CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
付録一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　一般概要 5
2.7.1.1.2　製剤の概要 5
2.7.1.1.3　生物学的分析法 6
2.7.1.1.3.1　ヒト血漿中のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の分析法 6
2.7.1.1.3.2　肺上皮被覆液中のセフトロザン及びタゾバクタムの分析法 7
2.7.1.1.3.3　その他の分析法 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.4　付録 11

表一覧

頁

表 2.7.1-1　各臨床試験で使用したセフトロザン及びタゾバクタムの製剤 6
表 2.7.1-2　各臨床試験で用いた分析法 8
表 2.7.1-3　各臨床試験で用いた分析法のバリデーションの結果の要約 8
表 2.7.1-4　血漿中セフトロザン、タゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1濃度分析法（MN[redacted]014）のバリデーション結果の要約 9

付録一覧

頁

付録 2.7.1-1　　臨床試験に用いたセフトロザン／タゾバクタム製剤及び市販製剤 11

略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
ISR	Incurred sample reanalysis	－
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MK-7625A	Tazobactam/ceftolozane	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　一般概要

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩）は、セファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンと β-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムを組み合わせた固定用量配合剤である。MK-7625A は、複雑性腹腔内感染症（cIAI）及び複雑性尿路感染症（cUTI）の患者の治療に1.5 g の用量で1日3回、60分かけて点滴静注することが承認されている。

Pseudomonas aeruginosa 及びEnterobacteriaceae などのグラム陰性細菌による人工呼吸器を装着している院内肺炎及び敗血症の治療に対する適応追加を目的として開発した。この適応での推奨臨床用法・用量は肺炎又は敗血症患者に本剤を3 g の用量で1日3回、60分間かけて点滴静注としている。

開発の一般背景並びにセフトロザン硫酸塩及びタゾバクタムナトリウムの物理化学的性質に加え、製剤開発及び製造法については、初回申請時に提出し、承認されている（eCTD 受付番号300215001）。cIAI 及び cUTI を適応とした現在の MK-7625A の市販製剤は、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として提供されるが、肺炎及び敗血症患者への適応が可能である。すなわち、肺炎又は敗血症患者への適応で臨床推奨用量3 g のセフトロザン／タゾバクタムを含有する静注用溶液を調製するために1.5 g の MK-7625A のバイアルを2バイアル使用する。

セフトロザン／タゾバクタムは、混合粉末を澄明な溶液に調製したものを使用し、静脈内に投与する。そのため、臨床開発の過程においてバイオアベイラビリティ試験、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。本申請では、初回申請で提出した018試験及び028試験に加えて、新たに臨床試験2試験［第 I 相試験（007試験）及び第Ⅲ相試験（008試験）］のデータを提出する。これらの試験で用いた製剤は、[2.7.1.1.2 項]に、またセフトロザン及びタゾバクタム濃度の測定に用いた生物学的分析法は、[2.7.1.1.3 項]に要約した。なお、臨床薬理試験全体の概要は、[2.7.2 項]に示す。

2.7.1.1.2　製剤の概要

肺炎及び敗血症の適応追加のための新たな製剤は開発していない。MK-7625A の製剤開発及び製造については、cIAI 及び cUTI の適応の初回申請時に詳細を記述している（eCTD 受付番号300215001、2.7.1.1.2 項）。

本申請で新たに提出した臨床試験2試験（007試験及び008試験）では、2種類の製剤（製剤 B 及び製剤 C）を使用した[表 2.7.1-1]。製剤 B は、セフトロザン硫酸塩単剤の粉末充てんバイアルとして、タゾバクタムナトリウム単剤と共に提供した。製剤 C は市販製剤と同じ処方のセフトロザン硫酸塩とタゾバクタムナトリウムを混合した単一の粉末充てんバイアルとして提供した。セフトロザン及びタゾバクタムの粉末を溶液に調製して静脈内投与したことから、固定用量配合剤として投与しても、各単剤を同時投与しても、セフトロザン及びタゾバクタム各成分の in vivo での

薬物動態は類似していると考えられた。したがって、これまでに実施した全試験を通して薬物動態データを併合し、薬物動態プロファイルを特徴付けることが可能であり、また、母集団薬物動態モデルを用いて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要因を評価することができる[2.7.2.3 項]。

表 2.7.1-1　　各臨床試験で使用したセフトロザン及びタゾバクタムの製剤

臨床試験番号	相	製剤†	使用バッチ
007	1	C	[redacted]
008	3	B‡	セフトロザン：[redacted]
		C	[redacted]

† 製剤 B 及び C の処方は[付録 2.7.1-1]に示す。
‡ タゾバクタム単剤（使用バッチ[redacted]）と共に使用した。

Source: [資料5.3.3.2: P007] 16.1.6 項、[資料5.3.5.1: P008] 16.1.6 項

2.7.1.1.3　　生物学的分析法

臨床開発全体を通して、いずれも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及び尿素を測定した。各生物学的分析法の概要は、[表 2.7.1-2]に示す。各臨床試験で使用した分析法は、各臨床試験における日間の真度及び精度データと共に、[表 2.7.1-3]に示す。

なお、本承認申請のデータパッケージに含まれる臨床試験の生体試料中濃度測定に関する報告書は、各臨床試験の治験総括報告書内に記載している。

2.7.1.1.3.1　　ヒト血漿中のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の分析法

セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の測定に液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）を用いた特異的かつ高感度の分析法（MN[redacted]014法、[資料5.3.1.4.5: 0505VP]）を開発し、バリデートした分析法を007試験及び008試験で使用した。

血漿中のセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の定量に用いた MN[redacted]014法のバリデーションの結果を[表 2.7.1-4]に示す。

Incurred sample reanalysis（ISR）評価は、007試験及び008試験における血漿中薬物濃度の測定で実施し、すべての ISR 評価は判定基準を満たした。各試験の ISR の評価は、測定施設の標準手順書に基づいて行った。

すべての生体試料中薬物濃度測定用の臨床検体の分析は、各分析法で安定性が担保されている期間内に完了した。

2.7.1.1.3.2　　肺上皮被覆液中のセフトロザン及びタゾバクタムの分析法

肺上皮被覆液（ELF）中のセフトロザン及びタゾバクタムの分析にはバリデートした LC-MS/MS 法（分析法番号：MN[redacted]120法 [資料5.3.1.4.1: 0506DP]及び MN[redacted]114法 [資料5.3.1.4.2: 0506XY]）を用いた。

2.7.1.1.3.3　　その他の分析法

2.7.1.1.3.3.1　　ヒト血漿中の尿素の分析

血漿中の尿素の分析にはバリデートしたマイクロプレートを用いた吸光光度法（分析法番号：MN[redacted]016 [資料5.3.1.4.4: 0506JH]）を用いた。

2.7.1.1.3.3.2　　ヒト肺上皮被覆液中の尿素の分析

ヒト ELF 中の尿素の分析にはバリデートしたマイクロプレートを用いた吸光光度法（分析法番号：MN[redacted]017 [資料5.3.1.4.3: 0506KD]）を用いた。

表 2.7.1-2　　各臨床試験で用いた分析法

分析法番号	分析対象化合物	定量下限	検量線範囲	生体試料	資料番号
MN[redacted]014	セフトロザン	0.250 µg/mL	0.250～150 µg/mL	血漿	[資料5.3.1.4.5: 0505VP]
MN[redacted]014	タゾバクタム	0.100 µg/mL	0.100～60.0 µg/mL	血漿	[資料5.3.1.4.5: 0505VP]
MN[redacted]014	タゾバクタム M1	0.0500 µg/mL	0.0500～30.0 µg/mL	血漿	[資料5.3.1.4.5: 0505VP]
MN[redacted]016	尿素	2.50 mg/dL	2.50～50.0 mg/dL	血漿	[資料5.3.1.4.4: 0506JH]
MN[redacted]017	尿素	0.150 mg/dL	0.150～2.50 mg/dL	肺上皮被覆液	[資料5.3.1.4.3: 0506KD]
MN[redacted]017	尿素 （高感度分析）	0.0500 mg/dL	0.0500～1.00 mg/dL	肺上皮被覆液	[資料5.3.1.4.3: 0506KD]
MN[redacted]120	セフトロザン	1.00 ng/mL	1.00～1000 ng/mL	肺上皮被覆液	[資料5.3.1.4.1: 0506DP]
MN[redacted]114	タゾバクタム	1.00 ng/mL	1.00～250 ng/mL	肺上皮被覆液	[資料5.3.1.4.2: 0506XY]

表 2.7.1-3　　各臨床試験で用いた分析法のバリデーションの結果の要約

臨床試験番号	分析法番号	分析対象化合物	生体試料	日間真度 (%)	日間精度 (%)	ISR (%)
007	MN[redacted]014	セフトロザン	血漿	-0.833～4.27	6.20～8.57	84.1
		タゾバクタム		-1.33～2.00	7.27～11.9	78.2
		タゾバクタム M1		-3.33～3.00	5.19～7.86	88.6
	MN[redacted]016	尿素	血漿	-3.05～5.60	5.95～12.6	N/A
	MN[redacted]017	尿素	肺上皮被覆液	-5.00～-1.50	7.54～10.9	N/A
	MN[redacted]017（高感度分析）	尿素	肺上皮被覆液	-4.00～-1.13	2.24～8.30	N/A
	MN[redacted]120	セフトロザン	肺上皮被覆液	0.200～4.50	6.27～7.78	N/A
	MN[redacted]114	タゾバクタム	肺上皮被覆液	-5.50～0.333	5.37～10.1	N/A
008	MN[redacted]014	セフトロザン	血漿	2.50～5.60	6.19～6.95	91.3
		タゾバクタム		0.750～2.00	6.74～8.49	88.0
		タゾバクタム M1		-1.25～3.33	4.53～8.01	92.8

ISR: Incurred sample reanalysis、N/A：該当なし

Source: [資料5.3.1.4.6: 04STZS] [資料5.3.1.4.7: 04SV0F] [資料5.3.1.4.8: PF14I0036] [資料5.3.5.1: P008] 16.1.9.5 項

Confidential

表 2.7.1-4　　血漿中セフトロザン、タゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1 濃度分析法（MN[redacted]014）のバリデーション結果の要約

評価項目	評価条件	例数	真度（%）	精度（%）
セフトロザン				
検量線の回帰方法	対数変換した値を直線回帰	N/A	N/A	N/A
定量下限の QC 試料の日内変動	定量下限の QC 試料（n=6）を7回測定	6	-1.60～8.80	3.00～9.79
低濃度、中濃度、高濃度の QC 試料の日内変動	各濃度の QC 試料（n=6）を7回測定	6	-6.67～7.00	1.02～13.3
定量下限の QC 試料の日間変動	定量下限の QC 試料（n=6）を7回測定したときの平均	42	1.60	6.53
低濃度、中濃度、高濃度の QC 試料の日間変動	各濃度の QC 試料（n=6）を7回測定したときの平均	42	0.833～3.33	5.01～7.18
前処理後のオートサンプラー中の安定性	5°C で5日間保存(検量線及びQC試料)	36	-9.60～15.0	N/A
短期保存安定性	氷上に24時間保存	3	-0.400～1.67	4.14～4.68
凍結／融解安定性	4回凍結（-70°C）／融解（氷上）を実施	6	0.00～6.67	0.904～6.87
希釈の妥当性	100倍希釈	5	10.3	4.33
前処理後試料の安定性	5°C で47時間保存	6	0.833～2.13	4.68～6.41
マトリックス効果	9ロットのコントロール血漿を用いて評価	27	Pass	
保存溶液の安定性	5°C で48日間保存	3	1.53% Difference	
保存溶液の安定性（室温）	室温で6時間保存	3	0.743% Difference	
標準溶液の安定性	5°C で39日間保存	3	0.117% Difference	
標準溶液の安定性（室温）	室温で6時間保存	3	1.77% Difference	
長期保存安定性	-70°C で874日間保存	6	9.17～14.9	3.24～4.83
タゾバクタム				
検量線の回帰方法	対数変換した値を二次回帰	N/A	N/A	N/A
定量下限の QC 試料の日内変動	定量下限の QC 試料（n=6）を7回測定	6	-10.6～10.0	2.11～19.1
低濃度、中濃度、高濃度の QC 試料の日内変動	各濃度の QC 試料（n=6）を7回測定	6	-12.0～9.00	1.31～16.3
定量下限の QC 試料の日間変動	定量下限の QC 試料（n=6）を7回測定したときの平均	42	1.00	11.4
低濃度、中濃度、高濃度の QC 試料の日間変動	各濃度の QC 試料（n=6）を7回測定したときの平均	42	0.00～2.75	5.42～9.61
前処理後のオートサンプラー中の安定性	5°C で94時間保存（検量線及び QC 試料）	36	-12.0～14.8	N/A
短期保存安定性	氷上に24時間保存	3	-8.00～-6.25	1.31～3.62
凍結／融解安定性	4回凍結（-70°C）／融解（氷上）を実施	6	-4.00～0.417	2.65～6.49
希釈の妥当性	100倍希釈	6	5.00	5.39
前処理後試料の安定性	5°C で46時間保存	6	-4.67～0.00	5.49～6.32
マトリックス効果	9ロットのコントロール血漿を用いて評価	27	Pass	
保存溶液の安定性	5°C で48日間保存	3	2.05% Difference	
保存溶液の安定性（室温）	室温で6時間保存	3	0.232% Difference	
標準溶液の安定性	5°C で39日間保存	3	3.00% Difference	
標準溶液の安定性（室温）	室温で6時間保存	3	1.80% Difference	
長期保存安定性	-70°C で874日間保存	6	-3.13～8.33	1.21～4.20

表 2.7.1-4　　血漿中セフトロザン、タゾバクタム、タゾバクタム代謝物 M1 濃度分析法（MN[redacted]014）のバリデーション結果の要約（続き）

評価項目	評価条件	例数	真度（%）	精度（%）
タゾバクタム M1				
検量線の回帰方法	対数変換した値を二次回帰	N/A	N/A	N/A
定量下限の QC 試料の日内変動	定量下限の QC 試料（n=6）を7回測定	6	-7.20～16.8	1.45～13.7
低濃度、中濃度、高濃度の QC 試料の日内変動	各濃度の QC 試料（n=6）を7回測定	6	-8.50～11.3	0.914～10.3
定量下限の QC 試料の日間変動	定量下限の QC 試料（n=6）を7回測定したときの平均	42	1.60	9.83
低濃度、中濃度、高濃度の QC 試料の日間変動	各濃度の QC 試料（n=6）を7回測定したときの平均	42	-0.833～2.67	6.02～7.30
前処理後のオートサンプラー中の安定性	5°C で94時間保存（検量線及び QC 試料）	35	-12.7～19.0	N/A
短期保存安定性	氷上に24時間保存	3	-0.833～0.667	3.34～3.68
凍結／融解安定性	4回凍結（-70°C）／融解（氷上）を実施	6	-2.08～2.00	1.30～1.96
希釈の妥当性	100倍希釈	5	0.500	4.40
前処理後試料の安定性	5°C で46時間保存	6	-4.58～0.00	4.68～10.3
マトリックス効果	9ロットのコントロール血漿を用いて評価	27	Pass	
保存溶液の安定性	5°C で15日間保存	3	0.165% Difference	
保存溶液の安定性（室温）	室温で6時間保存	3	1.49% Difference	
標準溶液の安定性	5°C で39日間保存	3	0.608% Difference	
標準溶液の安定性（室温）	室温で6時間保存	3	0.608% Difference	
長期保存安定性	-70°C で874日間保存	6	2.92～9.33	2.88～2.98
N/A：該当せず、QC：品質管理				

Source: [資料5.3.1.4.5: 0505VP] [資料5.3.1.4.9: MC17B0221]

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

本申請において新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

MK-7625A は静脈内投与されるため、臨床試験で用いられた臨床試験用製剤（各単剤を同時投与）又は市販製剤を投与した際の各成分の in vivo での薬物動態は類似しており[2.7.2 項]、単独投与又は併用投与の違いによる薬物動態への影響はないと考えられ、これまでに実施した全試験を通しての結果の比較と解析は、製剤の違いによらず可能である。

肺炎及び敗血症への適応には MK-7625A 市販製剤1.5 g バイアルを2バイアル用いることによって、目的とする3 g の溶液を調製する。

なお、肺炎及び敗血症への適応を裏付けるために各生体試料中の測定対象化合物を定量する際には、最新のガイドラインに従って適切にバリデートされた分析法を用いた。

2.7.1.4　　付録

付録 2.7.1-1　臨床試験に用いたセフトロザン／タゾバクタム製剤及び市販製剤

		1バイアル中の分量（mg）		
		製剤 B	製剤 C	市販製剤
セフトロザン中間製品	セフトロザン硫酸塩†	1147	1147	1147
	塩化ナトリウム	[redacted]	[redacted]	487
	無水クエン酸	[redacted]	[redacted]	21
	L-アルギニン‡	適量	適量	適量
タゾバクタムナトリウム		0	537§	537§

† セフトロザン遊離塩基1000 mg に相当
‡ L-アルギニンは pH 調整のため必要に応じて添加
§ タゾバクタム遊離酸500 mg に相当

Source: eCTD 受付番号300215001、2.7.1.1.2 項

CTD 第 2 部
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 4
図一覧 6
付録一覧 8
略号及び用語の定義 9
2.7.2　臨床薬理試験 11
2.7.2.1　背景及び概観 11
2.7.2.1.1　一般背景 11
2.7.2.1.2　臨床薬理開発の概要 11
2.7.2.1.3　in vitro ヒト生体試料試験の要約 12
2.7.2.1.3.1　血漿蛋白結合 12
2.7.2.1.3.2　in vitro 代謝 12
2.7.2.1.3.3　in vitro トランスポーター試験 13
2.7.2.1.3.4　in vitro でのチトクロム P450の阻害及び誘導 13
2.7.2.1.4　セフトロザン及びタゾバクタムの臨床薬理試験の結果の要約 14
2.7.2.1.4.1　健康被験者 14
2.7.2.1.4.2　特別な集団 14
2.7.2.1.4.3　感染症患者 15
2.7.2.1.4.4　肺内分布 16
2.7.2.1.4.5　薬物相互作用 16
2.7.2.1.4.6　MK-7625A の薬力学（QT/QTc 評価）の要約 16
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 17
2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態及び忍容性試験 17
2.7.2.2.1.1　日本人、中国人及び白人健康被験者を対象として MK-7625A 1.5 g 及び 3 g を単回投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する試験（018試験） 17
2.7.2.2.1.2　非日本人健康成人被験者を対象として MK-7625A 1.5 g 及び3 g を反復投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する試験（028試験） 17
2.7.2.2.2　患者を対象とした試験 18
2.7.2.2.2.1　非日本人細菌性肺炎患者を対象とした肺への移行性試験（007試験） 18
2.7.2.2.2.2　人工呼吸器を装着している院内肺炎患者における有効性、安全性及び忍容性を評価する試験（008試験） 21
2.7.2.2.3　統合データを用いた解析の要約 21
2.7.2.2.3.1　母集団薬物動態解析 21

2.7.2.2.3.2　PK-PD ターゲットの目標達成確率評価のためのモンテカルロシミュレーション 23
2.7.2.2.3.3　曝露量－応答関係 23
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.2.3.1　薬物動態プロファイル 24
2.7.2.3.1.1　分布 28
2.7.2.3.1.2　代謝及び排泄 28
2.7.2.3.2　内因性要因の評価 28
2.7.2.3.2.1　年齢 29
2.7.2.3.2.2　性別 29
2.7.2.3.2.3　体重 29
2.7.2.3.2.4　人種 30
2.7.2.3.2.5　腎機能 30
2.7.2.3.2.6　肝機能障害 33
2.7.2.3.3　外因性要因の評価 34
2.7.2.3.4　用量の妥当性／根拠 34
2.7.2.3.4.1　曝露－応答関係 35
2.7.2.3.4.2　モンテカルロシミュレーションによる肺上皮被覆液中及び血漿中の目標達成確率の評価 36
2.7.2.3.4.3　QTc 間隔に対する影響 39
2.7.2.4　特別な試験 41
2.7.2.4.1　臨床での細菌学的評価のまとめ 41
2.7.2.4.2　感受性試験 41
2.7.2.4.3　肺炎に対するブレイクポイント設定を裏付ける薬物動態／薬力学の要約 41
2.7.2.4.3.1　薬物動態の概要 41
2.7.2.4.3.2　薬力学の概要 42
2.7.2.4.3.3　結論 45
2.7.2.4.4　肺炎患者における暫定ブレイクポイント 46
2.7.2.4.5　008試験で実施したセフトロザン／タゾバクタムの in vitro 試験 46
2.7.2.4.5.1　臨床試験の品質管理 46
2.7.2.4.5.2　008試験における臨床的及び細菌学的効果 51
2.7.2.4.5.3　008試験におけるベースライン原因菌 52
2.7.2.4.6　最小発育阻止濃度及び阻止円の直径と有効性の関係 59
2.7.2.4.7　投与期間中の耐性化 68
2.7.2.4.8　重複感染率及び新規感染率 70
2.7.2.4.9　008試験で分離した菌種及び2015年～2017年のサーベイランス（PACTS）で分離した菌種に対する MIC の頻度分布 73

2.7.2.4.9.1　*Pseudomonas aeruginosa* 74
2.7.2.4.9.2　Enterobacteriaceae 76
2.7.2.4.9.3　その他の菌種 79
2.7.2.4.10　目標達成確率の評価 81
2.7.2.4.10.1　*Pseudomonas aeruginosa* 82
2.7.2.4.10.2　Enterobacteriaceae 83
2.7.2.4.10.3　*Haemophilus influenzae* 84
2.7.2.4.11　MIC 及び阻止円の直径に基づく 008試験の分離株の臨床効果及び細菌学的効果 85
2.7.2.4.12　008試験分離株の最小発育阻止濃度及び阻止円の直径の回帰分析 93
2.7.2.4.13　院内肺炎でのブレイクポイントの設定 95
2.7.2.5　結論 97
2.7.2.6　付録 98

表一覧

頁

表 2.7.2-1　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 CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を8時間ごとに60分かけて反復静脈内投与した際の 最終投与日の血漿中及び肺上皮被覆液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（007試験、グループ1）.....20
表 2.7.2-2　腎クリアランスが亢進した重症細菌性肺炎患者に MK-7625A 3 g を60分かけて 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 （007試験、グループ2）.....20
表 2.7.2-3　母集団薬物動態モデルによる008試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者及び 健康被験者における定常状態での血漿中セフトロザンの薬物動態パラメータ推定値の要約.....24
表 2.7.2-4　母集団薬物動態モデルによる008試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者及び 健康被験者における定常状態での血漿中タゾバクタムの薬物動態パラメータ推定値の要約.....26
表 2.7.2-5　VNP 患者を対象にクレアチニンクリアランスに基づいて MK-7625A の用量を調整した008試験における、クレアチニンクリアランスで層別した、 定常状態での血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの AUC 及び C_{max} の推定値の要約.....33
表 2.7.2-6　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での肺上皮被覆液中セフトロザンの%*f*T>MIC が30%を達成する VNP 患者の割合.....37
表 2.7.2-7　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での肺上皮被覆液中タゾバクタムの%*f*T>C_T が20%を達成する VNP 患者の割合.....37
表 2.7.2-8　Hollow Fiber Infection モデルでセフトロザン／タゾバクタムの活性を評価した 臨床分離株の一覧.....43
表 2.7.2-9　Hollow Fiber Infection モデルでセフトロザン／タゾバクタムが活性を示した菌株の数.....44
表 2.7.2-10　肺炎感染マウスモデルで用いられた臨床分離株.....45
表 2.7.2-11　008試験で使用した暫定ブレイクポイント.....46
表 2.7.2-12　008試験で用いられた微量液体希釈法の精度管理の結果.....49
表 2.7.2-13　ベースライン時の下気道原因菌（10例以上の患者で検出）（mITT 集団）（008試験）.....53
表 2.7.2-14　ベースライン時の下気道原因菌（10例以上の患者で検出）の MIC の要約（mITT 集団）（008試験）.....55
表 2.7.2-15　ベースライン時の下気道原因菌（10例以上の患者で検出）のセフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムに対する感受性 （mITT 集団）（008試験）.....58

表 2.7.2-16　セフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別の TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に10例以上の患者で検出）（mITT 集団）（008試験）.....62
表 2.7.2-17　ベースライン時の原因菌の耐性化（mITT 集団）（008試験）.....69
表 2.7.2-18　重複感染率及び新規感染率（mITT 集団）（008試験）.....71
表 2.7.2-19　MK-7625A 群における *Pseudomonas aeruginosa* が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の MIC 及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008試験）.....87
表 2.7.2-20　MK-7625A 群における Enterobacteriaceae が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の MIC 及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008試験）.....88
表 2.7.2-21　MK-7625A 群における *Haemophilus influenzae* が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の MIC 及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008試験）.....89
表 2.7.2-22　MK-7625A 群における *Pseudomonas aeruginosa* が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の阻止円の直径及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008試験）.....91
表 2.7.2-23　MK-7625A 群における Enterobacteriaceae が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の阻止円の直径及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008試験）.....92
表 2.7.2-24　*Pseudomonas aeruginosa* についての CLSI ガイドライン M23-A3に従ったエラーの割合.....94
表 2.7.2-25　Enterobacteriaceae についての CLSI ガイドライン M23-A3に従ったエラーの割合.....95
表 2.7.2-26　院内肺炎の原因菌に対するブレイクポイント案（FDA/CLSI）.....96
表 2.7.2-27　院内肺炎の原因菌に対するブレイクポイント案（EUCAST）.....96

