CTD 第 2 部
2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　序文 6
2.5.1.2　薬理学的分類 6
2.5.1.3　目標適応症 6
2.5.1.4　科学的背景 7
2.5.1.4.1　疾患又は症状 7
2.5.1.4.2　現行の治療 9
2.5.1.4.3　本剤の開発意義 10
2.5.1.5　臨床開発計画 12
2.5.1.5.1　第I相試験の要約 12
2.5.1.5.2　第Ⅲ相試験（008試験）の要約 13
2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 15
2.5.1.7　規制当局からの指針及び助言 15
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1　臨床薬理試験の概要 18
2.5.3.2　薬物動態プロファイル 18
2.5.3.3　内因性及び外因性要因 19
2.5.3.4　用量設定の根拠 20
2.5.3.5　臨床における細菌学的評価 20
2.5.3.5.1　Hollow Fiber Infection モデル及び in vivo 動物モデル実験 21
2.5.3.5.2　臨床効果及び細菌学的効果と MIC 及び阻止円の直径との関係 22
2.5.3.5.3　院内肺炎でのブレイクポイントの設定 22
2.5.3.6　臨床薬理試験及び細菌学的評価の結論 23
2.5.4　有効性の概括評価 25
2.5.4.1　治験デザイン 25
2.5.4.2　有効性評価項目及び解析方法 25
2.5.4.3　被験者背景 28
2.5.4.3.1　被験者の内訳 28
2.5.4.3.2　被験者背景 28
2.5.4.3.3　ベースライン原因菌と感受性 31

2.5.4.4　有効性の結果 31
2.5.4.4.1　主要及び重要な副次評価項目（008試験） 31
2.5.4.4.2　副次評価項目（008試験、VNP）（全集団） 35
2.5.4.4.3　その他の副次評価項目及び追加解析（008試験、VNP）（全集団） 36
2.5.4.4.4　部分集団解析（008試験、VNP） 38
2.5.4.5　有効性の結論 38
2.5.5　安全性の概要 39
2.5.5.1　安全性評価計画 39
2.5.5.2　全般的な曝露状況 39
2.5.5.3　有害事象 39
2.5.5.3.1　有害事象の概要 39
2.5.5.3.2　その他の重要な有害事象 44
2.5.5.4　臨床検査所見 45
2.5.5.5　臨床評価所見 46
2.5.5.6　高齢者及び腎機能障害を有する被験者の部分集団における安全性 46
2.5.5.7　市販後の使用経験 46
2.5.5.8　安全性の結論 46
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1　治療の背景 48
2.5.6.1.1　疾患又は症状 48
2.5.6.1.2　現行の治療 48
2.5.6.2　ベネフィット 48
2.5.6.3　リスク 49
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 51
2.5.6.5　補遺 52
2.5.7　参考文献 53

表一覧

頁

表 2.5-1　本剤の開発中における各国の規制当局からの指針及び助言（FDA、EMA、PMDA）.....15
表 2.5-2　腎機能障害を有する肺炎及び敗血症患者の MK-7625A の推奨臨床用法・用量.....20
表 2.5-3　院内肺炎の FDA/CLSI ブレイクポイント案.....23
表 2.5-4　院内肺炎の EUCAST ブレイクポイント案.....23
表 2.5-5　008試験の有効性評価の目的.....26
表 2.5-6　有効性解析対象集団の要約（008試験）.....28
表 2.5-7　主な被験者背景（ITT 集団）（008試験）.....30
表 2.5-8　FDA に対する主要及び重要な副次評価項目（ITT 集団）（008試験）.....32
表 2.5-9　EMA に対する主要及び重要な副次評価項目（ITT 集団）（008試験）.....33
表 2.5-10　ベースライン時の下気道検体から検出された原因菌別の TOC 時点の臨床効果（mITT 集団）（008試験）.....37
表 2.5-11　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（008試験）.....42
表 2.5-12　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合2%以上）（安全性解析対象集団）（008試験）.....43

略号及び用語の定義

略語（又は用語）	定義	
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	－
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	薬物濃度－時間曲線下面積
CE	Clinically evaluable	臨床評価可能
Ceftolozane	Ceftolozane sulfate	セフトロザン硫酸塩
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁の医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
cIAI	complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institutes	－
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
cUTI	complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
DAO	Data-as-Observed	－
eCTD	Electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	End of therapy	治療終了
ESBL	Extended spectrum beta (β) lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
EU	European Union	欧州連合
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HF	Hollow Fiber	－
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ITT	Intent-to-Treat	－
JAID	The Japanese Association for Infectious Diseases	日本感染症学会
JSC	Japanese Society of Chemotherapy	日本化学療法学会
LFU	Late follow-up	後期フォローアップ
ME	Microbiologically Evaluable	細菌学的評価可能
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
mITT	Microbiological Intent-to-Treat	－
MK-7625A	Tazobactam/Ceftolozane	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PACTS	Program to assess ceftolozane tazobactam susceptibility	－
PBP	Penicillin-binding protein	ペニシリン結合蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PK-PD	Pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態－薬力学
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
QIDP	Qualified Infectious Disease Product	認定感染症医薬品
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔

略語（又は用語）	定義	
Tazobactam	Tazobactam sodium	タゾバクタムナトリウム
TFA	Treatment Failure Approach	－
TOC	Test of cure	治癒判定
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
Ventilated HABP	Ventilated hospital-acquired bacterial pneumonia	院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎
VNP	Ventilated nosocomial pneumonia	人工呼吸器を装着している院内肺炎

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　序文

本項では、MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩、ザバクサ®配合点滴静注用、CXA-201としても知られる）の肺炎及び敗血症に対する適応追加のため、成人被験者を対象とした3つの第Ⅰ相試験（018試験、028試験及び007試験）及び第Ⅲ相試験（008試験）の結果を要約した。

2.5.1.2　薬理学的分類

MK-7625A は β-ラクタマーゼ阻害薬として知られているタゾバクタムナトリウムと、セファロスポリン系の抗菌薬であるセフトロザン硫酸塩を用量固定比1：2の比で組み合わせた点滴静注用配合製剤である。MK-7625A は、一般的に院内肺炎に関与する *Pseudomonas aeruginosa*（*P. aeruginosa*）及び Enterobacteriaceae を含む多くの好気性グラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示す[資料5.4: 001] [資料5.4: 002] [資料5.4: 003] [資料5.4: 004]。さらに、MK-7625A は多剤耐性を含む薬剤耐性緑膿菌及び主な基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生 Enterobacteriaceae に対しても抗菌活性を示す[資料5.4: 004]。

2.5.1.3　目標適応症

MK-7625A は、成人の複雑性腹腔内感染症（complicated Intra-Abdominal Infection:cIAI）（メトロニダゾールとの併用）及び複雑性尿路感染症（complicated Urinary Tract Infection:cUTI）（腎盂腎炎を含む）患者に対する1.5 g の1日3回投与（60分かけて静脈内投与）が日本を含む60ヵ国以上で承認されている。

本申請により追加する MK-7625A の効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

＜適応菌種（案）＞（下線部：追加）

本剤に感性のレンサ球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、緑膿菌、

＜適応症（案）＞

敗血症、肺炎

MK-7625A の肺炎及び敗血症に対する推奨投与法は、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 50 mL/min を超える成人患者に3 g を1日3回60分かけて静脈内投与である。肺炎及び敗血症に対する用量は、cIAI 及び cUTI の承認用量の2倍である。

2.5.1.4　　科学的背景

2.5.1.4.1　　疾患又は症状

院内肺炎

人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎は、院内感染の中で発症率が高く重症化しやすい感染症である。院内肺炎とは、入院後48時間以上又は退院後7日以内に発現した、臨床的徴候、症状、胸部X 線所見を伴う肺実質の急性感染症である。人工呼吸器関連肺炎とは、気管内挿管後48時間以上経過後に、院内肺炎の臨床的及びX 線学的基準を満たす症状が発現することである[資料5.4: 005] [資料5.4: 006] [資料5.4: 007]。

院内肺炎を引き起こす原因菌の種類及び薬剤耐性は、地域の有病率と感受性パターンに依存し、特定の地域、施設、病院単位で異なる。院内肺炎患者［集中治療室（ICU）及び人工呼吸器を装着した患者を含む］から分離された原因菌の60%以上はグラム陰性菌が占めており、最も多く分離される原因菌の1つは *P. aeruginosa* である[資料5.4: 001] [資料5.4: 002] [資料5.4: 003]。日本においても *P. aeruginosa* は院内肺炎の主要原因菌の1つである[資料5.4: 008]。その他に多く分離されるグラム陰性菌には、*Escherichia coli*（*E.coli*）、*Klebsiella pneumoniae*（*K. pneumoniae*）、Enterobacter spp.及び Acinetobacter spp.がある[資料5.4: 005] [資料5.4: 009][資料5.4: 008]。薬剤耐性のリスクがある主な院内肺炎の原因菌は、*P. aeruginosa*、ESBL 産生菌、AmpC 型 β ラクタマーゼ生産菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）である[資料5.4: 008]。また、人工呼吸器関連肺炎は、その他の院内肺炎と比較して、*P. aeruginosa* 及び薬剤耐性グラム陰性菌によって引き起こされる可能性が高い[資料5.4: 009]。

敗血症

敗血症は、あらゆる感染症の中でも最も重篤な病態に属するものの一つであり、感染症に対する宿主の反応が制御できないことにより、致命的な臓器不全が起こされる状態である[資料5.4: 010]。抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインによると、「敗血症」はカテーテルを介さない血管から得られた血液の培養又はグラム染色により、菌が1回以上証明された心内膜炎非合弁症例の患者を対象とするとされている[資料5.4: 011]。主な診断基準は、全身所見（発熱、低体温、頻脈、頻呼吸等）、炎症所見（白血球上昇又は低下、CRP 上昇等）、循環所見（血圧低下等）、臓器障害所見（低酸素血症、急性の乏尿、クレアチニンの増加等）とされている[資料5.4: 012]、[資料5.4: 013]。海外でのガイドラインでも、主な診断基準は、臨床所見（発熱、低体温、頻脈、頻呼吸及び白血球数変動）及び細菌学的所見（血液培養）に基づく診断基準が示されており[資料5.4: 014]、診断基準及び診断方法については日本と概して同様であった。敗血症の原因となる感染部位は、肺が最も多く、腹部、尿路、皮膚軟部組織と続く[資料5.4: 015]。敗血症の院内／市中発症患者に共通する主な原因菌は、*E. coli*、*Streptococcus pneumoniae* 又は *Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）であり、そのほか *P. aeruginosa*、*Klebsiella* 属等の頻度が高いと報告されている[資料5.4: 015]。また、ESBL 産生菌による敗血症の致死率は高いことが報告されている[資料5.4: 016]。

2.5.1.4.1.1　　疾病負担

院内肺炎

国内外ともに肺炎は深刻な健康上の懸念であり、世界中で、特にICUにおいて、発生率及び死亡率ともに高い重要な疾患である[資料5.4: 017][資料5.4: 018]。院内肺炎は日本を含む世界的に最も一般的な院内感染の1つであり、入院中の推定発生率は最大1.6%と報告されている[資料5.4: 017][資料5.4: 019] [資料5.4: 020] [資料5.4: 021]。米国では、院内肺炎は入院1,000例あたり5～10例に起こると推定されている[資料5.4: 021]。海外では、院内肺炎はICU患者の最大25%に発症し、罹患患者の大半は人工呼吸器を装着している[資料5.4: 022] [資料5.4: 017]。最近の調査によると、人工呼吸器関連肺炎の推定発生率は、地域によって異なるが2.8～17.8件／1,000人工呼吸器装着日の範囲である[資料5.4: 023] [資料5.4: 024] [資料5.4: 025]。日本における2016年のICUでの感染症は人工呼吸器関連肺炎が最も多く、1.5件／1000患者・日と報告されている[資料5.4: 026]。

病院内全体での抗菌薬使用の約50%は院内肺炎の治療によるものであり、入院期間の延長及び治療費の増加と関連している[資料5.4: 017] [資料5.4: 027] [資料5.4: 028]。また、海外での院内肺炎の死亡率は19%～50%であり、肺炎は院内感染の主な死因となっている[資料5.4: 021] [資料5.4: 029] [資料5.4: 017] [資料5.4: 028]。さらに、人工呼吸器を必要とする院内肺炎では、死亡リスクは約2倍に増加する[資料5.4: 027]。同様に、多剤耐性菌による院内肺炎も死亡リスクは増加する。米国では院内肺炎による死亡率は33%～50%[資料5.4: 021]であり、日本では、院内肺炎による死亡率は30.4%との報告がある[資料5.4: 008]。

敗血症

肺炎等の感染症から敗血症を発症すると死亡率はさらに上昇する。敗血症は、世界中で1年間に数百万人が罹患し、およそ4人に1人（又はそれ以上）が死亡している[資料5.4: 010]。Jawadらの調査では、10万人あたり56～91件の重症敗血症が発症していると推定され、敗血症による死亡率は約30%、重症敗血症による死亡率は50%、さらに敗血症ショックによる死亡率は80%に至ると報告されている[資料5.4: 030]。また敗血症は、中心静脈カテーテル挿入、侵襲性の高い処置、入院患者の重症化等又は医療技術の進歩に伴い年々増加傾向にある。日本においては、厚生労働省の人口動態統計（確定数）によると、2017年の「敗血症（死因簡単分類コード：01300）」による死亡者数は、10,213人（10万人あたり8.2人）であり[資料5.4: 031]、10年前（2007年）と比較して増加している[資料5.4: 032]。海外と比較して本邦における敗血症患者の死亡の割合は少ないものの、敗血症は医療上の重大な問題となっている。

細菌感染による院内肺炎及び敗血症の多くは重症であるにもかかわらず、有効な治療選択肢は依然として限られている。

2.5.1.4.1.2　　薬剤耐性の負担

薬剤耐性菌が増加しており、院内肺炎から主に分離されるグラム陰性菌に対して広く活性を示

す抗菌薬は限られている[資料5.4: 033]。院内肺炎又は血流感染の患者において、*P. aeruginosa* は最も高い死亡率を示す原因菌の1つであり[資料5.4: 034]、米国疾病管理予防センター、連邦官報、European Commission [資料5.4: 035] [資料5.4: 036] [資料5.4: 037]により公衆衛生に対する重大な脅威であることが確認されている。世界保健機関（WHO）は、カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* は重大な脅威であり、新しい抗菌薬が緊急に必要であると報告している[資料5.4: 038]。日本においても日本化学療法学会が中心となって「新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言（2014年）」や「抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言（2016年）」等により、抗菌薬開発の必要性や耐性菌問題に対する訴えが公表されている。また、2016年に公表された薬剤耐性対策アクションプランでは、*P. aeruginosa* のカルバペネム耐性が指標の一つとして設定されている。

さらに、最近のデータから、*P. aeruginosa* を主とし、β-ラクタム、カルバペネム、アミノグリコシド及びフルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌による院内肺炎の罹患率の上昇が示されている。[資料5.4: 039] [資料5.4: 002]。薬剤耐性菌を含む感染症に対しては、抗菌スペクトルが広く、かつ抗菌活性が優れているカルバペネム系抗菌薬が有効であるが、その効力を維持するため日本の医療機関ではカルバペネム系抗菌薬の使用を許可制にするなどして抗菌薬の適正使用に努めている。このような環境下で、カルバペネム系抗菌薬以外での薬剤耐性 *P. aeruginosa* に対する抗菌薬の開発は日本においても急務となっている。

2.5.1.4.2　　現行の治療

院内肺炎の治療

推奨されている院内肺炎の標準治療は一般に地域（例：米国、EU、日本）間で同様である。人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎の経験的治療として、*S. aureus* 及び *P. aeruginosa* 並びに Enterobacteriaceae 等のグラム陰性菌に対して抗菌活性を示す薬剤が推奨されている[資料5.4: 005] [資料5.4: 040] [資料5.4: 041]。初回の抗菌薬治療には、地域／院内の感受性データ及び患者の死亡リスク因子を考慮して、抗緑膿菌活性を有する β-ラクタム系抗菌薬を少なくとも 1 つ含め、多剤耐性菌が疑われる場合にはさらにアミノグリコシド系抗菌薬及びフルオロキノロン系抗菌薬を追加する。

日本では、敗血症が疑われる又は重症度が高い、若しくは耐性菌のリスクが高い場合は、抗緑膿菌活性を有する β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬、メロペネムを含むカルバペネム系抗菌薬、セフェム、フルオロキノロン系抗菌薬の注射薬による単剤治療が推奨されている。敗血症が疑われる又は重症度が高い、かつ耐性菌のリスクが高い場合は、これら抗緑膿菌活性を有する注射薬の2剤併用治療が推奨されている[資料5.4: 008]。

