	死亡	なし	NA
				心肺停止	[redacted](9)～[redacted](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]

2.7.6.3.6.5.3　重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.6.3.6-13]に示す。また、MK-7625A 群で認められた死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.6-2]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、MK-7625A 群で17.1%（14/82例）及びメロペネム群で5.1%（2/39例）と、MK-7625A 群で高かった。しかしながら、両投与群とも複数例で認められた重篤な有害事象はなく、いずれも治験担当医師により治験薬と重篤な有害事象との因果関係はなしと判定された。臨床的評価の結果、MK-7625A 群の14例で発現した重篤な有害事象のうち、5例の事象は主に臨床効果が無効であったこと又は臨床的治癒後に再発したことに関連しており、6例の事象は主に腹腔内感染症の既往又は外科的介入に関連していた。さらに、2例で報告された血管障害及び心臓障害の重篤な有害事象は心疾患の既往に関連していると考えられ、また、残りの1例の肺炎は治験薬投与終了後6日目に報告された。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は2例に認められ、いずれも臨床効果が無効であったことに関連していた。メロペネム群では、2例の重篤な有害事象は腹腔内感染症の既往又は外科的介入に関連しており、そのうちの1例は臨床効果が無効であった被験者で報告された。

Confidential

表 2.7.6.3.6-13　重篤な有害事象の一覧（MITT 集団）（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§
007-04*	MK-7625A	46歳、[redacted]、	7	急性膵炎	[redacted](8)～(29)	軽度	回復	なし	NA
007-05*	MK-7625A	51歳、[redacted]、	7	漿液腫	[redacted](7) ～(12)	軽度	回復	なし	投与中止
007-06*	MK-7625A	66歳、[redacted]、	5	心房粗動	[redacted](6) ～(6)	重度	回復	なし	NA
				ショック	[redacted](6)～(6)	重度	回復	なし	NA
007-01*	MK-7625A	83歳、[redacted]、	7	尿路性敗血症	[redacted](10)～(10)	重度	死亡	なし	NA
007-07*	MK-7625A	72歳、[redacted]、	8	血腫	[redacted](16)～(16)	中等度	回復	なし	NA
007-08*	MK-7625A	26歳、[redacted]、	6	術後創感染	[redacted](9)～(43)	中等度	回復	なし	NA
007-09*	MK-7625A	35歳、[redacted]、	7	腸管穿孔	[redacted](7)～(7)	重度	回復	なし	投与中止
007-02*	MK-7625A	43歳、[redacted]、	7	虚血性大腸炎	[redacted](13)～(13)	重度	回復	なし	NA
				肺塞栓症	[redacted](30)～(30)	重度	死亡	なし	NA
007-10*	MK-7625A	53歳、[redacted]、	4	肺炎	[redacted](10)～(16)	中等度	回復	なし	NA
007-11*	MK-7625A	64歳、[redacted]、	11	憩室周膿瘍	[redacted](4)～(6)	中等度	回復	なし	なし

***新薬承認情報提供時に置き換え**

C Confidential

表 2.7.6.3.6-13　重篤な有害事象の一覧（MITT 集団）（10-01 試験）（続き）

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§
007-12*	MK-7625A	85歳、[redacted]、	7	胆石症	[redacted](27)～(33)	中等度	回復	なし	NA
007-13*	MK-7625A	76歳、[redacted]、	4	心房細動	[redacted](4)～(4)	中等度	回復	なし	なし
007-14*	MK-7625A	50歳、[redacted]、	7	低ナトリウム血症	[redacted](31)～(49)	中等度	回復	なし	NA
				女性生殖器瘙	[redacted](31)～未回復	中等度	軽快	なし	NA
007-03*	MK-7625A	48歳、[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
[redacted]	Meropenem	18歳、[redacted]、	8	腸閉塞	[redacted](15)～(17)	中等度	回復	なし	NA
[redacted]	Meropenem	54歳、[redacted]、	7	創し開	[redacted](15)～(15)	重度	回復	なし	NA
				出血性十二指腸潰瘍	[redacted](17)～(29)	中等度	回復	なし	NA
				びらん性胃炎	[redacted](17)～(29)	中等度	回復	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]