図一覧

頁

図 2.7.2-1　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（007試験）及び健康被験者（CXA-ELF-10-03試験）における血漿中及び肺上皮被覆液中の セフトロザン濃度推移 25
図 2.7.2-2　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（007試験）及び健康被験者（CXA-ELF-10-03試験）における血漿中及び肺上皮被覆液中の タゾバクタム濃度推移 27
図 2.7.2-3　クレアチニンクリアランスに基づいて用量を調整して MK-7625A を投与したときの VNP 患者における定常状態時の血漿中セフトロザン（上図）及びタゾバクタム（下図）の AUC 及び C_{max} の推定値の分布 31
図 2.7.2-4　008試験の VNP 患者に推奨臨床用法・用量で MK-7625A を投与した際に 推定される定常状態でのセフトロザン及びタゾバクタムの C_{max} の分布と CXA-QT-10-02試験で得られた血漿中セフトロザン（上図）及びタゾバクタム（下図）の濃度 に対する QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボとの差 40
図 2.7.2-5　008試験及び2015年～2017年の米国におけるサーベイランスで得られた *Pseudomonas aeruginosa* 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布 75
図 2.7.2-6　008試験及び2015年～2017年の EU におけるサーベイランスで得られた *Pseudomonas aeruginosa* 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布 76
図 2.7.2-7　008試験及び2015年～2017年の米国におけるサーベイランスで得られた Enterobacteriaceae 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布 78
図 2.7.2-8　008試験及び2015年～2017年の EU におけるサーベイランスで得られた Enterobacteriaceae 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布 79
図 2.7.2-9　008試験及び2015年～2017年の米国におけるサーベイランスで得られた *Haemophilus influenzae* 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布 80
図 2.7.2-10　008試験及び2015年～2017年の EU におけるサーベイランスで得られた *Haemophilus influenzae* 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布 81
図 2.7.2-11　008試験及びサーベイランスからの分離株のうち *Pseudomonas aeruginosa* の MIC 分布及び腎機能正常患者で定常状態における肺上皮被覆液中及び血漿

中セフトロザンの %*f*T>MIC が30%を達成する VNP 患者の割合 83
図 2.7.2-12　008試験及びサーベイランスからの分離株のうち Enterobacteriaceae の MIC 分布及び腎機能正常患者で定常状態における肺上皮被覆液中及び血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC が30%を達成する VNP 患者の割合 84
図 2.7.2-13　008試験及びサーベイランスからの分離株のうち *Haemophilus influenzae* の MIC 分布及び腎機能正常患者で定常状態における肺上皮被覆液中及び血漿中セフトロザンの %*f*T>MIC が30%を達成する VNP 患者の割合 85
図 2.7.2-14　*Pseudomonas aeruginosa* についてのセフトロザン／タゾバクタムの 最小発育阻止濃度と阻止円の直径の関係 93
図 2.7.2-15　Enterobacteriaceae についてのセフトロザン／タゾバクタムの 最小発育阻止濃度と阻止円の直径の関係 94

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の要約 98
付録 2.7.2-2　母集団薬物動態解析の最終モデルの血漿中セフトロザンのパラメータ値 99
付録 2.7.2-3　母集団薬物動態解析の最終モデルの血漿中タゾバクタムのパラメータ値 100
付録 2.7.2-4　008試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者（CL_{CR} 50 mL/min 超）について、健康被験者と比較した母集団薬物動態モデルによる定常状態でのセフトロザンの血漿中薬物動態パラメータ推定値の要約統計量 101
付録 2.7.2-5　008試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者（CL_{CR} 50 mL/min 超）について、健康被験者と比較した母集団薬物動態モデルによる定常状態でのタゾバクタムの血漿中薬物動態パラメータ推定値の要約統計量 102
付録 2.7.2-6　母集団薬物動態モデルによる MK-7625A 1.5 g を投与した cIAI/cUTI 患者（CL_{CR} 50 mL/min 超）における定常状態のセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中薬物動態パラメータ推定値の要約統計量 103
付録 2.7.2-7　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC が30%を達成する VNP 患者の割合 104
付録 2.7.2-8　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での血漿中タゾバクタムの%*f*T>C_T が20%を達成する VNP 患者の割合 104
付録 2.7.2-9　008試験及びサーベイランスの分離株 *Pseudomonas aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *Haemophilus influenzae* の MIC の分布及びクレアチニンクリアランスごとの定常状態における肺上皮被覆液中セフトロザンの%*f*T>MIC が30%を達成する VNP 患者の割合 105
付録 2.7.2-10　008試験及びサーベイランスの分離株 *Pseudomonas aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *Haemophilus influenzae* の MIC の分布及びクレアチニンクリアランスごとの定常状態における血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC が30%を達成する VNP 患者の割合 107
付録 2.7.2-11　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での肺上皮被覆液中及び血漿中タゾバクタムの%*f*T>C_T が20%を達成する VNP 患者の割合 109

略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
%*f*T>MIC	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the MIC	遊離型薬物濃度が最小発育阻止濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
%*f*T>C_T	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration remains above the threshold	遊離型薬物濃度が閾値濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
%T>MIC	Time as percentage of the dosing interval that the total drug concentration exceeds the MIC	総薬物濃度が最小発育阻止濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
ARC	Augmented renal clearance	腎クリアランス亢進
ATCC	American type culture collection	―
AUC	Area under the concentration-time curve	薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to time 8 hours postdose	投与後0時間から8時間までの薬物濃度－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薬物濃度－時間曲線下面積
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
CFU	Colony-forming unit	コロニー形成単位
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL	Total body clearance from plasma	全身血漿クリアランス
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institutes	―
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
CRE	Carbapenem-resistant enterobacteriaceae	カルバペネム耐性 Enterobacteriaceae
C_T	Threshold concentration	閾値濃度
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
EOT	End-of-therapy	治療終了
ESBL	Extended-spectrum β-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
ESRD	End stage renal disease	末期腎不全
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
HF	Hollow fiber	―
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	Intent-to-treat	―
K1E	Rate constant for disposition from plasma to ELF	血漿コンパートメントから肺コンパートメントへの流入速度定数
KE0	Rate constant for elimination from ELF	肺コンパートメントからの消失速度定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion	―
ME	Microbiologically evaluable	細菌学的評価可能
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of organisms	分離株の50%を阻害する最小発育阻止濃度

略号（又は用語）	定義	
MIC_{90}	Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of organisms	分離株の90%を阻害する最小発育阻止濃度
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
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連蛋白
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OmpK	Outer membrane protein K	外膜蛋白 K
PACTS	Program to assess ceftolozane tazobactam susceptibility	―
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PIHP	Pneumonia in hospitalized patients	肺炎による入院患者
PK-PD	Pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態－薬力学
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
Q	Inter-compartment clearance	コンパートメント間のクリアランス
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcI	Individual QT correction, subject-specific formula	被験者ごとに補正式を用いて補正した QT 間隔
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高薬物濃度到達時間
TOC	Test-of-cure	治癒判定
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
VNP	Ventilated nosocomial pneumonia	人工呼吸器を装着している院内肺炎
V_p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_{SS}	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

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　一般背景

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩）は、セファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンと β-ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムを組み合わせた固定用量配合剤である。MK-7625A は、複雑性腹腔内感染症（cIAI）及び複雑性尿路感染症（cUTI）の患者に対する治療薬として承認されており、その用法・用量は1.5 g を1日3回、60分かけて点滴静注することとしている（eCTD 受付番号300215001）。

本項では、*Pseudomonas aeruginosa*（*P. aeruginosa*）及び Enterobacteriaceae などのグラム陰性菌による人工呼吸器を装着している院内肺炎（VNP）及び敗血症の治療に対する適応追加取得を支持する臨床薬理試験の概要を示す。この適応での推奨臨床用法・用量は、成人の肺炎及び敗血症の患者に対して8～14日間にわたり MK-7625A 3 g を1日3回、60分かけて点滴静注することとする。

2.7.2.1.2　臨床薬理開発の概要

cIAI 及び cUTI への適応取得を目的とした承認申請において、MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに投与する第 I 相試験を実施した。これまでに実施したすべての第 I 相試験の結果は、cIAI 及び cUTI の承認申請時にすでに評価されている（eCTD 受付番号300215001）。初回申請時、第 I 相試験10試験を実施し、MK-7625A の安全性、薬物動態、組織分布［肺上皮被覆液（ELF）中薬物動態］、内因性及び外因性要因の影響及び補正した QT 間隔（QTc 間隔）に及ぼす影響を評価した。これらの試験は、肺炎及び敗血症の適応での臨床推奨用量である3 g を含む用量範囲で実施されており、本申請の肺炎及び敗血症の適応についても cIAI/cUTI の承認申請のために実施した試験成績を併せて評価した。MK-7625A の薬物動態的な特徴及び第 I 相試験の結果の要約を[2.7.2.1.3 項]及び[2.7.2.1.4.1 項]に示す。

初回申請以降、本申請で肺炎及び敗血症への適応及び用法・用量を設定するために、VNP 患者集団と同程度の重症度の患者を対象に MK-7625A 3 g を投与した第 I 相肺への移行性試験（007試験）を新たに実施した。なお、007試験の要約は[付録 2.7.2-1]に示す。

また、肺炎及び敗血症の適応の臨床推奨用量である3 g を含めた日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象とした単回投与試験（018試験）も本申請に含めた。なお、これらの試験の要約を[2.7.2.2.1 項]及び[2.7.2.2.2 項]に示す。

併せて健康被験者を対象にした肺炎及び敗血症の適応の臨床推奨用量である3 g の8時間ごとの反復投与を含めた第 I 相試験（028試験）も本申請の[2.7.2.2.1 項]に含めているが、初回申請時に評価済みである。028試験の成績を用いて、肺炎及び敗血症の適応と同程度の投与期間（10日間）で、MK-7625A 3 g を8時間ごとに反復投与した際の健康被験者における安全性情報について述べる[2.7.4 項]。

第Ⅲ相国際共同治験（008試験）では、臨床推奨用量3 g での対象患者集団における安全性、有効性及び薬物動態を評価しており、その要約を[2.7.2.2.2 項]に示す。

健康被験者を対象に MK-7625A 1.5 g を8時間ごとに投与した際、肺でのセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量は、いずれも血漿中の曝露量の約50%であった（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.3.4.1 項）。この結果から、MK-7625A の用量を2倍にすることで、肺中の曝露量が cIAI 及び cUTI で有効性が確認された血漿中濃度と同程度になることが示唆されたため、臨床推奨用量を3 g と設定した。また、健康被験者及び肺炎患者の肺への移行性のデータを用いて、肺への移行性を表現できる母集団薬物動態モデルを構築した。さらに、マウス大腿部感染モデルからセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態－薬力学（PK-PD）のターゲットを設定し、本母集団薬物動態モデルを用いて肺炎患者を対象に MK-7625A 3 g での目標達成確率（PTA）をシミュレートした。また、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薬物動態に加え、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内因性要因を検討するために母集団薬物動態解析を実施した。肺炎患者の用法・用量の適切性並びに肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態の要約は、[2.7.2.2.3項]に示す。

In vitro 活性を評価する肺炎及び敗血症患者における MK-7625A の使用を裏付ける細菌学的試験プログラムの要約は、[2.7.2.4 項]に記載した。この中には、院内肺炎の治療に対する3 g の用量を評価する Hollow Fiber（HF）Infection 試験及び動物モデル、セフトロザン／タゾバクタムに対する下気道原因菌の感受性を評価するサーベイランス、008試験の VNP 患者におけるグラム陰性菌に対するセフトロザン／タゾバクタムの臨床的及び細菌学的効果を評価したデータが含まれている。

2.7.2.1.3　in vitro ヒト生体試料試験の要約

MK-7625A の1.5 g の用量設定の適切性を支持するために初回申請時に実施した in vitro 代謝及びトランスポーター試験で得られた結果は、検討濃度範囲を考慮すると、MK-7625A の3 g の用量についても説明可能である。したがって、肺炎及び敗血症への適応のために新たな in vitro 試験は実施しなかった。初回申請時の MK-7625A に関する in vitro データを以下に要約した。

2.7.2.1.3.1　血漿蛋白結合

ヒトにおけるセフトロザンの血漿蛋白結合率は、セフトロザン濃度0.5～50 μg/mL の範囲で約16%～21%で、タゾバクタムでは約30%であった。セフトロザン及びタゾバクタムの血漿蛋白結合率はセフトロザン又はタゾバクタムの濃度に依存しなかった。

2.7.2.1.3.2　in vitro 代謝

セフトロザンはわずかに代謝を受けるが、チトクロム P450（CYP）の基質ではなかった。

タゾバクタムは、セフトロザンと同様に、CYP の基質でないと考えられる。タゾバクタム代謝物 M1は、タゾバクタムの β-ラクタム環の加水分解によって生成され、薬理活性を有さない[資料5.4: 077]。

2.7.2.1.3.3　in vitro トランスポーター試験

セフトロザンは、最大1000 μg/mL の濃度まで P-糖蛋白（P-gp）又は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質ではなかった。セフトロザンでは、いずれのトランスポーターに対しても1000 μg/mL［多剤耐性関連蛋白（MRP）2］～2500 μg/mL（MRP2以外の全トランスポーター）までの濃度で阻害しなかった。本試験で検討した1000及び2500 μg/mL は、008試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者における血漿中セフトロザンの最高薬物濃度（C_{max}）の幾何平均96.1 μg/mL のそれぞれ約10倍及び26倍に相当する[表 2.7.2-3]。

タゾバクタムは、P-gp、BCRP 又は有機カチオントランスポーター（OCT）2の基質ではないが、有機アニオントランスポーター（OAT）1及び OAT3の基質である。タゾバクタムは、OAT1及び OAT3を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）値はそれぞれ約118及び147 μg/mL であった。これらの濃度は、MK-7625A 3 g を投与した肺炎患者における血漿中タゾバクタムの C_{max} の幾何平均24.2 μg/mL の約5倍～6倍に相当する[表 2.7.2-4]。

タゾバクタム代謝物 M1では、最大75 μg/mL までの濃度で臨床的に問題となる阻害がみられず、この濃度は、007試験で MK-7625A 3 g を投与し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血漿中タゾバクタム代謝物 M1の C_{max} の幾何平均2.84 μg/mL の約26倍に相当する（[資料5.3.3.2: P007] Table 14.2-16）。

これらの結果から、MK-7625A の肺炎及び敗血症に対する臨床推奨用量3 g で、セフトロザン及びタゾバクタムはトランスポーターを介した薬物相互作用（DDI）を引き起こす可能性は低い。

2.7.2.1.3.4　in vitro でのチトクロム P450の阻害及び誘導

セフトロザンは、最高濃度の6000 μg/mL まで主要な CYP 分子種に対して可逆的又は時間依存的な阻害作用を示さなかった。また、検討した最高濃度1000 μg/mL まで評価したいずれの CYP 分子種に対する誘導作用も示さなかった。これらの濃度（6000及び1000 μg/mL）は、008試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者における血漿中セフトロザンの C_{max} の幾何平均96.1 μg/mL のそれぞれ62倍及び10倍に相当する[表 2.7.2-3]。

タゾバクタムは、検討した最高濃度2000 μg/mL まで主要な CYP 分子種に対して阻害作用を示さなかった。また、検討した最高濃度1250 μg/mL まで評価したいずれの CYP 分子種に対する誘導作用も示さなかった。これらの濃度（2000及び1250 μg/mL）は、008試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者における血漿中タゾバクタムの C_{max} の幾何平均24.2 μg/mL のそれぞれ83倍及び52倍に相当する[表 2.7.2-4]。

タゾバクタム代謝物 M1では、最高濃度150 μg/mL まで主要な CYP 分子種に対して阻害作用を示さなかった。また、検討した最高濃度75 μg/mL まで評価したいずれの CYP 分子種に対する誘導作用も示さなかった。これらの濃度（150及び75 μg/mL）は、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 を投与したときの血漿中 C_{max} の幾何平均2.84 μg/mL のそれぞれ53倍及び26倍に相当する（[資料5.3.3.2: P007] Table 14.2-16）。

これらの結果から、MK-7625A の肺炎及び敗血症に対する臨床推奨用量3 g では、セフトロザン

及びタゾバクタムいずれも CYP を介した DDI を引き起こす可能性は低い。

2.7.2.1.4　　セフトロザン及びタゾバクタムの臨床薬理試験の結果の要約

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は、初回申請ですでに評価されている。MK-7625A 3 g の用量での第 I 相試験の結果は、新たに実施した第 I 相試験を含めて、以下に要約する。肺炎及び敗血症への適応を支持する第 I 相試験（018、028及び007試験）の詳細は、それぞれ[2.7.2.2.1.1 項]、[2.7.2.2.1.2 項]及び[2.7.2.2.2.1 項]に示す。

2.7.2.1.4.1　　健康被験者

成人を対象とした MK-7625A の臨床薬理試験プログラムには、11試験が含まれ、そのうち10試験のデータを、初回申請時にすでに評価されている。全体で計323例の被験者（256例が健康被験者、31例が腎機能障害の被験者、36例が細菌感染患者）に対して、セフトロザン単剤又は MK-7625A 配合剤を投与した。MK-7625A は、健康被験者を対象に最大4.5 g までの用量を単回投与又は3 g までの用量を8時間ごとに最長10日間まで反復投与した。

腎機能が正常な健康被験者に対して60分かけて点滴静注したとき、血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの 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、反復投与による蓄積は認められなかった。

セフトロザンの消失半減期（$t_{1/2}$）は約2～3時間で、タゾバクタムの $t_{1/2}$は約1時間であった。いずれも用量に依存せず、1日3回投与が支持された。

MK-7625A を反復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（V_{SS}）の算術平均（変動係数）は、それぞれ13.5 L（20.6%）及び18.2 L（24.5%）であり、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。

ヒトにおいてセフトロザンはほとんど代謝されず、タゾバクタムも加水分解による代謝を受けるがその割合は小さい（約20%）。セフトロザン及びタゾバクタムの主な消失経路は腎排泄であり、これらの消失は腎機能の影響を受けることが示唆された。

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、それぞれ単独投与と併用投与で類似しており、セフトロザンとタゾバクタムの間に薬物動態的な相互作用は認められなかった。

セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に対して、腎機能を除き、年齢、人種、体重、性別のいずれの内因性要因の影響及び外因性要因の影響はみられなかった[2.7.2.1.4.2 項] [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の必要はないと考える。

2.7.2.1.4.2　　特別な集団

MK-7625A の薬物動態は、cIAI/cUTI への適応の初回申請時に、軽度、中等度及び重度の腎機能障害の被験者並びに血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）の被験者を対象にすでに評価されている。これらの試験で得られた結果は、以下に要約しており、腎機能障害を有する cIAI 及び cUTI 患者に推奨される用量調整（標準用量は1.5 g）の検討に用いられた。同様に、中等度及び重度の

腎機能障害を有する肺炎及び敗血症患者（標準用量は3 g）でも同じ比率による用量調整は可能と考えられる。中等度及び重度の腎機能障害を有する VNP 患者に対して調整した用法・用量での安全性及び有効性は、第Ⅲ相試験（008試験）で評価しており、これらの集団におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は、[2.7.2.3.2.5 項]に要約した。

腎機能が正常［クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が>80 mL/min 又は≥90 mL/min］の被験者における血漿中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、臨床的に意味のある曝露量の違いはみられなかったが、中等度の腎機能障害者（CL_{CR} 30～50 mL/min 又は30～59 mL/min）の $AUC_{0-\infty}$は約2倍～2.5倍、重度の腎機能障害者（CL_{CR} が<30 mL/min）の $AUC_{0-\infty}$は3倍～5倍であった。血液透析を受けている ESRD の被験者では、投与した MK-7625A の約3分の2が血液透析により除去された。

これらの結果及び PTA の評価に基づいて、軽度の腎機能障害を有する肺炎、敗血症及び cIAI/cUTI 患者に対して用量調整は必要ないが、中等度及び重度の腎機能障害を有する肺炎、敗血症及び cIAI/cUTI 患者に対しては、MK-7625A の用量をそれぞれ2分の1及び4分の1に減量することが推奨される。血液透析を受けている ESRD の肺炎又は敗血症患者には、初回のみ腎機能が正常な肺炎又は敗血症患者に対する用量の75%の負荷用量2.25 g を単回投与し、その後の治療期間では8時間ごとに腎機能が正常な患者に対する用量の15%に減量した維持用量450 mg を投与することが推奨される。なお、血液透析を受けている ESRD の cIAI/cUTI 患者では、初回のみ腎機能が正常な患者に対する用量の半量の負荷用量750 mg を単回投与し、その後の治療期間では8時間ごとに標準用量の10分の1に減量した維持用量150 mg を投与することが推奨される。

CYP はセフトロザン及びタゾバクタムの消失にほとんど関与しないため、肝機能障害者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は評価していない。

2.7.2.1.4.3　　感染症患者

肺炎患者での母集団薬物動態解析は、VNP 患者305例から得られたセフトロザン及びタゾバクタムのデータを cIAI 及び cUTI 患者のデータを含む第Ⅰ相～第Ⅲ相試験のデータセットと統合して、実施した。肺炎感染の有無がセフトロザン及びタゾバクタムの分布容積に対する共変量であったが、全身血漿クリアランス（CL）に対する共変量ではなかった。VNP 患者に MK-7625A 3 g を反復投与したとき、定常状態における血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの C_{max}（幾何平均）は、それぞれ、96.1 μg/mL 及び24.2 μg/mL で、同用量を投与した健康被験者の C_{max} より低かったが、VNP 患者の定常状態における血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの AUC（幾何平均）は、それぞれ341 μg·hr/mL 及び56.1 μg·hr/mL で、同用量を投与した健康被験者の AUC よりわずかに高かった[2.7.2.2.3.1 項]。なお、cIAI 及び cUTI の適応での申請時に cIAI 及び cUTI 患者における MK-7625A の薬物動態はすでに評価されており、母集団薬物動態解析の結果から、cIAI 及び cUTI 患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量には、健康被験者の曝露量と臨床的に意味のある差はみられなかった。

2.7.2.1.4.4　　肺内分布

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おいて、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。これらの結果は、CXA-ELF-10-03試験（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.3.4.1 項）で健康被験者において遊離型セフトロザン及びタゾバクタムの AUC の ELF／血漿比がそれぞれ約0.61及び約0.63であった結果と類似していた。したがって、臨床推奨用量の MK-7625A を投与したときの曝露量において、いずれの成分も十分な量が ELF に移行することが示された。007試験の要約は、[2.7.2.2.2.1 項]に示す。

2.7.2.1.4.5　　薬物相互作用

セフトロザン及びタゾバクタムは、CYP 又は薬物トランスポーターを介した DDI を生じる可能性が低い。この結論を支持する in vitro 試験の結果は、[2.7.2.1.3 項]に示す。

セフトロザン及びタゾバクタムは未変化体として主に腎排泄され、CYP による代謝はほとんどないことから、CYP 阻害剤又は誘導剤による臨床的に意味のあるセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度の変動はないと考えられた。OAT1/OAT3阻害剤のプロベネシドをタゾバクタムと併用投与したとき、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ことから[資料5.4: 077]、OAT1又は OAT3を阻害する薬物を MK-7625A と併用投与すると、タゾバクタムの血漿中濃度が増加する可能性がある。

MK-7625A 1.5 g の投与が CYP1A2、CYP3A4及び OAT1/OAT3の基質の薬物動態に及ぼす影響を評価した臨床試験（CXA-DDI-12-10試験、eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.3.3.1項）において、それぞれのプローブ基質の曝露量に影響がみられなかったことから、CYP1A2、CYP3A4又は OAT1/OAT3に対してセフトロザン及びタゾバクタムは臨床的に意味のある阻害作用はないことが示された。in vitro で検討した最高濃度でもいずれの CYP 分子種及び薬物トランスポーターの活性に影響を及ぼさなかったことと、MK-7625A の臨床推奨用量での血漿中 C_{max} は検討した最高濃度よりも十分に低かったことを考慮すると、MK-7625A 3 g においても DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.7.2.1.4.6　　MK-7625A の薬力学（QT/QTc 評価）の要約

QT/QTc 評価試験（CXA-QT-10-02試験）の結果は、初回申請時に評価した（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.3.5.1 項）。この QT/QTc 評価試験は、健康被験者52例を対象に MK-7625A の cIAI 及び cUTI の治療用量1.5 g を単回投与及び治療域を上回る用量4.5 g を単回投与した際の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した無作為化、二重盲検、単施設、ダブルダミー、陽性及びプラセボ対照、4期、クロスオーバー試験であった。本試験の感度を担保するために、陽性対照としてモキシフロキサシン400 mg（経口投与）を用いた。MK-7625A 1.5 g 又は4.5 g のいずれの用量でも QTc 間隔に意味のある延長はみられなかった。

MK-7625A 1.5 g 及び4.5 g を投与したときの血漿中でのセフトロザンの C_{max}（幾何平均）は、そ

れぞれ65.4 μg/mL 及び195 μg/mL で、血漿中でのタゾバクタムの C_{max}（幾何平均）は、それぞれ18.1 μg/mL 及び50.1 μg/mL であった。VNP 患者を対象とした008試験で、MK-7625A 3 g を投与したときの血漿中でのセフトロザン及びタゾバクタムの C_{max}（幾何平均）は、それぞれ96.1 μg/mL 及び24.2 μg/mL であり、QT/QTc 評価試験における MK-7625A 4.5 g 投与時の C_{max} の幾何平均よりも低かった。

したがって、MK-7625A 3 g を肺炎患者に投与した際、QTc 間隔に意味のある延長はみられないと考えられる。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では、本申請のために新たに実施した試験又は肺炎及び敗血症の適応の推奨臨床用法・用量群を含む4試験を要約した。これら4試験のうち2試験は健康被験者を対象に3 g の用量で MK-7625A を単回投与及び反復投与した場合の血漿中薬物動態及び安全性を評価した試験（018試験及び028試験）、他の2試験は細菌性肺炎患者及び VNP 患者を対象に MK-7625A の薬物動態を評価した試験（007試験及び008試験）である。

2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態及び忍容性試験

2.7.2.2.1.1　日本人、中国人及び白人健康被験者を対象として MK-7625A 1.5 g 及び3 g を単回投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する試験（018試験）