最近の抗菌薬開発の進歩にもかかわらず、薬剤耐性緑膿菌等は依然として治療上の課題であり、医学的ニーズは満たされていない。薬剤耐性菌の増加により、既存の抗緑膿菌活性を有する β-ラクタム系抗菌薬の有用性が低下している[資料5.4: 042]。近年になり、人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎の治療薬として抗緑膿菌活性を有する新しい抗菌薬（例、セフタジジム/アビバクタム、メロペネム/バボルバクタム、イミペネム/レレバクタム）[資料5.4: 042] [資料5.4: 043]が承認（日本

ではいずれも未承認）又は開発中であるが、適応範囲や臨床データが限られており、医学的ニーズのある院内肺炎に対して使用可能な治療薬との間には依然としてギャップが存在している。

敗血症の治療

国際的な敗血症診療ガイドラインとしては、Surviving Sepsis Campaign Guidelines[資料5.4: 010]があり、欧米のみならず日本集中治療医学会、日本救急医学会等が参加し4年に1度改訂されている。このガイドラインでは、抗菌薬について以下の指針を示している。

1.敗血症又は敗血症ショックであれば、認知して1時間以内に可能な限り早く抗菌薬投与を開始することを推奨

2.敗血症あるいは敗血症性ショック患者には、想定されるすべての病原体をカバーするため、経験的選択に基づく広域スペクトラム抗菌薬の単剤あるいは併用をすることを推奨

3.病原体の特定と感受性の判明、あるいは臨床的な症状の改善があれば、経験的な抗菌薬治療は狭域なものに変更することを推奨

各国で利用可能な薬剤や治療法が異なることから、日本では、この国際ガイドラインに加えて、独自のガイドラインである日本版敗血症診療ガイドラインも使用されている。日本版敗血症診療ガイドラインにおいても、通常、診断後1時間以内に empiric therapy として抗菌薬投与を開始する[資料5.4: 013]等が規定されている。国際的なガイドライン及び日本独自のガイドラインのいずれも可能な限り早期の抗菌薬投与を推奨している。抗菌薬の選択については、日本では JAID/JSC 感染症治療ガイドラインにおいて、院内発症であれば、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌及び MRSA 等の薬剤耐性グラム陽性球菌を原因菌として想定し、*P. aeruginosa* に有効な β-ラクタム系抗菌薬と抗 MRSA 薬の併用を考慮することが推奨されており、海外のガイドラインと大きな違いはない[資料5.4: 015][資料5.4: 010]。また、過去に ESBL 産生菌の検出歴がある等の ESBL 産生菌による感染症のリスクが高い場合は，カルバペネム系薬を用いることが推奨されている[資料5.4: 015]。原因菌が確定した場合、感受性結果を踏まえた抗菌薬の選択が推奨されている[資料5.4: 013][資料5.4: 010]。

2.5.1.4.3　　本剤の開発意義

肺炎

特に多剤耐性 *P. aeruginosa*（3つ以上の異なるクラスの抗菌薬に耐性を示す緑膿菌を多剤耐性緑膿菌と定義[資料5.4: 045]）及び Enterobacteriaceae を含む耐性グラム陰性菌によって引き起こされる院内肺炎を治療するための新規の抗菌薬が必要とされている。

MK-7625A は、in vitro で多剤耐性を含む薬剤耐性 *P. aeruginosa* 及び主な ESBL 産生 Enterobacteriaceae に対しても抗菌活性を示した。また、008試験では十分な肺の曝露が得られる最適な投与量で、人工呼吸器を装着している院内肺炎（VNP）に対する有効性と良好な安全性が確認された。このことから、MK-7625A は、緊急を要するアンメット・メディカルニーズであるこ

れらの薬剤耐性 *P. aeruginosa* 等のグラム陰性菌による院内感染症を含む肺炎治療の新たな選択肢の一つとなり得る。

敗血症

敗血症は重症であるにもかかわらず、利用可能な抗菌薬は依然として限られている。

MK-7625A は、008試験において、敗血症に対してメロペネムと同程度の有効性と、安全性プロファイルが確認された。また、MK-7625A は ESBL 産生 Enterobacteriaceae に対しても抗菌活性を有することから、敗血症の中でも死亡率が高くなる ESBL 産生 Enterobacteriaceae による感染に対しても有効な治療薬の一つとなり得る。

なお、米国において MK-7625A は、耐性菌による重篤な感染症又は生命を脅かす感染症に対する治療薬の候補として FDA に認められ、VNP に対してファストトラック指定を受けた。また、それに加えて Qualified Infectious Disease Product（QIDP）指定も受けた[表 2.5-1]。

2.5.1.4.3.1　作用機序

セフトロザン硫酸塩は、一般的なセファロスポリン系抗菌薬と同様に、必須ペニシリン結合蛋白（PBP）を阻害することにより、細胞壁合成を阻害し、その後の細胞死をもたらす。セフトロザン硫酸塩は強力な PBP-3阻害剤であり、特に *P. aeruginosa* では必須なすべての PBP（1b、1c 及び3）に対してセフタジジムより2倍以上高い親和性を有することが示されている[資料5.4: 004]。

タゾバクタムナトリウムは、プラスミド性・染色体性のクラス A 及び一部のクラス C の β-ラクタマーゼに対する強力な阻害剤であり、タゾバクタムとセフトロザンを同時に用いた場合、これらの酵素の活性部位に結合することによってセフトロザン硫酸塩の加水分解が妨げられ、主な ESBL 産生 Enterobacteriaceae に対しても抗菌作用を示す。

2.5.1.4.3.2　in vitro 活性

MK-7625A の多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生 Enterobacteriaceae を含む一般的なグラム陰性菌に対する in vitro 活性は、公表論文からも示されている[資料5.4: 046] [資料5.4: 047] [資料5.4: 048] [資料5.4: 049]。

2.5.1.4.3.3　製剤

肺炎及び敗血症の適応に対しても、現在市販されているザバクサ®配合点滴静注用（MK-7625A）の製剤を用いることができる。ザバクサ®配合点滴静注用には、1バイアル中、タゾバクタム0.5g（タゾバクタムナトリウムとして0.537g）及びセフトロザン 1 g（セフトロザン硫酸塩として1.147g）の計1.5g が含有されている。肺炎及び敗血症に対しては MK-7625A は3 g の用量であるため、2バイアル必要となる。

2.5.1.5　　臨床開発計画

MK-7625A の初回の製造販売承認申請では、cIAI 及び cUTI の患者に対して MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに投与した際の有効性及び安全性について示すための16試験（評価資料：第Ⅰ相試験 2、第Ⅲ相試験 4、参考資料：第Ⅰ相試験 8、第Ⅱ相試験 2）のデータを提出した。第Ⅰ相試験では、MK-7625A 又はセフトロザンの一般的な薬物動態特性、内因性及び外因性要因の影響、組織分布［肺上皮被覆液（ELF）］、薬力学（QTc 間隔）を包括的に評価した。また、敗血症の適応取得を目指し、敗血症についての有効性及び安全性を示すため、国内第Ⅲ相試験（014試験及び013試験）で MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに投与した際の敗血症被験者での有効性及び安全性についても提出した。しかし、敗血症の適応は、008試験での菌血症データの評価に基づき申請することを検討するよう PMDA から勧告を受けたため[2.5.1.7 項]、008試験で敗血症患者に対する有効性及び安全性を検討することとした。

したがって、本申請のデータパッケージは、肺炎及び敗血症の患者に対して MK-7625A 3 g を1日3回投与した際の有効性及び安全性を示すため、初回申請時に提出した試験の一部（018試験及び028試験）を追加し、第Ⅰ相試験［018試験（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05）、028試験（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）、007試験[資料5.3.3.2: P007]］及び第Ⅲ相試験（008試験）[資料5.3.5.1: P008]の計4試験からなる[表2.7.4-1]。

2.5.1.5.1　　第Ⅰ相試験の要約

3つの第Ⅰ相試験（018試験、028試験及び007試験）の結果により、肺炎の治療のために MK-7625A 3 g を8時間ごとに投与する用法・用量が裏付けられた。

- 018試験では健康な中国人、日本人、白人被験者に MK-7625A を単回投与［1.5 g（n=29）及び3 g（n=27）］した際の薬物動態（PK）プロファイルを比較し、これら人種間で用量調整の必要性を確認した。その結果、推奨用量である 3g を投与した際の各人種のセフトロザン及びタゾバクタムの PK プロファイルが得られた（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05）。（初回申請時に提出済み）
- 028試験では米国の健康成人被験者に MK-7625A を反復投与［8時間ごとに1.5 g（n=4）又は 3 g（n=8）］した際の PK プロファイルを評価した。本試験により、推奨用量である3 g を10日間反復投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの安全性及び PK プロファイルが得られた（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）。（初回申請時に提出済み）
- 007試験では、(1) 人工呼吸器を装着した被験者に反復投与［8時間ごとに3 g（n=26）、腎機能により用量調整］及び (2) 腎クリアランスが亢進した重症被験者における単回投与［(3 g（n=10）］の2つの被験者群におけるセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中の PK プロファイル及び肺への移行性を評価した。その結果、肺炎の患者集団における推奨用量である 3 g を投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの血漿及び肺中の曝露量が得られた[資料5.3.3.2: P007]。

2.5.1.5.2　　第Ⅲ相試験（008試験）の要約

第Ⅲ相試験（008試験）では、成人 VNP 患者［人工呼吸器関連肺炎（VABP）及び院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎（Ventilated HABP）］を対象に、8時間ごとに60分かけて静注した MK-7625A（3 g）の有効性及び安全性をメロペネム（1 g）と比較した。無作為化は、診断（VABP 又は Ventilated HABP）及び年齢（65歳以上又は65歳未満）で層別し、726例の被験者の分布が、二重盲検下の2投与群間でバランスがとれるようにした。投与期間（8～14日）及び投与後期間（治療終了後28～35日）の安全性及び有効性について評価した。その結果、VNP 患者において MK-7625A 3 g を8時間ごとに投与した際の忍容性は良好で、VNP に対する有効性が認められた[資料5.3.5.1: P008]。

また、008試験において、日本特有に治験実施計画書を改訂して敗血症に対する有効性及び安全性をメロペネムと比較した。敗血症患者において、MK-7625A 3 g を8時間ごとに投与した際の忍容性は良好で、敗血症に対する有効性が認められた。

2.5.1.5.2.1　　第Ⅲ相試験デザインの根拠

＜肺炎＞

投与量と投与期間の選択

母集団薬物動態モデルの構築及びモンテカルロシミュレーションの結果により、008試験で評価する MK-7625A の用量を選択した。MK-7625A の3g を8時間ごとに投与する用法は、好中球減少マウス大腿部感染モデルのデータから得られたタゾバクタム及びセフトロザンの PK-PD ターゲットに対して、VNP 患者の ELF において90%超の目標達成確率（PTA）を達成するように計画された。健康被験者を対象として MK-7625A 1.5 g を投与した第 I 相試験では、ELF 中タゾバクタム及びセフトロザンの曝露量は、血漿中タゾバクタム及びセフトロザン曝露量のそれぞれ約63%及び61%であった[資料5.4: 050]。この結果から、ELF において抗菌作用を示し、第Ⅲ相試験で設定するブレイクポイント案を支持するためには、より高用量が必要であることが示唆された。肺移行性試験による血漿及び ELF 中の PK データを統合したセフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態モデルを構築した。モンテカルロシミュレーションにより、MK-7625A 3 g（又は CL_{CR} に基づいて用量調整）を8時間ごとに60分かけて点滴静注することにより、セフトロザンの MIC 値8 μg/mL、タゾバクタムの閾値濃度1 μg/mL で、ELF において90%超の PTA を達成することが示された[資料5.4: 051]。

008試験における治療期間（8～14日）は、公表されている臨床試験[資料5.4: 052]及び院内肺炎に対する臨床ガイドライン[資料5.4: 005] [資料5.4: 053] [資料5.4: 040]での推奨治療期間に合わせた。

対照薬の選定

メロペネムは、院内肺炎の主な原因菌を含む広範囲の細菌に対して強い活性を有する広域スペクトルをもつカルバペネム系抗菌薬であり、各種耐性菌に対しても有効性を示す[資料5.4: 054]。メロペネムは、米国、EU、日本を含む世界中で広く使用されており、エビデンスに基づき院内肺

炎の第一選択薬としてガイドラインに掲載されている[資料5.4: 005] [資料5.4: 053] [資料5.4: 040]。メロペネムは、EU をはじめとするいくつかの国で、院内肺炎の治療薬として承認されているが、日本でも肺炎の治療薬として承認されており、院内肺炎の選択薬の一つである[資料5.4: 055]。米国では院内肺炎に対する適応は得られていないが、近年、メロペネムは他の院内肺炎の臨床試験で比較対照薬として用いられており[資料5.4: 056] [資料5.4: 057]、FDA はメロペネムが008試験の適切な比較対照薬であると合意した[表 2.5-1]。

試験対象集団の選択

008試験の対象集団は、院内肺炎の患者のうち VNP 患者、すなわち VABP 患者又は Ventilated HABP 患者に限定した。VNP 患者は、人工呼吸器を装着していない院内肺炎患者と比較して、より死亡率の高い重症感染症であるため[資料5.4: 028]、MK-7625A の肺炎適応の対象集団を代表する重症な試験対象集団と考えられる。診断基準、疾患管理方針及び推奨される抗菌薬レジメンは、VABP 患者及び Ventilated HABP 患者で同様であり[資料5.4: 005] [資料5.4: 053] [資料5.4: 040]、それらの原因菌（*P. aeruginosa* 等）についても、VABP 患者及び Ventilated HABP 患者から同程度の頻度で分離されている[資料5.4: 058]。

主要評価項目の選択

FDA、EMA、及び PMDA は、非劣性を検証するために地域ごとに異なる主要評価項目及び統計解析を要求した[資料5.4: 006] [資料5.4: 007]。

- FDA の主要有効性評価項目は、Day 28の全死亡率である。
- EMA 及び PMDA の主要有効性評価項目は治癒判定（TOC）時点の臨床効果の有効率である。

したがって、2つの独立した主要評価項目を008試験で評価した。規制当局ごとの有効性の主要及び重要な副次的評価項目の結果は、[2.5.4 項]及び008試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]に示す。008試験は主要評価項目（全死亡率及び臨床効果）ごとに非劣性を示すため、検出力が85%以上となるようにデザインされている。

＜敗血症＞

感染症の中で最も重篤な病態を呈する敗血症に対して適切な抗菌薬治療を早急に行う必要がある。しかしながら、敗血症に有効な抗菌薬治療の選択肢は限られている。008試験に組み入れられた全被験者のうち、敗血症の基準に合致する被験者（敗血症評価対象集団）における MK-7625A の有効性及び安全性を評価するため、日本特有に008試験の治験実施計画書の改訂を行った。投与量及び投与期間は VNP 患者と同様とし、有効性評価項目として、TOC 時点の敗血症の臨床効果及び細菌学的効果を評価した。また、対照薬のメロペネムは、日本において敗血症治療の治療薬の一つとして広く使用されており、敗血症に対する比較対照として適切であると考えた。

2.5.1.5.2.2　　世界各国に適応する臨床データ

008試験は、北米（米国を含む）、南米、東欧、西欧、中東（イスラエル、レバノンを含む）、南アフリカ、アジア太平洋（日本を含む）の施設で実施された国際共同治験であり、人種や地域にまたがり広範な評価を提供している。ベースラインの疾患特性及び細菌学的特性は、院内肺炎の疫学、VNP の治療に関する米国胸部学会／米国感染症学会のガイドライン及び日本を含む他の主要な地域の治療指針[資料5.4: 005] [資料5.4: 053] [資料5.4: 040][資料5.4: 008]の標準治療と一致していた。

2.5.1.6　　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本剤の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、デザイン、実施、解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、ICH-GCP 及びヘルシンキ宣言に基づき実施した。

2.5.1.7　　規制当局からの指針及び助言

院内肺炎を対象とした本剤の開発は、規制当局の助言を随時取得しながら進めた。FDA、EMA 及び PMDA から十分な指針及び助言を受け、第Ⅲ相試験（008試験）の最終試験デザイン及び申請データパッケージを決定した[表 2.5-1]。さらに、FDA 及び EMA の主要な指針[資料5.4: 059] [資料5.4: 060] [資料5.4: 006] [資料5.4: 007] [資料5.4: 061] [資料5.4: 062]に基づき、第Ⅲ相試験のデザイン及び解析計画を作成した。

表 2.5-1　本剤の開発中における各国の規制当局からの指針及び助言（FDA、EMA、PMDA）

日付 指針及び助言	各国の規制当局からの主な指針及び助言	その後の対応状況
FDA（米国）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]	FDA は、[redacted]のエビデンスが得られることを前提に、[redacted]ことに合意した。 [redacted]に記載することなど主要な試験項目について合意した。	実施
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 Correspondence	VNP を対象とする本剤は、FDA により QIDP に指定され（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）、FDA ガイダンス[資料5.4: 063]に基づき、優先審査の対象となった。	実施
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 Correspondence	VNP を対象とする本剤は、FDA によりファストトラックに指定された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）。	該当なし
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]	FDA は、[redacted]試験の実施を推奨した。 [redacted]など主要な試験項目について合意した。	実施