***新薬承認情報提供時に置き換え**

Confidential

2.7.6.3.6.5.4　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は2例に認められた。その内訳は、MK-7625A 群で漿液腫及び腸管穿孔の各1例であった。両事象とも重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止後に回復した。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[表2.7.6.3.6-13]。これらの2例以外には治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.6.5.5　その他の有害事象

最も多く認められた臨床的に意味のある臨床検査値の変動は、γ-GTP 増加、AST 増加及び ALT 増加であった。毒性グレードがベースライン時から規定の2ランク以上変動した被験者の割合は、これらのすべての検査項目でメロペネム群が MK-7625A 群よりも高かった（GGT : MK-7625A 群7.0%及びメロペネム群34.2%、AST : MK-7625A 群10.6%及びメロペネム群18.9%、ALT : MK-7625A 群7.0%及びメロペネム群21.1%）。なお、ヘモグロビンの毒性グレードが2ランク以上変動した被験者の割合は、メロペネム群（6.1%）よりも MK-7625A 群（14.5%）で高かったが、ヘモグロビンの減少は、重症度の高い被験者における複雑な外科的処置又は被験者の基礎疾患に関連していると考えられた。

2.7.6.3.6.5.6　バイタルサイン

バイタルサインの変動において、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.3.6.6　結論

本治験の結果から、メトロニダゾール併用下で8時間ごとに静脈内投与した MK-7625A の治療効果が裏付けられた。MK-7625A は、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Pseudomonas aeruginosa* を含む、複雑性腹腔内感染症の主な原因菌に対して細菌学的に有効であった。すべての解析対象集団で MK-7625A 群の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は高かった。また、メロペネムを対照薬として実施した本治験で MK-7625A の安全性が示されたことから、重症の感染症に対する有用な治療薬として MK-7625A の開発を継続することが支持された。

2.7.6.3.6.7　付録

付録 2.7.6.3.6-1　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（MITT 集団）（10-01 試験）

System Organ Class/ Preferred Term	MK-7625A (N=82) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)
有害事象あり	41 (50.0)	19 (48.8)
血液およびリンパ系障害	8 (9.8)	2 (5.1)
貧血	5 (6.1)	1 (2.6)
凝血異常	1 (1.2)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (1.2)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (1.2)	0 (0.0)
血小板増加症	0 (0.0)	1 (2.6)
心臓障害	5 (6.1)	1 (2.6)
冠動脈硬化症	1 (1.2)	0 (0.0)
心房細動	1 (1.2)	0 (0.0)
心房粗動	1 (1.2)	0 (0.0)
心肺停止	1 (1.2)	0 (0.0)
心室拡張	0 (0.0)	1 (2.6)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (2.6)
僧帽弁逸脱	0 (0.0)	1 (2.6)
洞性頻脈	1 (1.2)	0 (0.0)
頻脈	1 (1.2)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.2)	1 (2.6)
眼乾燥	1 (1.2)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害	17 (20.7)	10 (25.7)
腹痛	0 (0.0)	1 (2.6)
下腹部痛	1 (1.2)	0 (0.0)
腹水	1 (1.2)	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1 (1.2)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (2.6)
下痢	4 (4.9)	3 (7.7)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.0)	1 (2.6)
消化不良	1 (1.2)	1 (2.6)
腸管皮膚瘻	1 (1.2)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (1.2)	0 (0.0)
びらん性胃炎	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害	1 (1.2)	0 (0.0)
痔核	2 (2.4)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (1.2)	0 (0.0)
イレウス	3 (3.7)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (2.6)
腸管穿孔	1 (1.2)	0 (0.0)
限局性腹腔内液貯留	0 (0.0)	1 (2.6)
口腔内潰瘍形成	1 (1.2)	0 (0.0)
悪心	5 (6.1)	4 (10.3)