本試験は、日本人（10例）、中国人（9例）及び白人（10例）健康被験者を対象に MK-7625A 1.5 g 及び3 g を60分かけて単回静脈内投与し、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態を評価するとともに、日本人及び中国人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の薬物動態を白人と比較する非盲検、並行群間試験であった。被験者に対して1.5 g の用量を投与した後、4日目に3 g の用量を投与した。

本試験の結果より、MK-7625A 3 g を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、MK-7625A 1.5 g を投与した際の曝露量に比べ約2倍高く、用量に比例して増加していること、また、血漿中の最高薬物濃度到達時間（T_{max}）は用量及び人種間で類似していることが示された。セフトロザン及びタゾバクタムの2つの用量を通して、中国人／白人及び日本人／白人の比較で、血漿中の AUC 及び C_{max} の幾何平均比は0.86～1.05の範囲であり、90%信頼区間の下限が0.73～0.96、上限が0.96～1.19であった（eCTD 受付番号300215001、2.7.6.2.4 項）。これらの結果から、各人種間でセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に明らかな差はみられなかった。

その他の詳細は、初回申請で提出した治験総括報告書（CXA-EB-13-05試験）（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05）に示す。

2.7.2.2.1.2　非日本人健康成人被験者を対象として MK-7625A 1.5 g 及び3 g を反復投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する試験（028試験）

本試験は、初回申請資料として提出したが（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.3.2.2 項）、

MK-7625A 3 g を反復投与した試験であるため、本試験の結果を以下に示す。

非日本人健康被験者を対象に MK-7625A を8時間ごとに60分かけて10日間（28回投与）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例の被験者を組み入れ、2:1:1の比で MK-7625A 3 g 群（8例）、MK-7625A 1.5 g 群（4例）及びプラセボ群（4例）に無作為に割り付けた。全28回の投与を受けた被験者は15例であった。

MK-7625A 3 g を投与した際のセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量は、いずれも MK-7625A 1.5 g を投与した際の曝露量と比較して約2倍高く、用量に比例して増加した。8時間の投与間隔で、10日目の血漿中でのセフトロザン及びタゾバクタムの AUC は、初回投与時のセフトロザン及びタゾバクタムの AUC と同程度であったことから、反復投与による明らかな蓄積がないことを示している。

その他の詳細については、初回申請で提出した028試験の治験総括報告書（CXA-MD-11-07試験）（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）及び[資料5.4: 078]に示している。

2.7.2.2.2　患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1　非日本人細菌性肺炎患者を対象とした肺への移行性試験（007試験）

本試験は、以下の2つの患者グループを対象とした MK-7625A の薬物動態及び安全性を評価する第 I 相、プロスペクティブ、非盲検、多施設共同試験であった。

- グループ1：人工呼吸器を装着しており、同時に標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者26例を対象とし、腎機能障害重症度の指標の CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）が50 mL/min を超える又は30～50 mL/min の患者に対しては、それぞれ MK-7625A 3又は1.5 g を8時間ごとに60分かけて計4～6回［気管支肺胞洗浄（BAL）のスケジュールに依存］静脈内投与した。また、ベースラインで CL_{CR} が15～29 mL/min の患者には、MK-7625A 0.75 g を8時間ごとに60分かけて計6回（定常状態に到達させるため）静脈内投与した。なお、少なくとも5例の患者は CL_{CR} が150 mL/min 以上であった。薬物動態解析用血液検体は、初回及び最終投与開始前及び開始後に採取した。本試験では、治験薬の最終投与開始後1、2、4、6又は8時間のいずれかで実施した BAL により採取した ELF 中の濃度から肺への移行性を評価した。
- グループ2：CL_{CR} が180 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 計算式で算出）で APACHE II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者［腎クリアランス亢進（ARC）患者］10例を対象に、MK-7625A 3 g を60分かけて単回静脈内投与し、薬物動態解析用血液検体を採取したが、BAL は実施しなかった。

グループ1では、MK-7625A の反復投与後、セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中 AUC で約1.2倍～1.7倍の蓄積が認められた。ELF 及び血漿中のセフトロザン及びタゾバクタムの最終投与日

の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.2-1]に示す。セフトロザン及びタゾバクタムのELF中のT_{max}は、それぞれ6時間及び2時間であり、いずれも血漿中のT_{max}（1時間）に比べ遅いことが示された。ELF 中のセフトロザンの遊離型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（%*f*T>MIC）（MIC : 8 µg/mL）及びタゾバクタムの遊離型薬物濃度が閾値濃度（C_T）を超えている時間の投与間隔に対する割合（%*f*T>C_T）（C_T：1 µg/mL）は、いずれも100%であった。ELF 中への移行率（ELF 中 AUC／平均遊離型血漿中 AUC*）は、セフトロザン及びタゾバクタムでそれぞれ約50%及び約62%であった。

* セフトロザン平均遊離型血漿中 AUC：392† × (1 - 0.21§) µg· hr/mL
タゾバクタム平均遊離型血漿中 AUC：63.0‡ × (1 - 0.30§) µg· hr/mL
† 血漿中 AUC の幾何平均（最終投与）[資料5.3.3.2: P007] Table 14.2-3
‡ 血漿中 AUC の幾何平均（最終投与）[資料5.3.3.2: P007] Table 14.2-10
§ 血漿蛋白結合率 [資料5.3.3.2: P007] 16.1.12.15

グループ2の患者の CL_{CR} は、グループ1の患者よりも高い［180 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 計算式で算出）］ことから、グループ2の患者の曝露量はグループ1の患者に比べて低く、グループ2の患者の $t_{1/2}$は、セフトロザン及びタゾバクタムでそれぞれ約2.6時間及び約1.5時間で、グループ1の患者（セフトロザン：約4.9時間、タゾバクタム：約2.3時間）に比べて短かった [表 2.7.2-2]。血漿中のセフトロザンの%*f*T>MIC（MIC：8 µg/mL）及びタゾバクタムの%*f*T>C_T（C_T：1 µg/mL）は、それぞれ約70%及び約60%であった。

これらの薬物動態プロファイルより、ARC 患者での曝露量はわずかに低いが肺への移行性は良好であることが示されたことから、MK-7625A の用量が3 g であれば、グループ1及び2のいずれの患者においても十分に有効な曝露量が得られることが示唆された[2.7.2.3.2.5.3 項]。

その他の詳細については、007試験の治験総括報告書[資料5.3.3.2: P007]に示している。

表 2.7.2-1　　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 CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5 又は 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与した際の最終投与日の血漿中及び肺上皮被覆液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（007 試験、グループ 1）

薬物動態パラメータ	セフトロザン			タゾバクタム		
	血漿†		ELF	血漿†		ELF
	例数	幾何平均（95%信頼区間）		例数	幾何平均（95%信頼区間）	
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	23	394 (323, 481)	154	23	61.9 (49.6, 77.2)	27.5
C_{max} (μg/mL)	24	100 (84.2, 120)	27.4	24	26.1 (21.8, 31.3)	5.37
T_{max} (hr)‡	24	1.00 (0.917, 2.17)	6.00	24	1.00 (0.917, 2.17)	2.00
$t_{1/2}$ (hr)‡	23	4.86 (61.5)	NA	23	2.33 (49.7)	NA
CL (L/hr)‡	23	4.52 (67.7)	NA	23	14.1 (75.6)	NA
V_{SS} (L)‡	23	29.4 (45.5)	NA	23	40.4 (38.8)	NA

各腎機能障害重症度（CL_{CR}）における投与用量：
CL_{CR} 50 mL/min 超：MK-7625A 3 g、CL_{CR} 30～50 mL/min：MK-7625A 1.5 g、CL_{CR} 15～29 mL/min：MK-7625A 0.75 g
ELF の採取のスケジュールに応じて、4～6回投与した
† 血漿中総薬物濃度による AUC 及び C_{max}
‡ T_{max}：中央値（最小値, 最大値）、$t_{1/2}$、CL 及び V_{SS}：幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、ELF：肺上皮被覆液、NA：算出しなかった

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 11-1、Table 11-3

表 2.7.2-2　　腎クリアランスが亢進した重症細菌性肺炎患者に MK-7625A 3 g を 60 分かけて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（007 試験、グループ 2）

薬物動態パラメータ	セフトロザン		タゾバクタム	
	例数	幾何平均（95%信頼区間）	例数	幾何平均（95%信頼区間）
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	10	223 (152, 327)	9	34.8 (21.7, 55.9)
C_{max} (μg/mL)	10	68.9 (55.0, 86.5)	10	17.4 (13.5, 22.5)
T_{max} (hr)†	10	1.02 (0.983, 1.07)	10	1.02 (0.983, 1.07)
$t_{1/2}$ (hr)†	10	2.59 (51.1)	9	1.47 (43.5)
CL (L/hr)†	10	8.98 (57.6)	9	28.7 (67.9)
V_{SS} (L)†	10	30.2 (41.1)	9	51.6 (41.1)

† T_{max}：中央値（最小値, 最大値）、$t_{1/2}$、CL 及び V_{SS}：幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 11-6

2.7.2.2.2.2　人工呼吸器を装着している院内肺炎患者における有効性、安全性及び忍容性を評価する試験（008試験）

本試験は、VNP 患者を対象に MK-7625A 3 g を8時間ごとに60分かけて静脈内投与したときの安全性及び有効性について、メロペネム1 g を8時間ごとに静脈内投与したときと比較評価する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、多施設共同試験であった。計726例の患者を、MK-7625A 群又はメロペネム群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けた。本試験の主要目的は、MK-7625A による臨床効果について、メロペネムに対する非劣性を検証することであった。

本試験では、探索的な目的として、患者集団における推奨臨床用法・用量での定常状態時のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態も評価した。薬物濃度測定用の血漿検体は、4日目又は4日目以降に採取し、セフトロザン及びタゾバクタムの濃度を測定した。この血漿中薬物濃度データを母集団薬物動態解析に組み入れ、この解析結果を用いて、患者集団における薬物動態プロファイルの特性を明らかにした[2.7.2.3 項]。

008試験の詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]に要約した。

2.7.2.2.3　統合データを用いた解析の要約

2.7.2.2.3.1　母集団薬物動態解析

2.7.2.2.3.1.1　セフトロザン

肺炎患者に MK-7625A を投与したときのセフトロザンの薬物動態パラメータの推定及び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。本解析に用いたデータは、第 I 相試験11試験（CXA-101-01、CXA-101-02、CXA-201-01、CXA-201-02、028、CXA-QT-10-02、CXA-ELF-10-03、CXA-REN-11-01、CXA-DDI-12-10、018及び007試験）、第 II 相試験2試験（CXA-101-03及び CXA-IAI-10-01試験）、並びに第Ⅲ相試験3試験（013、014及び008試験）の薬物動態データを統合し、968例の被験者（このうち VNP 患者は008試験の305例）からの血漿中薬物濃度8330ポイント（このうち VNP 患者は008試験の1481ポイント）並びに47例の被験者からの47ポイントの ELF 中薬物濃度を用いた。これらのデータにより、肺コンパートメントを組み込んだモデルの構築が可能になり、健康被験者及び肺炎患者における血漿中及び ELF 中セフトロザン濃度を同時に解析した。

セフトロザンの血漿中濃度推移は、一次消失を仮定した2-コンパートメントモデルにより、適切に表現された。血漿中の母集団薬物動態モデルでは、中心コンパートメントの分布容積（V_c）、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）、CL、及びコンパートメント間のクリアランス（Q）についてパラメータを推定した。肺炎患者集団において、V_c及び V_p に対して体重が共変量として含まれ、CL に対して CL_{CR}、並びに V_c に対して肺炎感染の有無が共変量として含まれた[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]。固定効果及び変量効果は良好な精度で推定され、血漿中薬物動態パラメータの個体間変動は小さかった[付録 2.7.2-2]。したがって、本モデルにより第 I 相、第 II 相及び第Ⅲ相試験におけるセフトロザンの血漿中薬物動態が適切に表現できることが示された[付録 2.7.2-4] [付録 2.7.2-6]。健康被験者及び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 ELF 中のセフトロザンの濃度推移は、別のセフトロザンの母集団薬物動態モデル[資料5.3.3.5.1: 050W2J]で解析した。肺を仮定したコンパートメントを設定することで、ELF 中のセフトロザンの薬物動態が説明可能であった。肺コンパートメントの薬物動態は、血漿コンパートメントから肺コンパートメントへの流入速度定数（K1E）及び肺コンパートメントからの消失速度定数（KE0）の2つの一次の速度定数を用いて記述した。このモデルにおいて、他のパラメータの推定値を固定することにより、セフトロザンの K1E 及び KE0に対する肺炎の影響の評価が可能であり、肺炎感染の有無は、K1E 及び KE0に対する共変量であった。セフトロザンの薬物動態に対する血液透析の影響については、初回申請時に提出した母集団薬物動態モデルで評価した（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.3.2.6.2 項）。

2.7.2.2.3.1.2　　タゾバクタム

肺炎患者に MK-7625A を投与したときのタゾバクタムの薬物動態パラメータの推定及び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。本解析に用いたデータは、第 I 相試験9試験（CXA-201-01、CXA-201-02、028、CXA-QT-10-02、CXA-ELF-10-03、CXA-REN-11-01、CXA-DDI-12-10、018及び007試験）、第Ⅱ相試験1試験（CXA-IAI-10-01試験）、並びに第Ⅲ相試験3試験（013、014及び008試験）のデータを統合し、835例の被験者（このうち VNP 患者は008試験の305例）からの血漿中薬物濃度5679ポイント（VNP 患者は008試験の1455ポイント）並びに42例の被験者からの42ポイントの ELF 中薬物濃度を用いた。これらのデータにより、肺コンパートメントを組み込んだモデルの構築が可能になり、健康被験者及び肺炎患者における血漿中及び ELF 中タゾバクタム濃度を同時に解析した。

タゾバクタムの母集団薬物動態モデルは、セフトロザンのモデルと同じ構造とした。タゾバクタムの血漿中濃度推移は、一次消失を仮定した2-コンパートメントモデルにより、適切に表現された。血漿中薬物動態モデルでは、V_c、V_p、CL、及び Q についてパラメータを推定した。肺炎患者集団おいて、V_c及び V_pに対して体重が共変量として含まれ、CL に対して CL_{CR}、並びに V_c及び V_pに対して肺炎感染の有無が共変量として含まれた[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]。固定効果及び変量効果は良好な精度で推定され、血漿中薬物動態パラメータの個体間変動は小さかった[付録 2.7.2-3]。したがって、本モデルにより第 I 相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験におけるタゾバクタムの薬物動態が適切に表現できることが示された[付録 2.7.2-5] [付録 2.7.2-6]。健康被験者及び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 ELF 中タゾバクタムの濃度推移は、別のタゾバクタムの母集団薬物動態モデル[資料5.3.3.5.1: 050W2J]で解析した。肺を仮定したコンパートメントを設定することで ELF 中タゾバクタムの薬物動態が説明可能であった。肺コンパートメントの薬物動態は、K1E 及び KE0の2つの一次の速度定数を用いて記述した。このモデルにおいて、他のパラメータの推定値を固定することにより、タゾバクタムの K1E 及び KE0に対する肺炎の影響の評価が可能であり、肺炎感染の有無は、K1E 及び KE0に対する共変量であった。タゾバクタムの薬物動態に対する血液透析の影響については、初回申請時に提出した母集団薬物動態モデルで評価した（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.3.2.6.2 項）。

2.7.2.2.3.2　PK-PD ターゲットの目標達成確率評価のためのモンテカルロシミュレーション

肺炎患者における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用いて[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]、第III相国際共同治験（008試験）での VNP 患者の用量の適切性を確認するとともに、セフトロザン及びタゾバクタムについて PK-PD ターゲットの PTA を評価した。

各腎機能の肺炎患者集団を代表する人口統計学的な共変量（体重）及び CL_{CR} の分布を含む仮想集団データセットを作成した。このデータセットから仮想被験者を無作為に抽出し、腎機能が正常（80≤ CL_{CR} <150 mL/min）又は軽度、中等度、及び重度腎機能障害（それぞれ50< CL_{CR} <80 mL/min、30≤ CL_{CR} ≤50 mL/min、15≤ CL_{CR} ≤29 mL/min）の仮想被験者集団を構築した。さらに、ARC のカテゴリーとして、150≤ CL_{CR} <180 mL/min、180≤ CL_{CR} <210 mL/min、及び210 mL/min ≤ CL_{CR} の仮想被験者集団も構築した。腎機能分類ごとに1000例の仮想被験者が得られた。次に最終母集団薬物動態モデルを用いた NONMEM（バージョン7.3.0）によるシミュレーションを実施し、各仮想被験者の ELF 中及び血漿中薬物濃度推移を予測した。

腎機能が正常並びに軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で MK-7625A の用量をそれぞれ3 g、1.5 g 及び750 mg とした。また、ARC 患者でも用量を3 g とした。いずれの用量においても、60分かけて点滴静注により投与した。

次に、得られた薬物動態プロファイルを用いて、ELF 中及び血漿中におけるセフトロザン及びタゾバクタムの PTA を評価した。PK-PD ターゲットは、以下のとおりであった。

- セフトロザン：遊離型薬物濃度が投与間隔の30%以上で MIC を超えている（30%*f*T>MIC）
- タゾバクタム：遊離型薬物濃度が投与間隔の20%以上で1 μg/mL の C_T を超えている［20%*f*T>C_T（C_T：1 μg/mL）］

PTA の解析において、ELF 中と血漿中とで同じ PK-PD ターゲットを用いた。PK-PD ターゲットの定義は、[2.7.2.4.3 項]に示す。その他の詳細は、[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]に示す。

2.7.2.2.3.3　曝露量－応答関係

2.7.2.2.3.3.1　有効性に関する曝露量－応答関係

008試験の intent-to-treat（ITT）集団で、MK-7625A を投与し、セフトロザン又はタゾバクタムの薬物動態評価用検体が得られ、ベースライン時の下気道原因菌に関する細菌学的データが利用できる患者（231例）を対象に有効性に関する曝露量－応答関係の解析を実施した。セフトロザンの薬物動態評価項目として治療終了後の%*f*T>MIC を患者ごとに推定した。ベースライン時の下気道原因菌が複数認められる患者では、ベースライン時の原因菌の最大の MIC 値を用いて、%*f*T>MIC を算出した。タゾバクタムの薬物動態評価項目として治療終了後の%*f*T>C_T（C_T：1 μg/mL）を患者ごとに推定した。本解析で用いる各患者のセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は、母集団薬物動態モデルを用いて推定し、本解析で用いる各被験者の MIC 値は、ベースライン時の原因菌に対する MK-7625A の最大の MIC とした。

有効性に関する曝露量－応答関係の解析で利用した有効性の評価項目は、008試験の主要評価項目である治癒判定（TOC）時点の臨床効果及びDay 28での全死亡率とした[2.7.2.3.4.1 項]。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態プロファイル

セフトロザンの薬物動態

健康被験者におけるセフトロザンの薬物動態は[2.7.2.1.4.1 項]に示す。セフトロザンの母集団薬物動態解析の結果、肺炎により分布容積が増加することが示された[付録 2.7.2-2]。VNP 患者を対象とした008試験で MK-7625A 3 g を投与した（CL_{CR} に基づく用量調整は含まない）患者での推定値は、同じ用量を投与した健康被験者と比較して、定常状態における血漿中セフトロザンの AUC の幾何平均は高く、C_{max} の幾何平均は低かった[表 2.7.2-3]。セフトロザンの薬物動態パラメータのばらつきは、VNP 患者の方が健康被験者と比較して大きかった[表 2.7.2-3]。

表 2.7.2-3　母集団薬物動態モデルによる 008 試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者及び健康被験者における定常状態での血漿中セフトロザンの薬物動態パラメータ推定値の要約

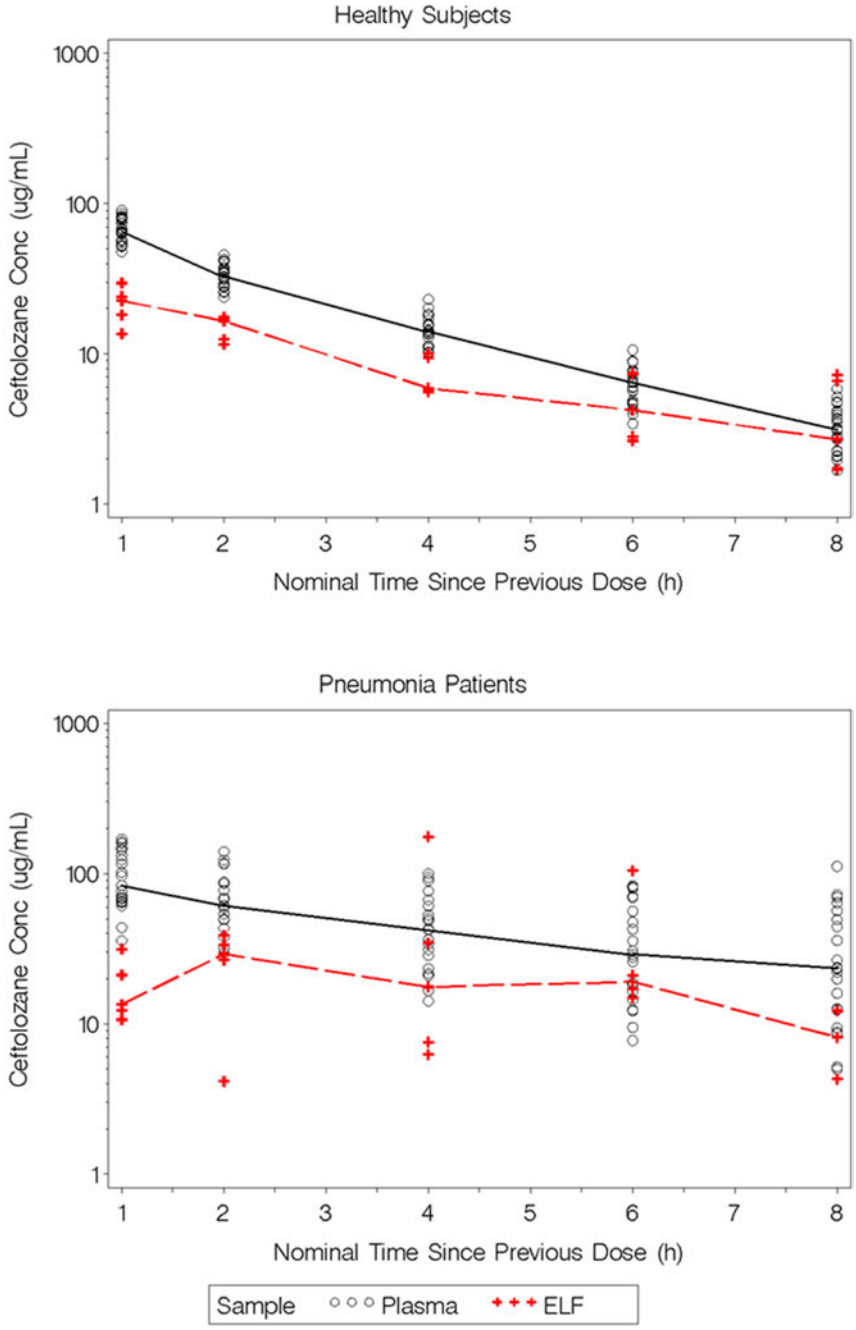
薬物動態パラメータ	VNP 患者†		健康被験者‡	
	例数	幾何平均（%幾何変動係数）	例数	幾何平均（%幾何変動係数）
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	247	341 (55.2)	35	307 (13.1)
C_{max} (μg/mL)	247	96.1 (43.3)	35	135 (12.8)
$t_{1/2}$ (hr)	247	3.48 (46.2)	35	2.12 (12.2)
CL (L/hr)	247	5.85 (55.5)	35	6.50 (13.1)
V_{SS} (L)	247	25.8 (42.1)	35	15.0 (13.9)

†クレアチニンクリアランスが50 mL/min 超の患者
‡018及び028試験の被験者のデータ

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 18

007試験では、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を対象に MK-7625A 3 g（CL_{CR} に基づいて用量調整）を投与したときの ELF 中セフトロザンの薬物動態を評価した。血漿中及び ELF 中のセフトロザンの濃度推移から、人工呼吸器を装着している細菌性肺炎患者では、ELF 中セフトロザンの C_{max} には点滴終了時点（60分）よりも遅れて到達した[図 2.7.2-1]。

図 2.7.2-1　　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（007 試験）及び健康被験者（CXA-ELF-10-03 試験）における血漿中及び肺上皮被覆液中のセフトロザン濃度推移



実線及び破線：中央値、各シンボル：個別値
黒：血漿中薬物濃度、赤：肺上皮被覆液中薬物濃度
Conc：濃度
Source：[資料5.3.3.5.1: 050W2J] Figure 3

タゾバクタムの薬物動態

健康被験者におけるタゾバクタムの薬物動態は[2.7.2.1.4.1 項]に示す。タゾバクタムの母集団薬物動態解析の結果、肺炎により分布容積が増加することが示された[付録 2.7.2-3]。VNP 患者を対象とした008試験で MK-7625A 3 g を投与した（CL_{CR} に基づく用量調整は含まない）患者での推定値は、同じ用量を投与した健康被験者と比較して、定常状態における血漿中タゾバクタムの AUC の幾何平均は高く、C_{max} の幾何平均は低かった[表 2.7.2-4]。タゾバクタムの薬物動態パラメータのばらつきは、VNP 患者の方が健康被験者と比較して大きかった[表 2.7.2-4]。

表 2.7.2-4　母集団薬物動態モデルによる 008 試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者及び健康被験者における定常状態での血漿中タゾバクタムの薬物動態パラメータ推定値の要約