日付 指針及び助言	各国の規制当局からの主な指針及び助言	その後の対応状況
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]	FDA は、[redacted] [redacted]するよう勧告した。 FDA は、[redacted] [redacted]は適切に説明できることを合意した。	実施
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]	FDA は[redacted]について合意し、[redacted]について合意した。	該当なし
EMA/CHMP（EU）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]	CHMP は、[redacted]ことに合意した。 CHMP は、[redacted]について助言した。	008試験の試験デザインで考慮
20[redacted]年[redacted]月[redacted] [redacted]	CHMP は、[redacted]ことに合意した。 CHMP は、[redacted]すべきであるとコメントした。	本申請において考慮
PMDA（日本）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談	PMDA は、[redacted]ことを推奨した。	実施
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]	PMDA は、敗血症の適応症は、cIAI/cUTI の適応症取得時に申請するのではなく、008試験での菌血症データの評価に基づき申請することを検討するよう勧告した。PMDA は、日本における敗血症の適応症を検討するため、[redacted]よう勧告した。[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、機構は、[redacted]に関して助言した。	PMDA の合意を得て[redacted]を提出
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 相談	PMDA は、[redacted]に合意した。	実施

略語: CHMP=欧州医薬品庁の医薬品委員会、cIAI=複雑性腹腔内感染症、 cUTI=複雑性尿路感染症、EMA=欧州医薬品庁、 EU=欧州連合、 FDA=米国食品医薬品局、 ITT=intent-to-treat; PMDA=医薬品医療機器総合機構、QIDP=認定感染症医薬品、VNP=人工呼吸器を装着している院内肺炎

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

MK-7625A の承認された市販製剤は、セフトロザン遊離塩基として1 g 及びタゾバクタム遊離酸として0.5 g を含有する2剤を混合した単一の粉末充てんバイアル製剤であり、製剤の情報は初回申請時に評価されている。MK-7625A は点滴静注製剤であるため、肺炎及び敗血症の適応に対する臨床開発において、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性試験、in vitro 溶出性及び食事の影響に関する試験は実施していない。肺炎及び敗血症の適応には、3 g で投与するために現在市販されている MK-7625A 1.5 g 製剤を2バイアル用いる[2.7.1.1.1 項]。

臨床開発全体を通して、試験実施時の規制当局のガイダンスに従ってバリデートされた方法を用いて、生体試料中のセフトロザン、タゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1及び尿素の濃度を測定した。各生物学的分析法の概要を[2.7.1.1.3 項]に示す。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　臨床薬理試験の概要

これまでに、第Ⅰ相試験11試験を含む臨床薬理試験が実施された。第Ⅰ相試験の10試験の結果は、初回申請時に評価されている。新たに1試験（007試験）が初回申請以降に完了しており、本申請における肺炎及び敗血症の適応に対して MK-7625A 3 g を1日3回投与する推奨臨床用法・用量を支持している。

MK-7625A の安全性、薬物動態、組織分布（ELF 中の薬物動態）、内因性及び外因性要因の影響、QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。さらに、008試験で得られたセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中薬物濃度データ並びに007試験の ELF 中薬物濃度データを含む第Ⅰ相から第Ⅲ相試験の薬物濃度データを統合した母集団薬物動態解析を実施し、肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中及び ELF 中の薬物動態が説明可能であった。母集団薬物動態解析及び ELF 中での PK-PD ターゲットの PTA のシミュレーションの結果から、MK-7625A 3 g を8時間ごとに投与する推奨臨床用法・用量で投与した場合、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量が肺炎患者における原因菌に対して有効であることが示された[2.7.2.3.4 項]。

2.5.3.2　薬物動態プロファイル

健康被験者を対象に、MK-7625A を4.5 g までの用量で単回投与及び3 g までの用量で8時間ごとに最長10日間反復投与したときの、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態プロファイルを評価した。セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中曝露量［最高薬物濃度（C_{max}）及び薬物濃度－時間曲線下面積（AUC)］は用量に比例して増加した。セフトロザンの消失半減期（$t_{1/2}$）は約2～3時間、タゾバクタムは約1時間であり、用量に関係なく、単回投与時と反復投与時で類似していた。MK-7625A を反復投与したとき、蓄積は認められなかった。セフトロザン及びタゾバクタムの肺への移行性は十分であり、肺の原因菌に対して効果を発揮できる可能性が示された。また、薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

肺炎患者に MK-7625A を投与したとき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を推定し、患者背景が薬物動態に及ぼす影響を検討することを目的に母集団薬物動態解析を実施した。セフトロザン及びタゾバクタムの分布容積に対して肺炎感染の有無が共変量として含まれ、肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの分布容積は、健康被験者と比較して約2倍高かった。肺炎感染の有無はセフトロザン及びタゾバクタムの全身血漿クリアランスの共変量ではなかった。MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者における定常状態時のセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中 C_{max} の幾何平均は、同じ用量を投与した健康被験者と比較して低かった。VNP 患者における定常状態時のセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中 AUC の幾何平均は健康被験者と比較して高かった。薬物動態パラメータの個体間変動は、健常被験者と比較して VNP 患者の方が大きかった[2.7.2.3.1 項]。

健常被験者に MK-7625A を静脈内投与したときのセフトロザン及びタゾバクタムの定常状態時の分布容積の算術平均（変動係数）は、それぞれ13.5 L（20.6%）及び18.2 L（24.5%）であった

[2.7.2.3.1.1 項]。これらの値は細胞外液量と同程度であったことから、セフトロザン及びタゾバクタムの血管外への分布が示唆された。007試験において、肺炎が確定又は疑われた人工呼吸器を装着している細菌性肺炎患者に MK-7625A 3 g（又は CL_{CR} に基づいて調整した用量）を8時間ごとに反復投与をしたとき、ELF 中のセフトロザン及びタゾバクタム濃度は、8時間の投与間隔にわたってそれぞれ8 μg/mL 超及び1 μg/mL 超であった。また、遊離型セフトロザン及びタゾバクタムの AUC の ELF／血漿比は、それぞれ約0.50及び約0.62であった。肺炎が確定又は疑われた人工呼吸器を装着している細菌性肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの肺移行性は、健康被験者に MK-7625A 1.5 g を投与したときの結果と類似しており、遊離型セフトロザン及びタゾバクタムの AUC の ELF／血漿比は、それぞれ約0.61及び約0.63であった[2.7.2.3.1.1 項]。

ヒトにおいて、セフトロザンはほとんど薬物代謝酵素による代謝を受けないが、タゾバクタムは化学的な加水分解によってわずかに代謝される。いずれの薬物も、主な消失経路は腎排泄であり、腎クリアランスは血漿クリアランスとほぼ同じである[2.7.2.1.4.1 項]。

2.5.3.3　　内因性及び外因性要因

母集団薬物動態解析の結果、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量に腎機能の影響が認められたが、腎機能以外にセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に影響を及ぼす臨床的に意味のある内因性要因は認められなかった[2.7.2.3.2 項]。したがって、年齢、人種、体重又は性別に基づく用量調整は必要ない。

腎機能が正常な被験者（CL_{CR} >80 mL/min 又は≥90 mL/min）のセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量と比較して、軽度の腎機能障害者（CL_{CR} 50～80 mL/min 又は60～89 mL/min）では、曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかったが、中等度の腎機能障害者（CL_{CR} 30～50 mL/min 又は30～59 mL/min）及び重度の腎機能障害者（CL_{CR} <30 mL/min）では、それぞれ約2倍～2.5倍及び3倍～5倍の血漿中 AUC の増加が認められた [2.7.2.3.2.5 項]。血液透析を受けている末期腎不全被験者では、投与した MK-7625A の約2/3が血液透析により除去され、CL_{CR} 180 mL/min 以上の重症細菌性肺炎患者に MK-7625A 3 g を投与したとき、肺炎が確定又は疑われた人工呼吸器を装着している細菌性肺炎患者と比較して $t_{1/2}$が短かった。これら CL_{CR} 180 mL/min 以上の腎クリアランスが亢進した患者の血漿中薬物濃度推移から、セフトロザンについては投与間隔に対して MIC を超えている時間の割合、タゾバクタムについては投与間隔に対して閾値濃度を超えている時間の割合を評価した結果、血漿中の遊離型セフトロザン濃度は8時間の投与間隔の約70%で8 μg/mL を上回り、血漿中の遊離型タゾバクタム濃度は8時間の投与間隔の約60%で1 μg/mL を上回っていた（007試験）。

これらの結果に基づき、軽度の腎機能障害患者には用量調整は必要ない。腎機能障害を有する肺炎及び敗血症患者に対する MK-7625A の推奨臨床用法・用量を[表 2.5-2]に示す。腎クリアランスが亢進した患者（CL_{CR} 150 mL/min 以上）では、CL_{CR} が高いにもかかわらず、MK-7625A が感染菌に対する有効性を示すのに十分な曝露量が得られた[2.7.2.3.4.2 項]。したがって、腎クリアランス亢進患者では用量調整は必要ない[2.7.2.3.2.5 項]。

表 2.5-2　腎機能障害を有する肺炎及び敗血症患者の MK-7625A の推奨臨床用法・用量

腎機能障害の程度（CL_{CR}）	MK-7625A の推奨臨床用法・用量†
中等度腎機能障害 (CL_{CR}：30～50 mL/min)	1回1.5 g（セフトロザン1 g／タゾバクタム0.5 g）を1日3回投与
重度腎機能障害 (CL_{CR}：15～29 mL/min)	1回750 mg（セフトロザン500 mg／タゾバクタム250 mg）を1日3回投与
血液透析中の末期腎不全患者	初回2.25 g（セフトロザン1.5 g／タゾバクタム0.75 g）その後維持用量として450 mg（セフトロザン300 mg／タゾバクタム150 mg）を1日3回投与 （血液透析実施日は透析終了後速やかに投与）
† いずれの用量も60分かけて投与する。	

セフトロザン及びタゾバクタムの主な排泄経路は腎排泄であり、肝代謝及び胆汁排泄を受けないことから、肝機能障害者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は評価しなかった。肝機能障害による用量調整は必要ないと考える[2.7.2.3.2.6 項]。

MK-7625A を3 g 投与したときのセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中濃度より高い濃度で実施した in vitro 試験及び in vivo 試験の結果から、MK-7625A は有機アニオントランスポーター（OAT）1/OAT3の阻害剤を除いて、主要な薬物代謝酵素又は薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性は低い。タゾバクタムは OAT1/OAT3の阻害剤であるプロベネシドと併用したとき、タゾバクタムの $t_{1/2}$が71%延長することが報告されている。セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態プロファイルに対して外因性要因（薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの阻害剤及び誘導剤）による臨床的に意味のある影響はないため、外因性要因に基づく用量調整は必要ない[2.7.2.1.4.5 項]。

2.5.3.4　　用量設定の根拠

肺炎及び敗血症患者に対する推奨臨床用法・用量（MK-7625A 3 g を1日3回、60分かけて点滴静注、又は CL_{CR} に基づいて調整）の妥当性は、以下のことから支持される。

- 第Ⅲ相試験（008試験）でこの用法・用量で MK-7625A を VNP 患者に投与したときの有効性及び安全性プロファイルは良好であった[2.5.4 項]、[2.5.5 項]。
- 母集団薬物動態モデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果、腎機能が亢進した患者（CL_{CR} 150 mL/min 以上）を含むいずれの腎機能の患者においても、定常状態における血漿中及び ELF 中のセフトロザン及びタゾバクタムの PTA は、セフトロザンの MIC が 4 μg/mL のとき90%を上回り、タゾバクタムの閾値濃度が1 μg/mL のとき、血漿中では90%を上回り、ELF 中では90%付近であった。これらの結果から、肺炎及び敗血症患者に対する推奨臨床用法・用量で、高い PTA を達成できることかが示された[2.7.2.3.4.2 項]。

2.5.3.5　　臨床における細菌学的評価

MK-7625A の肺炎患者に対する適応を支持する臨床での細菌学的評価には、Program to Assess

Ceftolozane Tazobactam Susceptibility（PACTS）のサーベイランスで得られた in vitro データ、肺炎に対する適応のための MK-7625A 3 g を評価するための Hollow Fiber（HF）Infection モデルによる評価及び動物モデルによる評価、VNP 患者を対象とした MK-7625A の有効性を評価することを目的とした第Ⅲ相試験（008試験）で得られた臨床及び細菌学的効果、並びに肺炎の治療のための MK-7625A 3 g 投与時のブレイクポイントを支持するための PK-PD ターゲット値の PTA のシミュレーション[2.7.2.4 項]が含まれる。

PACTS のサーベイランスの結果は、*P. aeruginosa* 及び ESBL 産生 Enterobacteriaceae を含む呼吸器の一般的なグラム陰性菌に対する MK-7625A の in vitro 活性を支持している[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]。MIC の頻度分布はサーベイランスの分離株と008試験の分離株で類似しており、008試験で分離した分離株は、臨床でみられる分離株を適切に反映している。

2.5.3.5.1　Hollow Fiber Infection モデル及び in vivo 動物モデル実験

008試験で分離した様々な耐性機序を有する *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae の分離株について、VNP 患者における肺での曝露量に近い濃度で HF Infection モデルを用いて有効性を評価した[2.7.2.4.3.2.1 項]。MK-7625A を3 g で投与したとき、FDA／Clinical and Laboratory Standards Institutes（CLSI）4/4 µg/mL 及び European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）4 mg/L の現在用いられているブレイクポイント以上のセフトロザン／タゾバクタムの MIC で *P. aeruginosa* 分離株に対して殺菌作用を示した。また、現在用いられている FDA/CLSI のブレイクポイント2/4 µg/mL 以上のセフトロザン／タゾバクタムの MIC で、Enterobacteriaceae 分離株に対する殺菌作用を示した。これらの結果から、*P. aeruginosa* の現在用いられている FDA/CLSI 及び EUCAST のブレイクポイント及び Enterobacteriaceae の FDA/CLSI のブレイクポイントが支持された。しかしながら、これらのデータ及び008試験の臨床データを組み合わせると、Enterobacteriaceae に対する EUCAST ブレイクポイントは1 mg/L から1管上の2 mg/L にすることが適切であることが示唆された。

In vivo 好中球減少症マウス肺炎感染モデルにおいて、007試験で肺炎が確定又は疑われた人工呼吸器を装着している細菌性肺炎患者に MK-7625A 3 g を投与したときの定常状態時の ELF 中濃度で抗菌効果（1-log 低下）を示した[2.7.2.4.3.2.2 項]。これらの結果から、現在用いられている FDA/CLSI 及び EUCAST のブレイクポイントがそれぞれ2/4 µg/mL 及び1 mg/L で、セフトロザン／タゾバクタムは *K. pneumoniae* 分離株に対する有効性を示した。肺炎患者における定常状態時の ELF 中薬物濃度に相当する曝露量が得られる用量としてセフトロザン／タゾバクタム 125/62.5 mg/kg を好中球減少症マウスの肺炎感染モデルにおいて遅延投与したとき、MIC が Enterobacteriaceae に対する現在用いられている FDA/CLSI 及び EUCAST ブレイクポイント（2/4 µg/mL 及び1 mg/L）又は近い値を示す *K. pneumoniae* 分離株の4株中3株に対して有効性が認められた。

2.5.3.5.2　　臨床効果及び細菌学的効果と MIC 及び阻止円の直径との関係

第Ⅲ相試験（008試験）の臨床効果は、治療終了（EOT）時点、治癒判定（TOC）時点（EOT 後7～14日）、後期フォローアップ（LFU）時点（EOT 後28～35日）で評価した。また、細菌学的効果は、EOT 時点及び TOC 時点で評価した。臨床効果の有効率及び細菌学的効果の有効率は高く、全時点において、Microbiological Intent-to-Treat（mITT）及び細菌学的評価可能（ME）集団の MK-7625A 群とメロペネム群で類似していた。

セフトロザン／タゾバクタムの MIC が4 μg/mL 以下の *P. aeruginosa* 分離株に感染した患者において、MK-7625A 群で高い臨床効果の有効率を示した[2.7.2.4.6 項]。同様に、ESBL 産生菌を含む Enterobacteriaceae 分離株に感染した患者では、MIC が4 μg/mL 以下で高い臨床効果の有効率を示した。MK-7625A 群では、*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae 分離株に感染した患者においても MIC と細菌学的効果の有効率との間に同様の関係が認められた。MIC が0.5 μg/mL 以下の *Haemophilus influenzae*（*H. influenzae*）分離株に感染した患者において、MK-7625A 群で高い臨床効果の有効率及び細菌学的効果の有効率を示した。*Acinetobacter baumannii*（*A. baumannii*）分離株に感染した患者では、いずれの MIC 値でも臨床効果の有効率及び細菌学的効果の有効率は概して低かった。

セフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径は、すべてのグラム陰性菌について6～37 mm の範囲であり、30 mm 以上の分離株はまれであった。すべての分離株において、臨床効果の有効率及び細菌学的効果の有効率と阻止円の直径に明確な関連性はみられなかった[2.7.2.4.6 項]。

2.5.3.5.3　　院内肺炎でのブレイクポイントの設定

第Ⅲ相試験（008試験）における HF Infection モデル、動物モデル、セフトロザン及びタゾバクタムの PTA のシミュレーション及び有効性に基づいて院内肺炎での *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae のブレイクポイントを設定した[2.7.2.4.13 項]。MIC が4 μg/mL 以下の分離株では ELF 中で90%を超える PTA が推定され、*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae では MIC が4 μg/mL 以下、MIC が2 μg/mL 以下でそれぞれ高い臨床効果の有効率及び良好な細菌学的効果の有効率が認められた。

FDA/CLSI については、*P. aeruginosa* に対する MIC 及び阻止円の直径によるブレイクポイント又は Enterobacteriaceae に対する MIC のブレイクポイントの変更はしない。しかし、Enterobacteriaceae の阻止円の直径に基づくブレイクポイント案は、008試験での阻止円の直径と MIC の相関関係の解析に基づくと、現在用いられている FDA/CLSI ブレイクポイントより1 mm 大きい。

EUCAST では、現在用いられているブレイクポイントから次のような変更を提案する。

- *P. aeruginosa* については、感性ブレイクポイント4 mg/L 以下を維持し、耐性ブレイクポイントを8 mg/L 超とする。
- Enterobacteriaceae については、感性ブレイクポイントを1管上の2 mg/L 以下とし、耐性ブレイクポイントを4 mg/L 超とする。

非臨床試験データは限られているが、*H. influenzae*（MIC 0.5 µg/mL 以下）に対して優れた臨床効果の有効率が008試験で認められたことから、FDA/CLSI 及び EUCAST のいずれにおいても新たな感性ブレイクポイント0.5 µg/mL 以下が支持され、008試験では MIC が0.5 µg/mL を上回る菌株はまれであった。*H. influenzae* の阻止円の直径によるブレイクポイントは設定していない。

これらのデータに基づき、院内肺炎に対する MK-7625A のブレイクポイント案を[表 2.5-3]及び[表 2.5-4]に示す。

表 2.5-3　院内肺炎の FDA/CLSI ブレイクポイント案

原因菌	最小発育阻止濃度（µg/mL）			阻止円の直径（mm）		
	感性	中間	耐性	感性	中間	耐性
Enterobacteriaceae	≤2/4	4/4	≥8/4	≥22	19-21	≤18
P. aeruginosa	≤4/4	8/4	≥16/4	≥21	17-20	≤16
H. influenzae（下気道分離株）	≤0.5/4	-	-	-	-	-

表 2.5-4　院内肺炎の EUCAST ブレイクポイント案

原因菌	最小発育阻止濃度（mg/L）	
	感性	耐性
Enterobacterales†	≤2	>4
Pseudomonas spp.	≤4	>8
H. influenzae（下気道分離株）	≤0.5	-

† EUCAST のガイダンスでは、Enterobacteriaceae の新たな表記は Enterobacterales である[資料5.4: 064]。

2.5.3.6　　臨床薬理試験及び細菌学的評価の結論

セフトロザン及びタゾバクタムの臨床薬物動態及び薬力学を十分に特徴付けることにより、肺炎又は敗血症の患者に MK-7625A 3 g を1日3回投与する推奨臨床用法・用量の設定根拠として以下の結論が得られた。

- セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は線形性を示し、肺炎又は敗血症患者において MK-7625A 3 g の用量で、感染部位である肺（ELF）及び血漿において肺炎及び敗血症に対して有効性を示すのに十分な曝露量に到達する。
- MK-7625A 3 g（又は CL_{CR} に基づいて用量調整）投与により、血漿及び ELF 中でセフトロザン及びタゾバクタムはいずれも高い PTA を達成した。また、腎クリアランスの亢進を含むいずれの腎機能の肺炎患者においても高い PTA を達成した。良好な有効性及び安全性プロファイルとともに、この結果から推奨臨床用法・用量の妥当性が支持された。
- 腎機能障害を除いて、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態、安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性のある内因性又は外因性要因が認められないことから、腎機能障害以外の要因に基づく用量調整の必要はない。
- 下気道からの分離株のサーベイランスにより、*P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *H.*

influenzae の分離株は、セフトロザン／タゾバクタムに対して感性を示す割合が高いことが示された。MIC の分布はサーベイランスの分離株と008試験で分離した分離株の間で類似しており、008試験で分離した分離株は臨床でみられる分離株を適切に反映している。

- MK-7625A 3 g を8時間ごとに肺炎患者に投与した場合の定常状態における ELF 中濃度に相当するセフトロザン及びタゾバクタム曝露量において、HF Infection モデル及び好中球減少症マウス肺炎感染モデルを含む in vitro 及び in vivo モデルで有効性が示された。
- 008試験での有効性の結果、すなわち、高い臨床的及び細菌学的効果の有効率、MIC と効果の良好な関連性、並びに MIC ブレイクポイント案で90%を上回る PTA が達成したことからも支持される。*P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *H. influenzae* による肺炎に対する MK-7625A のブレイクポイント案は適切であると考える。

2.5.4　有効性の概括評価

成人 VNP 患者及び敗血症患者における MK-7625A の有効性データは、第Ⅲ相国際共同治験（008 試験）で得られている。VNP に対する主な有効性結果の表と図は、臨床的有効性[2.7.3 項]に、詳細な結果は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]に示した。敗血症に対する主な有効性の結果は[2.7.6.3.1.2 項]に示した。

2.5.4.1　治験デザイン

008試験は、18歳以上の VNP 患者における MK-7625A の安全性及び有効性についてメロペネムと比較評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験である。本試験のデザインの概要については[2.5.1.5.2.1 項]、デザインの詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]に記載した。

008試験では VNP 患者を726例組み入れ、このうち VABP 被験者を50%以上組み入れることとした。被験者は1:1の比で無作為に割り付け、MK-7625A 3 g 又はメロペネム1 g を8時間ごとに60分かけて8～14日間投与した。MK-7625A 及びメロペネムの用量調整は、中等度又は重度の腎不全の被験者に対して行った。カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* 有病率が15%以上である実施医療機関では、グラム陰性菌に対してアミカシンの静脈内投与による経験的補助療法をベースライン時から最長72時間行うことができるが、この時点でベースライン時の下気道検体の培養の結果が判明していなければならない。

無作為化は診断（VABP 又は Ventilated HABP）及び年齢（65歳以上又は65歳未満）で層別した。本試験はスクリーニング、投与期及び投与後期間［治療終了（EOT）、治癒判定（TOC）及び後期フォローアップ（LFU）］の各時点で構成された。

治験薬投与前にグラム染色及び培養のためのベースライン時の下気道検体、及び臨床徴候、症状、及び胸部 X 線検査データより VNP の診断を確定した。全被験者からベースライン時の血液培養用検体を採取した。MK-7625A の有効性及び安全性を評価するため、臨床的及び微生物学的評価を実施し、被験者は治験薬投与期間中を通じて入院した。経口抗菌薬への切り替えは不可とした。

また、008試験において、日本独自の治験実施計画書の改訂として敗血症に対する有効性及び安全性をメロペネムと比較することとした（[資料5.3.5.1: P008] 16.1.1.11 項）。

2.5.4.2　有効性評価項目及び解析方法

肺炎

008試験の目的、有効性評価項目、主要及び副次解析対象集団、統計手法については、規制当局（FDA、EMA/CHMP、PMDA）と協議し[2.5.1.7 項]、肺炎治療薬の評価に関するガイダンス[資料5.4: 006] [資料5.4: 007]に従って設定した[表 2.5-5]（[資料5.3.5.1: P008] 9.7及び9.8 項）。

表 2.5-5　008 試験の有効性評価の目的

	FDA	EMA 及び PMDA
主要目的	Day 28の全死亡率の差について、MK-7625A がメロペネムに対して非劣性であることを示す。 ITT 集団において層別因子で調整した群間差†の両側95%信頼区間の下限が-10%を上回る場合、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であるとする	TOC 時点の臨床効果の有効率の差について、MK-7625A がメロペネムに対して非劣性であることを示す。 ITT 集団において層別因子で調整した群間差†の両側97.5%信頼区間の下限が-12.5%を上回る場合、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であるとする
重要な副次目的	MK-7625A の TOC 時点の臨床効果の有効率をメロペネムと比較する。 ITT 集団において群間差†の両側95%信頼区間の下限が-12.5%を上回る場合、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であるとする	MK-7625A の Day 28の全死亡率をメロペネムと比較する。 ITT 集団において群間差†の両側97.5%信頼区間の下限が-12.5%を上回る場合、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であるとする

EMA=欧州医薬品庁、FDA=米国食品医薬品局、ITT=Intent-to-treat、PMDA=独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、TOC=治癒判定、MK-7625A=タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
†メロペネム群－MK-7625A 群

有効性についての主要及び重要な副次評価項目の解析は、ITT 集団（治験薬の投与の有無にかかわらず、無作為化された全被験者）を対象に実施した。ITT 集団の被験者は、割り付けられた投与群に含めて解析した。

有効性の主要評価項目についてあらかじめ設定した以下の3つの感度解析を実施し、試験結果の全体的な頑健性を確認した。

1) 層別因子で調整しない解析
2) 誤った層で割り付けられた影響を評価するため、割付けで使用された IRT（双方向応答技術）による層に基づいた調整解析
3) 強制割り付けされた被験者を除いた部分集団での、層別因子で調整した解析及び調整しない解析

有効性の評価項目の補足的な解析は Microbiological Intent-to-Treat（mITT）集団、臨床評価可能（CE）集団及び細菌学的評価可能（ME）集団（[資料5.3.5.1: P008] 10.3.1 項）[2.5.4.3.1 項]ごとに、Day 14、EOT、TOC（EOT 後7～14日）、及び LFU（EOT 後28～35日）の結果について実施した。

有効性の主要評価項目については、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性による部分集団解析も実施した。

Day 14及び28の全死亡率について、死亡転帰が欠測又は不明な場合は死亡とした。全死亡までの期間の解析では、全死亡の状況が欠測又は不明の被験者は以下の2通りで取り扱った。

- 最終連絡時に死亡とみなした。
- 最終連絡時で打切りとした。

臨床効果の欠測データは、ITT 集団及び mITT 集団に対しては Treatment Failure Approach（TFA）、CE 及び ME 集団に対しては Data-as-Observed（DAO）アプローチで主に取り扱い、以下のように定義した。

- TFA：EOT 及び TOC 時点の臨床効果が欠測している被験者は、ITT 集団及び mITT 集団で「治癒せず」と分類した。
- DAO：臨床効果が欠測している（判定不能を含む）すべての被験者を CE 集団及び ME 集団から除外した。

統計解析の詳細は、統計解析計画書（[資料5.3.5.1: P008] 16.1.9 項）に示す。

<u>敗血症</u>

008試験に組み入れられた VNP 被験者のうち、1回以上治験薬を投与され、下記の診断基準をすべて満たす被験者を敗血症評価対象集団に含めた。

＜敗血症の診断基準＞

1)　治験薬の初回投与前24時間以内に以下のいずれかの基準を満たすこと。
- 体温が38°C（100.4°F）超又は36°C（96.8°F）未満
- 白血球数が12,000個/mm^3超又は4,000個/mm^3未満、若しくは未熟好中球が10%超
- 脈拍数（心拍数）が90回/分超
- PaO_2/FiO_2が240 mmHg 以下
- 収縮期血圧が90 mmHg 未満
- CRP が20 mg/dL 以上

2)　ベースライン時の血液培養検査が陽性であること。

敗血症の有効性については敗血症評価対象集団における、TOC 時点の MK-7625A の敗血症の臨床効果の評価を主要目的、TOC 時点の敗血症の細菌学的効果の評価を副次目的とした。

敗血症の臨床効果の有効率は、敗血症の臨床効果が「治癒」、すなわち上記の1）のすべての項目のデータが診断基準に該当しないと判定された被験者の割合と定義した。敗血症の細菌学的効果の有効率は、敗血症の細菌学的効果が「消失」又は「推定消失」と判定された被験者の割合と定義した[2.7.6.3.1.2.1 項]。

有効性評価の欠測データは、敗血症評価対象集団に対して以下のように定義し、取り扱うこととした。

- TFA：TOC 時点で有効性評価判定が判定不能の被験者は、無効と分類した。敗血症評価対象集団の TOC 時点で有効性評価が判定不能の被験者は分母に含めた。
- 細菌学的効果判定において、血液培養検体の欠測は、[付録 2.7.6.3.1-6]の定義に従って「推

定消失」又は「判定不能」とした。

2.5.4.3　被験者背景

2.5.4.3.1　被験者の内訳

肺炎

008試験では合計726例が無作為に割付けされ、全例が ITT 集団に含まれた（[表 2.5-6] 、[付録 2.7.3-1]、[資料5.3.5.1: P008] 10.3.1 項）。

表 2.5-6　有効性解析対象集団の要約（008 試験）
Summary of Efficacy Analysis Population

Population	Ceftolozane/Tazobactam n (%)	Meropenem n (%)	Total n (%)
Intent-to-Treat (ITT)	362	364	726
Microbiological Intent-to-Treat (mITT)	264 (72.9)	247 (67.9)	511 (70.4)
Clinically Evaluable (CE)	218 (60.2)	221 (60.7)	439 (60.5)
Microbiologically Evaluable (ME)	115 (31.8)	118 (32.4)	233 (32.1)
Notes: Percents are calculated using the total subjects in the ITT population as the denominator.			

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl]

敗血症

008試験において、1回以上治験薬を投与された VNP 被験者720例のうち敗血症の診断基準を満たした敗血症評価対象集団は13.9%（計100例、MK-7625A 群：61例、メロペネム群：39例）であった。

2.5.4.3.2　被験者背景

肺炎

008試験の ITT 集団における被験者背景は、MK-7625A 群とメロペネム群の間で同様であった（[付録 2.7.6.3.1-2]、[資料5.3.5.1: P008] 表10-4）。これは、mITT 集団及び ME 集団のうちベースライン時に *P. aeruginosa* 又は Enterobacteriaceae を有していた被験者の部分集団を含め、すべての有効性解析集団において一貫していた（[資料5.3.5.1: P008] 10.4.1 項）。

被験者の82.8%が白人及び71.2%が男性であった[表 2.5-7]。被験者の平均年齢は60.0歳で、63.8%が東ヨーロッパで組み入れられた（[資料5.3.5.1: P008] 表14.1-2）。臨床診断及び細菌学は、米国、西ヨーロッパ、日本等における疫学及び標準治療を表していた[資料5.4: 005] [資料5.4: 053] [資料5.4: 040]、[資料5.4: 041]。

被験者の大部分（71.5%）が VABP であった。ITT 集団には、薬剤耐性菌検出例及び以下の予後不良の危険因子を有する重症例が含まれた[表 2.5-7]。

- 無作為化前に人工呼吸器を5日間以上装着していた（49.3%）。

- ベースライン時に腎機能障害が認められた（35.7%）。
- 75歳以上であった（21.9%）。
- VNP に対する前治療の抗菌薬が無効であった（12.8%）。

重症度の指標である Acute Physiology and Chronic Health Evaluation （APACHE） II スコアの平均値は17.5、無作為化前の平均入院期間は10.4日、ベースライン時の菌血症（すべての原因菌）は14.5%であった[付録 2.7.6.3.1-2]。

008試験に組み入れられた被験者のうち、ICU 入室中に無作為化された重症被験者の割合は92.0%であり、本適応症における過去の臨床試験と比較して高かったが[資料5.4: 040] [資料5.4: 056]、これは本試験で人工呼吸器の装着を選択基準に含んでいること並びに APACHE II 及び敗血症についての除外基準を設けていなかったためと考えられる。全般的に、解析対象集団は、MK-7625A による治療を受ける可能性の高い典型的な VNP 患者の集団であった。

敗血症

008試験の敗血症評価対象集団における被験者背景は、メロペネム群に比べて MK-7625A 群で65歳以上（MK-7625A 群：55.7%、メロペネム群：35.9%）、75歳以上（MK-7625A 群：31.1%、メロペネム群：15.4%）及び CL_{CR} 軽度低下（MK-7625A 群：26.2%、メロペネム群：15.4%）の割合が高かったが、その他の被験者背景因子は、両投与群で類似していた[2.7.6.3.1.2.2.1 項]。