C Confidential

付録 2.7.6.3.6-1　　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（MITT 集団）（10-01 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	MK-7625A (N=82) n　(%)	Meropenem (N=39) n　(%)
急性膵炎	1　(1.2)	0　(0.0)
舌変色	0　(0.0)	1　(2.6)
嘔吐	4　(4.9)	3　(7.7)
全身障害および投与局所様態	17　(20.7)	7　(17.9)
無力症	1　(1.2)	1　(2.6)
医療機器閉塞	0　(0.0)	1　(2.6)
空腹	1　(1.2)	0　(0.0)
注入部位紅斑	0　(0.0)	1　(2.6)
注入部位硬結	0　(0.0)	1　(2.6)
注入部位疼痛	1　(1.2)	1　(2.6)
末梢性浮腫	2　(2.4)	1　(2.6)
発熱	12　(14.7)	4　(10.3)
全身性炎症反応症候群	1　(1.2)	0　(0.0)
肝胆道系障害	1　(1.2)	0　(0.0)
胆石症	1　(1.2)	0　(0.0)
感染症および寄生虫症	10　(12.2)	2　(5.1)
細菌性気管支炎	1　(1.2)	0　(0.0)
気管支肺炎	0　(0.0)	1　(2.6)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1　(1.2)	0　(0.0)
蜂巣炎	1　(1.2)	0　(0.0)
憩室周膿瘍	1　(1.2)	0　(0.0)
肺炎	1　(1.2)	0　(0.0)
処置後感染	1　(1.2)	0　(0.0)
術後創感染	1　(1.2)	0　(0.0)
敗血症	2　(2.4)	0　(0.0)
皮膚カンジダ	1　(1.2)	0　(0.0)
尿路性敗血症	1　(1.2)	0　(0.0)
外陰腟真菌感染	0　(0.0)	1　(2.6)
創傷感染	1　(1.2)	0　(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	7　(8.6)	4　(10.3)
術後貧血	3　(3.7)	1　(2.6)
消化管ストーマ合併症	2　(2.4)	0　(0.0)
術後発熱	0　(0.0)	1　(2.6)
術後イレウス	1　(1.2)	0　(0.0)
処置後局所反応	1　(1.2)	0　(0.0)
漿液腫	1　(1.2)	1　(2.6)
創し開	0　(0.0)	2　(5.1)
創壊死	0　(0.0)	1　(2.6)
臨床検査	4　(4.9)	4　(10.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0　(0.0)	3　(7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0　(0.0)	2　(5.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1　(1.2)	1　(2.6)
呼吸音異常	1　(1.2)	0　(0.0)
心電図 QT 延長	1　(1.2)	0　(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1　(1.2)	2　(5.1)
肝酵素上昇	1　(1.2)	0　(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.6-1　　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（MITT 集団）（10-01 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	MK-7625A (N=82) n　(%)	Meropenem (N=39) n　(%)
血小板数増加	1　(1.2)	1　(2.6)
代謝および栄養障害	8　(9.8)	4　(10.3)
脱水	1　(1.2)	0　(0.0)
低アルブミン血症	2　(2.4)	0　(0.0)
低カルシウム血症	1　(1.2)	1　(2.6)
低カリウム血症	3　(3.7)	1　(2.6)
低マグネシウム血症	2　(2.4)	2　(5.1)
低ナトリウム血症	2　(2.4)	0　(0.0)
低蛋白血症	1　(1.2)	0　(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4　(4.9)	0　(0.0)
背部痛	1　(1.2)	0　(0.0)
筋力低下	2　(2.4)	0　(0.0)
筋骨格系胸痛	1　(1.2)	0　(0.0)
頚部痛	1　(1.2)	0　(0.0)
変形性脊椎症	1　(1.2)	0　(0.0)
神経系障害	5　(6.1)	3　(7.7)
意識レベルの低下	1　(1.2)	0　(0.0)
浮動性めまい	1　(1.2)	1　(2.6)
頭痛	0　(0.0)	1　(2.6)
感覚鈍麻	1　(1.2)	0　(0.0)
嗜眠	1　(1.2)	0　(0.0)
ミオクローヌス	1　(1.2)	0　(0.0)
精神運動亢進	1　(1.2)	0　(0.0)
振戦	0　(0.0)	1　(2.6)
精神障害	5　(6.1)	2　(5.1)
異常な夢	1　(1.2)	0　(0.0)
激越	0　(0.0)	1　(2.6)
不安	2　(2.4)	0　(0.0)
譫妄	1　(1.2)	0　(0.0)
幻覚	1　(1.2)	0　(0.0)
不眠症	1　(1.2)	1　(2.6)
睡眠障害	0　(0.0)	1　(2.6)
腎および尿路障害	2　(2.4)	2　(5.1)
ケトン尿	0　(0.0)	1　(2.6)
腎不全	1　(1.2)	1　(2.6)
尿閉	1　(1.2)	0　(0.0)
生殖系および乳房障害	2　(2.4)	1　(2.6)
女性生殖器瘙	1　(1.2)	0　(0.0)
骨盤液貯留	1　(1.2)	1　(2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11　(13.4)	3　(7.7)
無気肺	3　(3.7)	0　(0.0)
慢性気管支炎	1　(1.2)	0　(0.0)
気管支痙攣	0　(0.0)	1　(2.6)
呼吸困難	2　(2.4)	1　(2.6)
低酸素症	1　(1.2)	0　(0.0)
肺硬化	0　(0.0)	1　(2.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.6-1　　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（MITT 集団）（10-01 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	MK-7625A (N=82) n　(%)	Meropenem (N=39) n　(%)
肺浸潤	2　(2.4)	0　(0.0)
胸水	2　(2.4)	1　(2.6)
肺塞栓症	1　(1.2)	1　(2.6)
肺高血圧症	0　(0.0)	1　(2.6)
肺水腫	1　(1.2)	0　(0.0)
ラ音	1　(1.2)	0　(0.0)
喘鳴	1　(1.2)	0　(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3　(3.7)	3　(7.7)
褥瘡性潰瘍	1　(1.2)	0　(0.0)
そう痒症	0　(0.0)	1　(2.6)
発疹	0　(0.0)	1　(2.6)
斑状皮疹	1　(1.2)	0　(0.0)
蕁麻疹	1　(1.2)	1　(2.6)
血管障害	10　(12.2)	6　(15.4)
大動脈硬化症	1　(1.2)	0　(0.0)
血腫	1　(1.2)	1　(2.6)
高血圧	4　(4.9)	2　(5.1)
蒼白	1　(1.2)	0　(0.0)
静脈炎	2　(2.4)	2　(5.1)
ショック	1　(1.2)	0　(0.0)
表在性血栓性静脈炎	0　(0.0)	1　(2.6)