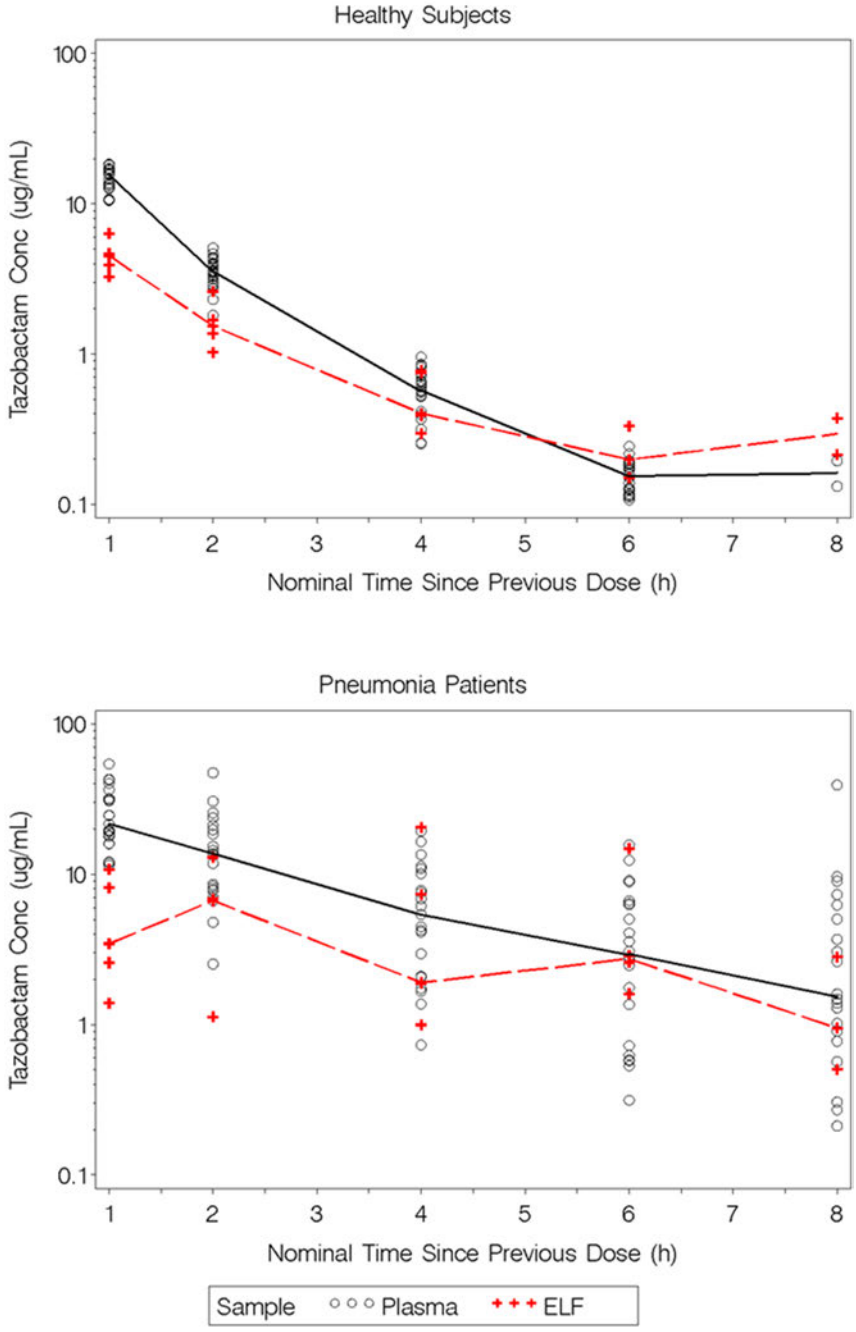
薬物動態	VNP 患者†		健康被験者‡	
パラメータ	例数	幾何平均（%幾何変動係数）	例数	幾何平均（%幾何変動係数）
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	247	56.1 (73.7)	35	41.8 (14.7)
C_{max} (μg/mL)	247	24.2 (41.6)	35	31.3 (11.6)
$t_{1/2}$ (hr)	247	2.89 (40.0)	35	1.09 (11.2)
CL (L/hr)	247	17.8 (73.9)	35	23.9 (14.7)
V_{ss} (L)	247	42.0 (30.9)	35	19.4 (13.5)

† クレアチニンクリアランスが50 mL/min 超の患者
‡ 018及び028試験の被験者のデータ

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 19

007試験では、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を対象に MK-7625A 3 g（CL_{CR} に基づいて用量調整）を投与したときの ELF 中タゾバクタムの薬物動態を評価した。血漿中及び ELF 中のタゾバクタムの濃度推移から、人工呼吸器を装着している細菌性肺炎患者では、ELF 中タゾバクタムの C_{max} には点滴終了時点（60分）よりも遅れて到達した[図 2.7.2-2]。

図 2.7.2-2　　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（007 試験）及び健康被験者（CXA-ELF-10-03 試験）における血漿中及び肺上皮被覆液中のタゾバクタム濃度推移



実線及び破線：中央値、各シンボル：個別値
黒：血漿中薬物濃度、赤：肺上皮被覆液中薬物濃度
Conc：濃度
Source：[資料5.3.3.5.1: 050W2J] Figure 5

2.7.2.3.1.1　　分布

セフトロザンのヒト血漿蛋白への結合率は、最大50 μg/mL のセフトロザン濃度までで16%～21%であり、濃度依存的な結合率の変化はみられなかった（eCTD 受付番号300215001、2.6.4.4.1 項）。また、タゾバクタムのヒト血漿蛋白への結合率は約30%であった[資料5.4: 077]。健康被験者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの V_{SS} の算術平均（変動係数）は、それぞれ13.5 L（20.6%）及び18.2 L（24.5%）であり、細胞外液量と同程度で、用量に依存しなかった。母集団薬物動態解析で、肺炎によりセフトロザン及びタゾバクタムの V_c の分布容積は約2倍に増加した[付録 2.7.2-2]、[付録 2.7.2-3]。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（CL_{CR} に基づいて用量調整）を60分かけて点滴静注したときのセフトロザン及びタゾバクタムの肺への移行性について、遊離型薬物の AUC の ELF／血漿比は、セフトロザン及びタゾバクタムでそれぞれ約0.50及び約0.62であった。MK-7625A 1.5 g を投与した健康被験者における遊離型薬物の AUC の ELF／血漿比は、セフトロザンが約0.61、タゾバクタムが約0.63で、肺炎患者と健康被験者で同程度であった。

2.7.2.3.1.2　　代謝及び排泄

セフトロザンは、主に未変化体として尿中に排泄されるため、ほとんど代謝を受けないと考えられる。タゾバクタムの β-ラクタム環の加水分解により、タゾバクタム代謝物 M1が生成するが、タゾバクタム代謝物 M1は薬理活性を有さない。腎機能が正常な被験者の循環血中に占めるタゾバクタム代謝物 M1濃度の割合はタゾバクタム未変化体濃度の約10%である[資料5.4: 079]。

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、尿中排泄される。健康被験者に MK-7625A 1.5 g を単回静脈内投与したとき、投与したセフトロザンの95%超が未変化体として尿中に排泄された。投与したタゾバクタムの80%超が未変化体として尿中に排泄され、残りはタゾバクタム代謝物 M1として排泄された。MK-7625A の単回投与後、セフトロザンの腎クリアランス（3.41～6.69 L/hr）は CL（4.10～6.73 L/hr）と同程度で、遊離型薬物の糸球体ろ過速度とも類似していたことから、セフトロザンは主に糸球体ろ過により排泄されることが示唆された。腎機能が正常な健康被験者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ約3時間及び1時間である。母集団薬物動態モデルにより推定される肺炎患者でのセフトロザンの CL は、4.84 L/hr であり[付録 2.7.2-2]、第 I 相試験で得られた CL の範囲と一貫していた。MK-7625A を単回投与したとき、タゾバクタムの CL は、15～25.4 L/hr の範囲であった。タゾバクタムの CL は、ピペラシリン／タゾバクタムで報告されている値と一貫しており、タゾバクタムの最終母集団薬物動態モデルにより推定されるタゾバクタムの CL（16.6 L/hr）と同程度であった[付録 2.7.2-3]。

2.7.2.3.2　　内因性要因の評価

本項では、第 I 相試験の結果並びに第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の薬物動態データを含む母集団薬物動態解析の共変量解析に基づいて、内因性要因が肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響を検討した。セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に対

する腎機能の影響以外に、臨床的に意味がある内因性要因は認められなかった。したがって、MK-7625A の用量は、CL_{CR} のみに基づいて調整する。

第 I 相試験でセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に対する人種及び腎機能の影響を評価した。さらに、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に対する性別の影響についても、CXA-QT-10-02試験で評価した（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.3.2.2 項）。母集団薬物動態解析では、各試験の被験者のデータを統合することにより、肺炎患者集団におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす腎機能、人種及び性別の影響に加えて、年齢、体重及び感染による影響を検討した。母集団薬物動態解析の結果は、第 I 相試験でみられた薬物動態の結果を支持するものであった。母集団薬物動態解析に基づいた、腎機能が肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響は、[2.7.2.3.2.5 項]に示す。

2.7.2.3.2.1　　年齢

年齢がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響については、母集団薬物動態解析で評価した。肺炎患者における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共変量は CL_{CR} であり、セフトロザン及びタゾバクタムの主要な消失経路が腎排泄であることと一貫している。CL の共変量として CL_{CR} をモデルに組み込んだ後では、年齢は CL の共変量ではなかった[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]。年齢はセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量に意味のある影響を及ぼさないことから、年齢による用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.2　　性別

性別がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響については、母集団薬物動態解析及び CXA-QT-10-02試験におけるノンコンパートメント解析で評価した（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.3.2.2 項）。ノンコンパートメント解析の結果、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に臨床的に意味のある性差は認められなかった。また、肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態解析で、性別はセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に影響を及ぼす共変量ではなかった[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]。したがって性別による用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.3　　体重

体重がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響については、母集団薬物動態解析で評価した。肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態解析[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]で、体重はセフトロザン及びタゾバクタムの分布容積について統計学的に有意な共変量であった。腎機能が正常（CL_{CR} 80 mL/min 以上）の肺炎患者を対象に、体重群間（低体重集団、基準集団、高体重集団）で血漿中の AUC を比較した結果、体重43～75 kg の低体重集団に MK-7625A 3 g を投与したときのセフトロザン及びタゾバクタムの AUC は、体重75～88 kg の基準集団よりいずれも約20%高かった。体重88～150 kg の高体重集団の AUC は、基準集団の AUC と

比較して明らかな差はみられなかった。低体重集団で AUC がわずかに高かったが、臨床的に意味がないと考えられるため、体重による用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.4　　人種

人種がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響については、母集団薬物動態解析及び第 I 相試験で評価した。008試験では MK-7625A 群の日本人は5例であったことから、本母集団薬物動態解析では日本人はアジア人（252例）として解析を実施した。肺炎患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態解析で、人種（アジア人、白人、及びその他の人種）は、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に対して統計学的に有意な共変量ではなかった。この結果は、日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象とした人種がセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（018試験）[2.7.2.2.1.1 項]の結果と一貫していた。これらの結果から、人種はセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないため、人種に基づいた用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.2.5　　腎機能

MK-7625A の主な消失経路は腎排泄である。細菌に感染しておらず、かつ重症度の異なる腎機能障害者を対象とした第 I 相試験の結果から、血漿中でのセフトロザン及びタゾバクタムの AUC は腎機能低下とともに増加し、腎機能が正常な被験者と比べて、腎機能障害が中等度（CL_{CR} 30～50 mL/min 又は30～59 mL/min）及び重度（CL_{CR} <30 mL/min）の被験者でそれぞれ約2倍～2.5倍及び3倍～5倍であった（CXA-101-02試験、CXA-201-02試験及び CXA-REN-11-01試験、eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.4.1 項、2.7.2.2.4.2 項及び2.7.2.2.4.3 項）。セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度は、CL_{CR} の増加（CL_{CR} 180 mL/min 以上）とともに減少した（007試験）。中等度及び重度の腎機能障害患者では、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量が増加するため、用量調整が必要と考えられた。VNP 患者を対象とした008試験では、CL_{CR} 値に基づいて以下の用法・用量で MK-7625A を投与した。

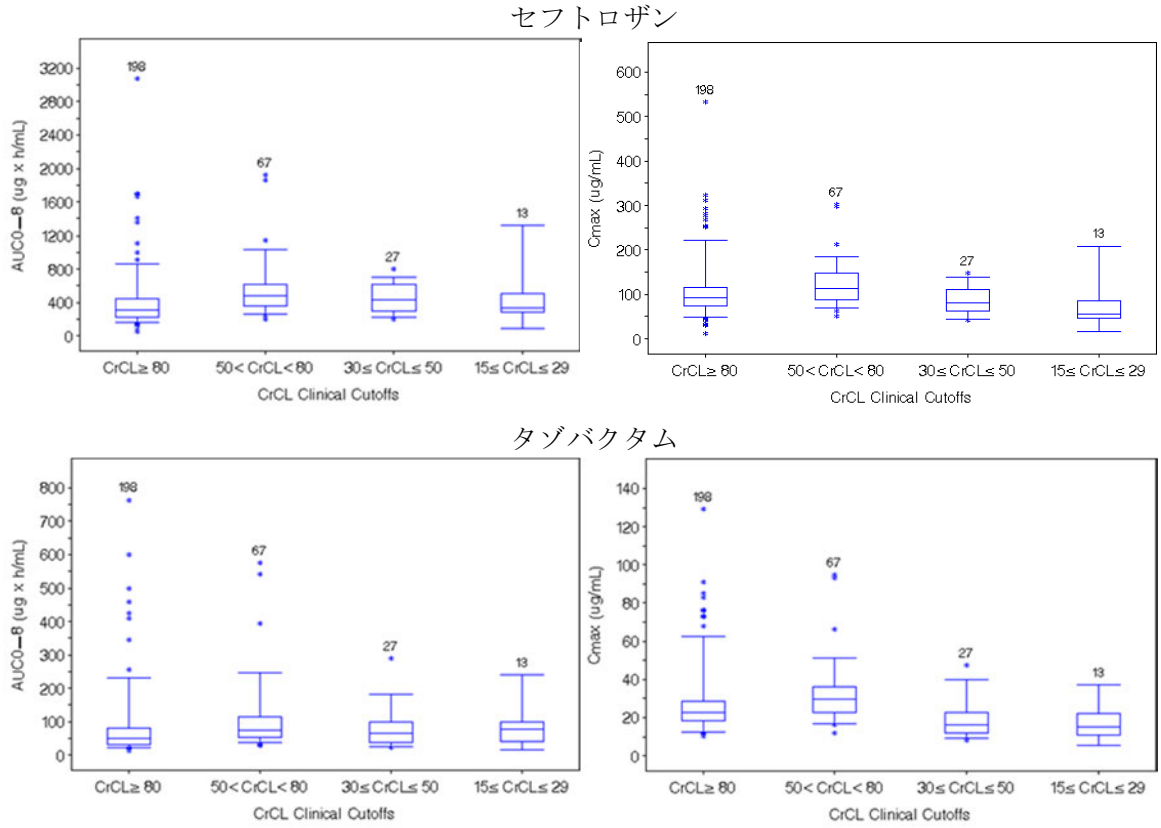
- CL_{CR} が50 mL/min を超える場合：MK-7625A を3 g で8時間ごとに投与
- CL_{CR} が30～50 mL/min の場合：MK-7625A を1.5 g で8時間ごとに投与
- CL_{CR} が15～29 mL/min の場合：MK-7625A を750 mg で8時間ごとに投与

2.7.2.3.2.5.1　　軽度、中等度、及び重度の腎機能障害

VNP 患者を対象とした第III相試験を含む第 I 相から第Ⅲ相試験のデータを統合し、母集団薬物動態モデルを用いて MK-7625A の曝露量に対する腎機能の影響を評価した[2.7.2.2.3.1 項]。母集団薬物動態モデルで CL_{CR} はセフトロザン及びタゾバクタムの CL の共変量であり、MK-7625A の曝露量は、CL_{CR} 値の減少に伴って増加し、各重症度の腎機能障害者を対象とした第 I 相試験の結果と類似していた。

VNP 患者を対象とした008試験において、CL_{CR} に基づいて用量調整して MK-7625A 750 mg、1.5 g 又は3 g を投与したときの定常状態における血漿中でのセフトロザン及びタゾバクタムの AUC 及び C_{max} を、母集団薬物動態モデルを用いて推定したところ、AUC 及び C_{max} の分布は腎機能の程度（CL_{CR} 80 mL/min 以上、50< CL_{CR} <80 mL/min、30≤ CL_{CR} ≤50 mL/min、15≤ CL_{CR} ≤29 mL/min）によらず類似していた[図 2.7.2-3]。なお、CL_{CR} 90 mL/min 以上の腎機能正常、60≤ CL_{CR} <90 mL/min の軽度腎機能障害、30≤ CL_{CR} <60 mL/min の中等度腎機能障害の重症度分類でも類似した結果が得られている[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]。

図 2.7.2-3　クレアチニンクリアランスに基づいて用量を調整して MK-7625A を投与したときの VNP 患者における定常状態時の血漿中セフトロザン（上図）及びタゾバクタム（下図）の AUC 及び C_{max} の推定値の分布



実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル
各腎機能における用量は次のとおり（CrCL=CL_{CR}：クレアチニンクリアランス）。CL_{CR} 50 mL/min 超：MK-7625A 3 g、CL_{CR} 30～50 mL/min：MK-7625A 1.5 g、CL_{CR} 15～29 mL/min：MK-7625A 750 mg。腎クリアランスが亢進した患者は CL_{CR} 80 mL/min 以上に含まれる。
Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Appendix 27、Appendix 28、Appendix 29、Appendix 30

モンテカルロシミュレーションに基づいて、上記の CL_{CR} に基づく推奨臨床用法・用量で

MK-7625A を VNP 患者に投与したときの ELF 中及び血漿中のセフトロザン及びタゾバクタムの PTA は、概して90%を超えていたことから、この用法・用量で十分に抗菌活性を示すセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量に到達すると考えられる[2.7.2.3.4.2 項]。さらに、008試験で腎機能障害を有する VNP 患者でも良好な安全性及び有効性が認められたことから、中等度及び重度腎機能障害患者の用量調整は適切であると考えられた。

2.7.2.3.2.5.2　　血液透析を受けている被験者

血液透析を受けている ESRD 患者は、cIAI、cUTI 及び VNP 患者を対象とした第III相試験では組み入れられず、また、VNP 患者を対象とした第III相試験（008試験）の実施中に CL_{CR} が15 mL/min 未満に低下又は透析を受けるようになった患者は、治験実施計画書に従い投与が中止された。そのため、この患者集団の臨床試験データは取得できなかった。母集団薬物動態モデルの構築においては、重度の腎機能障害及び ESRD で血液透析を受けている被験者を対象とした第 I 相試験（CXA-REN-11-01試験）で得られた薬物動態データが、ESRD で血液透析を受けている cIAI/cUTI 患者における用量調整の検討に用いられた。CXA-REN-11-01試験で、セフトロザンの約66%及びタゾバクタムの約56%が透析により除去された。したがって、血液透析を受けている患者には、血液透析により除去される薬物量を補い、PTA が90%を超えるための用量調整が推奨される（eCTD 受付番号300215001、2.7.2.3.2.6.2 項）。血液透析を受けている ESRD の cIAI/cUTI 患者の推奨臨床用法・用量は、初回のみ MK-7625A 750 mg（セフトロザン500 mg／タゾバクタム250 mg）を負荷投与し、その後維持用量として MK-7625A 150 mg（セフトロザン100 mg／タゾバクタム50 mg）を8時間ごとに静脈内投与することとした。血液透析実施日は、透析完了後できるだけ速やかに投与する。

同様な検討により、血液透析を受けている ESRD の VNP 患者における推奨用法・用量を検討した[2.7.2.2.3.1 項]。血液透析を受けている VNP 患者の臨床推奨用量は、初回のみ MK-7625A 2.25 g（セフトロザン1.5 g／タゾバクタム0.75 g）を負荷投与し、その後維持用量として MK-7625A 450 mg（セフトロザン300 mg／タゾバクタム150 mg）を8時間ごとに静脈内投与することとした。血液透析実施日は、透析完了後できるだけ速やかに投与する。この用法・用量によって、全治療期間を通して ELF 中セフトロザン及びタゾバクタムの PTA が90%を上回り、008試験で観察されたセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量の四分位値で最も高いグループの曝露量は下回ると予測された[資料5.3.3.5.2: 050ZC7]。

2.7.2.3.2.5.3　　腎クリアランスが亢進した被験者

008試験では、ARC（CL_{CR} 150 mL/min 以上）が VNP 患者で報告されている。ARC によって、腎排泄型抗菌薬の血漿中濃度が治療域以下に低下し[資料5.4: 080]、十分な臨床効果が得られなくなる可能性がある[資料5.4: 081] [資料5.4: 082]。セフトロザン及びタゾバクタムは主に腎排泄されるため、007試験では、CL_{CR} が180 mL/min 以上の重症細菌性肺炎患者に MK-7625A 3 g を投与した際の血漿中における遊離型セフトロザン濃度が MIC を超えている時間及び遊離型タゾバクタム濃

度が閾値濃度を超えている時間を評価した。その結果、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（グループ1）と比較して、ARC の重症細菌性肺炎患者（グループ2）では血漿中でのセフトロザン及びタゾバクタムの $t_{1/2}$値が短く、AUC が低いことが示された[2.7.2.2.2.1 項]。VNP 患者を対象とした008試験では、MK-7625A を投与した患者のうち60例の CL_{CR} が150 mL/min 以上で、セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態が評価可能であった。CL_{CR} が正常（80< CL_{CR} <150 mL/min）の患者と比較して、CL_{CR} が150 mL/min 以上の患者ではセフトロザン及びタゾバクタムの CL は大きく、曝露量は小さかった[表 2.7.2-5]。しかし、シミュレーションにより、MK-7625A 3 g を投与した ARC の患者における ELF 中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 及びタゾバクタムの C_T が1 μg/mL のとき90%を超えることが示された[2.7.2.3.4.2 項]。さらに、ARC の有無にかかわらず VNP 患者における有効性プロファイルが類似していた[2.7.3 項]、[2.5.4 項]。以上のことから、ARC の肺炎又は敗血症患者に対して用量調整は必要ないと考えられた。

表 2.7.2-5　　VNP 患者を対象にクレアチニンクリアランスに基づいて MK-7625A の用量を調整した 008 試験における、クレアチニンクリアランスで層別した、定常状態での血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの AUC 及び C_{max} の推定値の要約

腎機能	セフトロザン			タゾバクタム		
	例数	$AUC_{0\text{-}8\ hr}$（μg·hr/mL）GM (%GCV)	C_{max}（μg/mL）GM (%GCV)	例数	$AUC_{0\text{-}8\ hr}$（μg·hr/mL）GM (%GCV)	C_{max}（μg/mL）GM (%GCV)
CL_{CR} ≥210 mL/min	20	201 (67.2)	65.3 (63.0)	20	34.8 (85.6)	18.6 (48.8)
180 mL/min ≤ CL_{CR} < 210 mL/min	16	248 (59.7)	78.0 (52.7)	16	42.0 (90.7)	19.6 (43.6)
150 mL/min ≤ CL_{CR} < 180 mL/min	24	276 (52.6)	88.6 (40.2)	24	42.1 (56.2)	21.0 (34.3)
80 mL/min ≤ CL_{CR} < 150 mL/min	138	371 (55.3)	103 (42.6)	138	61.9 (80.1)	25.8 (45.0)
50 mL/min < CL_{CR} < 80 mL/min	67	489 (46.7)	117 (36.4)	67	80.8 (67.1)	29.4 (39.7)
30 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min	27	430 (42.6)	82.0 (37.5)	27	63.3 (71.8)	17.5 (48.3)
15 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 29 mL/min	13	343 (78.7)	58.9 (69.4)	13	63.0 (93.2)	14.6 (58.6)

腎機能ごとの用量は次のとおり。CL_{CR} 50 mL/min 超：MK-7625A 3 g、CL_{CR} 30～50 mL/min：MK-7625A 1.5 g、CL_{CR} 15～29 mL/min：MK-7625A 750 mg。
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、GM：幾何平均、GCV：幾何変動係数

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 22、Table 23

2.7.2.3.2.6　　肝機能障害

セフトロザンは肝代謝及び胆汁中排泄を受けないことから、セフトロザンの薬物動態は、肝機能の変化に影響を受けないと考えられる。そのため、セフトロザンの薬物動態に関して肝機能障

害の影響を評価する臨床試験は実施していない。さらに、セフトロザンの蛋白結合率は低く（16%～21%）、血清中アルブミン濃度の影響を受けないと考えられる。また、タゾバクタム／ピペラシリンを投与した際に、肝硬変患者においてタゾバクタムの $t_{1/2}$が健康被験者と比較して18%長くなったと報告されているが[資料5.4: 077]、肝硬変による用量調整は推奨されていない。以上より、肝機能障害による MK-7625A の用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3　外因性要因の評価

In vitro データ及び臨床試験の結果に基づくと、MK-7625A が CYP 又は薬物トランスポーターを介した DDI を生じる可能性は低いことが示された[2.4 項]。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、セフトロザン、タゾバクタム、及びタゾバクタム代謝物M1は、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6又は3A4に対して臨床的に意味のある阻害作用を示さなかった。また、セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1は、初代ヒト肝細胞で CYP1A2、2B6又は3A4を誘導しなかった。

セフトロザンは、P-gp 及び BCRP の基質ではなく、in vitro で OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP、胆汁酸塩排出ポンプ、multidrug and toxin extrusion（MATE）1、MATE2-K 又は MRP2を阻害しなかった。