表 2.5-7　主な被験者背景（ITT 集団）（008 試験）

Key Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=362)	Meropenem (N=364)	Total (N=726)
Primary Diagnosis				
VABP	n (%)	263 (72.7)	256 (70.3)	519 (71.5)
Ventilated HABP	n (%)	99 (27.3)	108 (29.7)	207 (28.5)
Age Groups				
>= 65 years	n (%)	160 (44.2)	160 (44.0)	320 (44.1)
>= 75 years	n (%)	83 (22.9)	76 (20.9)	159 (21.9)
Age (years)				
	Mean (SD)	60 5 (16.7)	59.5 (17.2)	60.0 (16.9)
Sex				
Male	n (%)	262 (72.4)	255 (70.1)	517 (71.2)
Race				
White	n (%)	301 (83.1)	300 (82.4)	601 (82.8)
APACHE II Score				
	Mean (SD)	17.5 (5.2)	17.4 (5.7)	17.5 (5.5)
Creatinine Clearance (CLCR) (mL/min)				
CLCR >= 80 mL/min (normal)	n (%)	227 (62.7)	236 (64.8)	463 (63.8)
CLCR > 50 - < 80 mL/min (mild impairment)	n (%)	82 (22.7)	77 (21.2)	159 (21.9)
CLCR >= 30 - <= 50 mL/min (moderate impairment)	n (%)	35 (9.7)	26 (7 1)	61 (8.4)
CLCR >= 15 - < 30 mL/min (severe impairment)	n (%)	17 (4.7)	21 (5.8)	38 (5 2)
CLCR < 15 mL/min (ESRD)	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)
CLCR >= 150 mL/min (hyperclearance)	n (%)	67 (18.5)	64 (17.6)	131 (18.0)
Failed Prior Antibiotic Therapy for VNP				
Yes	n (%)	53 (14.6)	40 (11.0)	93 (12.8)
Bacteremic at Baseline (Any Pathogen)				
Yes	n (%)	64 (17.7)	41 (11.3)	105 (14.5)
Duration of Mechanical Ventilation Prior to Randomization				
>= 5 days	n (%)	182 (50.3)	176 (48.4)	358 (49.3)
Randomized while in ICU	n (%)	334 (92.3)	334 (91.8)	668 (92.0)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in ITT population. Percents are calculated as 100 x (n/N).
ESRD: end stage renal disease.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl]

2.5.4.3.3　　ベースライン原因菌と感受性

肺炎

008試験におけるベースラインの下気道原因菌の有病率及び分布は、mITT 集団及び ME 集団の MK-7625A 群とメロペネム群との間で類似していた([付録 2.7.6.3.1-3]、[資料5.3.5.1: P008] 表14.1-15 及び14.1-20)。被験者の大半でベースライン原因菌は単一菌種であり、mITT 集団のほとんどの被験者の下気道からグラム陰性原因菌が分離された。mITT 集団においてベースライン時に最も多く分離されたグラム陰性菌は Enterobacteriaceae（74.4%）であり、このうち *K. pneumoniae* が34.6%と最も多かったが、これは院内肺炎の疫学データ[資料5.4: 009]と類似していた。次いで *P. aeruginosa*（25.0%）及び *E. coli*（18.2%）がみられた（[付録 2.7.6.3.1-3]、[資料5.3.5.1: P008] 表10-5)。30.7%の被験者で ESBL 産生 Enterocbacteriaceae がみられ、両投与群で同程度であった。

ベースラインの下気道グラム陰性原因菌については、mITT 集団では全般的に MK-7625A 及びメロペネムに感性であった（それぞれ87.0%、93.3%）[表 2.7.2-15]。*P. aeruginosa* 分離株のうち、96.9%が MK-7625A に、83.5%がメロペネムに感性であった。Enterocbacteriaceae 分離株のうち、83.6%が MK-7625A、99.8%がメロペネムに感性であった。ESBL 産生 Enterocbacteriaceae 分離株のうち、62.0%が MK-7625A に感性であったのに対し、100%がメロペネムに感性であった。ME 集団の原因菌の感受性は mITT 集団と同様であった（[資料5.3.5.1: P008] 表14.1-19、表14.1-22)。

mITT 集団では、ベースライン時に菌血症が認められた被験者の割合は MK-7625A 群で16.3%、メロペネム群で10.5%であった。ベースライン時の血液病原体の分布は、mITT 集団、ME 集団ともに両投与群で類似していた（[資料5.3.5.1: P008] 表10-8、表14.1-24)。mITT 集団で最も多くみられた血中原因菌は *Staphylococcus epidermidis*（*S. epidermidis*）（3.3%）、グラム陰性菌では *K. pneumoniae*（2.5%）であった。

敗血症

008試験における敗血症評価対象集団のベースライン時に分離された血中原因菌のうちグラム陰性菌が分離された割合は44.0%であり、最も多く分離された原因菌は *K. pneumoniae*（19.0%）であった。グラム陽性菌では *S. epidermidis*（24.0%）が最も多くみられた。

2.5.4.4　　有効性の結果

2.5.4.4.1　　主要及び重要な副次評価項目（008試験）

MK-7625A は VNP 被験者において FDA、EMA 及び PMDA の主要及び重要な副次目的を満たし、MK-7625A が VNP の成人患者における治療選択肢となりうることが示された。また、敗血症被験者においても有効性が確認され、MK-7625A が敗血症の成人患者における治療選択肢となりうることが示された。

2.5.4.4.1.1　　FDA に対する主要及び重要な副次評価項目（全集団）

MK-7625A は ITT 集団における Day 28の全死亡率について、メロペネムに対して非劣性を示し

た[表 2.5-8]、[表2.7.3-1]。層別因子での部分集団解析の結果も、概して主要解析と一致しており、結果の頑健性が示された[図2.7.3-1]。

MK-7625A は、ITT 集団における TOC 時点（EOT 後7～14日）の臨床効果の有効率について、メロペネムに対して非劣性を示した[表 2.5-8]、[表2.7.3-2]。全体での臨床効果の有効率は、VNP 患者にカルバペネム又はグリコペプチド系薬剤を投与した試験の結果と類似していたが、解析対象集団及び臨床効果の治癒の判定基準が試験間で異なっているため比較は困難である[資料5.4: 065]、[資料5.4: 066]。

3つの感度分析[2.5.4.2 項]の結果は、主要及び重要な副次評価項目の主要解析の結果と一致した（[表2.7.3-3]、[資料5.3.5.1: P008] 11.1.1.3 項）。

表 2.5-8　FDA に対する主要及び重要な副次評価項目（ITT 集団）（008 試験）

Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints – FDA Analysis
(ITT Population)

Endpoint	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference
Primary Efficacy Endpoint				
Day 28 All-cause Mortality	n/N (%) [1]	87/362 (24.0)	92/364 (25.3)	1 1
	Stratified 95% CI [2]	(18.83, 27.39)	(19.96, 28.41)	(-5.13, 7.39)
Key Secondary Efficacy Endpoint				
Clinical Response at TOC Visit				
Cure	n/N (%) [1]	197/362 (54.4)	194/364 (53.3)	1 1
	Stratified 95% CI [2]	(49.47, 59.60)	(48.44, 58.54)	(-6.17, 8.29)
Failure	n/N (%)	165/362 (45.6)	170/364 (46.7)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population. Percents are calculated as 100 x (n/N). Subjects whose Day 28 mortality outcomes are missing or unknown are analysed as deceased. Subjects with missing clinical responses are considered failures.

[1] The % difference is the weighted proportion difference using Mehrotra-Railkar continuity-corrected-minimum risk (MRc) stratum weights for strata of diagnosis (VABP, ventilated HABP) and age (<65, >= 65) categories. The % difference is Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam for Day 28 all-cause mortality and Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem for clinical cure rate.

[2] The 95% CIs of % difference are stratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are stratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

2.5.4.4.1.2　EMA に対する主要及び重要な副次評価項目（全集団）

MK-7625A は ITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率について、メロペネムに対して非劣性を示した[表 2.5-9]、[表2.7.3-4]。層別因子での部分集団解析の結果も、概して主要解析と一致し、結果の頑健性が示された[図2.7.3-2]。

MK-7625A は、ITT 集団における Day 28の全死亡率について、メロペネムに対して非劣性を示した[表 2.5-9]、[表2.7.3-5]。

3つの感度分析[2.5.4.2 項]の結果は、主要及び重要な副次評価項目の主要解析の結果と一致した

（[表2.7.3-6]、[資料5.3.5.1: P008] 11.1.2.3 項）。

表 2.5-9　EMA に対する主要及び重要な副次評価項目（ITT 集団）（008 試験）
Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints – EMA Analysis
(ITT Population)

Endpoint	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference
Primary Efficacy Endpoint				
Clinical Response at TOC Visit				
Cure	n/N (%) [1]	197/362 (54.4)	194/364 (53.3)	1 1
	Stratified 97.5% CI [2]	(48.74, 60.30)	(47.72, 59.25)	(-7.20, 9.31)
Failure	n/N (%)	165/362 (45.6)	170/364 (46.7)	
Key Secondary Efficacy Endpoint				
Day 28 All-cause Mortality	n/N (%) [1]	87/362 (24.0)	92/364 (25.3)	1 1
	Stratified 97.5% CI [2]	(18.31, 28.09)	(19.43, 29.08)	(-6.03, 8.28)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population. Percents are calculated as 100 x (n/N). Subjects whose Day 28 mortality outcomes are missing or unknown are analysed as deceased. Subjects with missing clinical responses are considered failures.
[1] The % difference is the weighted proportion difference using Mehrotra-Railkar continuity-corrected-minimum risk (MRc) stratum weights for strata of diagnosis (VABP, ventilated HABP) and age (<65, >= 65) categories. The % difference is Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam for Day 28 all-cause mortality and Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem for clinical cure rate.
[2] The 97.5% CIs of % difference are stratified Newcombe CIs. The 97.5% CIs of each treatment are stratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adefl]

2.5.4.4.1.3　PMDA に対する有効性の評価項目（VNP の主要及び重要な副次評価項目並びに敗血症の評価項目）

2.5.4.4.1.3.1　VNP（全集団及び日本人集団）

全集団

008試験における PMDA に対する有効性評価項目及び結果は、[2.5.4.4.1.2 項]で述べた EMA に対するものと同様であり、主要評価項目である ITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率、及び重要な副次評価項目である ITT 集団における Day 28の全死亡率のいずれについても、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性を示した。

日本人集団

008試験では13例の日本人被験者が組み入れられた（MK-7625A 群：5例、メロペネム群：8例）。日本人集団において、TOC 時点での臨床効果の有効率は MK-7625A 群で40.0%（2/5例）、メロペネム群で50.0%（4/8例）と同程度であった。また Day 28の全死亡率は、MK-7625A 群では0%、メロペネム群の25.0%（2/8例）であった[2.7.6.3.1.3.2 項]。

日本人集団の例数に限りはあるが、ITT 集団での TOC 時点の VNP に対する臨床効果の有効率及

び Day 28の全死亡率は、全集団と一貫していた。

2.5.4.4.1.3.2　　敗血症（敗血症評価対象集団）

008試験では、敗血症評価対象集団（100例）において MK-7625A 3 g 1日3回投与による有効性を評価した。

MK-7625A 群の敗血症に対する TOC 時点の臨床効果の有効率は24.6%（15/61例）であり、メロペネム群の有効率 17.9%（7/39例）と同程度であった［有効率の差（95%信頼区間）：6.6（-10.86, 22.24)］ [2.7.6.3.1.2.2.2.1 項]。MK-7625A 群の敗血症に対する TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、49.2%（30/61例）であり、メロペネム群の有効率 41.0%（16/39例）と同程度であった［有効率の差（95%信頼区間）：8.2（-11.90, 27.26)］。敗血症評価対象集団における細菌学的効果は、ベースラインで分離されたすべての血中原因菌（グラム陰性菌及びグラム陽性菌）を対象とした。グラム陰性菌が分離された被験者に限定した場合の MK-7625A 群の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は56.0%（14/25例）であり、メロペネム群の有効率 26.3%（5/19例）と比較して数値的に高かった[2.7.6.3.1.2.2.2.2 項]。これは MK-7625A は主にグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有し、グラム陽性菌に対しては限定的であることを反映していると考えられる。

臨床効果の有効率は両投与群ともに20%程度と比較的低かったが、これは TOC 時点の臨床評価項目のいずれか 1 つ以上が欠測しているため臨床効果判定が「判定不能」とされ「無効」と分類された被験者の割合が両投与群ともに高かった［MK-7625A 群 : 36.1%（22/61例)、メロペネム群 : 41.0%（16/39例)］ことが要因の一つであった[2.7.6.3.1.2.2.2.1 項]。「判定不能」となった理由の過半数は、有効性の評価時点（TOC 時点）までに死亡したことによるデータ欠測であった。これは本試験の敗血症被験者は重症感染症である VNP の患者であることを反映していると考えられる。

一方、初回申請時に提出した国内第Ⅲ相試験（013試験及び014試験）では、敗血症被験者（14例）において MK-7625A 1.5 g 1日3回投与による有効性を評価した。ベースライン時に多く分離された血中原因菌は *E. coli* 64.3%（9/14例）及び *K. pneumoniae* 21.4%（3/14例）であった。敗血症に対する臨床効果の有効率は57.1%（8/14例)、細菌学的効果の有効率は100%（13/13例）であり、体温や白血球数等の指標についてベースラインからの改善が認められた [資料5.3.5.3: Sepsis]、（ectd 受付番号300215001、2.7.3.3.2.2.3項)。初回申請時に提出した敗血症被験者（全例が cUTI 患者を対象とした014試験の敗血症被験者）における臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、本申請の008試験の敗血症評価対象集団の有効率より数値的に高かったが、008試験の被験者は cUTI に比較して重症で死亡率も高い VNP を有していたことから、この結果は原疾患及び宿主側の因子に影響された可能性が強く、妥当なものであると考えられる。

以上より、008試験において、重症感染症である敗血症被験者へ MK-7625A 3 g を1日3回投与したところ、敗血症の標準治療薬の一つであるメロペネムの1 g 1日3回投与と同程度の有効性が確認された。

2.5.4.4.2　副次評価項目（008試験、VNP）（全集団）

008試験のVNP被験者での有効性の副次評価項目について、以下に記載する。008試験における有効性の他の副次評価項目の解析結果は、有効性の主要及び重要な副次評価項目の解析の結果と一貫していた。

2.5.4.4.2.1　全死亡率

008試験のmITT集団におけるDay 28の全死亡率は、ITT集団における解析（FDAに対する主要評価項目及びEMAに対する重要な副次評価項目）と類似しており[表2.7.3-7]、[2.5.4.4.1 項]、ITT集団及びmITT集団において両投与群に大きな差はないことが示された。

ITT集団におけるDay 14の全死亡率も、両投与群で同程度であった[表2.7.3-8]。また、ITT集団における無作為化からLFU時点までの生存プロファイルは、MK-7625A群とメロペネム群で類似していた（[資料5.3.5.1: P008] 表11-13）。さらに全生存に対するKaplan-Meier推定量及び層別ログランク検定から、全死亡までの期間が両投与群で同程度であることが示された[図2.7.3-5]。

2.5.4.4.2.2　臨床効果

008試験のCE集団におけるTOC時点の臨床効果の解析結果は、全般的にITT集団の解析結果（主要及び重要な副次評価項目）と類似していた。CE集団におけるTOC時点の臨床効果の有効率は、両投与群で同程度であった[表2.7.3-9]。院内肺炎患者を対象とした他剤の臨床試験の結果[資料5.4: 065]、[資料5.4: 067]、[資料5.4: 066]と同様に、CE集団における臨床効果の有効率は、両投与群でITT集団よりも高かった[2.5.4.4.1.2 項]。TOC時点の臨床効果の有効率は、他の解析対象集団（mITT及びME集団）においても一貫していた（[資料5.3.5.1: P008] 表14.2-19）。

また、ITT集団及びCE集団におけるEOT時点の臨床効果の有効率も両投与群で同程度であった([資料5.3.5.1: P008] 表11-19)。TOC来院と比較して、EOT時点の臨床効果の有効率は高かったが、これはドリペネム及びタゾバクタム／ピペラシリンを院内肺炎患者に投与した試験[資料5.4: 067]でも同様であった。

MK-7625A群では、TOC時点に臨床効果が「治癒」であった被験者の半数以上がLFU時点でも持続して「治癒」であり、有効性の持続性が示された（[資料5.3.5.1: P008] 表11-20）。また、メロペネム群でも同様の結果であった。

2.5.4.4.2.3　細菌学的効果

008試験においてmITT集団のMK-7625A群及びメロペネム群のTOC時点の細菌学的効果の有効率（消失及び推定消失）はそれぞれ73.1%及び68.0%と高く、ME集団でも一貫した結果が得られた[表2.7.3-12]。mITT及びME集団のいずれにおいても、細菌学的効果の有効率はMK-7625A群の方がメロペネム群よりも高かった。また、mITT及びME集団のMK-7625A群及びメロペネム群は、EOT時点でも細菌学的効果の有効率は高かった（[資料5.3.5.1: P008] 表11-22）。いずれの群でもEOT時点よりTOC時点の有効率が低かったが、これは治験薬投与終了後に一部の被験者が再