Source [資料5.3.5.1.4: 10-01]

C Confidential

付録 2.7.6.3.6-2　重篤な有害事象の叙述（MK-7625A 群）（10-01 試験）

1)　被験者番号 007-04*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性膵炎（なし）

被験者番号 007-04*（46歳、[redacted]、[redacted]）は、胆嚢炎のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を8日間投与された。

治験薬投与開始日に、胆嚢切除を実施した。8日間治験薬を投与し、臨床効果判定で「臨床的治癒」と判定された。治験薬投与8日目に急性膵炎が発現し、入院した。白血球数［13.07×10^9/L（基準範囲：3.5-11.1×10^9）］及び ALP［296 U/L（基準範囲：40-135）］の臨床検査値異常が認められた。4日後、内視鏡的に逆行性胆道膵管造影を実施し、胆管の残骸を除去した。治験薬投与終了後21日目に本事象は回復した。本事象は胆嚢切除後に残存した結石、並びに急性膵炎及び脂質異常症の既往歴と関連するかもしれないと判断された。

治験担当医師は、急性膵炎は入院を要したため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は軽度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

2)　被験者番号 007-05*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：漿液腫（なし）

被験者番号 007-05*（51歳、[redacted]、[redacted]）は、虫垂穿孔又は虫垂周囲膿瘍のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を7日間投与された。

本被験者は治験薬投与7日目に漿液腫を発現した。開腹時の創傷部位を調べると、腫脹が認められた。創傷側を分離し、創傷の修復術を実施した。創傷の内容物は約30 mL の容積で、濃厚な血性漿液と報告された。治験薬の投与を中止し、抗菌薬としてモキシフロキサシンを投与した。治験薬投与中止後5日目、本事象は回復した。