タゾバクタムは、OAT1及び OAT3の基質であることが知られている。タゾバクタム／ピペラシリンを OAT1/OAT3阻害剤であるプロベネシドと併用投与すると、タゾバクタムの $t_{1/2}$が71%延長することが報告されている[資料5.4: 077]。OAT1又は OAT3を阻害する薬物と MK-7625A を併用投与すると、タゾバクタムの血漿中濃度が増加する可能性がある。タゾバクタムは、ヒト OAT1及び OAT3を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ118及び147 µg/mL であった。これらの濃度は、008試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者における血漿中での C_{max} の幾何平均24.2 µg/mL の約5倍～6倍であった。

タゾバクタム代謝物 M1は、臨床用量投与時の血漿中濃度で薬物トランスポーターを介した DDI を引き起こす可能性は低い。

2.7.2.3.4　用量の妥当性／根拠

cIAI 及び cUTI の適応では、MK-7625A 1.5 g を1日3回、60分かけて点滴静注する。マウス大腿部感染モデルからセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットを設定し、健康被験者における ELF 中セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態、並びに最大8 µg/mL までの MIC で1-log 殺菌作用を達成する ELF 中の PTA の予測結果に基づいて、VNP 患者を対象とした008試験の MK-7625A の用量を3 g に設定した[資料5.4: 051]。肺炎及び敗血症患者の臨床推奨用量である3 g の適切性は、以下のことから支持された。

- 008試験で最長14日間の治療期間で良好な有効性及び安全性プロファイルがみられた[2.7.3 項] [2.7.4 項]。

- 様々な用法・用量でのモンテカルロシミュレーションに基づく ELF 中及び血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットの PTA。

セフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度は ELF 中濃度よりも高く、血漿中の PTA も ELF 中の PTA よりも高かった[2.7.2.4.10 項] [資料5.4: 051]。また、MK-7625A 3 g を投与したときのセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量は MK-7625A 1.5 g を投与したときよりも高い。これらの結果から、敗血症の治療に対して MK-7625A の用量を3 g とすることが適切であると考えた。

有効性及び安全性／忍容性評価の要約は、それぞれ[2.7.3 項]及び[2.7.4 項]に示す。*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae などの原因菌にも有効性を示すと考えられる薬物濃度での PK-PD 及び曝露－応答関係の要約を[2.7.2.3.4.1 項]及び[2.7.2.3.4.2 項]に示す。

In vivo での有効性と相関しているセフトロザンの PK-PD パラメータは、%*f*T>MIC である。また、タゾバクタムの PK-PD パラメータは%*f*T>C_T であり、C_T は1 μg/mL である。

2.7.2.3.4.1　曝露－応答関係

血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態と008試験で評価した2つの有効性の主要評価項目（TOC 時点の臨床効果及び Day 28での全死亡率）との間の曝露－応答関係を評価した[資料5.3.3.5.3: 050ZC9]。008試験の ITT 集団のうち、MK-7625A を投与して薬物動態評価用の検体が得られ、かつ、ベースライン時の下気道原因菌の細菌学的データが利用できた患者（231例）を評価に含めた。母集団薬物動態モデルを用いて、各患者について治療終了時点の血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC 及びタゾバクタムの%*f*T>C_T（C_T：1 μg/mL）を曝露の指標としてそれぞれ推定した。ベースライン時に関連する下気道原因菌が複数みられる患者では、ベースライン時の最大の MIC を用いて、%*f*T>MIC を推定した。

いずれかの有効性評価項目とタゾバクタムの%*f*T>C_T（C_T：1 μg/mL）との間に明確な傾向は認められなかった。有効性に関する曝露量－応答関係の解析データセットに含まれる患者231例のうち、177例でベースライン時の原因菌に対するセフトロザンの MIC は4 μg/mL 以下であった。MIC が4 μg/mL 以下であった177例のうち、全例で血漿中%*f*T>MIC は30%を超え、173例では血漿中%*f*T>MIC が99%であった。残りの4例の%*f*T>MIC は最低でも73.7%であった。177例における Day 28での全死亡率及び TOC 時点の臨床効果の有効率は、それぞれ13.3%及び70%であった。%*f*T>MIC が99%未満の4例に死亡例は認められず、臨床効果の有効率は100%であった。これらの結果から、セフトロザンの曝露量と有効性との間に明確な傾向は認められなかった。

ベースライン時の原因菌の MIC が4 μg/mL 以下であった177例におけるセフトロザンの血漿中%*f*T>MIC は、目標とする30%よりはるかに高く、これらの患者における ELF 中%*f*T>MIC は、セフトロザンの肺移行率が約50%であることを考慮しても目標とする30%を上回っていると考えられた。

VNP 患者を対象とした008試験で、MK-7625A の忍容性は概して良好で、臨床的に問題となる安全性シグナルはみられなかった。MK-7625A を推奨臨床用法・用量で投与された VNP 患者における安全性プロファイルは、対照群であるメロペネム群の患者と類似しており、発現した有害事象

について、MK-7625A 群とメロペネム群の間で意味のある差はみられなかったため[2.7.4 項]、曝露量と有害事象の関係は評価していない。

2.7.2.3.4.2　モンテカルロシミュレーションによる肺上皮被覆液中及び血漿中の目標達成確率の評価

腎機能が正常（80≤ CL_{CR} <150 mL/min）の患者、ARC（CL_{CR} 150 mL/min 以上）の患者及び各重症度の腎機能障害患者におけるモンテカルロシミュレーションにより、ELF 中及び血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの PTA を評価した[2.7.2.2.3.2 項]。PTA のシミュレーションの際、各腎機能分類での用量は、それぞれの MK-7625A の臨床推奨用量とした。すなわち、腎機能が正常、ARC 又は軽度腎機能障害（CL_{CR} 50 mL/min 超）の患者では3 g、中等度腎機能障害（30≤ CL_{CR} ≤50 mL/min）の患者では1.5 g、重度腎機能障害（15≤ CL_{CR} ≤29 mL/min）の患者では750 mg を8時間ごとに60分かけて点滴静注することとした。

腎機能正常、軽度腎機能障害及び ARC の患者並びに中等度及び重度腎機能障害の患者での PTA は、それぞれ[2.7.2.3.4.2.1 項]及び[2.7.2.3.4.2.2 項]に示す。定常状態における ELF 中セフトロザンの PTA の要約は、[表 2.7.2-6]に示す。VNP 患者を対象とした008試験及びサーベイランスで得られた MIC の頻度分布、腎機能が正常な患者における ELF 中及び血漿中セフトロザンの PTA を原因菌別に[図 2.7.2-11]、[図 2.7.2-12]及び[図 2.7.2-13]に示す。サーベイランスは、2015年から2017年にかけて実施した Program to Assess Ceftolozane Tazobactam Susceptibility（PACTS）と呼ばれる調査で、[2.7.2.4.9 項]に示す。

定常状態における ELF 中タゾバクタムの PTA の要約は、[表 2.7.2-7]に示す。定常状態における血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの PTA の要約は、[付録 2.7.2-7]及び[付録 2.7.2-8]に示す。CL_{CR} ごとの ELF 中及び血漿中セフトロザンの原因菌別の PTA の要約は、[付録 2.7.2-9]及び[付録 2.7.2-10]に示す。また、CL_{CR} ごとの定常状態での ELF 中及び血漿中タゾバクタムの PTA の要約は、[付録 2.7.2-11]に示す。

表 2.7.2-6　　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での肺上皮被覆液中セフトロザンの%*f*T>MIC が 30%を達成する VNP 患者の割合

MIC（μg/mL）	肺上皮被覆液中セフトロザンの%*f*T>MIC が30%を達成する患者の割合（%）											
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
15 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 29 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.7	95.3	60.9	16.8	1.2
30 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	97.4	80.7	34.7	5.2
50 mL/min < CL_{CR} < 80 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	93.4	56.9	15.6
80 mL/min ≤ CL_{CR} < 150 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.1	79.6	33.8	5.7
150 mL/min ≤ CL_{CR} < 180 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	95.4	64.7	19.3	1.3
180 mL/min ≤ CL_{CR} < 210 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.4	92.6	56.7	12.5	0.8
CL_{CR} ≥210 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.2	88.3	49.5	9.9	0.5
各腎機能における用量は次のとおり。CL_{CR} 50 mL/min 超：MK-7625A 3 g、30 ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min：MK-7625A 1.5 g、15 ≤ CL_{CR} ≤ 29 mL/min：MK-7625A 750 mg。 CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、%*f*T>MIC：遊離型薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合、MIC：最小発育阻止濃度												

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 35

表 2.7.2-7　　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での肺上皮被覆液中タゾバクタムの%*f*T>C_T が 20%を達成する VNP 患者の割合

C_T（μg/mL）	肺上皮被覆液中タゾバクタムの%*f*T>C_Tが20%を達成する患者の割合（%）											
	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
15 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 29 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	98.5	87.2	53.4	18.4	2.6	0.2	0.0	0.0
30 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8	96.0	73.1	31.7	5.3	0.5	0.0	0.0
50 mL/min < CL_{CR} < 80 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.0	89.8	57.5	19.8	2.7	0.5	0.1
80 mL/min ≤ CL_{CR} < 150 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	98.2	81.5	42.7	9.0	0.6	0.0	0.0
150 mL/min ≤ CL_{CR} L < 180 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	99.5	94.3	70.6	27.4	4.9	0.3	0.0	0.0
180 mL/min ≤ CL_{CR} < 210 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	92.1	65.0	24.4	3.8	0.0	0.0	0.0
CL_{CR} ≥210 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	99.3	92.3	62.1	20.5	1.9	0.0	0.0	0.0
各腎機能における用量は次のとおり。CL_{CR} 50 mL/min 超：MK-7625A 3 g、30 ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min：MK-7625A 1.5 g、15 ≤ CL_{CR} ≤ 29 mL/min：MK-7625A 750 mg。 CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、%*f*T>C_T：遊離型薬物濃度が閾値濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合、C_T：閾値濃度												

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 39

2.7.2.3.4.2.1　腎機能正常、軽度腎機能障害及び腎クリアランス亢進患者における目標達成確率の評価

MK-7625A 3 g を投与した腎機能正常又は軽度腎機能障害（50< CL_{CR} <150 mL/min）の VNP 患者で、セフトロザンの PTA は、ELF 中では MIC が8 µg/mL 以下で90%を上回り[表 2.7.2-6]、血漿中では MIC が16 µg/mL 以下で90%を上回った[付録 2.7.2-7]。タゾバクタムの PTA は、ELF 中ではタゾバクタムの C_T が1 µg/mL 以下では90%を上回り[表 2.7.2-7]、血漿中ではタゾバクタムの C_T が4 µg/mL 以下で90%を上回った[付録 2.7.2-8]。これらの結果から、腎機能が正常又は軽度腎機能障害の肺炎及び敗血症患者で MK-7625A の用量を3 g とすることで、セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットを達成するのに十分なセフトロザン及びタゾバクタム曝露量が得られることが示された。

ARC（CL_{CR} 150 mL/min 以上）の VNP 患者に MK-7625A 3 g を投与したとき、セフトロザンの PTA は、ELF 中では MIC が4 µg/mL 以下で90%を上回り[表 2.7.2-6]、血漿中では MIC が16 µg/mL 以下で90%を上回った[付録 2.7.2-7]。タゾバクタムの PTA は、ELF 中ではタゾバクタム C_T が1 µg/mL 以下で90%を上回り[表 2.7.2-7]、血漿中ではタゾバクタム C_T が2 µg/mL 以下で90%を上回った[付録 2.7.2-8]。これらの結果から、ARC の肺炎及び敗血症患者に MK-7625A の用量を3 g とすることで、セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットを達成するのに十分なセフトロザン及びタゾバクタム曝露量が得られることが示された。

2.7.2.3.4.2.2　中等度及び重度の腎機能障害患者における目標達成確率の評価

中等度腎機能障害（30≤ CL_{CR} ≤50 mL/min）の VNP 患者に対して、CL_{CR} に基づいて MK-7625A の用量を1.5 g に調整して投与したとき、セフトロザンの PTA は、ELF 中では MIC が8 µg/mL 以下で90%を上回り[表 2.7.2-6]、血漿中では MIC が16 µg/mL 以下で90%を上回った[付録 2.7.2-7]。タゾバクタムの PTA は、ELF 中ではタゾバクタムの C_T が1 µg/mL 以下で90%を上回り[表 2.7.2-7]、血漿中ではタゾバクタム C_T が2 µg/mL 以下で90%を上回った[付録 2.7.2-8]。これらの結果から、中等度腎機能障害の肺炎及び敗血症患者に CL_{CR} で調整した用量で MK-7625A を投与したとき、セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットを達成するのに十分なセフトロザン及びタゾバクタム曝露量が得られることが示された。

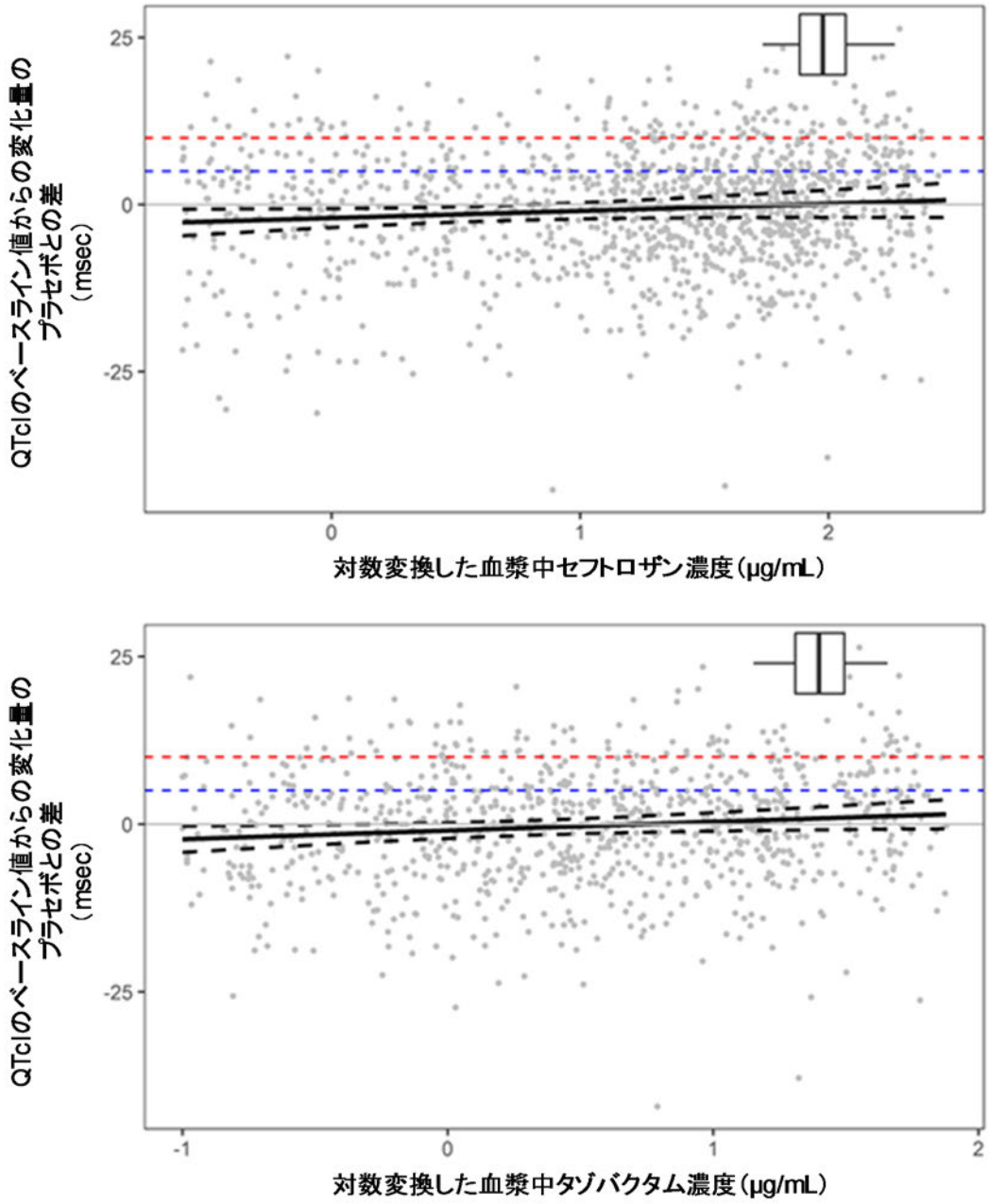
重度腎機能障害（15≤ CL_{CR} ≤29 mL/min）の VNP 患者に対して、CL_{CR} に基づいて MK-7625A の用量を750 mg に調整して投与したとき、セフトロザンの PTA は、ELF 中では MIC が8 µg/mL 以下で90%を上回り[表 2.7.2-6]、血漿中では MIC が16 µg/mL 以下で90%を上回った[付録 2.7.2-7]。タゾバクタムの PTA は、ELF 中ではタゾバクタム C_T が1 µg/mL のとき87.2%であり[表 2.7.2-7]、血漿中ではタゾバクタム C_T が2 µg/mL 以下で90%を上回った[付録 2.7.2-8]。ELF 中タゾバクタムの PTA は C_T が1 µg/mL で90%をわずかに下回ったが、008試験で Enterobacteriaceae を含むすべての原因菌に対して良好な有効性プロファイルを示した[2.7.3 項]。これらの結果から、重度腎機能障害の肺炎及び敗血症患者に CL_{CR} で調整した用量で MK-7625A を投与したとき、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量は PK-PD ターゲットを達成するのに十分であることが示された。

2.7.2.3.4.3　　QTc 間隔に対する影響

臨床推奨用量を超える用量（4.5 g）の MK-7625A を用いた無作為化、二重盲検、単施設、ダブルダミー、陽性及びプラセボ対照、4期、クロスオーバー、QT/QTc 評価試験（CXA-QT-10-02試験、eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.3.5.1 項、2.7.2.4.1 項）の結果は、初回申請時に既に評価されている。本試験の結果から、MK-7625A 4.5 g は、被験者ごとに補正式を用いて補正した QT 間隔（QTcI）を用いた QT/QTc 間隔に意味のある影響を及ぼさなかった。

肺炎及び敗血症患者への適応に対して推奨される用量（3 g）又は CL_{CR} に基づいて調整した用量での QTc 間隔への影響を評価するため、セフトロザン及びタゾバクタムに関して初回申請時に実施した曝露量－QTc 間隔の解析結果に、母集団薬物動態モデルを用いて推定した008試験の VNP 患者の血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの C_{max} の分布を重ねた。3 g 又は CL_{CR} に基づいて調整した用量を投与した VNP 患者における MK-7625A のモデルによる C_{max} の推定値は、QT/QTc 試験でみられた C_{max} の範囲内に含まれていた[図 2.7.2-4]。QT/QTc 試験で MK-7625A 4.5 g を投与した際の、セフトロザン及びタゾバクタムの最高濃度は、それぞれ297 µg/mL 及び75.4 µg/mL であった。その際の QTcI のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値は、セフトロザンで0.66 msec、タゾバクタムで1.48 msec であり、95%信頼区間の上限はセフトロザンで2.81 msec、タゾバクタムで3.30 msec で、いずれも5 msec 未満であった（CXA-QT-10-02試験）。これらの結果から、3 g の用量（又は腎機能障害患者の調整した用量）では、QT 間隔に意味のある影響を及ぼす可能性が低いことが示された。008試験で、メロペネム群及び MK-7625A 群で心臓に関連した有害事象の発現割合に差はみられなかったことから、肺炎及び敗血症患者に推奨される用法・用量での心臓に関連した安全性が支持された。

図 2.7.2-4　　008 試験の VNP 患者に推奨臨床用法・用量で MK-7625A を投与した際に推定される定常状態でのセフトロザン及びタゾバクタムの C_{max} の分布と CXA-QT-10-02 試験で得られた血漿中セフトロザン（上図）及びタゾバクタム（下図）の濃度に対する QTcI のベースライン値からの変化量のプラセボとの差



灰色プロット：CXA-QT-10-02試験で得られたセフトロザン及びタゾバクタムの濃度
箱：008試験の VNP 患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの C_{max} の25、50、及び75パーセンタイル濃度
ひげ：008試験の VNP 患者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの C_{max} の5及び95パーセンタイル濃度
黒色実線：線形混合モデルによるセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量－QT 関係
黒色破線：線形混合モデルによるセフトロザン及びタゾバクタムの曝露量－QT 関係の95%信頼区間の上限及び下限
灰色実線、青色点線及び赤色点線：それぞれ0、5及び10 msec の基準値
Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7]、eCTD 受付番号300215001 資料5.3.4.1.4: 04DDG7

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　臨床での細菌学的評価のまとめ

セフトロザン／タゾバクタムは、*Escherichia coli*（*E. coli*）や *Klebsiella Pneumoniae*（*K. pneumoniae*）などの Enterobacteriaceae に加え、*P. aeruginosa* 及び *Haemophilus influenzae*（*H. influenzae*）等の呼吸器にみられる臨床的に重要なグラム陰性菌に対する抗菌活性を有する。さらにセフトロザン／タゾバクタムは、2013年～2015年に米国で入院患者の気道から分離された分離株に対しても活性を示し、セフタジジム、セフェピム、ピペラシリン／タゾバクタム及びメロペネムと比較して、*P. aeruginosa* に対する活性が最も高く、セファロスポリン耐性菌及び基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌を含む Enterobacteriaceae に対しても活性を示した[資料5.4: 046]。呼吸器分離株のサーベイランスの最近のデータでは、*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae の多くがセフトロザン／タゾバクタムに感性であった[資料5.3.5.4.9: 04ZCN8] [資料5.3.5.4.10: 04XWVL] [資料5.3.5.4.11: 04XD9H]。

MK-7625A 3 g を8時間ごとに投与することで、HF Infection モデル及びマウス肺炎感染モデル試験を含む in vitro 及び in vivo の薬力学モデルで有効性が示された。*P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *H. influenzae* による肺炎に対するセフトロザン／タゾバクタムのブレイクポイントは、008試験において有効性、臨床的及び細菌学的効果の有効率が高いこと、並びに MIC のブレイクポイントで PTA が90%を超えることに基づいて設定した。

2.7.2.4.2　感受性試験

セフトロザン／タゾバクタムの微量液体希釈法及び寒天希釈法による感受性試験は、タゾバクタムの固定濃度4 µg/mL で Clinical and Laboratory Standards Institutes（CLSI）の方法に従って実施した。ディスク拡散法は、セフトロザンを30 µg、タゾバクタムを10 µg 含むディスクで実施した。これまで、ディスク拡散法（[redacted]、英国[redacted]）及び勾配拡散法（[redacted]、フランス[redacted]及び[redacted]、イタリア[redacted]）によるセフトロザン／タゾバクタムの in vitro 試験が米国食品医薬品局（FDA）により承認されている。さらに、手動微量液体希釈装置の[redacted]®,[redacted]、米国オハイオ州[redacted]）並びに[redacted]、フランス[redacted]）、[redacted]（[redacted]、米国カリフォルニア州[redacted]）、及び[redacted]®（[redacted]、米国メリーランド州[redacted]）を含む自動装置が FDA によりセフトロザン／タゾバクタムの in vitro 感受性試験に承認されている。[redacted]の[redacted]を除くすべての装置は、欧州経済地域で Conformité Européene マークの認証を受けている。

2.7.2.4.3　肺炎に対するブレイクポイント設定を裏付ける薬物動態／薬力学の要約

2.7.2.4.3.1　薬物動態の概要

肺炎及び敗血症患者に対する MK-7625A の臨床推奨用量3 g 又は CL_{CR} に基づいて調整した用量でのヒトにおけるセフトロザン及びタゾバクタムの薬物動態は、[2.7.2.3 項]に記載する。

2.7.2.4.3.2　　薬力学の概要

セフトロザン

P. aeruginosa（4株）及びEnterobacteriaceae（4株）を用いた好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて、in vivoでのセフトロザンの有効性と相関するセフトロザンのPK-PDパラメータは、血漿中総薬物濃度が最小発育阻止濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合（%T>MIC）である。静菌作用及び1-logの殺菌作用と関連した総薬物濃度に基づく*P. aeruginosa*及びEnterobacteriaceaeの全株を通した%T>MICの平均値（中央値）は、それぞれ25.2%（24.8%）及び31.5%（32.2%）であった[資料5.4: 083]。マウスにおけるセフトロザンの血清蛋白結合率は10%未満であり、in vitro試験で血清がMICに対して影響を及ぼさないことから（eCTD受付番号300215001、2.6.2項及び2.6.4項）、上記のPK-PDターゲットの設定の際には遊離型薬物濃度ではなく、総薬物濃度を用いた。これらの結果に基づいて、PTAを算出する際にはセフトロザンのPK-PDターゲットとして%*f*T>MICを30%以上と設定した。

タゾバクタム

好中球減少症マウス大腿部感染モデルにおいて、有効性と相関するタゾバクタムのPK-PDパラメータは、血漿中の%*f*T>C_T（C_T：1 μg/mL）である[資料5.3.5.4.3: 04D9N8]。この試験では、感染モデルマウスに対して6菌株（*K. pneumoniae* 2株、*E. coli* 4株）を用いた。感染モデルマウスに対して、セフトロザンのPK-PDターゲットである30%の%*f*T>MICに達した用量のセフトロザンと併用して、タゾバクタムのPK-PDターゲットを設定するために2時間ごとにタゾバクタムを投与した。いずれの菌株においても静菌作用を示したタゾバクタムの%*f*T>C_T（C_T：1 μg/mL）の平均値は、約20%であったことから、PTAを算出する際にはタゾバクタムのPK-PDターゲットとして%*f*T>C_Tを20%以上と設定した（eCTD受付番号300215001、2.7.2.3.4項）。

2.7.2.4.3.2.1　　In vitro薬力学モデル（Hollow Fiber Infectionモデル）

21の臨床分離株（*P. aeruginosa*が8株、*K. pneumoniae*が9株、*E. coli*が4株）について、HF Infectionモデルを用いて有効性を検証した。これらの臨床分離株は、耐性機序を考慮し、患者でみられる代表的な分離株として選択した。セフトロザン／タゾバクタムのMICは、Enterobacteriaceaeで2～256 μg/mL、*P. aeruginosa*で4～8 μg/mLであった[表 2.7.2-8]。