感染（ベースラインの原因菌を含む）したためと考えられる[資料5.4: 056]。

2.5.4.4.3　その他の副次評価項目及び追加解析（008試験、VNP）（全集団）

008試験の VNP 被験者でのその他の副次評価項目及び追加解析について、以下に記載する。

2.5.4.4.3.1　臨床効果（原因菌別）

mITT 集団及び ME 集団の MK-7625A 群及びメロペネム群では、全般的にグラム陰性菌に対して TOC 時点の臨床効果が認められ[表2.7.3-10] [表2.7.3-11]、有効率は概して ITT 集団よりも高かった[2.5.4.4.1.2 項]。mITT 集団と ME 集団の *K. pneumoniae* 及び *E. coli* 等の Enterobacteriaceae 並びに *P. aeruginosa* に対する TOC 時点の臨床効果の有効率は、両投与群で同程度であった[表 2.5-10]、([資料5.3.5.1: P008] 表11-15及び表11-16)。原因菌ごとの臨床効果の有効率は、ほとんどの菌種で ME 集団の方が mITT 集団よりも高く、過去の院内肺炎の臨床試験の結果と類似していた[資料5.4: 056]。さらに、多剤耐性緑膿菌及び ESBL 産生 Enterobacteriaceae に対する MK-7625A の臨床効果の有効率は、メロペネムと同程度であった[表 2.5-10]。*H. influenzae* に対する MK-7625A の臨床効果の有効率は、メロペネムより高かった。

P. aeruginosa 及び ESBL 産生菌は治療が困難で、長期の抗菌薬治療や併用療法が推奨されているが[資料5.4: 052] [資料5.4: 005]、両投与群で *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生菌を含む Enterobacteriaceae に対する全体的な臨床効果の有効率は高かった。

表 2.5-10 ベースライン時の下気道検体から検出された原因菌別の TOC 時点の臨床効果

（mITT 集団）（008 試験）

Clinical Cure Rates at Test of Cure (TOC) Visit by Key Baseline LRT Pathogen
(mITT Population)

Gram-Negative Group or Pathogens	Ceftolozane/Tazobactam n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Enterobacteriaceae		
Klebsiella pneumoniae	53/86 (61.6)	58/91 (63.7)
Escherichia coli	32/51 (62.7)	26/42 (61.9)
Proteus mirabilis	13/24 (54.2)	11/20 (55.0)
Serratia marcescens	9/18 (50.0)	7/12 (58.3)
Enterobacter cloacae	10/17 (58.8)	4/16 (25.0)
Klebsiella oxytoca	9/14 (64.3)	7/12 (58.3)
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes	4/8 (50.0)	3/8 (37.5)
ESBL+ Enterobacteriaceae	48/84 (57.1)	45/73 (61.6)
Pseudomonas aeruginosa	36/63 (57.1)	39/65 (60.0)
MDR Pseudomonas aeruginosa	13/24 (54.2)	6/11 (54.5)
Haemophilus influenzae	19/22 (86.4)	8/16 (50.0)

Notes: N=Number of subjects in specific category at baseline. n=Number of subjects with clinical cure at TOC visit in specific category.

Percents are calculated as 100 x (n/N).

ESBL+ includes any ESBL enzyme.

Multidrug resistant (MDR) is defined as being non-susceptible to at least one antibiotic from at least 3 of the following antibiotic classes: aminoglycosides, carbapenems, cephalosporins, fluoroquinolones, polymixins, monobactams and penicillins/beta-lactamase, inhibitor combination.

Source: [P008MK7625A: analysis-admb]

2.5.4.4.3.2　細菌学的効果（原因菌別）

008試験の両投与群で、大半の被験者において、ほとんどのグラム陰性菌に対して全般的に良好な細菌学的効果が得られた。

mITT及びME集団における臨床効果[2.5.4.4.3.1 項]と同様に、MK-7625A群及びメロペネム群は、mITT 集団において TOC 時点で主な下気道原因菌に対して有効性を示した。mITT 集団の MK-7625A 群及びメロペネム群の細菌学的効果の有効率は *P. aeruginosa* で74.6%及び63.1%、Enterobacteriaceae で74.4%及び69.7%、*K. pneumoniae* で73.3%及び71.4%、*E. coli* で84.3%及び78.6%、ESBL 産生菌で66.7%及び71.2%、及び *H. influenzae* で90.9%及び68.8%と高かった[表2.7.3-13]。ME 集団の結果は、mITT 集団と同様であった [表2.7.3-14]、([資料5.3.5.1: P008] 11.1.4.3.3 項)。

mITT 集団における EOT 時点の細菌学的効果の有効率は、TOC 時点と両投与群ともに同程度であった（[資料5.3.5.1: P008] 11.1.4.3.4 項）。全体的に細菌学的効果の有効率は EOT 時点より TOC 時点でわずかに低く、これは治験薬投与終了後に、一部の被験者が再感染（ベースラインの下気道病原体を含む）したためと考えられる。

2.5.4.4.3.3　重複感染、新規感染及び非感受性菌の出現

全体として、008試験における重複感染率及び新規感染率は両投与群で同程度であった[表2.7.3-15]。重複感染の被験者から最も多く分離された原因菌は *A. baumannii* であった。一方、新規感染

の被験者から多く分離された原因菌は *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* であった[2.7.2.4.8 項]。

両投与群で、TOC 時点までの非感受性菌の出現率は同程度であった[表2.7.3-16]。MK-7625A 群で多くみられた非感受性菌は *K. pneumoniae* 及び *A. baumannii* であったが、メロペネム群では *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* が多くみられた[2.7.2.4.7 項]。しかし、TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、非感受性菌の出現にもかかわらず両投与群とも高かった。

2.5.4.4.4　　部分集団解析（008試験、VNP）

008試験の ITT 集団で評価したすべての部分集団における Day 28の全死亡率の解析結果（[資料5.3.5.1: P008] 表11-9）、[図2.7.3-3]及び TOC 時点の臨床効果の有効率（[資料5.3.5.1: P008] 表11-10 、[図2.7.3-4]）は、全集団の結果と一貫していた[2.5.4.4.1 項]。

合計62の部分集団のうち、以下の5つの集団について、差の95%信頼区間は0を含まず、有効性に投与群間差がある可能性が示唆された。

Day 28の全死亡率：

- Ventilated HABP 被験者
- VNP に対する前治療の抗菌薬が無効であった被験者

臨床効果の有効率：

- 北米の被験者
- ベースライン時に菌血症であった被験者
- グラム陽性菌に対する補助療法を実施しなかった被験者

上記の5つの部分集団解析の有効性は、MK-7625A の方が高かった。しかし、多重性の調整が行われていないため、これらの結果の統計的有意性を結論付けられなかった（[資料5.3.5.1: P008] 11.1.3 項）。

ベースライン時に予後不良因子が認められた被験者の有効性は、両投与群とも低かった。Day 28 の全死亡率は、全般的にベースラインの APACHE II 又は Sequential Organ Failure Assessment（SOFA）スコアの高い被験者、腎機能障害、高齢、菌血症、及び予後不良と関連する併存疾患を有する被験者で高かった。また、臨床効果の有効率は、全般的に腎機能障害、菌血症、長期の人工呼吸器装着、及び予後不良と関連する併存疾患を有する、並びに前治療の抗菌薬が無効であった被験者で低かった（[資料5.3.5.1: P008] 11.1.3 項）。

2.5.4.5　　有効性の結論

18歳以上の VNP 被験者に MK-7625A 3 g を1日3回、60分かけて8～14日間静脈内投与した際の MK-7625A の有効性は、メロペネムに対し非劣性を示した。日本人集団における MK-7625A の有効性は、全集団の結果と一貫していた。

敗血症被験者において、MK-7625A はメロペネムと同程度の有効性が確認された。

2.5.5　安全性の概要

2.5.5.1　安全性評価計画

肺炎

臨床的安全性 [2.7.4 項]には、MK-7625A 3 g 投与の安全性として、MK-7625A の肺炎の適応取得のためのデータパッケージを構成する第 I 相試験（018試験、028試験、007試験）及び第Ⅲ相試験（008試験）での個々の試験結果を示した。第 I 相試験の安全性データは、用量、被験者集団、症例数、試験の評価項目及びその他のデザインに試験間で差異があることから、第Ⅲ相試験の安全性データと併合しなかった[2.7.4.1.1 項]。これらの臨床試験における安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体検査等であった。さらに、028試験では12誘導心電図を評価した。第 I 相及び第Ⅲ相試験では、事前に特定した注目すべき有害事象はなかった。MK-7625A の既知の安全性プロファイル及び類薬でみられる副作用の可能性に基づき、安全性の総合評価の一環として、クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢症、重度の皮膚反応／過敏症、腎機能障害及び耐性菌の出現について要約する。特に注目すべき臨床検査所見として、直接クームス試験の結果（ベースラインの抗体陰性から治療終了時に抗体陽性を示す）及び潜在的な薬物性肝障害の臨床検査基準に該当した症例[資料5.4: 068]についても要約する。

008試験の総合的な安全性評価として、臨床的安全性の項で記載した有害事象を広範に検討し、どの有害事象が MK-7625A の投与との因果関係が合理的に説明できるか評価した。この評価は、MK-7625A 及び β-ラクタム系抗菌薬の既知の安全性プロファイル、メロペネムと比較した MK-7625A 群の有害事象の発現割合、生物学的妥当性、治験担当医師による因果関係の判定、投与開始からの発現時期及び事象の転帰、合併症、被験者の状態及び被験集団における併用療法など、複数の要素に基づいた。

敗血症

008試験における敗血症の安全性として、一般的な安全性評価項目（有害事象、重篤な有害事象、副作用等）を検討し、敗血症評価対象集団での有害事象の概要を[2.5.5.3.1 項]に、詳細は[2.7.6.3.1.2.2.3 項]に示した。

2.5.5.2　全般的な曝露状況

第Ⅲ相試験では、重症な疾患である VNP 患者361例（敗血症評価対象集団61例を含む）に MK-7625A 3 g が8時間ごとに8～14日間投与された[2.7.4.1.2.2 項]。第 I 相試験（018試験、028試験、007試験）では、71例に MK-7625A 3 g が投与された[2.7.4.1.2.1 項]。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　有害事象の概要

肺炎

第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験の安全性データから、MK-7625A の単回（4.5 g まで）及び反復（3 g、8 時間ごと）の静脈内投与は、評価した用量、年齢群及び腎機能障害の程度の全般にわたり、概して忍容性が良好であることが示されている[2.7.4 項]。MK-7625A 3 g の用量の安全性プロファイルは、現在承認されている1.5 g の安全性プロファイルと概して類似しており、新たな安全性シグナルは認められなかった[2.7.4 項]。

第Ⅲ相試験（008試験）の結果から、MK-7625A は、8時間ごとに3 g を8～14日間投与した場合、VNP 患者において概して忍容性が良好であった[資料5.3.5.1: P008]。本試験に組み入れられた VNP 患者は重症であることから予想されたとおり[資料5.4: 069] [資料5.4: 066]、有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合が両投与群で高かった[表2.5-11]。しかしながら、重篤又は死亡に至った有害事象に関して、発現割合及び有害事象名（基本語）はメロペネム群との比較において特定のパターンはみられず、MK-7625A 1.5 g と比較して3 g の用量での新たな安全上の懸念を示唆するものはなかった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は低く、治験薬と因果関係ありと判定された死亡に至った有害事象はなかった。さらに、有害事象の要約の各項目の発現割合は、投与群間で概して同程度であった[表 2.5-11] [2.7.4.2.1.2.1 項]。

008試験で報告された重篤な有害事象を含む発現割合の高い有害事象は、特定の部位や組織に偏ることなく、MedDRA でコード化された有害事象名は複数の様々な器官別大分類にわたり広く発現しており、基礎疾患、合併症及びその治療、併用薬、セファロスポリン系抗菌薬のクラス効果によるもの又は MK-7625A 並びにメロペネムの既知の安全性プロファイルを反映していると考えられた[表 2.5-12] [2.7.4.2.1.2.2 項]。いずれかの投与群において被験者の2%以上で報告された高頻度の有害事象について、[2.5.5.1 項]に記載した広範な評価を行った[表 2.5-12]。その結果、MK-7625A による副作用の可能性があると考えられた事象は、下痢、嘔吐、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、トランスアミナーゼ上昇であった。発現割合の低い有害事象（各投与群で2%未満）のうち、MK-7625A による副作用の可能性があると考えられた事象は、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、クロストリジウム・ディフィシレ感染、クロストリジウム検査陽性、直接クームス検査陽性であった。

008試験の日本人集団の例数は限りがあるものの、忍容性は良好であり、日本人集団に特有の有害事象は認められなかった[2.7.6.3.1.3 項]。

<u>敗血症</u>

008試験の敗血症評価対象集団では、有害事象全体の発現割合はメロペネム群に比べて MK-7625A 群で数値的に高かったものの（MK-7625A 群：93.4%、メロペネム群：84.6%）、副作用の発現割合は、両投与群で同程度であり[表 2.7.6.3.1-6]、いずれの投与群でも2例以上報告された副作用はなかった。重篤な有害事象又は中止に至った有害事象はメロペネム群と同程度であった。MK-7625A 群で発現割合が8%超であった有害事象は、尿路感染（MK-7625A 群：11.5%、メロペネ

ム群：2.6%）、下痢（MK-7625A 群：9.8%、メロペネム群：0%）及び多臓器不全（MK-7625A 群：8.2%、メロペネム群：2.6%）であった。これらの事象はメロペネム群と比較して数値的に発現割合が高かったものの、それらの MK-7625A 群の事象はいずれも因果関係はなく、尿路感染及び下痢については、いずれも軽度又は中等度で治験薬投与中止に至る事象ではなかった[2.7.6.3.1.2 項]。

表 2.5-11 有害事象の要約

（安全性解析対象集団）（008 試験）

Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events
(Safety Population)

Adverse Event Category	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
Number of Subjects with Any TEAEs	310 (85.9)	299 (83.3)	609 (84.6)
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Severity [1]			
Mild	69 (19.1)	58 (16.2)	127 (17.6)
Moderate	98 (27.1)	105 (29.2)	203 (28.2)
Severe	143 (39.6)	136 (37.9)	279 (38.8)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE [2]	38 (10.5)	27 (7.5)	65 (9.0)
Number of Subjects with Any Serious TEAE	152 (42.1)	129 (35.9)	281 (39.0)
Number of Subjects with Any Treatment-Related Serious TEAE [2]	8 (2 2)	2 (0.6)	10 (1.4)
Number of Subjects with Any TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	37 (10.2)	42 (11.7)	79 (11.0)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug [2]	4 (1 1)	5 (1.4)	9 (1.3)
Number of Subjects with Any TEAE which Resulted in Death	105 (29.1)	101 (28.1)	206 (28.6)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE which Resulted in Death [2]	0	0	0

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in Safety population. Percents are calculated as 100 x (n/N).
Adverse events are coded using MedDRA version 17.0. TEAE=Treatment Emergent Adverse Event. A TEAE is defined as an AE that starts on/after the first study drug administration.
For each category, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in the category.
[1] If subjects have multiple events, they are counted only once with the maximum (highest) severity rating. The orders of severity from worst case to best case are severe, moderate, and mild.
[2] If subjects have multiple events and at least one is related, then the AE is counted as related to study drug.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

Confidential

表 2.5-12 有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events (>= 2% Subjects) by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events	1172	1283	2455
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	310 (85.9)	299 (83.3)	609 (84.6)
血液およびリンパ系障害	52 (14.4)	69 (19.2)	121 (16.8)
貧血	32 (8.9)	38 (10.6)	70 (9.7)
血小板減少症	2 (0.6)	17 (4.7)	19 (2.6)
心臓障害	60 (16.6)	72 (20.1)	132 (18.3)
心房細動	9 (2.5)	16 (4.5)	25 (3.5)
心停止	8 (2.2)	6 (1.7)	14 (1.9)
心不全	8 (2.2)	3 (0.8)	11 (1.5)
急性心不全	9 (2.5)	8 (2.2)	17 (2.4)
頻脈	7 (1.9)	9 (2.5)	16 (2.2)
胃腸障害	88 (24.4)	89 (24.8)	177 (24.6)
便秘	8 (2.2)	11 (3.1)	19 (2.6)
下痢	23 (6.4)	25 (7.0)	48 (6.7)
嘔吐	12 (3.3)	10 (2.8)	22 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (13.6)	51 (14.2)	100 (13.9)
全身性浮腫	3 (0.8)	8 (2.2)	11 (1.5)
高熱	3 (0.8)	8 (2.2)	11 (1.5)
多臓器不全	14 (3.9)	10 (2.8)	24 (3.3)
末梢性浮腫	3 (0.8)	8 (2.2)	11 (1.5)
発熱	12 (3.3)	8 (2.2)	20 (2.8)
感染症および寄生虫症	124 (34.3)	130 (36.2)	254 (35.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	8 (2.2)	1 (0.3)	9 (1.3)
敗血症	10 (2.8)	4 (1.1)	14 (1.9)
敗血症性ショック	13 (3.6)	17 (4.7)	30 (4.2)
尿路感染	24 (6.6)	25 (7.0)	49 (6.8)
臨床検査	72 (19.9)	52 (14.5)	124 (17.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (5.8)	14 (3.9)	35 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (5.3)	14 (3.9)	33 (4.6)
肝酵素上昇	10 (2.8)	7 (1.9)	17 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	11 (3.0)	10 (2.8)	21 (2.9)
代謝および栄養障害	47 (13.0)	59 (16.4)	106 (14.7)
高ナトリウム血症	6 (1.7)	10 (2.8)	16 (2.2)
低血糖症	4 (1.1)	9 (2.5)	13 (1.8)
低カリウム血症	12 (3.3)	16 (4.5)	28 (3.9)
低ナトリウム血症	4 (1.1)	10 (2.8)	14 (1.9)
神経系障害	66 (18.3)	56 (15.6)	122 (16.9)
脳浮腫	9 (2.5)	11 (3.1)	20 (2.8)
精神障害	22 (6.1)	31 (8.6)	53 (7.4)