治験担当医師は、漿液腫は重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は軽度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

3)　被験者番号 007-06*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心房粗動（なし）、ショック（なし）

被験者番号 007-06*（66歳、[redacted]、[redacted]）は、膿瘍を伴う胆嚢炎のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を5日間投与された。

ベースライン時（治験薬投与開始1日前）に、造影剤を用いた CT 検査で急性胆嚢炎、右側の横隔膜下膿瘍及び胸水貯留、並びに肝右葉下の液貯留及び左腎の嚢胞が認められた。その後、胆嚢切除と横隔膜下膿瘍ドレナージを実施した。また、同日の心電図で洞性頻脈が認められた。その3日後、心窩部不快感の有害事象（非重篤）が発現した。この時のバイタルサインは血圧145/90 mmHg 及び心拍数88 bpm であった。治験薬投与終了後1日目、被験者は回転性めまい、無力症及び発汗を訴えた。バイタルサインは血圧85/40 mmHg 及び心拍数150 bpm であった。心電図で心房粗動が認められ、心拍数は171～200 bpm であった。経食道心臓ペー

シングを実施し、塩化カリウムを注射した。その後、心電図で洞調律が認められ、血圧95/60 mmHg であった。心臓専門医の助言を受け併用していた降圧剤の投与を中止した。さらに、臭化イプラトロピウムの投与も中止した。ベラパミル投与によりリズム障害の症状は消失した。本事象が発現した同日に不整脈原性ショックを伴う心房粗動は回復した。

治験担当医師は、心房粗動及びショックは生命を脅かす事象であることから重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

4)　被験者番号 007-01*（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）

被験者番号 007-01*（83歳、[redacted]、[redacted]）は、術後又は他の感染巣から広がった内臓穿孔に起因する腹膜炎のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を7日間投与された。

治験薬投与終了時、被験者は臨床的に改善した。バイタルサインは脈拍数94 bpm、血圧117/64 mmHg 及び口腔体温37.6ºC であった。治験薬投与終了後3日目、尿路敗血症が発現し、徐々に悪化した。同日、非重篤な両肺下葉浸潤が認められた。臨床検査値は、クレアチニン129 µmol/L、アミラーゼ11 U/L、総ビリルビン20.4 µmol/L、WBC 75×10^3/L、RBC 4.42×10^3/L、ヘモグロビン135 g/L、ヘマトクリット43%、血小板140x10^3/L 及びアルブミン23 g/L（いずれも基準範囲不明）であった。人工換気を実施し、昇圧剤（ドーパミン、アドレナリン、アトロピン）を点滴静脈内投与し、さらにプレドニゾロンを投与した。治験薬投与終了後3日目の午前3時40分、被験者の容態は不安定で、その約15時間後の午後6時10分、死亡した。治験担当医師は､尿路性敗血症が死因であると報告した｡治験薬投与終了後4日目の剖検報告書では、再燃を伴う慢性腎盂腎炎、左腎傍結合組織炎及びびまん性化膿性腹膜炎が報告された。

治験担当医師は、尿路性敗血症は死亡に至ったため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

5)　被験者番号 007-07*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：血腫（なし）

被験者番号 007-07*（72歳、[redacted]、[redacted]）は、膿瘍を伴う胆嚢炎のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を8日間投与された。

治験薬投与開始1日前､腹部の超音波検査で急性結石性胆嚢炎及び左腎の嚢胞を示す徴候が認められた。治験薬投与開始1日目、開腹のうえ胆嚢切除、膀胱周囲膿瘍の切開及び肝下腔のドレナージを実施した。治験薬投与終了時、臨床的に改善した。治験薬投与終了後8日目、腹部の超音波検査で肝下血腫が認められた。内視鏡下で血腫の経皮経肝穿刺及びドレナージを実施したところ、発現日に当該事象は回復したと報告された。

治験担当医師は、肝下血腫の有害事象は医学的に重要な事象であったため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