表 2.7.2-8　　Hollow Fiber Infection モデルでセフトロザン／タゾバクタムの活性を評価した臨床分離株の一覧

菌株	分離株 No.	MIC† (μg/mL)	β-ラクタマーゼ及びポーリン
P. aeruginosa	1390214	4	PDC-3
P. aeruginosa	1404343	4	PDC-31
P. aeruginosa	1411850	4	PDC-8
P. aeruginosa	1469708	4	PDC-8
P. aeruginosa	1389468	8	PDC-44
P. aeruginosa	1399172	8	PDC-1
P. aeruginosa	1485137	8	PDC-1
P. aeruginosa	1389713	8	PDC-3
K. pneumoniae	1427461	2	SHV-OSBL、CTX-M-15
K. pneumoniae	1384407	4	SHV-OSBL、CTX-M-9
K. pneumoniae	1400009	4	SHV-OSBL、CTX-M-9、OXA-48
K. pneumoniae	1443381	4	SHV-OSBL、CTX-M-15
K. pneumoniae	853258 (MB10581)	4	SHV-OSBL、CTX-M-15、OmpK35変異、OmpK36変異
K. pneumoniae	1194873 (MB10595)	8	SHV-OSBL、TEM-OSBL、CTX-M-15
K. pneumoniae	1391126	8～16	SHV-OSBL、TEM-OSBL、CTX-M-14
K. pneumoniae	1393075	8～16	SHV-OSBL、CTX-M-15
K. pneumoniae‡	733390	256	SHV-OSBL、TEM-OSBL、CTX-M-14、OmpK35変異、OmpK36変異
E. coli	1489417	2	TEM-OSBL、CTX-M-14
E. coli	1394613	8	CTX-M-15
E. coli	1493570	8	TEM-OSBL、CTX-M-15
E. coli	1492914	16	TEM-OSBL、CTX-M-14

IHMA：International Health Management Associates、MIC：最小発育阻止濃度、OmpK：外膜蛋白 K
†セフトロザン／タゾバクタムに対する MIC は[資料5.3.5.4.1: 052NL5]に示す方法で算出した。各セフトロザン濃度に対してタゾバクタムは一律に4 μg/mL とした。各 MIC 値の最頻値を用いて各菌株に対する効果を評価した。最頻値が得られなかったときには、IHMA の MIC に近い MIC 値又は MIC 値の範囲を示した。
‡セフトロザン／タゾバクタムに対する MIC が256 μg/mL であったため、この分離株はネガティブコントロール株である。

Source: [資料5.3.5.4.1: 052NL5] Table 2

HF Infection モデルでの有効性は、接種開始から1 mL 当たりのコロニー形成単位（CFU/mL）で約3-log 低下し、69時間以内に再増殖がみられないことと定義した。*P. aeruginosa* のうち、セフトロザン／タゾバクタムの MIC が4 μg/mL であった4株中4株で、MIC が8 μg/mL の4株中3株で有効性が認められた[表 2.7.2-9]。*K. pneumoniae* 分離株9株に対しては、セフトロザン／タゾバクタムの MIC が4 μg/mL であった4株中3株で有効性が認められた。また、*E. coli* の4株中、セフトロザン／タゾバクタムの MIC が16 μg/mL（[表 2.7.2-9]では MIC >8 μg/mL として示す）であった1株で有効性が認められた。

表 2.7.2-9　　Hollow Fiber Infection モデルでセフトロザン／タゾバクタムが活性を示した菌株の数

菌種	セフトロザン／タゾバクタムの MIC (μg/mL)			
	2	4	8	>8
P. aeruginosa	NA	4 of 4	3 of 4	NA
K. pneumoniae	0 of 1	3 of 4	0 of 1	0 of 3
E. coli	0 of 1	NA	0 of 2	1 of 1

MIC：最小発育阻止濃度、NA：該当なし

Source: [資料5.3.5.4.1: 052NL5] Table 7

以上の結果から、セフトロザン及びタゾバクタムの曝露量のシミュレーションを基に、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 を投与した場合、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の曝露量で、*P. aeruginosa* 分離株［MIC は、現在用いられている FDA/CLSI 及び European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）によるブレイクポイントのそれぞれ4/4 μg/mL 及び4 mg/L］に対して殺菌作用を示した。この結果は、Enterobacteriaceae に対する現在用いられている FDA/CLSI ブレイクポイントの2/4 μg/mL と一貫しており、また、008試験のデータと併せて Enterobacteriaceae に対する EUCAST ブレイクポイント1 mg/L を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。

別の HF Infection モデルを用いた試験では、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臨床推奨用量 MK-7625A 3 g を8時間ごとに反復投与したときの血漿中薬物濃度及び肺移行率に基づいて推定した ELF 中の曝露量に近い濃度で、*K. pneumoniae* 13株、*E. coli* 2株に対するセフトロザン及びタゾバクタムの抗菌活性を評価した。*K. pneumoniae* 分離株に対して、セフトロザン／タゾバクタムの MIC は1 μg/mL であった2株中2株で、MIC が2 μg/mL の2株中1株、MIC が4 μg/mL の6株中5株で、MIC が8 μg/mL の1株中1株で有効性が認められた。*E. coli* 分離株に対して、MIC が8 μg/mL の2株中2株で有効性が認められた。この HF Infection 試験では、セフトロザン及びタゾバクタムは上述の定常状態における ELF 中濃度での HF Infection 試験よりも高い有効性を示したが、定常状態における ELF 中濃度での HF Infection モデルの方が、実際の臨床現場を適切に反映した結果であると考えられる。

2.7.2.4.3.2.2　　In vivo での薬力学モデル（好中球減少症マウス肺炎感染モデル）

In vivo でのセフトロザン／タゾバクタムの有効性は、好中球減少症マウスの肺炎感染モデルでの遅延投与による治療効果を評価した。本試験では、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を対象に MK-7625A 3 g を投与したときの定常状態における ELF 中のセフトロザン及びタゾバクタム濃度付近になる用量を用いた。本モデルでは、様々な耐性機序を有する代表的な臨床分離株を用いた。試験で用いた分離株を[表 2.7.2-10]に示す。

表 2.7.2-10　　肺炎感染マウスモデルで用いられた臨床分離株

分離株	菌種	セフトロザン／タゾバクタムの MIC (μg/mL)	β-ラクタマーゼ及びポーリン
733390	*K. pneumoniae*	256	SHV-OSBL、TEM-OSBL、CTX-M-14、OmpK35変異、OmpK36変異
ATCC700603	*K. pneumoniae*	1	Not available
636298	*K. pneumoniae*	2	SHV-OSBL、TEM-OSBL、CTX-M-14、DHA-TYPE、OmpK35変異
938449	*K. pneumoniae*	4†	SHV-OSBL、CTX-M-14
812581	*K. pneumoniae*	1	SHV-OSBL、CTX-M-15、OmpK35欠損、OmpK36変異

MIC = 最小発育阻止濃度、OmpK：外膜蛋白 K
†256 μg/mL までの濃度で明確なエンドポイントを示さなかったため、80%を阻害する最小発育阻止濃度として 4 μg/mL とした。

Source: [資料5.3.5.4.2: 052T99] Table 4

感染日（Day 0）を基準として Day -4及び-1にマウスにシクロホスファミドをそれぞれ150及び100 mg/kg で腹腔内投与することにより好中球を減少させた。Day 0にすべてのマウスを麻酔して、5つの分離株のうちいずれか1株を鼻腔内に接種した。接種の2時間後から、2時間ごとにセフトロザン／タゾバクタムを計12回皮下投与した。感染から26時間後に、感染マウスから肺を無菌下で採取し、肺中の細菌量を1 g 当たりの CFU（CFU/g）で測定した。

有効性は、処置前を基準として感染から26時間後の肺細菌量において1-log 以上の CFU/g 減少と定義した。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セフトロザン／タゾバクタム125/62.5 mg/kg による処置では、MIC が1 μg/mL であった *K. pneumoniae* 分離株の2株中2株、MIC が2 μg/mL であった *K. pneumoniae* 分離株の1株中0株、MIC が4 μg/mL であった *K. pneumoniae* 分離株の1株中1株、MIC が256 μg/mL であった *K. pneumoniae* 分離株の1株中1株で有効性が認められた。セフトロザン／タゾバクタム125/62.5 mg/kg の半分の用量では、上記のような有効性が認められなかったことから、臨床で意味のある有効性を示すには、セフトロザン／タゾバクタムの用量として125/62.5 mg/kg が必要である[資料5.3.5.4.2: 052T99]。

以上より、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。

2.7.2.4.3.3　　結論

In vitro HF Infection モデルによると、VNP 患者に MK-7625A 3 g を投与したときの定常状態における ELF 中薬物濃度では、*P. aeruginosa* に対して最大8 μg/mL までの MIC で有効性が確認されたことから、*P. aeruginosa* に対して現在用いられている FDA/CLSI 及び EUCAST の感性ブレイクポイントをそれぞれ4/4 μg/mL 及び4 mg/L とすることが支持される。HF Infection モデルでは、Enterobacteriaceae に対する FDA/CLSI 感性ブレイクポイントを2/4 μg/mL と設定することが適切で

あることが示され、EUCAST 感性ブレイクポイント1 mg/L を1管上の2 mg/L と設定することが支持された。さらに HF Infection モデルでは、*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae に対して MIC がそれぞれ8 mg/L 及び4 mg/L で有効性が認められたことから、*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae に対する EUCAST の耐性ブレイクポイントをそれぞれ8 mg/L 及び4 mg/L を超えるように設定することが支持される。

In vivo 好中球減少症マウス肺炎感染モデルでは、VNP 患者に MK-7625A 3 g を投与することにより達成される定常状態での ELF 中濃度において、*K. pneumoniae* 分離株に対して最大4 µg/mL までのセフトロザン／タゾバクタムの MIC で抗菌効果（1-log 低下）が観察されたことから、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（それぞれ2/4 µg/mL 及び1 mg/L）が支持される。

2.7.2.4.4　肺炎患者における暫定ブレイクポイント

ELF 中の MIC が8 µg/mL のとき90%を上回る PTA が達成できるように、VNP 患者を対象とした008試験の用量を3 g と設定した[資料5.4: 051]。この結果に基づいて、以下に示す008試験の MIC のブレイクポイントを暫定ブレイクポイントとして設定した[表 2.7.2-11]。しかし、[2.7.2.4.13 項]で述べるように、HF Infection モデルの試験、動物試験の結果及び008試験の結果より、[表 2.7.2-11]に示す暫定ブレイクポイントを、最終案としなかった。

表 2.7.2-11　008 試験で使用した暫定ブレイクポイント

菌種	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
	感性	中間	耐性
Enterobacteriaceae	≤4	8	≥16
P. aeruginosa	≤8	16	≥32
その他	≤8	16	≥32

Source: [資料5.3.5.1: P008]

なお、cIAI 及び cUTI に対する MK-7625A の用法・用量である1.5 g を1日3回投与したときの MIC と比較して、Enterobacteriaceae に対する暫定の感性ブレイクポイントは FDA/CLSI のブレイクポイントよりも1管高い濃度で、現在用いられている EUCAST のブレイクポイントよりも2管高い。*P. aeruginosa* に対する暫定の感性ブレイクポイントは、現在用いられている FDA/CLSI 及び EUCAST のブレイクポイントよりも1管高い。

2.7.2.4.5　008試験で実施したセフトロザン／タゾバクタムの in vitro 試験

2.7.2.4.5.1　臨床試験の品質管理

008試験で収集した好気性菌の試験は中央検査機関の [redacted]（米国ニューヨーク州、[redacted]）で実施した。中央検査機関では、CLSI 標準法に準じた微量液体希釈法（CLSI M7-A9）

にて各分離株を同定し、感受性試験を実施した。各臨床分離株の測定を行う際には、American Type Culture Collection（ATCC）標準株を用いて精度管理を実施した。すべての菌種の MIC の測定には、[redacted]（米国マサチューセッツ州[redacted]）の[redacted]を用いた。すべての菌種のディスク拡散法では、[redacted]（英国[redacted]）で調製したセフトロザン／タゾバクタム 30 μg/10 μg のディスクを用いた。対照薬（メロペネム）のディスクの精度管理値の許容範囲は CLSI 標準法 M100-S22に基づいて設定した。セフトロザン／タゾバクタムの評価の際に用いたすべての精度管理用株の精度管理値は CLSI の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.14: 04ZX8X]。

2.7.2.4.5.1.1　　微量液体希釈法による感受性試験

中央検査機関での008試験で収集した分離株の試験の際には精度管理を実施した。セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの精度管理には、CLSI が精度管理用株として推奨する ATCC 分離株を使用した。微量液体希釈法及び精度管理の結果は[資料5.3.5.4.4: 050DRK]及び[資料5.3.5.4.5: 052DCV]に示す。セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの感受性試験に用いたすべての精度管理用株の MIC 値は精度管理値の許容範囲内であった。

Escherichia coli ATCC 25922

セフトロザン／タゾバクタムの MIC の最頻値は0.25 μg/mL であり、精度管理値の許容範囲の0.12～0.5 μg/mL の中央付近の値であった[表 2.7.2-12]。報告されているセフトロザン／タゾバクタムの MIC の値の100%はこの範囲内であり、メロペネムについても MIC の値の100%がメロペネムの精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。

Escherichia coli ATCC 35218

セフトロザン／タゾバクタムの MIC の最頻値は0.12 μg/mL であり、精度管理値の許容範囲の0.06～0.25 μg/mL の中央付近の値であった[表 2.7.2-12]。報告されているセフトロザン／タゾバクタムの MIC の値の100%はこの範囲内であった。メロペネムについては、この株に対する精度管理は行わなかった。

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

セフトロザン／タゾバクタムの MIC の最頻値は0.5 μg/mL であり、精度管理値の許容範囲の0.25～1 μg/mL の中央付近の値であった[表 2.7.2-12]。報告されているセフトロザン／タゾバクタムの MIC の値の100%はこの範囲内であり、メロペネムについても MIC の値の100%がメロペネムの精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。

Klebsiella pneumoniae ATCC 700603

セフトロザン／タゾバクタムの MIC の最頻値は1 μg/mL であり、精度管理値の許容範囲の0.5～2 μg/mL の中央付近の値であった[表 2.7.2-12]。報告されているセフトロザン／タゾバクタムの MIC の値の100%はこの範囲内であった。この株は CLSI により β-ラクタム系薬剤と β-ラクタマー

ゼ阻害剤の配合剤に対して推奨されており（CLSI M100-S28）[資料5.3.5.4.14: 04ZX8X]、メロペネムについてはこの株に対する精度管理は行わなかった。

Staphylococcus aureus ATCC 29213

セフトロザン／タゾバクタムの MIC の最頻値は32 μg/mL であり、精度管理値の許容範囲の16～64 μg/mL の中央付近の値であった[表 2.7.2-12]。報告されているセフトロザン／タゾバクタムの MIC の値の100%はこの範囲内であり、メロペネムについても MIC の値の100%がメロペネムの精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。

Haemophilus influenzae ATCC 49247

セフトロザン／タゾバクタムの MIC の最頻値は1 μg/mL であり、精度管理値の許容範囲の0.5～2 μg/mL の中央付近の値であった[表 2.7.2-12]。報告されているセフトロザン／タゾバクタムの MIC の値の100%はこの範囲内であった。メロペネムについてはこの株に対する精度管理は行わなかった。

結論

セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの MIC の精度管理の結果は、各精度管理用株について CLSI の精度管理値の許容範囲内であった。すべての精度管理株の結果が許容範囲内であったことから、008試験の臨床分離株のセフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムに対する感受性試験で得られた MIC の結果は十分に精度管理されていることが確認された。

表 2.7.2-12　008 試験で用いられた微量液体希釈法の精度管理の結果

精度管理株	例数	最小発育阻止濃度（μg/mL）							
		0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4
E. coli ATCC 25922	150			9	90	51			
E. coli ATCC 35218	147		13	117	17				
P. aeruginosa ATCC 27853	140				0	94	46		
K. pneumoniae ATCC 700603	147					15	89	43	
H. influenzae ATCC 49247	12					0	12	0	
	最小発育阻止濃度（μg/mL）								
	例数			16	32	64			
S. aureus ATCC 29213	67			10	56	1			

Source: [資料5.3.5.4.4: 050DRK] Table 5、 Table 6

2.7.2.4.5.1.2　　ディスク拡散法による感受性試験

中央検査機関での008試験で収集した分離株の試験の際には精度管理を実施した。セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムについてのディスク拡散法の精度管理株には、すべて CLSI が精度管理株として推奨する ATCC 株を使用した。ディスク拡散法及び精度管理の結果は[資料5.3.5.4.4: 050DRK]及び[資料5.3.5.4.5: 052DCV]に示す。セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの感受性試験に用いたすべての精度管理用株の阻止円の直径の精度管理値は許容範囲内であった。*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 25923株での68試験のうち、メロペネムについての1試験で、阻止円の直径が CLSI の精度管理値の許容範囲から2 mm 小さかった。*E. coli* ATCC35218株での116試験のうち、セフトロザン／タゾバクタムについての1試験で阻止円の直径が CLSI の精度管理値の許容範囲から2 mm 小さかった。*K. pneumoniae* ATCC 700603株での116試験のうち、セフトロザン／タゾバクタムについての1試験で阻止円の直径が CLSI の精度管理値の許容範囲から2 mm 大きかった。*P. aeruginosa* ATCC27853株での112試験のうち、セフトロザン／タゾバクタムについての1試験で阻止円の直径が CLSI の精度管理値の許容範囲から6 mm 小さかった。精度管理値の許容範囲から外れたいずれの場合でも、008試験で収集した分離株及び精度管理株の試験を再度実施し、いずれの精度管理株の結果は精度管理値の許容範囲内であった。

Escherichia coli ATCC 25922

セフトロザン／タゾバクタムの *E. coli* ATCC 25922株の精度管理値の許容範囲は24～32 mm である。中央検査機関で実施した117試験で得られた精度管理の阻止円の直径は、すべて精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。セフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径の最頻値は26 mm であった。セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの精度管理値はすべて許容範囲内であった。

Escherichia coli ATCC 35218

セフトロザン／タゾバクタムの *E. coli* ATCC 35218株の精度管理値の許容範囲は25～31 mm である。中央検査機関で実施した116試験で得られた精度管理の阻止円の直径は、すべて精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。なお、1試験で阻止円の直径が許容範囲から2 mm 小さかったが（23 mm）、008試験で収集した分離株及び精度管理株の評価を再度実施した結果、精度管理値の許容範囲内であった。セフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径の最頻値は26 mm であった。セフトロザン／タゾバクタムの精度管理値はすべて許容範囲内であった。

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

セフトロザン／タゾバクタムの *P. aeruginosa* ATCC 27853株の精度管理値の許容範囲は25～31 mm である。中央検査機関で実施した112試験で得られた精度管理の阻止円の直径は、すべて精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。なお、1試験で阻止円の直径は19 mm で許容範囲から6 mm 小さかったが、008試験で収集した分離株及び精度管理株の評価を再度実施した結果、精度管理値の許容範囲内であった。セフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径の最頻値は26 mm であった。セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの精度管理値はすべて許容範囲内であった。

Klebsiella pneumoniae ATCC 700603

セフトロザン／タゾバクタムの *K. pneumoniae* ATCC 700603株の精度管理値の許容範囲は17～25 mm である。中央検査機関で実施した116試験で得られた精度管理の阻止円の直径は、すべて精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。なお、1試験で阻止円の直径が許容範囲から2 mm 大きかったが（27 mm）、008試験で収集した分離株及び精度管理株の評価を再度実施した結果、精度管理値の許容範囲内であった。セフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径の最頻値は20 mm であった。この株は CLSI により β-ラクタム系薬剤と β-ラクタマーゼ阻害剤との配合剤に対して推奨されている[資料5.3.5.4.14: 04ZX8X]。

Haemophilus influenzae ATCC 49247

セフトロザン／タゾバクタムの *H. influenzae* ATCC 49247株の精度管理値の許容範囲は23～29 mm である。中央検査機関で実施した12試験で得られた精度管理の阻止円の直径は、すべて精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。セフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径の最頻値は24 mm であった。セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの精度管理値はすべて許容範囲内であった。

Staphylococcus aureus ATCC 25923

セフトロザン／タゾバクタムの *S. aureus* ATCC 25923株の精度管理値の許容範囲は10～18 mm である。中央検査機関で実施した68試験で得られた精度管理の阻止円の直径は、すべて精度管理値の許容範囲内であった[資料5.3.5.4.4: 050DRK]。セフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径の最

頻値は13 mm であった。セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの精度管理値はすべて許容範囲内であった。

結論

セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの阻止円の直径の精度管理の結果は、各精度管理用株の CLSI の精度管理値の許容範囲内であった。すべての精度管理株の結果が許容範囲内であったことから、008試験の臨床分離株のセフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムに対する Kirby-Bauer 法でのディスク拡散法による感受性試験で得られた阻止円の直径は、十分に精度管理されていることが確認された。

2.7.2.4.5.2　　008試験における臨床的及び細菌学的効果

008試験の結果は、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]に示す。有効性の主要解析対象集団は ITT 集団である。細菌学的効果は、副次評価項目であるが、microbiological Intent-to-treat（mITT）及び細菌学的評価可能（ME）集団で評価している。mITT 集団は計511例の患者からなり、投与量にかかわらず治験薬が投与され、ベースライン時の下気道検体の培養から治験薬の1つ以上に感受性の下気道原因菌が1種類以上検出された ITT 集団の部分集団である。ベースライン時の下気道原因菌がレンサ球菌以外のグラム陽性菌のみであった患者は、mITT 集団から除外した。ME 集団は計233例の患者からなり、TOC 時点まで治験実施計画書を遵守し、TOC 時点に臨床効果（治癒又は治癒せず）が評価可能で（又は TOC 時点より前に治癒せずと評価）、ベースライン時の下気道検体の培養から1つ以上の下気道原因菌が（適切なコロニー数：CFU/mL）分離され、1つ以上に治験薬に対して感受性が認められた患者を含む mITT 集団の部分集団である。ME 集団に適合するためには、気管内吸引液で10^5 CFU/mL 以上、BAL/nonbronchoscopic-BAL で10^4 CFU/mL 以上及び保護的標本擦過で10^3 CFU/mL 以上の細菌数を満たすこととした（[資料5.3.5.1: P008] 16.1.9.3 項）。

ベースライン時の下気道検体の培養により原因菌を分離し、感受性試験を実施した。ベースライン時の原因菌は、セフトロザン／タゾバクタムの MIC 値が Enterobacteriaceae で4 μg/mL 以下、又は *P. aeruginosa* 及び他の *H. influenzae* などの細菌で8 μg/mL 以下であれば感性であると判定した[表 2.7.2-11]。メロペネムに対する感性の MIC カットオフ値は、CLSI の定義[資料5.3.5.4.12: 0525H0]に基づいており、Enterobacteriaceae で1 μg/mL 以下、*P. aeruginosa* で2 μg/mL 以下、*H. influenzae* で0.5 μg/mL 以下とした。

各治験実施医療機関と細菌学検査の中央検査機関の間で種レベルの同定で矛盾が生じた場合は、中央検査機関のデータを用いた。属レベルで矛盾が生じた場合は、両方の細菌データを含めた。中央検査機関のデータが得られない場合は、各治験実施医療機関のデータを用いた。ある患者で同定された個別の各原因菌で、1回の来院時に細菌培養を複数回行った場合又は同じ種から2つの株が分離された場合は、代表的な分離株を選定して、分離株の情報を必要とするすべての細菌学的解析で使用した。この分離株は、以下の階層的アルゴリズムを用いて、最終的に1つの分離株を選定した。

1)　治験薬の投与開始（及び開始前）に最も近い時間に得られた分離株を選択する。
2)　セフトロザン／タゾバクタムに対する MIC が最も高いベースライン分離株を選択する。
3)　メロペネムに対する MIC が最も高いベースライン分離株を選択する。

この段階で複数の分離株が残った場合は、それらの分離株を同等であるとみなして、中央検査機関の受入番号が最も小さい順に代表的な分離株を選択した。

臨床効果、原因菌ごとの細菌学的効果、患者の細菌学的効果及び新規感染の転帰についての分類は、008試験の統計解析計画書に従って定義した（[資料5.3.5.1: P008] 16.1.9 項）。

2.7.2.4.5.3　　008試験におけるベースライン原因菌

2.7.2.4.5.3.1　　院内肺炎におけるベースライン原因菌

計726例の患者を MK-7625A 又はメロペネムのいずれかの投与群に無作為に割り付けた。MK-7625A 群及びメロペネム群で ESBL 産生菌又は野生型の菌株を含むベースラインの原因菌の分布を評価した。大半の患者（463例、63.8%）が東欧で組み入れられ、このうちロシアで組み入れられた患者の割合が最も大きかった（176例、24.2%）。さらに、西欧、アジア／太平洋地域、ラテンアメリカ、北米、その他の地域で組み入れられた患者は、それぞれ105例（14.5%）、57例（7.9%）、42例（5.8%）、31例（4.3%）、28例（3.9%）であった（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.1-2）。

ベースライン時に mITT 集団の患者499例（97.7%）で好気性グラム陰性菌が分離され、[表 2.7.2-13]に、mITT 集団で10例以上に分離されたすべてのベースライン時の下気道原因菌を示す。すべてのベースライン時の下気道原因菌は、治験総括報告書に示す（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.1-15）。

ベースライン時に1つの菌が分離された患者（全体の63.0%）は、複数菌が分離された患者（全体の37.0%）より多くみられた。Enterobacteriaceae は、380例（74.4%）の患者から分離された。Enterobacteriaceae では *K. pneumoniae* 及び *E. coli* が最も一般的であり、それぞれ177例（34.6%）及び93例（18.2%）から分離された。Enterobacteriaceae の41.3%（157/380例）、*K. pneumoniae* の59.3%（105/177例）が ESBL 産生株であった。次いで *P. aeruginosa* が128例（25.0%）の患者から分離された。*P. aeruginosa* の AmpC 過剰発現株は、11.7%（15/128例）で検出された。他には *Acinetobacter baumannii*（*A. baumannii*）が38例（7.4%）、*H. influenzae* が38例（7.4%）にみられた[表 2.7.2-13]。ベースライン時の下気道原因菌の分布は、ME 集団内も同様であった（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.1-20）。

表 2.7.2-13　ベースライン時の下気道原因菌（10 例以上の患者で検出）
（mITT 集団）（008 試験）

Characteristic	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	Total (N=511)
Number of Baseline LRT Pathogens			
Monomicrobial	164 (62.1)	158 (64.0)	322 (63.0)
Polymicrobial	100 (37.9)	89 (36.0)	189 (37.0)
Baseline LRT Pathogen(s) [1]			
Gram-Negative Pathogens	259 (98.1)	240 (97 2)	499 (97.7)
Pseudomonas aeruginosa	63 (23 9)	65 (26.3)	128 (25.0)
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa	9 (3.4)	6 (2.4)	15 (2.9)
Enterobacteriaceae	195 (73.9)	185 (74 9)	380 (74.4)
ESBL+ Enterobacteriaceae	84 (31.8)	73 (29.6)	157 (30.7)
Enterobacter cloacae	17 (6.4)	16 (6.5)	33 (6.5)
ESBL+ Enterobacter cloacae	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Escherichia coli	51 (19 3)	42 (17.0)	93 (18.2)
ESBL+ Escherichia coli	20 (7.6)	10 (4.0)	30 (5.9)
Klebsiella oxytoca	14 (5.3)	12 (4.9)	26 (5.1)
ESBL+ Klebsiella oxytoca	0	3 (1.2)	3 (0.6)
Klebsiella pneumoniae	86 (32.6)	91 (36.8)	177 (34.6)
ESBL+ Klebsiella pneumoniae	53 (20 1)	52 (21.1)	105 (20.5)
Proteus mirabilis	24 (9.1)	20 (8.1)	44 (8.6)
ESBL+ Proteus mirabilis	10 (3.8)	11 (4.5)	21 (4.1)
Serratia marcescens	18 (6.8)	12 (4.9)	30 (5.9)
ESBL+ Serratia marcescens	6 (2.3)	2 (0.8)	8 (1.6)
Acinetobacter baumannii	24 (9.1)	14 (5.7)	38 (7.4)
Haemophilus influenzae	22 (8.3)	16 (6.5)	38 (7.4)
Relative Frequency of Different Methods of Baseline LRT Specimen Collection			
ETA	134 (50.8)	130 (52.6)	264 (51.7)
BAL	89 (33.7)	73 (29.6)	162 (31.7)
mini-BAL	39 (14.8)	40 (16.2)	79 (15.5)
PBS	3 (1.1)	4 (1.6)	7 (1.4)
Number of Infecting LRT Pathogen(s) Identified at Baseline			
1	164 (62.1)	158 (64.0)	322 (63.0)
2	84 (31.8)	68 (27.5)	152 (29.7)
3	14 (5.3)	18 (7.3)	32 (6.3)
>3	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in mITT population. Percents are calculated as 100 x (n/N).
LRT=Lower Respiratory Tract, BAL=Bronchoalveolar Lavage, PBS=Protected Brush Specimen, ETA=Endotracheal Aspirate.
ESBL+ includes any ESBL enzyme.
[1] Subjects with more than 1 pathogen isolated at baseline are counted only once within each pathogen category (i,e, Gram-negative or Gram-positive), once within organism/group (e.g. Enterobacteriaceae) and once for each pathogen (e.g. Escherichia coli).