Treatment Emergent Adverse Events (>= 2% Subjects) by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
激越	5 (1.4)	11 (3.1)	16 (2.2)
腎および尿路障害	49 (13.6)	40 (11.1)	89 (12.4)
多尿	8 (2.2)	5 (1.4)	13 (1.8)
急性腎不全	17 (4.7)	13 (3.6)	30 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	76 (21.1)	83 (23.1)	159 (22.1)
胸水症	16 (4.4)	20 (5.6)	36 (5.0)
胸水	8 (2.2)	10 (2.8)	18 (2.5)
気胸	8 (2.2)	7 (1.9)	15 (2.1)
呼吸不全	10 (2.8)	9 (2.5)	19 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	54 (15.0)	50 (13.9)	104 (14.4)
褥瘡性潰瘍	25 (6.9)	17 (4.7)	42 (5.8)
皮膚潰瘍	7 (1.9)	8 (2.2)	15 (2.1)
血管障害	35 (9.7)	46 (12.8)	81 (11 3)
深部静脈血栓症	2 (0.6)	8 (2.2)	10 (1.4)
高血圧	4 (1.1)	10 (2.8)	14 (1.9)
低血圧	15 (4.2)	18 (5.0)	33 (4.6)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in Safety population. Percents are calculated as 100 x (n/N).
Adverse events are coded using MedDRA version 17.0. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in the system organ class or preferred term.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

2.5.5.3.2　その他の重要な有害事象

クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢症

008試験では、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概して低かったものの、メロペネム群（2例）と比較すると MK-7625A 群（10例）で高かった [2.7.4.2.1.2.6.3 項]。MK-7625A 群のクロストリジウム・ディフィシレ関連有害事象は、すべて軽度又は中等度であり、いずれの事象も治験薬の投与中止に至らなかった。MK-7625A 群におけるクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎又はクロストリジウム・ディフィシレ感染の発現割合は、ICU で抗菌薬を投与された重症患者で報告されている発現割合と同程度であり[資料5.4: 070]、特にメロペネムを投与された VABP 患者[資料5.4: 071]及び他のクラスの抗菌薬で報告されている割合[資料5.4: 072]と類似していた。008試験におけるクロストリジウム・ディフィシレに関連した有害事象は、クロストリジウム・ディフィシレ感染の既知のリスク因子と考えられている他の広域抗菌薬を併用投与された被験者において発現しており、MK-7625A との因果関係を判断することは難しいものの、これらの事象における MK-7625A の関与は否定できない。MK-7625A 投与によるクロストリジウム・ディフィシレに関連した有害事象については、既に承認されている cIAI 及び cUTI の適応症の添

付文書に重大な副作用としてクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が記載されている。

敗血症評価対象集団でのクロストリジウム・ディフィシレに関連した有害事象は、MK-7625A群で1例（1.6%）のみであった。

重度の皮膚反応/過敏症

008試験でMK-7625Aを投与した被験者において、アナフィラキシー反応などの重度の過敏症反応及び重度の皮膚反応を示唆する重度の皮膚関連有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.2.6.2 項]。

腎機能障害

腎機能障害に関連した有害事象はMK-7625A群が29件、メロペネム群が17件であった。これらの有害事象を発現した被験者は、本試験の重症な対象疾患に典型的な重大な疾患を合併しており、それらの疾患が、報告された腎機能関連の有害事象の一因であった可能性があった[2.7.4.2.1.2.6.4 項]。MK-7625A群の腎機能関連の有害事象の多くは軽度又は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された事象は非重篤の事象1件のみであった。

敗血症評価対象集団で腎機能障害に関連した有害事象はMK-7625A群5件、メロペネム群4件であった。

耐性菌の出現

008試験では、耐性菌の出現に関連する有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.2.6.5 項]。治験薬に対する耐性化については[2.7.2.4.7 項]に示す。

2.5.5.4　　臨床検査所見

潜在的な薬物性肝障害の検査基準[資料5.4: 068]に該当した被験者の評価を含む臨床検査値の評価から、MK-7625A の一般的な忍容性が支持されている[2.7.4.3.2 項]。008試験での軽度のトランスアミナーゼ上昇は、一般的にβ-ラクタム系抗菌薬では既知の副作用である[資料5.4: 073]。血清トランスアミナーゼ平均値の軽度又は中等度の上昇が両投与群で報告された。潜在的な薬物性肝障害の検査基準値に該当した VNP 被験者の数は、008試験の投与群間で同程度であった[資料5.3.5.1: P008]。MK-7625A群で報告されたこれらの事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され、それらの患者で肝胆道系に関連した臨床症状の有害事象は認められなかった。

008試験のMK-7625A群では、ベースライン時の直接クームス試験の結果が抗体陰性から治療終了時に抗体陽性を示した割合（セロコンバージョン率）は、メロペネム群と比較して高く、MK-7625A 1.5 g を投与した第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験の結果と比較しても高かった[資料5.3.5.1: P008] [資料5.4: 074]。しかしながら、008試験のMK-7625A群で観察されたセロコンバージョン率は、他のセファロスポリン系抗菌薬の肺炎を対象とした臨床試験で認められた割合と同様であった[資料5.4: 075]。さらに、008試験でセロコンバージョンを示した被験者に溶血性貧血を示唆する有害事象の発現はなかった[2.7.4.3.2.2 項]。これらの結果から、MK-7625A 3 g を投与した際の溶血

性貧血のリスクは低いと考えられた。

2.5.5.5　　臨床評価所見

いずれの試験においても、バイタルサイン測定、身体診察評価及びその他の安全性に関する観察において、臨床的に意義のある予期せぬ所見は認められなかった[2.7.4.4 項]。008試験では、両投与群で投与期間中に観察された脈拍及び体温の平均値の低下は、感染症治療中の被験者の改善と一致していた[2.7.4.4 項]。

2.5.5.6　　高齢者及び腎機能障害を有する被験者の部分集団における安全性

008試験の VNP 被験者において、高齢者又は腎機能障害を有する被験者の部分集団のいずれにおいても MK-7625A の投与による安全性上の懸念は観察されなかった[2.7.4.5.1 項]。65歳以上の被験者及びベースライン時に中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者における安全性は、MK-7625A 群とメロペネム群で同様であった。これらの部分集団の有害事象の発現割合はそれ以外の部分集団と比較して高かったが、観察された差は被験者の基礎疾患に関係しており、治験薬投与とは関係がないことを示唆していたことから、年齢に基づく MK-7625A の用量調整は必要ないと考える。中等度及び重度の腎機能障害を有する患者及び腎不全患者における MK-7625A の用量調整については[2.5.3.3 項]に記載する。

2.5.5.7　　市販後の使用経験

2019年3月18日現在、本申請により追加予定の用法・用量（本剤3 g を8時間ごと）が承認されている国はないが、cIAI 及び cUTI に対して承認されている用法・用量（本剤1.5 g を8時間ごと）では、世界での豊富な市販後データがある。

MK-7625A は、18歳以上の患者での本剤に感性の原因菌による cIAI 及び cUTI を効能・効果として、2014年12月19日に米国で初めて承認され、現在、日本を含め60以上の国及び地域で承認されている。2019年3月18日時点で日本において販売されていないため、日本の市販後データはない。2019年3月18日現在の累積出荷数に基づき、世界での延べ投与可能回数は2,300,000回以上と推定される。

本剤の安全性プロファイルは、通常の安全性監視活動を通じてモニタリングされている。本剤が世界で初めて販売されてから、これまでに企業中核安全性情報（Company Core Safety Information）の改訂を要する新たな安全性に関する懸念は確認されていない。

以上より18歳以上の cIAI 及び cUTI 患者での市販後データから、本剤のベネフィット・リスク評価が引き続き良好であることが示された[2.7.4.6 項]。

2.5.5.8　　安全性の結論

18歳以上の重症な VNP 患者に MK-7625A 3 g を8時間ごとに60分かけて静脈内投与した際の MK-7625A の忍容性は概して良好であり、本剤の使用を妨げるような事象又は予想外の安全性シ

グナルはなかった。日本人集団における MK-7625A の安全性は概して良好であった。

また、重症な敗血症患者においても、MK-7625A の忍容性は良好であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

MK-7625A は、院内肺炎及び敗血症の治療を目的として、成人 VNP 患者及び敗血症患者を対象として評価した。院内肺炎及び敗血症に関する疫学、疾患、薬剤耐性の影響等の背景情報は[2.5.1.4.1 項]を参照のこと。

2.5.6.1.2　現行の治療

院内肺炎及び敗血症に対する現在の標準抗菌薬治療及び既存の治療の限界は [2.5.1.4.2 項]に示した。現在、院内肺炎を治療するために、特に薬剤耐性 *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生 Enterobacteriaceae に対する抗菌活性を有する新規の抗菌薬が緊急に必要とされている。また、肺炎を含む様々な感染症の中で最も重篤な病態を呈する敗血症に対する抗菌薬治療の選択肢は限られており、有効な新規の抗菌薬が必要とされている。

2.5.6.2　ベネフィット

肺炎

重症の VNP 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（008 試験）により、*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae による院内肺炎に対する MK-7625A の臨床的な有用性が示されている。これらの患者の中には、薬剤耐性グラム陰性菌や予後不良な複数の併存疾患を有する ICU 患者が含まれる。cIAI 及び cUTI の治療では MK-7625A 1.5 g の1日3回投与の臨床試験及び市販後のデータが得られているが、本申請に含まれる008試験では MK-7625A 3 g の1日3回投与の安全性及び有効性データが得られた。院内肺炎に対してより高い有効性のベネフィットを得るために、現在承認されている cIAI 及び cUTI の用量の2倍用量を設定した。その結果、安全性に関して用量依存的な懸念は認められなかった。

MK-7625A の臨床試験から、次のようなベネフィットが示された。

- 重症な疾患である VNP 患者の治療において、MK-7625A 3 g を1日3回投与した場合の有効性はメロペネムに対して非劣性であった。
- MK-7625A 群の主要評価項目の部分集団の大部分及び LFU 時点の有効性（有効性の持続）はメロペネム群と同程度であった。また、日本人集団の例数は限られているものの、MK-7625A 群の有効性の主要評価項目では全集団と一貫した結果が確認された。
- *P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae（*K. pneumoniae* 及び *E. coli* 等）、及び *H. influenzae* を含む一般的なグラム陰性菌並びに多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生 Enterobacteriaceae のような耐性菌による感染症に対する有効性が確認された。
- 重症患者及び多剤耐性菌に感染した患者集団で MK-7625A 3 g の投与は、良好な安全性プロファイルを示し、対照薬であるメロペネム及び MK-7625A 1.5 g の1日3回投与時のプロファ

イルと類似していた。また、日本人集団での忍容性は概して良好であった。

008試験で得られた臨床分離株の種類は、投与予定患者集団や、複数の地域における院内肺炎の疫学データと同様であった。さらに、これらの菌種の臨床試験分離株の MIC の分布は、サーベイランスの結果と類似していた。

本剤の開発では非臨床試験、PK-PD の検討及び ELF で90%超の PTA を得るためのシミュレーションの結果を基に、感受性ブレイクポイントを提案し、これにより設定された本剤の用量、用法で高い臨床効果及び細菌学的効果が得られた。

敗血症

008試験において、敗血症に対する MK-7625A の有効性が認められ、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は対照薬であるメロペネムと同程度であった。グラム陰性菌が分離された被験者の MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率は56.0%であり、メロペネム群の有効率26.3%と比較して数値的に高かったことから、MK-7625A はグラム陰性菌が原因となる敗血症に対して有効性が期待された。また、cUTI 患者を対象として MK-7625A 1.5 g を1日3回投与した国内第Ⅲ相試験（014試験）に組み入れられた被験者のうち、敗血症に該当した被験者においても、MK-7625A の有効性が確認された。

安全性については、008試験の結果から、本剤3 g の1日3回投与の安全性のデータが得られており、重症な VNP 患者で良好な安全性プロファイルを示し、対照薬であるメロペネム及び cIAI 及び cUTI の治療での MK-7625A 1.5 g の1日3回投与時の安全性プロファイルと類似していた。また重症な患者集団の敗血症評価対象集団においても MK-7625A の投与による忍容性は VNP 患者の全集団と同様に良好であった。008試験で敗血症評価対象集団に該当した日本人症例は、メロペネム群の1例のみであったが、cUTI 患者を対象とした国内試験（014試験）では本剤1.5g での敗血症に対する有効性が確認されていることから、MK-7625A 3 g の投与の日本人敗血症に対する有効性が期待できる。

本剤は肺炎、敗血症を含む各種適応症によらず、以下の共通のベネフィットを有する。

- 固定用量配合剤であり、煩雑な操作なしに単一の輸液バッグからの投与が可能である。
- 腎機能障害に対する用量調整が明確に示されている。
- 薬物相互作用の懸念が少ない。

2.5.6.3　　リスク

008試験により、成人 VNP 患者に対する MK-7625A の3 g の1日3回投与で、良好な安全性及び忍容性プロファイルが示された。本剤のリスクについては、他の β-ラクタム系抗菌薬と同程度であ

ることが明らかになっており、医師による安全管理上の懸念は少ない。本申請用量である3g の用量では、cUTI 及び cIAI に対する承認用量（1.5 g の1日3回投与）の安全性プロファイルに追加する必要のある新たなリスクは確認されなかった。

また、重症な患者集団である敗血症評価対象集団において MK-7625A の忍容性は良好であった。

副作用

臨床試験データ及び市販後の経験に基づき、MK-7625A を含む β-ラクタム系抗菌薬との関連が知られている有害事象には、下痢、嘔吐、クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢症、及びトランスアミナーゼ増加（ALT 増加、AST 増加等）がある。VNP 患者での臨床試験データから、これらの有害事象の程度及び発現割合は概して cUTI 及び cIAI 集団と類似していることが示され、これらは通常の安全性監視活動によりモニタリングされ、適切な添付文書情報によってリスクを最小化できると考えられる。このため、添付文書には008試験の結果に基づき、MK-7625A 3 g 投与時の主な副作用として、以下の事象を記載した。下痢、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、肝酵素上昇、肝機能検査異常。

過敏症反応及び重度の皮膚反応の事象は β-ラクタム系抗菌薬を取り扱う関係者に広く知られているが、副作用として報告されることはまれである。現時点の MK-7625A 臨床試験データ及び市販後安全性情報からは、いずれの患者集団においても重度の皮膚反応の報告はないものの、cIAI 及び cUTI 試験データに基づき、軽度の過敏性反応と考えられる発疹関連の事象名を副作用として企業中核データシートに記載している。008試験で発現した皮膚関連事象の大半は軽度又は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定され、新たな皮膚関連の有害事象は報告されなかった。また、MK-7625A 群ではアナフィラキシー等の重篤な過敏症は認められなかった。添付文書では、MK-7625A 及びセフェム系抗菌薬に対し過敏症の既往歴がある場合には、本剤の使用を禁忌としている。008試験の結果より、過敏症及び皮膚関連有害事象に関しては、現行の添付文書で十分であると考えられ、これらの有害事象は通常の安全性監視活動でモニタリングを継続する。

MK-7625A を含むセフェム系抗菌薬では曝露後に腎機能障害が発現するとの報告がある。過去の cIAI 及び cUTI の臨床試験及び市販後のデータを検討した結果、これらは重度の併存疾患を有していた患者又は市販後の報告で因果関係を判定するための重要な情報が欠けていた場合が該当した。008試験で腎関連の有害事象を発現した被験者は、重度の併存疾患を有する場合が多く、これらが腎関連の有害事象の原因であると考えられる。院内肺炎の臨床開発プログラムの有害事象を検討した結果、特異的な腎関連の副作用は確認されなかった。腎機能障害は通常の安全性監視活動でモニタリングを継続する。