6)　被験者番号 007-08*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：術後創感染（なし）

被験者番号 007-08*　（26歳、[redacted]、[redacted]）は、虫垂穿孔又は虫垂周囲膿瘍のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を7日間投与された。

治験薬投与1日目、被験者はびまん性腹膜炎を伴う虫垂の自然破裂のため入院した。造影を行わず、X線検査でイレウス、超音波検査で亜閉塞が認められた。腹水培養では*Escherichia coli*及び*Bacteroides fragilis*陽性であった。血液培養は陰性であり、重度の敗血症の徴候は全く認められなかった。同日、虫垂切除を実施した。被験者は治験薬投与7日目に退院した。治験薬投与終了後2日目、外科手術創部に感染が発現し、発熱、軽度の上腹部痛を訴え、白血球増加症及び創傷からの排膿のため被験者は再入院した。創部ドレナージを実施し、解熱剤と静脈内輸液により治療した。治験薬投与終了後6日目、創傷培養では*Escherichia coli*、*Enterococcus faecium*及び*Staphylococcus aureus*陽性であった。バンコマイシンで治療していたが、治験薬投与終了後11日目、トリメトプリム及びスルファメトキサゾールに変更した。治験薬投与終了36日目、本事象は回復した。

治験担当医師は、術後創感染の有害事象は入院を要する事象であったため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

7)　被験者番号 007-09*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：腸管穿孔（なし）

被験者番号 007-09*　（35歳、[redacted]、[redacted]）は、憩室性疾患による腸管膿瘍のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を7日間投与された。

治験薬投与開始1日前、本被験者は憩室穿孔に起因する腸管内膿瘍により入院し、その後本治験に組み入れられた。同日、膿瘍を排出し、虫垂切除及び結腸瘻造設を行った。吸引した膿瘍から*Escherichia coli*が検出された。治験薬投与7日目、虫垂底部の縫合部位から5 cm離れた回腸末端部で小腸からの漏出がみられた。CT 検査で複数の膿瘍が認められた。同日に治験薬の投与を中止し、小腸の縫合及び回腸瘻造設を実施した。超音波検査及び CT 検査で腹水が認められた。同日、本事象は回復し、被験者はその10日後に退院した。

治験担当医師は、腸管穿孔は重篤な有害事象と報告し、本事象の程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

8)　被験者番号 007-02*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：虚血性大腸炎（なし）、肺塞栓症（なし）

被験者番号 007-02*　（43歳、[redacted]、[redacted]）は、憩室性疾患のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を7日間投与された。

治験薬投与4日目、結腸瘻造設部位に出血が認められた。翌日、悪心及び嘔吐が認められた。治験薬投与7日目に発熱（38.1ºC）が続発したため、治験薬投与を中止し、イミペネムの投与を開始した。治験薬投与中止後6日目、虚血性大腸炎が発現した。同日、手術創部で便の排出

が認められたため、その後、手術を行い結腸を切除した。

治験薬投与中止後23日目、移動中に突然胸痛が発現した後、息切れが認められた。胸部の超音波検査結果は肺塞栓症の所見と一致した。被験者は心停止をきたし、死亡した。

治験担当医師は、虚血性大腸炎は入院を要したため重篤な有害事象として報告した。また、肺塞栓症は死亡に至ったため重篤な有害事象として報告した。治験担当医師は、いずれの事象も程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

9)　被験者番号 007-10*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）

被験者番号 007-10*　（53歳、[redacted]、[redacted]）は、腹膜炎を伴う虫垂穿孔又は虫垂周囲膿瘍のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を5日間投与された。

本被験者は、投与終了時の臨床効果判定で「臨床的治癒」と評価された。治験薬投与終了後5日目、被験者は肺炎のため入院した。メロペネムを投与したところ、治験薬投与終了後11日目に肺炎は回復し、翌日に被験者は退院した。

治験担当医師は、肺炎は入院を要したため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

10)　被験者番号 007-11*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：憩室周膿瘍（なし）

被験者番号 007-11*　（64歳、[redacted]、[redacted]）は、憩室性疾患のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を11日間投与された。