Source: [資料5.3.5.1: P008] Table 14.1-14

事前に規定した基準[資料5.3.5.4.7: 052FBL]に基づいて [redacted]（米国アイオワ州 [redacted]）で、Enterobacteriaceae 及び *P. aeruginosa* のベースライン下気道分離株の遺伝子を解析した。Enterobacteriaceae を262株、*P. aeruginosa* を89株、及び *Pseudomonas putida* を1株の計352株のグラム陰性株を対象に、全ゲノム塩基配列決定法、定量的リアルタイム PCR 及びウェスタンブロット解析を用いて β-ラクタム系薬剤に対する耐性決定因子の有無を検討した。

Enterobacteriaceae 分離株262株のうち、61株がカルバペネマーゼをコードする遺伝子を有し、168株が ESBL 遺伝子を有していた。また、これらの株のほとんど（165/168株）が bla_{CTX-M} を有して

いた。カルバペネマーゼを保有する分離株及びESBL遺伝子を保有する一部の*K. pneumoniae*に対するセフトロザン／タゾバクタムの活性は弱かったが、残りの分離株に対してセフトロザン／タゾバクタムは活性を示した。これらの耐性Enterobacteriaceae分離株におけるOmpK35/36遺伝子変異は評価しなかった。

*P. aeruginosa*分離株89株のうち、カルバペネマーゼ及びESBLをコードする遺伝子がそれぞれ12株及び22株で確認された。セフトロザン／タゾバクタムは、GES及びPME遺伝子を保有する分離株に対して有効であったが、VIM、VEB、PER及び一部のCTX-Msをコードする遺伝子を保有する分離株に対しては無効であった。*P. aeruginosa*でAmpCを高発現している分離株（21株）、排出ポンプを高発現している分離株（9株）及び外膜蛋白ポーリンを欠失している分離株（47株）は、セフトロザン／タゾバクタムに対して概して感受性を有していた。

2.7.2.4.5.3.2　院内肺炎におけるベースライン時の下気道原因菌のセフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムに対するin vitro感受性試験の結果

008試験における10例以上の患者で分離されたベースライン時の下気道原因菌に対するセフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムのMIC及び阻止円の直径の分布を以下に示す。すべてのベースライン時の下気道原因菌の感受性試験結果の一覧は、その他の細菌学的試験の要約に示す[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。mITT集団におけるセフトロザン／タゾバクタムのMICが2管下の感性ブレイクポイント案から2管上の耐性ブレイクポイント案までの範囲、またセフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径が4～6 mmを上回る感性ブレイクポイント案から4～6 mmを下回る耐性ブレイクポイント案までの範囲を示す個々の分離株の一覧を[資料5.3.5.4.6: 0522N9]に示す。

mITT集団で10例以上の患者で分離されたベースライン時の下気道原因菌におけるセフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムのMICの範囲、並びに分離株の50%を阻害する最小発育阻止濃度（MIC_{50}）及び分離株の90%を阻害する最小発育阻止濃度（MIC_{90}）の値を[表 2.7.2-14]に示す。mITT集団及びME集団におけるすべての下気道原因菌に関するMICの要約は、治験総括報告書に示す（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.1-17、Table 14.1-21）。

*P. aeruginosa*に対するセフトロザン／タゾバクタムのMIC_{50}/MIC_{90}値はそれぞれ1/2 µg/mLで、AmpCを過剰発現する*P. aeruginosa*では、それぞれ2/4 µg/mLであった。Enterobacteriaceaeでは、MIC_{50}/MIC_{90}値は*K. pneumoniae*で2/128 µg/mL、*E. coli*で0.25/1 µg/mLであった。*Klebsiella oxytoca*（*K. oxytoca*）ではMIC_{50}/MIC_{90}値が最も低く、0.25/0.5 µg/mLであった。*A. baumannii*及び*H. influenzae*では、セフトロザン／タゾバクタムのMIC_{50}/MIC_{90}値がそれぞれ4/≥256 µg/mL及び0.125/0.5 µg/mLであった。ME集団でもMICは類似していた。

表 2.7.2-14　ベースライン時の下気道原因菌（10 例以上の患者で検出）の MIC の要約（mITT 集団）（008 試験）

Pathogen Category Pathogen	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)
Gram-Negative Pathogens	N1	699	698
	MIC Range	<0.064->=256	<0.064->=256
	MIC50	0 5	<0.064
	MIC90	16	1
Pseudomonas aeruginosa	N1	127	127
	MIC Range	0 125->=256	<0.064-128
	MIC50	1	0.5
	MIC90	2	8
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa	N1	15	15
	MIC Range	1-8	0.25-32
	MIC50	2	8
	MIC90	4	32
Enterobacteriaceae	N1	456	457
	MIC Range	<0.064->=256	<0.064-16
	MIC50	0 5	<0.064
	MIC90	16	0.125
ESBL+ Enterobacteriaceae	N1	171	171
	MIC Range	0 25->=256	<0.064-1
	MIC50	2	<0.064
	MIC90	128	1
Klebsiella pneumoniae	N1	175	176
	MIC Range	0 125->=256	<0.064-16
	MIC50	2	<0.064
	MIC90	128	1
ESBL+ Klebsiella pneumoniae	N1	105	105
	MIC Range	0 25->=256	<0.064-1
	MIC50	8	<0.064
	MIC90	128	1
Escherichia coli	N1	93	93
	MIC Range	0 125-64	<0.064-0.125
	MIC50	0 25	<0.064
	MIC90	1	<0.064
ESBL+ Escherichia coli	N1	30	30
	MIC Range	0 25-64	<0.064-<0.064
	MIC50	0 5	<0.064
	MIC90	1	<0.064

表 2.7.2.-14　ベースライン時の下気道原因菌（10 例以上の患者で検出）の MIC の要約（mITT 集団）（008 試験）（続き）

Pathogen Category Pathogen	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)
Proteus mirabilis	N1	43	43
	MIC Range	0.25-8	<0.064-0.125
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	4	0.125
ESBL+ Proteus mirabilis	N1	21	21
	MIC Range	0.5-8	<0.064-0.125
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	4	0.125
Enterobacter cloacae	N1	33	33
	MIC Range	0.125-8	<0.064-0.125
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	8	<0.064
ESBL+ Enterobacter cloacae	N1	2	2
	MIC Range	0.5-8	<0.064-<0.064
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	8	<0.064
Serratia marcescens	N1	29	29
	MIC Range	0.25-16	<0.064-0.5
	MIC50	1	<0.064
	MIC90	8	<0.064
ESBL+ Serratia marcescens	N1	8	8
	MIC Range	0.5-16	<0.064-0.125
	MIC50	4	<0.064
	MIC90	16	0.125
Klebsiella oxytoca	N1	26	26
	MIC Range	0.125-2	<0.064-<0.064
	MIC50	0.25	<0.064
	MIC90	0.5	<0.064
ESBL+ Klebsiella oxytoca	N1	3	3
	MIC Range	0.25-1	<0.064-<0.064
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	1	<0.064
Acinetobacter baumannii	N1	38	38
	MIC Range	<0.064->=256	<0.064->=256
	MIC50	4	1
	MIC90	>=256	128
Haemophilus influenzae	N1	37	35
	MIC Range	<0.064-8	<0.064-0.25
	MIC50	0.125	<0.064
	MIC90	0.5	0.125

Notes: N=Number of subjects in mITT population. N1=Number of pathogens with baseline MIC data available. MIC=Minimum inhibitory concentration in ug/mL. MIC50=Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of organisms. MIC90=Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of organisms.
The MIC ranges are for the respective drugs. LRT=Lower Respiratory Tract. Each pathogen is counted once per subject and where there are multiple values, the pathogen with highest MIC is used for summaries.
ESBL+ includes any ESBL enzyme.

Source: [資料5.3.5.1: P008] Table 14.1-16

mITT 集団でセフトロザン／タゾバクタムの暫定的な MIC ブレイクポイントを適用した場合の10例以上の患者で分離したベースライン時の下気道原因菌における感受性の割合を[表 2.7.2-15]に示す。mITT 集団及び ME 集団におけるすべての下気道原因菌の感受性は、治験総括報告書に示す（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.1-19、Table 14.1-22）。

P. aeruginosa 分離株では、96.9%がセフトロザン／タゾバクタムに、83.5%がメロペネムに感性であった。さらに、AmpC を過剰発現した *P. aeruginosa* の100%がセフトロザン／タゾバクタムに感性であったのに対して、メロペネムに感性であったのは40.0%であった。

Enterobacteriaceae の83.6%がセフトロザン／タゾバクタムに、99.8%がメロペネムに感性であった。セフトロザン／タゾバクタムに対する Enterobacteriaceae の感受性が低かった原因は、主に *K. pneumoniae* で耐性分離株の割合が高いことであった。*K. pneumoniae* 分離株を除いた主要な Enterobacteriaceae におけるセフトロザン／タゾバクタム感性の割合は95.1%（213/224株）である。

A. baumannii 分離株の84.2%がセフトロザン／タゾバクタムに感性で、メロペネムに感性であったのはわずか65.8%であった。*H. influenzae* 分離株の100%がセフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの両方に感性であった。ME 集団でも下気道原因菌における感受性の割合は類似していた。

表 2.7.2-15　ベースライン時の下気道原因菌（10 例以上の患者で検出）のセフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムに対する感受性（mITT 集団）（008 試験）

Pathogen Category	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)			Meropenem (N=247)		
Organism/Group Pathogen	Susceptible n/N1 (%)	Intermediate n/N1 (%)	Resistant n/N1 (%)	Susceptible n/N1 (%)	Intermediate n/N1 (%)	Resistant n/N1 (%)
Gram-Negative	608/699 (87.0)	17/699 (2.4)	74/699 (10.6)	650/697 (93.3)	5/697 (0.7)	42/697 (6.0)
Pseudomonas aeruginosa	123/127 (96 9)	0/127	4/127 (3.1)	106/127 (83.5)	5/127 (3.9)	16/127 (12.6)
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa	15/15 (100)	0/15	0/15	6/15 (40.0)	1/15 (6.7)	8/15 (53 3)
Enterobacteriaceae	381/456 (83.6)	17/456 (3.7)	58/456 (12.7)	456/457 (99.8)	0/457	1/457 (0 2)
ESBL+ Enterobacteriaceae	106/171 (62.0)	11/171 (6.4)	54/171 (31.6)	171/171 (100)	0/171	0/171
Enterobacter cloacae	29/33 (87.9)	4/33 (12 1)	0/33	33/33 (100)	0/33	0/33
ESBL+ Enterobacter cloacae	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	0/2	2/2 (100)	0/2	0/2
Escherichia coli	92/93 (98.9)	0/93	1/93 (1.1)	93/93 (100)	0/93	0/93
ESBL+ Escherichia coli	29/30 (96.7)	0/30	1/30 (3.3)	30/30 (100)	0/30	0/30
Klebsiella oxytoca	26/26 (100)	0/26	0/26	26/26 (100)	0/26	0/26
ESBL+ Klebsiella oxytoca	3/3 (100)	0/3	0/3	3/3 (100)	0/3	0/3
Klebsiella pneumoniae	114/175 (65 1)	7/175 (4.0)	54/175 (30 9)	175/176 (99.4)	0/176	1/176 (0.6)
ESBL+ Klebsiella pneumoniae	46/105 (43.8)	7/105 (6.7)	52/105 (49 5)	105/105 (100)	0/105	0/105
Proteus mirabilis	40/43 (93.0)	3/43 (7.0)	0/43	43/43 (100)	0/43	0/43
ESBL+ Proteus mirabilis	19/21 (90.5)	2/21 (9.5)	0/21	21/21 (100)	0/21	0/21
Serratia marcescens	26/29 (89.7)	2/29 (6.9)	1/29 (3.4)	29/29 (100)	0/29	0/29
ESBL+ Serratia marcescens	6/8 (75.0)	1/8 (12.5)	1/8 (12 5)	8/8 (100)	0/8	0/8
Acinetobacter baumannii	32/38 (84.2)	0/38	6/38 (15.8)	25/38 (65.8)	0/38	13/38 (34.2)
Haemophilus influenzae	37/37 (100)	0/37	0/37	35/35 (100)	0/35	0/35

Notes: n=Number of pathogens within a specific category. N=Number of subjects in mITT population. N1=Number of pathogens with baseline susceptibility data available.
Percents are calculated as 100 x (n/N1). LRT=Lower Respiratory Tract.
Susceptibility interpretation by broth microdilution testing for ceftolozane/tazobactam was based on provisional interpretive breakpoints for nosocomial pneumonia from PN008.
Susceptibility interpretation by broth microdilution testing for meropenem was based on the 28th Edition of M100 Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI.
All ESBL+ includes any ESBL enzyme.

Source: [資料5.3.5.1: P008] Table 14.1-18

Confidential

ベースライン時の mITT 集団におけるすべての下気道原因菌に対するセフトロザン／タゾバクタム（ディスク当たり30 µg/10 µg）の阻止円の直径の要約を[資料5.3.5.4.6: 0522N9] Table 1に示す。セフトロザン／タゾバクタムはほとんどの下気道原因菌に対して比較的大きな阻止円を形成した。*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae の両分離株で、セフトロザン／タゾバクタムに対する阻止円の直径の最頻値は26 mm であった。

2.7.2.4.6　　最小発育阻止濃度及び阻止円の直径と有効性の関係

008試験での MIC 及び阻止円の直径との相関を含む主要な有効性の結果を以下に述べる。臨床効果の評価は、治療終了（EOT）時点、TOC 時点（EOT の7～14日後）、及び後期フォローアップ時点（EOT の28～35日後）に実施した。下気道検体の培養に基づく細菌学的評価は、EOT 時点及び TOC 時点に実施した。TOC 時点に mITT 集団のすべてのベースライン時の下気道原因菌について、原因菌当たりの細菌学的効果及び臨床効果の一覧は、その他の細菌学的試験の要約[資料5.3.5.4.6: 0522N9]に示す。TOC 時点に mITT 集団において細菌学的効果の判定が「存続」又は「推定存続」であったすべての下気道原因菌の感受性試験結果も示す[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。

臨床効果

mITT 集団の患者のすべての時点で、臨床効果の有効率は高く、MK-7625A 群及びメロペネム群の患者間で同程度であった。008試験の mITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率（原因菌別）を[表 2.7.3-10]に示す。また、008試験の ME 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率（原因菌別）は、[表 2.7.3-11]に示す。

008試験ではグラム陰性菌を有する患者において、MK-7625A 群で臨床効果の有効性がみられ、その有効率は mITT 集団及び ME 集団で同程度であった。

- *P. aeruginosa* について、mITT 集団における MK-7625A 群の臨床効果の有効率（57.1%）は、メロペネム群（60.0%）と同程度であった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の臨床効果の有効率（79.3%）は、メロペネム群（73.7%）と同程度であった。
    - AmpC を過剰発現する *P. aeruginosa* の患者数は限られているものの、mITT 集団における MK-7625A 群の臨床効果の有効率（44.4%）は、メロペネム群（50.0%）と同程度であった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の臨床効果の有効率（50.0%）はメロペネム群（60.0%）と同程度であった。
- Enterobacteriaceae について、mITT 集団における MK-7625A 群の臨床効果の有効率（61.5%）は、メロペネム群（56.8%）と同程度であった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の臨床効果の有効率（74.7%）は、メロペネム群（64.4%）と同程度であった。
    - ESBL 産生 Enterobacteriaceae について、mITT 集団における MK-7625A 群の臨床効果の有効率（57.1%）は、メロペネム群（61.6%）と同程度であった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の臨床効果の有効率（73.3%）は、メロペネム群（69.2%）と同程度であった。
- *H. influenzae* について、mITT 集団における MK-7625A 群の臨床効果の有効率（86.4%）は、

メロペネム群（50.0%）と比較して高かった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の臨床効果の有効率（91.7%）は、メロペネム群（50.0%）と比較して高かった。

- *A. baumannii* について、mITT 集団における MK-7625A 群の臨床効果の有効率は29.2%、メロペネム群では42.9%であった。ME 集団では、MK-7625A 群の臨床効果の有効率（50.0%）は、メロペネム群（60.0%）と同程度であった（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.2-26）。

細菌学的効果

細菌学的効果の有効率（消失及び推定消失）は、mITT 集団の患者のすべての来院時点において、MK-7625A 群とメロペネム群で同程度であった。008試験の mITT 集団において、TOC 時点の細菌学的効果の有効率（原因菌別）を[表 2.7.3-13]に示す。mITT 集団及び ME 集団におけるすべての原因菌について、EOT 時点及び TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、008試験の治験総括報告書に示す（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.2-39、Table 14.2-40、Table 14.2-46、Table 14.2-47）。

008試験で MK-7625A は主要なグラム陰性菌に対する有効性を示した。全般的に、細菌学的効果の有効率は高く、mITT 集団と ME 集団で同程度であった。

- *P. aeruginosa* について、mITT 集団における MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（74.6%）は、メロペネム群（63.1%）より高かった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（79.3%）は、メロペネム群（55.3%）より高かった。
  - AmpC を過剰発現する *P. aeruginosa* について、mITT 集団における MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（66.7%）は、メロペネム群（16.7%）より高かった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（50.0%）は、メロペネム群（20.0%）より高かった。
- Enterobacteriaceae について、mITT 集団における MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（74.4%）は、メロペネム群（69.7%）と同程度であった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（68.7%）は、メロペネム群（65.6%）と同程度であった。
  - ESBL 産生 Enterobacteriaceae について、mITT 集団における MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（66.7%）は、メロペネム群（71.2%）と同程度であった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（66.7%）は、メロペネム群（69.2%）と同程度であった。
- *H. influenzae* について、mITT 集団における MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（90.9%）は、メロペネム群（68.8%）より高かった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（91.7%）は、メロペネム群（50.0%）より高かった。
- *A. baumannii* について、mITT 集団における MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（45.8%）は、メロペネム群（71.4%）より低かった。同様に ME 集団でも、MK-7625A 群の細菌学的効果の有効率（33.3%）は、メロペネム群（80.0%）より低かった。

MIC 値と有効性との関係

TOC 時点の臨床効果の要約は、mITT 集団におけるベースライン時に10例以上検出した下気道

原因菌に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別に[表 2.7.2-16]に示す。TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、mITT 集団におけるベースライン時に10例以上検出した下気道原因菌に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別に治験総括報告書に示す（[資料5.3.5.1: P008] Table 11-24）。mITT 集団及び ME 集団におけるすべての下気道原因菌について、TOC 時点のセフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、008試験の治験総括報告書に示す（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.2-24、Table 14.2-26、Table 14.2-41及び Table 14.2-43）。

TOC 時点で臨床効果が「治癒」であった *P. aeruginosa* が分離された患者で、セフトロザン／タゾバクタムに対する MIC が4 μg/mL 超である患者は多くなかったが、MIC が4 μg/mL 以下であった場合は、高い臨床効果の有効率を示した。同様に、Enterobacteriaceae（ESBL 産生 Enterobacteriaceae を含む）が分離された患者で MIC が4 μg/mL 以下であった場合も、高い臨床効果の有効率を示した。mITT 集団において *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae が分離された患者でも、MIC 値と細菌学的効果の有効率の間に同様な関係がみられた（[資料5.3.5.1: P008] Table 11-24）。さらに、ME 集団でも同様な関係がみられた（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.2-43）。

H. influenzae が分離された患者でセフトロザン／タゾバクタムに対する MIC が0.25 μg/mL 超の患者は多くなかったが、MIC が0.5 μg/mL 以下であった場合も、高い臨床的及び細菌学的効果の有効率を示した。*A. baumannii* 分離株では、MIC 値と有効性の間に明らかな関係はみられなかった。*A. baumannii* が分離された患者では、MIC 値に関わらず臨床的及び細菌学的効果の有効率が概して低かった。

メロペネム群では、いずれの原因菌についても MIC 値と有効性に関連は認められなかった（[資料5.3.5.1: P008] Table 14.2-25、Table 14.2-27、Table 14.2-42及び Table 14.2-44）。

表 2.7.2-16　セフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別の TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上の患者で検出）（mITT 集団）（008 試験）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Ceftolozane /Tazobactam Baseline MIC (μg/ml)	Ceftolozane/Tazobactam (N=264) N1	Cure n (%)	Failure n (%)	Meropenem (N=247) N1	Cure n (%)	Failure n (%)
Gram-Negative	< 0.064 - >= 256	255	155 (60.8)	100 (39.2)	238	135 (56.7)	103 (43.3)
	< 0.064	7	4 (57.1)	3 (42.9)	10	4 (40.0)	6 (60.0)
	0.064	0	0	0	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	0.125	29	20 (69.0)	9 (31.0)	22	10 (45.5)	12 (54.5)
	0.25	80	50 (62.5)	30 (37.5)	71	39 (54.9)	32 (45.1)
	0.5	74	47 (63.5)	27 (36.5)	76	43 (56.6)	33 (43.4)
	1	41	26 (63.4)	15 (36.6)	50	33 (66.0)	17 (34.0)
	2	30	17 (56.7)	13 (43.3)	23	12 (52.2)	11 (47.8)
	4	23	13 (56.5)	10 (43.5)	10	6 (60.0)	4 (40.0)
	8	17	5 (29.4)	12 (70.6)	17	8 (47 1)	9 (52 9)
	16	8	3 (37.5)	5 (62.5)	8	4 (50.0)	4 (50.0)
	32	8	6 (75.0)	2 (25.0)	6	3 (50.0)	3 (50.0)
	64	10	7 (70.0)	3 (30.0)	7	5 (71.4)	2 (28.6)
	128	10	3 (30.0)	7 (70.0)	4	3 (75.0)	1 (25.0)
	>= 256	8	2 (25.0)	6 (75.0)	6	4 (66.7)	2 (33 3)
Pseudomonas aeruginosa	0.125 - >= 256	62	36 (58.1)	26 (41.9)	65	39 (60.0)	26 (40.0)
	0.125	0	0	0	1	1 (100.0)	0
	0.25	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0
	0.5	24	15 (62.5)	9 (37.5)	26	15 (57.7)	11 (42 3)
	1	12	7 (58.3)	5 (41.7)	25	17 (68.0)	8 (32.0)
	2	18	11 (61.1)	7 (38.9)	10	4 (40.0)	6 (60.0)
	4	3	2 (66.7)	1 (33.3)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	8	2	0	2 (100.0)	0	0	0
	32	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0
	>= 256	1	0	1 (100.0)	1	1 (100.0)	0
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa	1 - 8	9	4 (44.4)	5 (55.6)	6	3 (50.0)	3 (50.0)
	1	1	1 (100.0)	0	1	1 (100.0)	0
	2	7	3 (42.9)	4 (57.1)	2	0	2 (100.0)
	4	0	0	0	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	8	1	0	1 (100.0)	0	0	0