検査結果に及ぼす影響

008試験でベースライン時の直接クームス試験の結果が抗体陰性から EOT 時点までに抗体陽性へ移行した被験者の割合（セロコンバージョン率）は、MK-7625A 群（31.2%）の方がメロペネム群（3.6%）よりも有意に高かった。この割合は、cUTI 及び cIAI 試験における MK-7625A 投与後

よりも高かったが、他のセファロスポリン系抗菌薬の肺炎の臨床試験と類似していた[資料5.4: 075]。ベースライン時の直接クームス試験の陽性率は、MK-7625A 群及びメロペネム群のいずれも約12%であり、入院患者で報告されている率と大きな差はなく[資料5.4: 076]、試験で観察されたセロコンバージョン率に他の因子が寄与している可能性が示唆されている。現在までのところ、008試験を含む院内肺炎の試験、cUTI 試験、cIAI 試験及び市販後調査のいずれにおいても、溶血性貧血の報告はない。

薬剤耐性

008試験で薬剤耐性を示唆する有害事象は報告されておらず、MK-7625A 群及びメロペネム群での非感受性の発現割合が同程度であったことから、そのリスクは投与群間で同程度であることが示唆される。他の抗菌薬と同様に、抗菌薬治療の選択や変更に際しては、培養及び感受性の情報と地域の疫学を考慮すべきである。MK-7625A に対する感受性は、特定使用成績調査を通してモニタリングを継続する。

安全性データベース

MK-7625A 3g 投与についての安全性データベースには以下の限界があることが認められている。

- 第Ⅰ相及び第Ⅲ相臨床試験において、重度の腎障害を有する症例における安全性データは限られており、血液透析中の末期腎不全の VNP 患者に関するデータはない。推奨用量の調整により、腎機能障害を有する肺炎患者における薬物曝露量は、腎機能が正常な患者と同程度であると予想され、これらの集団でも MK-7625A の安全性及び有効性が損なわれないと考えられる。
- 008試験の被験者の大多数は東ヨーロッパで組み入れられた。しかし、ベースライン時の疾患特性、診断名及び原因菌は、米国、西ヨーロッパ及びアジアを含む他の地域における疫学及び標準治療と類似していた。耐性菌発現の速度又は機序に地域的な差異がある可能性はあるものの、*P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *H. influenzae* に対する有効性の結果は頑健であり、ほとんどの地域及び施設において MK-7625A は有効であると考えられる。
- 日本人を含む非白人及びヒスパニック系／ラテン系の安全性データが限られている。
- 妊娠中／授乳中の患者、小児患者における臨床データがない。

添付文書案及び医薬品リスク管理計画案は、本申請の肺炎及び敗血症のデータを元に作成されており、成人の肺炎患者及び敗血症患者における本剤のリスクを管理するのに適切であると考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

008試験の結果から、MK-7625A は多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び ESBL 産生 Enterobacteriaceae を含むグラム陰性菌による VNP に対して有効であった。さらに MK-7625A はグラム陰性菌による敗血

症に対して有効であった。

MK-7625A の安全性解析の結果から、MK-7625A は VNP 患者及び敗血症患者において忍容性が良好であり、高用量である3 g の1日3回投与についての新たなリスクは確認されず、安全性は概して良好であった。

現在、重度の多剤耐性グラム陰性菌感染症に有効で、かつ忍容性が高い抗菌薬が国内外で緊急に必要とされている。MK-7625A は院内肺炎の中でも重症度の高い VNP に対して有効性を示し、良好な安全性プロファイルを示している。また、MK-7625A は重篤な病態である敗血症に対しても有効性を示し、安全性プロファイルも良好であった。以上のことから、日本において成人の肺炎及び敗血症を適応とした製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.6.5　　補遺

該当なし。

2.5.7　参考文献

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 001]	Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in U.S. medical centers, 2011 to 2015.	Sader HS, Castanheira M, Flamm RK.	Antimicrob Agents Chemother. 2017;61: e02083-16.
[資料5.4: 002]	Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012.	Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al.	Int J Antimicrob Agents. 2014;43:328-34.
[資料5.4: 003]	Ventilator-associated pneumonia: Epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality.	Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, et al.	Jpn J Infect Dis. 2015;68:181-6.
[資料5.4: 004]	Ceftolozane/tazobactam: A novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli.	Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al.	Drugs. 2014;74:31-51.
[資料5.4: 005]	Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al.	Clin Infect Dis. 2016;63:e61-e111.
[資料5.4: 006]	Guidance for industry: Hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia: Developing drugs for treatment (draft guidance).	Food and Drug Administration.	[Internet]. [updated 2014 May 1; cited 2016 May 3] Available from: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm234907.pdf
[資料5.4: 007]	Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).	[Internet]. London: European Medicines Agency; 2013. [cited 2014 Oct 13] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf
[資料5.4: 008]	成人肺炎診療ガイドライン2017	日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会	一般社団法人日本呼吸器学会 2017, p34-36, 42-45.
[資料5.4: 009]	Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia.	Jones RN.	Clin Infect Dis. 2010;51:S81-7.
[資料5.4: 010]	Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and	Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.	Intensive Care Med. 2017;43:304-377.

	septic shock: 2016.		
[資料5.4: 011]	抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて.（平成29 年10 月23 日　薬生薬審発1023 第３号）	厚生労働省	厚生労働省[Internet].抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて[cited 2019 Dec 5] Available from:https://www.pmda.go.jp/files/000221065.pdf
[資料5.4: 012]	JAID/JSC 感染症治療ガイド　2014.	日本感染症学会・日本化学療法学会.	ライフサイエンス出版　2014. p1-21, 175-183, 203-211.
[資料5.4: 013]	日本版敗血症診療ガイドライン2016.	日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会.	日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会[Internet].日本版敗血症ガイドライン2016 [cited 2017 Oct 30]. Availavle from:http://www.jaam.jp/html/info/2016/pdf/J-SSCG2016_ver2.pdf
[資料5.4: 014]	Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.	Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.	Chest. 1992;101:1644-55.
[資料5.4: 015]	JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2017 ―敗血症およびカテーテル関連血流感染症―	一般社団法人日本感染症学会、公益社団法人日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 敗血症ワーキンググループ	日本化学療法学会雑誌 2018; 66: 82-117.
[資料5.4: 016]	ESBL 産生大腸菌血流感染に対する抗菌薬の有効性評価	菅原隆文、村上礼隆、植竹宜江、他.	Yakugaku Zasshi. 2015; 135: 829-33.
[資料5.4: 017]	Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis and resistance patterns.	Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, et al.	Int J Mol Sci. 2016;17:2120.
[資料5.4: 018]	肺炎診療ガイドライン：日本における総括と今後への展望	今村圭文、河野茂	日内会誌. 2015; 104：2228-36.
[資料5.4: 019]	The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States.	Giuliano KK, Baker D, Quinn B.	Am J Infect Control. 2018;46:322-7.
[資料5.4: 020]	English national point prevalence survey on healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2011: Preliminary data.	Hopkins S, Shaw K, Simpson L.	London : Health Protection Agency (HPA); 2012.
[資料5.4: 021]	Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.	American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America.	Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
[資料5.4: 022]	Epidemiology, etiology, and risk factors of bacterial pneumonia.	Torres A, Cillóniz C.	Clinical Management of

			Bacterial Pneumonia. Cham (Switzerland); Springer International Publishing; 2015. p7-28.
[資料5.4: 023]	Annual Epidemiological Report 2016. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units.	European Centre for Disease Prevention and Control.	[Internet]. Stockholm: ECDC;2016 [cited 2018 Sep 4]. Available from:https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/infections-acquired-intensive-care-units-annual-report-2016
[資料5.4: 024]	International nosocomial infection control consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module.	Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, et al.	Am J Infect Control. 2016 ;44:1495-502.
[資料5.4: 025]	Surveillance report: Annual epidemiological report for 2016: Healthcare-associated infections in intensive care units.	European Centre for Disease Prevention and Control.	ECDC Sueveillance report. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2018 11 p.
[資料5.4: 026]	公開情報 2016 年1 月～12 月 年報 院内感染対策サーベイランス 集中治療室部門	厚生労働省　院内感染対策サーベイランス	院内感染対策サーベイランス [Internet]. Available from https://janis mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/3/ICU_Open_Report_201600.pdf
[資料5.4: 027]	Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: Heterogeneity and timing of events.	Schulgen G, Kropec A, Kappstein I, et al.	J Clin Epidemiol. 2000;53:409-17.
[資料5.4: 028]	Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review.	Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al.	Crit Care Med. 2005;33:2184-93.
[資料5.4: 029]	Surveillance report: Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe, 2008-2012.	European Centre for Disease Prevention and Control.	ECDC surveillance report. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2018. 84 p.
[資料5.4: 030]	Assessing available information on the burden of sepsis: Global estimates of incidence, prevalence and mortality.	Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB.	J Glob Health. 2012 Jun; 2(1):010404.
[資料5.4: 031]	平成29年（2017）人口動態統計（確定数）	厚生労働省	厚生労働省

	の概況－第7表　死因簡単分類別にみた性別死亡数 ・死亡率（人口10万対）.		[Internet].平成29年（2017）人口動態統計（確定数）の概況. [cited 2018 Sep 7]. Available from:https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/
[資料5.4: 032]	平成19年（2007）人口動態統計（確定数）の概況－第7表　死因簡単分類別にみた性別死亡数 ・死亡率（人口10万対）.	厚生労働省	厚生労働省 [Internet].平成19年（2007）人口動態統計（確定数）の概況. Available from:https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei07/
[資料5.4: 033]	Ventilator-associated pneumonia: A review.	Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al.	Eur J Intern Med. 2010;21:360-8.
[資料5.4: 034]	Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: A cohort study.	Lambert ML, Suetens C, Savey A, et al.	Lancet Infect Dis. 2011;11:30-8.
[資料5.4: 035]	Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.	Centers for Disease Control and Prevention.	[Internet].[cited 2016 Mar 17] Available from:https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf
[資料5.4: 036]	Establishing a list of qualifying pathogens under the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Final rule.	Food and Drug Administration.	Fed Regist. 2014;79:32464-81.
[資料5.4: 037]	A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR).	European Commission.	[Internet]. [cited 2018 Jul 07]. Available from: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
[資料5.4: 038]	Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics.	World Health Organization.	[Internet]. [cited 2018 Mar 23]. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
[資料5.4: 039]	Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010.	Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al.	Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34:1-14.
[資料5.4: 040]	International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT	Torres A, Niederman	Eur Respir J.

	guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT).	MS, Chastre J, et al.	2017;50:1700582.
[資料5.4: 041]	A therapeutic strategy for all pneumonia patients: A 3-year prospective multicenter-cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy.	Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, et al.	Clin Infect Dis. 2018. 25 p.
[資料5.4: 042]	How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections.	Bassetti M, Vena A, Croxatto A, et al.	Drugs Context. 2018;7:18 p.
[資料5.4: 043]	Resistance trends and treatment options in gram-negative ventilator-associated pneumonia.	Rhodes NJ, Cruce CE, O'Donnell JN, et al.	Curr Infect Dis Rep. 2018;20:3.
[資料5.4: 044]	Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: A prospective cohort study.	Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al.	Lancet Infect Dis. 2012;12: 919-24.
[資料5.4: 045]	Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.	Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB. et al.	Clin Microbiol Infect. 2012;18:268-81.
[資料5.4: 046]	Activity of Ceftolozane-Tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* Isolates Collected from Respiratory Tract Specimens of Hospitalized Patients in the United States during 2013 to 2015.	Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62:e02125-17.
[資料5.4: 047]	Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2013-2016) as part of the surveillance Program: Program to assess ceftolozane-tazobactam susceptibility.	Shortridge D, Pfaller MA, Castanheira M, et al.	Microb Drug Resist. 2018;24:563-77.
[資料5.4: 048]	Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa causing healthcare-associated infections in the Asia-Pacific region (minus China, Australia and New Zealand): Report from an Antimicrobial Surveillance Programme (2013-2015).	Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, et al.	Int J Antimicrob Agents. 2018;51:181-9.
[資料5.4: 049]	Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa causing healthcare-associated infections in Latin	Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, et al.	Braz J Infect Dis. 2017;21:627-37.

	America: Report from an Antimicrobial Surveillance Program (2013-2015).		
[資料5.4: 050]	Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects.	Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH,et al.	J Antimicrob Chemother. 2012;67:2463-9.
[資料5.4: 051]	Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia.	Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, et al.	J Clin Pharmacol. 2016; 56:56‐66.
[資料5.4: 052]	Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial.	Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al.	JAMA. 2003;290:2588-98.
[資料5.4: 053]	Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective.	Torres A, Ewig S, Lode H, et al. for the European HAP working group.	Intensive Care Med. 2009;35:9-29.
[資料5.4: 054]	Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: A 10-year experience in the United States (1999-2008).	Rhomberg PR, Jones RN.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65:414-26.
[資料5.4: 055]	日本語版 サンフォード感染症治療ガイド2018(第48版)	菊池賢、 橋本正良 監修	ライフサイエンス出版 2018. p106-7.
[資料5.4: 056]	Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): A randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial.	Torres A, Zhong N, Pachl J, et al.	Lancet Infect Dis. 2018;18:285-95.
[資料5.4: 057]	Cefiderocol (S-649266) for nosocomial pneumonia caused by gram-negative pathogens: Study design of APEKS-NP, a phase 3 double-blind parallel-group randomized clinical trial.	Matsunaga Y, Echols R, Katsube T, et al.	Proceeding of the American Thoracic Society 2018 International Conference: San Diego, CA. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:A3290.
[資料5.4: 058]	Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia.	Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al.	Chest. 2005;128:3854-62.
[資料5.4: 059]	Antibacterial therapies for patients with an unmet medical need for the treatment of serious bacterial diseases: Guidance for industry.	Food and Drug Administration.	[Internet]. [updated 2017 Aug; cited 2018 Jun 15]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM359184.pdf
[資料5.4: 060]	Guidance for industry: Antibacterial therapies for patients with unmet medical need for the treatment of serious bacterial diseases (draft guidance).	Food and Drug Administration.	[Internet].[updated 2013 Jun 26;cited 2014 Oct 13]
[資料5.4: 061]	Guideline on the use of pharmacokinetics and	Committee for	[Internet]. London:

	pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products.	Medical Products for Human Use (CHMP).	European Medicines Agency; 2016 [cited 2018 Jun 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-use-pharmacokinetics-pharmacodynamics-development-antimicrobial-medicinal-products_en.pdf
[資料5.4: 062]	Microbiology data for systemic antibacterial drugs - development, analysis, and presentation: Guidance for industry.	Food and Drug Administration.	[Internet]. [updated 2018 Feb; cited 2018 Jun 23]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliancereg ulatoryinformation/guidances/ucm182288.pdf
[資料5.4: 063]	Qualified infectious disease product designation questions and answers guidance for industry: draft guidance (Jan 2018).	Food and Drug Administration.	—
[資料5.4: 064]	Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST.	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	—
[資料5.4: 065]	Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study.	Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, et al.	Crit Care Med. 2008;36:1089-96.
[資料5.4: 066]	Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens.	Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, et al.	Clin Infect Dis. 2011;52:31-40.
[資料5.4: 067]	Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: A randomized, open-label, multicenter study.	Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM, et al.	Curr Med Res Opin. 2008;24:2113-26.
[資料5.4: 068]	Guidance for industry: Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation.	Food and Drug Administration.	[Internet].[updated 2009 Jul 22;cited 2013 Nov 16] Available from:https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf
[資料5.4: 069]	A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator associated pneumonia.	Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al.	Crit Care 2012;16:R218.
[資料5.4: 070]	Prevalence and clinical outcomes of Clostridium difficile infection in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis.	Karanika S, Paudel S, Zervou FN, et al.	Open Forum Infect Dis. 2015;3:1-10.

[資料5.4: 071]	Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia.	Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, et al.	Crit Care Med. 2008;36:737-44.
[資料5.4: 072]	Burden of Clostridium difficile infection in the United States.	Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al.	N Engl J Med. 2015;372:825-34.
[資料5.4: 073]	Adverse reactions to β-lactam antimicrobials.	Lagacé-Wiens P, Rubinstein E.	Export Opin Drug Saf. 2012; 11:381-399.
[資料5.4: 074]	E.U. Summary of Product Characteristics: Zerbaxa 1 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion: 2015 Sep.	Merck Sharp & Dohme B.V.	—
[資料5.4: 075]	U.S. Prescribing Information: AVYCAZ (ceftazidime and avibactam) for injection, for intravenous use: 2019 Mar.	Allergan USA, Inc.	—
[資料5.4: 076]	False-positive antiglobulin tests in healthy subjects and in hospital patients.	Freedman J.	J Clin Pathol. 1979;32:1014-8.