治験薬投与開始4日前、腹痛を訴え入院し、CT 検査で S 状結腸の近傍にガス像が認められた。3日後（治験薬投与開始1日前）、再度 CT 検査を実施したところ、4.2 cm の膿瘍が認められた。翌日（治験薬投与1日目）、膿瘍を皮下から排出し、ドレーンを留置した。初回培養ではアンピシリン耐性 *Enterococcus faecium* の増殖が認められた。同日、治験薬の投与を開始した。治験薬投与4日目、疼痛が増強した。造影剤を用いて腹部及び骨盤の CT 検査を再度実施したところ、ドレーンの下部に膿瘍が認められたため、バンコマイシンの投与を開始した。治験薬投与6日目、結腸を切除し、膿瘍を排出した。追跡調査で培養を実施したところ、再び *Enterococcus faecium* の増殖が認められた。同日、被験者に発現した憩室膿瘍悪化は回復したと判断された。

治験担当医師は、憩室周膿瘍は、入院を要したため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

11)　被験者番号 007-12*　（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：胆石症（なし）

被験者番号 007-12*　（85歳、[redacted]、[redacted]）は、胆石症のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を7日間投与された。

本被験者は、TOC 時点で「臨床的治癒」と評価された。治験薬投与終了後20日目、リハビリ施設にて著明な腹痛が発現した。胃腸科専門医による診察後、被験者は救急車で別の医療機関に転院し、追加治療を受けた。翌日（治験薬投与終了後21日目）、X 線検査で右上腹部の炎症が認められ、胆石症又は十二指腸炎が疑われた。CT 検査では急性胆石症又は十二指腸炎の所見と一致し、磁気共鳴画像法では胆石が認められた。治験薬投与終了後24日目、下痢（非重篤）が発現したが翌日回復した。治験薬投与終了後26日目、胆石症は回復し、被験者は退院した。

治験担当医師は、胆石症は入院を要したため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

12) 被験者番号 007-13*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心房細動（なし）

被験者番号 007-13*（76歳、[redacted]、[redacted]）は、憩室性疾患に関連する穿孔のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を4日間投与された。

心房細動の発現前3日間の血清電解質の値は以下のとおりであった。

ナトリウム137～138 mmol/L（基準範囲：134-146）

クロール102～110 mmol/L（基準範囲：95-113）

カルシウム1.8～2.1 mmol/L（基準範囲：2.1-2.6）

また、カリウム（基準範囲：3.6-5.2）の経過は以下のとおりであった。

治験薬投与1日目*：3.7 mmol/L

治験薬投与2日目*：4.6 mmol/L

治験薬投与4日目*：3.6 mmol/L

本事象発現前のバイタルサインは、心拍数78～101 bpm、収縮期血圧119～147 mmHg 及び拡張期血圧45～83 mmHg であった。本事象発現前の心調律は正常洞調律で、洞性頻脈の症状が認められた。

治験薬投与3日目22時27分に、8回目の治験薬投与を行った。翌日（治験薬投与4日目）4時00分に、正常洞調律から頻拍性心房細動に変化した。本事象発現時の心拍数は126 bpm で、120～170 bpm 台まで変動し、血圧は、収縮期血圧126～165 mmHg、拡張期血圧63～96 mmHg であった。同日8時00分の血清電解質の検査値は、カリウム3.5 mmol/L、カルシウム7.6 mmol/L、ナトリウム及びクロールは基準範囲内であった。本事象に対する治療としてジルチアゼム10 mg を8時間かけて4回静脈内投与した。6時52分の心電図で心房細動が認められ、心拍数150～170 bpm であり、11時59分の心電図で上室性頻脈が認められた。心エコー検査で左心房及び右心房の軽度拡張、軽度の僧帽弁逆流が認められ、左室駆出率は60-65%であった。三尖弁逆流は軽度～中等度であり、僧帽弁の前尖及び後尖の中等度肥厚が認められた。

本被験者は集中治療室に移されたが、心房細動は依然として持続していた。ジゴキシン0.5 mg の6時間毎の静脈内投与を開始し、アデノシン6 mg も単回投与した。同日15時00分に心房細動は回復した。治験担当医師は、本事象発現による治験薬の投与中止は行わなかった

が、培養陰性の理由のため治験薬投与4日目に治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止から1週間後（治験薬投与中止後7日目）、被験者は集中治療室退室可能となり、治験薬投与中止後8日目、退院してリハビリ施設に移された。

治験担当医師は、心房細動は生命を脅かす事象であったため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

13) 被験者番号 007-14*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：低ナトリウム血症（なし）、女性生殖器瘻（なし）

被験者番号 007-14*（50歳、[redacted]、[redacted]）は、小腸膿瘍のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を7日間投与された。

本被験者は TOC 時点で「臨床的治癒」と評価された。治験薬投与終了後12日目、人工瘻からの過剰な漏出とストーマ周囲熱傷（いずれも非重篤）の有害事象が認められた。膣から褐色の液体が自然排出された。治験薬投与終了後24日目、腸膣瘻及び低ナトリウム血症が発現したため入院した。同日、腹部及び骨盤の CT 検査及びガストログラフインを用いた瘻孔造影を実施した。ガストログラフインを注腸することにより、J ポーチに隣接する迂回させた回腸から膣の瘻孔形成が認められた。脱水及び右肩の蕁麻疹（いずれも非重篤）が発現した。同日の臨床検査では、ナトリウム118 mmol/L であった（基準範囲不明）。膣からの排液はなく、1ヵ月以内に瘻孔の再検査を実施する予定であると報告された。水の摂取制限及び0.9%塩化ナトリウム溶液の摂取による低ナトリウム血症の治療を実施した。被験者は退院し、水の摂取を避け、電解質を豊富に含む飲料にさらに塩分を添加して1日3回摂取する、経口摂取を適度に行うよう指示された。治験薬投与終了後42日目、低ナトリウム血症は回復した。報告時点で、腸膣瘻は軽快した。

治験担当医師は、低ナトリウム血症及び腸膣瘻は、入院を要したため重篤な有害事象として報告し、本事象の程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

14) 被験者番号 007-03*（MK-7625A 群）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：腎不全（なし）、心肺停止（なし）

被験者番号 007-03*（48歳、[redacted]、[redacted]）は、術後又は他の感染巣から広がった内臓穿孔に起因する腹膜炎のため10-01試験に組み入れられ、治験薬を2日間投与された。

治験薬投与開始1日前、被験者は急性腎不全と診断された。翌日（治験薬投与1日目）、試験開腹、癒着部の剥離、腸切除及び腹部洗浄を実施した。同日、被験者を本治験に組み入れ、過誤により治験薬の投与を開始した。被験者は治験実施計画書違反の状態（過去に実施した開腹術に関する選択／除外基準違反：治験期間中に生存している可能性が低い、及び多臓器不全を含む）で本治験に組み入れられた。治験薬は2回だけ投与された後、中止した。同日、意識レベルの低下を認めた。治験薬投与中止後1日目、腎不全悪化、肺水腫、無気肺、低カルシウム血症、低カリウム血症及び低マグネシウム血症と診断された。翌日（治験薬投与中止

後2日目）、試験開腹、癒着部の剥離、小腸切除、腹壁及びヘルニア嚢の広範囲に及ぶ切除デブリードマン、並びに腹部洗浄を実施した。その2日後（治験薬投与中止後4日目）、再度壊死組織に対する切除デブリードマン及びヘルニア嚢の切除を実施した。治験薬投与中止後7日目12時48分、バイタルサインは、血圧85/46 mmHg、心拍数88 bpm、体温98.0 F、呼吸数26回／分及び酸素飽和度92%であった。同日、予定された腹壁デブリードマンのため、被験者は手術室に搬送された。午後1時15分、血圧が146/125 mmHg に上昇した。その後、患者は心停止をきたした。午後1時27分、手術開始前に、被験者は死亡した。

治験担当医師は、腎不全悪化及び心肺停止は、死亡に至った事象であったため重篤な有害事象として報告し、程度はそれぞれ中等度及び重度で、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定した。

C Confidential