表 2.7.2-16　セフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別の TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上の患者で検出）（mITT 集団）（008 試験）（続き）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Ceftolozane /Tazobactam Baseline MIC (μg/ml)	Ceftolozane/Tazobactam (N=264) N1	Cure n (%)	Failure n (%)	Meropenem (N=247) N1	Cure n (%)	Failure n (%)
Enterobacteriaceae	< 0.064 - >= 256	191	118 (61.8)	73 (38.2)	183	103 (56.3)	80 (43.7)
	< 0.064	0	0	0	1	1 (100.0)	0
	0.125	16	10 (62.5)	6 (37.5)	17	7 (41 2)	10 (58.8)
	0.25	74	45 (60.8)	29 (39.2)	66	35 (53.0)	31 (47.0)
	0.5	51	34 (66.7)	17 (33.3)	49	27 (55.1)	22 (44.9)
	1	23	14 (60.9)	9 (39.1)	21	14 (66.7)	7 (33 3)
	2	10	5 (50.0)	5 (50.0)	16	10 (62.5)	6 (37 5)
	4	15	8 (53.3)	7 (46.7)	7	4 (57 1)	3 (42 9)
	8	9	4 (44.4)	5 (55.6)	8	4 (50.0)	4 (50.0)
	16	8	3 (37.5)	5 (62.5)	8	4 (50.0)	4 (50.0)
	32	3	2 (66.7)	1 (33.3)	6	3 (50.0)	3 (50.0)
	64	9	7 (77.8)	2 (22.2)	6	4 (66.7)	2 (33 3)
	128	9	3 (33.3)	6 (66.7)	4	3 (75.0)	1 (25.0)
	>= 256	3	2 (66.7)	1 (33.3)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
ESBL+ Enterobacteriaceae	0.25 - >= 256	83	48 (57.8)	35 (42.2)	73	45 (61.6)	28 (38.4)
	0.25	6	3 (50.0)	3 (50.0)	6	4 (66.7)	2 (33 3)
	0.5	19	12 (63.2)	7 (36.8)	16	10 (62.5)	6 (37 5)
	1	11	8 (72.7)	3 (27.3)	14	9 (64 3)	5 (35.7)
	2	6	3 (50.0)	3 (50.0)	9	6 (66.7)	3 (33 3)
	4	12	7 (58.3)	5 (41.7)	7	4 (57 1)	3 (42 9)
	8	6	2 (33.3)	4 (66.7)	5	3 (60.0)	2 (40.0)
	16	8	3 (37.5)	5 (62.5)	7	4 (57 1)	3 (42 9)
	32	3	2 (66.7)	1 (33.3)	4	1 (25.0)	3 (75.0)
	64	8	6 (75.0)	2 (25.0)	6	4 (66.7)	2 (33 3)
	128	9	3 (33.3)	6 (66.7)	4	3 (75.0)	1 (25.0)
	>= 256	3	2 (66.7)	1 (33.3)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
Enterobacter cloacae	0.125 - 8	17	10 (58.8)	7 (41.2)	16	4 (25.0)	12 (75.0)
	0.125	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1	0	1 (100.0)
	0.25	5	3 (60.0)	2 (40.0)	5	2 (40.0)	3 (60.0)
	0.5	6	3 (50.0)	3 (50.0)	7	2 (28.6)	5 (71.4)

表 2.7.2-16　セフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別の TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上の患者で検出）（mITT 集団）（008 試験）（続き）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Ceftolozane /Tazobactam Baseline MIC (μg/ml)	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)			Meropenem (N=247)		
		N1	Cure n (%)	Failure n (%)	N1	Cure n (%)	Failure n (%)
	1	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1	0	1 (100.0)
	2	0	0	0	1	0	1 (100.0)
	4	1	0	1 (100.0)	0	0	0
	8	2	2 (100.0)	0	2	0	2 (100.0)
ESBL+ Enterobacter cloacae	0.5 - 8	1	0	1 (100.0)	1	0	1 (100.0)
	0.5	1	0	1 (100.0)	0	0	0
	8	0	0	0	1	0	1 (100.0)
Escherichia coli	0.125 - 64	51	32 (62.7)	19 (37.3)	42	26 (61.9)	16 (38.1)
	0.125	7	4 (57.1)	3 (42.9)	8	4 (50.0)	4 (50.0)
	0.25	27	18 (66.7)	9 (33.3)	24	17 (70.8)	7 (29 2)
	0.5	8	5 (62.5)	3 (37.5)	6	2 (33 3)	4 (66.7)
	1	6	5 (83.3)	1 (16.7)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	2	0	0	0	1	1 (100.0)	0
	4	2	0	2 (100.0)	0	0	0
	64	1	0	1 (100.0)	0	0	0
ESBL+ Escherichia coli	0.25 - 64	20	11 (55.0)	9 (45.0)	10	5 (50.0)	5 (50.0)
	0.25	5	3 (60.0)	2 (40.0)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	0.5	7	4 (57.1)	3 (42.9)	5	2 (40.0)	3 (60.0)
	1	5	4 (80.0)	1 (20.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	4	2	0	2 (100.0)	0	0	0
	64	1	0	1 (100.0)	0	0	0
Klebsiella oxytoca	0.125 - 2	14	9 (64.3)	5 (35.7)	12	7 (58 3)	5 (41.7)
	0.125	3	2 (66.7)	1 (33.3)	1	0	1 (100.0)
	0.25	9	6 (66.7)	3 (33.3)	8	4 (50.0)	4 (50.0)
	0.5	1	1 (100.0)	0	2	2 (100.0)	0
	1	0	0	0	1	1 (100.0)	0
	2	1	0	1 (100.0)	0	0	0

表 2.7.2-16　セフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別の TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上の患者で検出）（mITT 集団）（008 試験）（続き）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Ceftolozane /Tazobactam Baseline MIC (μg/ml)	Ceftolozane/Tazobactam (N=264) N1	Cure n (%)	Failure n (%)	Meropenem (N=247) N1	Cure n (%)	Failure n (%)
ESBL+ Klebsiella oxytoca	0.25 - 1	0	0	0	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	0.25	0	0	0	1	0	1 (100.0)
	0.5	0	0	0	1	1 (100.0)	0
	1	0	0	0	1	1 (100.0)	0
Klebsiella pneumoniae	0.125 - >= 256	84	51 (60.7)	33 (39.3)	91	58 (63.7)	33 (36.3)
	0.125	0	0	0	1	1 (100.0)	0
	0.25	18	8 (44.4)	10 (55.6)	23	12 (52.2)	11 (47.8)
	0.5	14	12 (85.7)	2 (14.3)	14	10 (71.4)	4 (28.6)
	1	8	6 (75.0)	2 (25.0)	11	8 (72.7)	3 (27 3)
	2	5	4 (80.0)	1 (20.0)	11	8 (72.7)	3 (27 3)
	4	7	5 (71.4)	2 (28.6)	5	3 (60.0)	2 (40.0)
	8	4	1 (25.0)	3 (75.0)	3	3 (100.0)	0
	16	7	3 (42.9)	4 (57.1)	7	4 (57 1)	3 (42 9)
	32	3	2 (66.7)	1 (33.3)	5	2 (40.0)	3 (60.0)
	64	8	7 (87.5)	1 (12.5)	6	4 (66.7)	2 (33 3)
	128	9	3 (33.3)	6 (66.7)	4	3 (75.0)	1 (25.0)
	>= 256	3	2 (66.7)	1 (33.3)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
ESBL+ Klebsiella pneumoniae	0.25 - >= 256	53	31 (58.5)	22 (41.5)	52	34 (65.4)	18 (34.6)
	0.25	1	0	1 (100.0)	2	2 (100.0)	0
	0.5	5	4 (80.0)	1 (20.0)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	1	6	5 (83.3)	1 (16.7)	8	5 (62 5)	3 (37 5)
	2	3	2 (66.7)	1 (33.3)	8	6 (75.0)	2 (25.0)
	4	6	4 (66.7)	2 (33.3)	5	3 (60.0)	2 (40.0)
	8	4	1 (25.0)	3 (75.0)	3	3 (100.0)	0
	16	7	3 (42.9)	4 (57.1)	7	4 (57 1)	3 (42 9)
	32	3	2 (66.7)	1 (33.3)	4	1 (25.0)	3 (75.0)
	64	7	6 (85.7)	1 (14.3)	6	4 (66.7)	2 (33 3)
	128	9	3 (33.3)	6 (66.7)	4	3 (75.0)	1 (25.0)
	>= 256	3	2 (66.7)	1 (33.3)	3	2 (66.7)	1 (33 3)

表 2.7.2-16　セフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別の TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上の患者で検出）（mITT 集団）（008 試験）（続き）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Ceftolozane /Tazobactam Baseline MIC (μg/ml)	Ceftolozane/Tazobactam (N=264) N1	Cure n (%)	Failure n (%)	Meropenem (N=247) N1	Cure n (%)	Failure n (%)
Proteus mirabilis	0.25 - 8	23	13 (56.5)	10 (43.5)	20	11 (55.0)	9 (45.0)
	0.25	4	3 (75.0)	1 (25.0)	2	0	2 (100.0)
	0.5	13	8 (61.5)	5 (38.5)	12	9 (75.0)	3 (25.0)
	1	2	0	2 (100.0)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	2	1	0	1 (100.0)	1	0	1 (100.0)
	4	2	2 (100.0)	0	0	0	0
	8	1	0	1 (100.0)	2	0	2 (100.0)
ESBL+ Proteus mirabilis	0.5 - 8	10	5 (50.0)	5 (50.0)	11	7 (63.6)	4 (36.4)
	0.5	5	3 (60.0)	2 (40.0)	6	5 (83 3)	1 (16.7)
	1	1	0	1 (100.0)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	2	1	0	1 (100.0)	1	0	1 (100.0)
	4	2	2 (100.0)	0	0	0	0
	8	1	0	1 (100.0)	1	0	1 (100.0)
Serratia marcescens	0.25 - 16	17	9 (52.9)	8 (47.1)	12	7 (58.3)	5 (41.7)
	0.25	1	1 (100.0)	0	1	1 (100.0)	0
	0.5	6	5 (83.3)	1 (16.7)	6	3 (50.0)	3 (50.0)
	1	3	1 (33.3)	2 (66.7)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	2	3	1 (33.3)	2 (66.7)	1	1 (100.0)	0
	4	1	0	1 (100.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	8	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0
	16	1	0	1 (100.0)	0	0	0
ESBL+ Serratia marcescens	0.5 - 16	6	3 (50.0)	3 (50.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	0.5	1	1 (100.0)	0	0	0	0
	2	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0
	4	1	0	1 (100.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	8	1	1 (100.0)	0	0	0	0
	16	1	0	1 (100.0)	0	0	0

表 2.7.2-16　セフトロザン／タゾバクタムの MIC 値別の TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上の患者で検出）（mITT 集団）（008 試験）（続き）

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Ceftolozane /Tazobactam Baseline MIC (μg/ml)	Ceftolozane/Tazobactam (N=264) N1	Cure n (%)	Failure n (%)	Meropenem (N=247) N1	Cure n (%)	Failure n (%)
Acinetobacter baumannii	< 0.064 - >= 256	24	7 (29.2)	17 (70.8)	14	6 (42 9)	8 (57 1)
	< 0.064	2	0	2 (100.0)	1	0	1 (100.0)
	0.25	0	0	0	3	1 (33 3)	2 (66.7)
	0.5	3	1 (33.3)	2 (66.7)	1	1 (100.0)	0
	1	2	2 (100.0)	0	2	2 (100.0)	0
	2	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0
	4	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0	0
	8	7	1 (14.3)	6 (85.7)	5	1 (20.0)	4 (80.0)
	>= 256	4	0	4 (100.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
Haemophilus influenzae	< 0.064 - 8	22	19 (86.4)	3 (13.6)	15	8 (53 3)	7 (46.7)
	< 0.064	3	3 (100.0)	0	3	1 (33 3)	2 (66.7)
	0.064	0	0	0	1	0	1 (100.0)
	0.125	11	10 (90.9)	1 (9.1)	3	2 (66.7)	1 (33 3)
	0.25	6	5 (83.3)	1 (16.7)	5	3 (60.0)	2 (40.0)
	0.5	2	1 (50.0)	1 (50.0)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	8	0	0	0	1	1 (100.0)	0

Notes: n=Number of subjects within a specific response category. N=Number of subjects in specific population. N1= Number of subjects within a specific baseline MIC.
Percents are calculated as 100 x (n/N1). ESBL+ includes any ESBL enzyme. Treatment Failure Approach (TFA) is used for this analysis.
TFA: Subjects with missing clinical responses are considered failures. For subjects with clinical failure response at EOT, they are counted in failure category at TOC.

Source: [資料5.3.5.1: P008] Table 11-17

阻止円の直径と有効性の関係

mITT 集団及び ME 集団のすべての下気道原因菌で、セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの阻止円の直径別の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果の要約[資料5.3.5.4.6: 0522N9]に示す。008試験のすべてのグラム陰性菌に対して、セフトロザン／タゾバクタムの阻止円の直径は6～37 mm であったが、30 mm 以上の分離株はまれであった。すべての分離株で、臨床的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。

2.7.2.4.7　　投与期間中の耐性化

008試験における mITT 集団の MK-7625A 群及びメロペネム群でのベースライン時の原因菌の耐性化を[表 2.7.2-17]に示す。治験薬に対する耐性化は、ベースライン時の原因菌は感性であったが、ベースライン後に感性が消失したことと定義した。セフトロザン／タゾバクタムに対する感受性の判定基準は、008試験での暫定的な MIC ブレイクポイントに基づいており、メロペネムでは、CLSI の MIC ブレイクポイントに基づいた。その他の詳細については、統計解析計画書に示す（[資料5.3.5.1: P008] 16.1.9 項）。さらに、耐性化が検出されたすべての患者の一覧は、治験総括報告書に示す（[資料5.3.5.1: P008] 16.2.6.1 項）。

MK-7625A 群及びメロペネム群で耐性化の発現率は同程度で、TOC 時点までに MK-7625A 群で29例（12.7%）に認められたのに対して、メロペネム群では28例（12.0%）に認められた。MK-7625A 群で特に高い頻度で耐性化が認められた原因菌は、*K. pneumoniae* 分離株が11株で、*A. baumannii* 分離株が8株であった。*P. aeruginosa* 分離株の3株で耐性化が認められた。メロペネム群で特に高い頻度で耐性化が認められた原因菌は、*P. aeruginosa* 分離株が17株で、*K. pneumoniae* 分離株が10株であった。MK-7625A 群で *P. aeruginosa* 分離株が分離された患者の3/63例（4.8%）で耐性化が認められ、メロペネム群（17/65例、26.2%）と比較して低かった[表 2.7.2-13]（[資料5.3.5.1: P008] 16.2.6.1 項）。

なお、耐性化の定義として、MIC に2管以上の変化がある分離株のみを評価するのではなく、MIC に1管のみの変化がある分離株も耐性菌として含めており、この変化は測定上の変動範囲内であるとみなされることが多いことに注意が必要である。MK-7625A 群における4つの分離株［*Proteus mirabilis*（*P. mirabilis*）（2株）、*K. pneumoniae*（1株）、*A. baumannii*（1株）］並びにメロペネム群における1つの分離株（*A. baumannii*）では、ベースライン後の MIC に1管のみの変化が認められた。

いずれの群でも TOC 時点の臨床的及び細菌学的効果の有効率は、耐性化が認められたにもかかわらず高かった。MK-7625A 群で耐性化が認められた患者29例のうち、TOC 時点に臨床的及び細菌学的効果が認められた患者はそれぞれ17例（58.6%）及び17例（58.6%）であった。メロペネム群で耐性化が認められた患者28例のうち、TOC 時点に臨床的及び細菌学的効果が認められた患者はそれぞれ17例（60.7%）及び14例（50.0%）であった（[資料5.3.5.1: P008] 16.2.6.1 項）。

表 2.7.2-17　　ベースライン時の原因菌の耐性化（mITT 集団）（008 試験）

Category	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam)
Subjects with a Susceptible Pathogen at Baseline	N1	229	234	
Subjects with Emergence of Non-Susceptible Pathogen(s) by EOT Visit	n (%) Unstratified 95% CI [1]	26 (11.4) (7.87, 16 12)	25 (10.7) (7.34, 15.30)	-0.7 (-6.49, 5.11)
Subjects with Emergence of Non-Susceptible Pathogen(s) by TOC Visit	n (%) Unstratified 95% CI [1]	29 (12.7) (8 96, 17.60)	28 (12.0) (8.41, 16.75)	-0.7 (-6.78, 5.35)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in mITT population. N1=Number of subjects with a susceptible pathogen at baseline.
Percents are calculated as 100 x (n/N1).
Emergence of non-susceptibility is defined as a subject with a pathogen that is susceptible at baseline but is non-susceptible after baseline.
Analysis is based on susceptibility data from the central microbiology lab when available. For subjects without central lab susceptibility data at baseline local lab data is used.
[1] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [資料5.3.5.1: P008] Table 14.2-49

2.7.2.4.8　　重複感染率及び新規感染率

重複感染率、新規感染率及び下気道原因菌の要約を[表 2.7.2-18]に示す。

新規感染率は、MK-7625A 群及びメロペネム群でそれぞれ9.8%及び6.5%で同程度であった。TOC 時点での重複感染率は MK-7625A 群とメロペネム群でそれぞれ20.5%、20.6%で新規感染率より多かった。

MK-7625A 群とメロペネム群で、重複感染の患者から分離された原因菌では、*A. baumannii* が最も多く、新規感染の患者から分離された原因菌では、*P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* が最も多かった。

表 2.7.2-18　重複感染率及び新規感染率（mITT 集団）（008 試験）

Category	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam)
Total New Pathogens Classified as Superinfections	n	74	58	
Total New Pathogens Classified as New Infections	n	32	17	
Number of Subjects with a Superinfection	n (%) Unstratified 95% CI [1]	54 (20.5) (74.27, 83.97)	51 (20.6) (73.87, 83.93)	0.2 (-6.79, 7 24)
Number of Subjects with a New Infection	n (%) Unstratified 95% CI [1]	26 (9.8) (85.96, 93.19)	16 (6.5) (89.74, 95.97)	-3.4 (-8 23, 1.48)
Number of Subjects with a Superinfection by Pathogen				
Achromobacter xylosoxidans		2 (0.8)	1 (0.4)	-0.4 (-2.34, 1.58)
Acinetobacter baumannii		24 (9.1)	28 (11.3)	2.2 (-3.05, 7.65)
Acinetobacter lwoffii		1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.74, 1.90)
Acinetobacter nosocomialis		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Burkholderia cepacia		0	2 (0.8)	0.8 (-0.74, 2.90)
Burkholderia multivorans		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Citrobacter koseri/farmeri		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Elizabethkingia meningosepticum		3 (1.1)	2 (0.8)	-0 3 (-2.56, 1.90)
Enterobacter cloacae		2 (0.8)	0	-0.8 (-2.72, 0.87)
Escherichia coli		2 (0.8)	1 (0.4)	-0.4 (-2.34, 1.58)
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes		2 (0.8)	0	-0.8 (-2.72, 0.87)
Klebsiella ozanae		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Klebsiella pneumoniae		11 (4.2)	4 (1.6)	-2 5 (-5.84, 0.52)
Proteus mirabilis		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Pseudomonas aeruginosa		7 (2.7)	9 (3.6)	1.0 (-2.22, 4.41)
Raoultella planticola		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Serratia marcescens		5 (1.9)	1 (0.4)	-1 5 (-3.97, 0.66)
Stenotrophomonas maltophilia		7 (2.7)	9 (3.6)	1.0 (-2.22, 4.41)
Streptococcus sp, beta hemolytic		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Streptococcus viridans		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)

表 2.7.2-18　重複感染率及び新規感染率（mITT 集団）（008 試験）（続き）

Category	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam)
Number of Subjects with a New Infection by Pathogen				
Achromobacter xylosoxidans		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Acinetobacter baumannii		5 (1.9)	0	-1.9 (-4.36, -0.02)
Burkholderia cepacia		0	1 (0.4)	0.4 (-1.07, 2.26)
Elizabethkingia meningosepticum		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Enterobacter cloacae		0	1 (0.4)	0.4 (-1.07, 2.26)
Escherichia coli		0	1 (0.4)	0.4 (-1.07, 2.26)
Klebsiella pneumoniae		7 (2.7)	3 (1.2)	-1.4 (-4.27, 1.23)
Neisseria flavescens		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1 18)
Proteus mirabilis		3 (1.1)	3 (1.2)	0.1 (-2.22, 2.49)
Providencia stuartii		0	1 (0.4)	0.4 (-1.07, 2.26)
Pseudomonas aeruginosa		8 (3.0)	5 (2.0)	-1.0 (-4.07, 2.01)
Serratia marcescens		3 (1.1)	1 (0.4)	-0.7 (-2.91, 1.27)
Stenotrophomonas maltophilia		3 (1.1)	1 (0.4)	-0.7 (-2.91, 1.27)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in mITT population. Percents are calculated as 100 x (n/N).
[1] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [資料5.3.5.1: P008] Table 14.2-48

2.7.2.4.9　008試験で分離した菌種及び2015年～2017年のサーベイランス（PACTS）で分離した菌種に対するMICの頻度分布

008試験のITT集団で分離した分離株及び2015年～2017年に実施したセフトロザン／タゾバクタムのサーベイランスで分離した分離株のMICのベースライン値のヒストグラムを[図 2.7.2-5]～[図 2.7.2-10]に示す。セフトロザン／タゾバクタムのサーベイランスは、JMI Laboratoriesによって PACTSプログラムとして、アジア太平洋地域、EU、ラテンアメリカ及び米国で実施された[資料5.3.5.4.9: 04ZCN8]。

Pseudomonas aeruginosa

2015年～2017年のPACTSサーベイランス報告書には、米国で採取された*P. aeruginosa*分離株2657株が含まれており、肺炎による入院患者（PIHP）も含まれている。米国の分離株においては暫定MICブレイクポイント≤8/4 µg/mLの場合で98.8%、MICブレイクポイント案≤4/4 µg/mL場合は98.2%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。米国のPIHPから分離した*P. aeruginosa*分離株1531株では、暫定MICブレイクポイント≤8/4 µg/mLの場合で98.4%、MICブレイクポイント案≤4/4 µg/mL場合は97.5%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。

EUの*P. aeruginosa*分離株2679株においては、暫定MICブレイクポイント≤8 mg/Lの場合で89.9%、MICブレイクポイント案≤4 mg/Lの場合は89.1%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。EUのPIHPから分離した*P. aeruginosa*分離株1257株では、暫定MICブレイクポイント≤8 mg/Lの場合で88.9%、MICブレイクポイント案≤4 mg/Lの場合は87.6%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。

Enterobacteriaceae

2015年～2017年のPACTSサーベイランス報告書には、米国で採取されたEnterobacteriaceae分離株11579株が含まれている。米国の分離株においては暫定MICブレイクポイント≤4/4 µg/mLの場合で96.3%、MICブレイクポイント案≤2/4 µg/mLの場合は94.9%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。カルバペネム耐性Enterobacteriaceae（CRE）以外のESBL産生Enterobacteriaceaeでは、暫定MICブレイクポイント≤4/4 µg/mLの場合は94.2%、MICブレイクポイント案≤2/4 µg/mLの場合は90.4%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。

米国のEnterobacteriaceae分離株のうち2373株はPIHPから分離したものである。暫定MICブレイクポイント≤4/4 µg/mLの場合で92.9%、MICブレイクポイント案≤2/4 µg/mLの場合は、90.3%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。CRE以外のESBL産生Enterobacteriaceaeでは、暫定MICブレイクポイント≤4/4 µg/mLの場合で91.8%、MICブレイクポイント案≤2/4 µg/mLの場合は85.7%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。

EUのEnterobacteriaceae分離株11390株のうち暫定MICブレイクポイント≤4 mg/Lの場合で93.2%、MICブレイクポイント案≤2 mg/Lの場合は91.3%の菌株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。CRE以外のESBL産生Enterobacteriaceaeでは、暫定MICブレイクポイント≤4 mg/Lの場合

で89.9%、MIC ブレイクポイント案≤2 mg/L の場合は84.3%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。

EU の Enterobacteriaceae 分離株のうち2263株は PIHP から分離したものである。暫定 MIC ブレイクポイント≤4 mg/L の場合で91.7%、MIC ブレイクポイント案≤2 mg/L の場合は89.0%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。CRE 以外の ESBL 産生 Enterobacteriaceae では、暫定 MIC ブレイクポイント≤4 mg/L 場合88.7%、MIC ブレイクポイント案≤2 mg/L の場合は80.4%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。

Haemophilus influenzae

2015年～2017年の PACTS サーベイランス報告書には、米国で採取された *H. influenzae* 分離株162株が含まれている。MIC ブレイクポイント案≤0.5/4 µg/mL の場合で98.1%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。米国の PIHP から *H. influenzae* 分離株21株を分離した。MIC ブレイクポイント案≤0.5/4 µg/mL のとき、100%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。

EU で *H. influenzae* 分離株171株を分離した。MIC ブレイクポイント案≤0.5 mg/L の場合で98.2%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。EU の PIHP から *H. influenzae* 分離株16株を分離した。MIC ブレイクポイント案≤0.5 mg/L の場合で100%の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性であった。

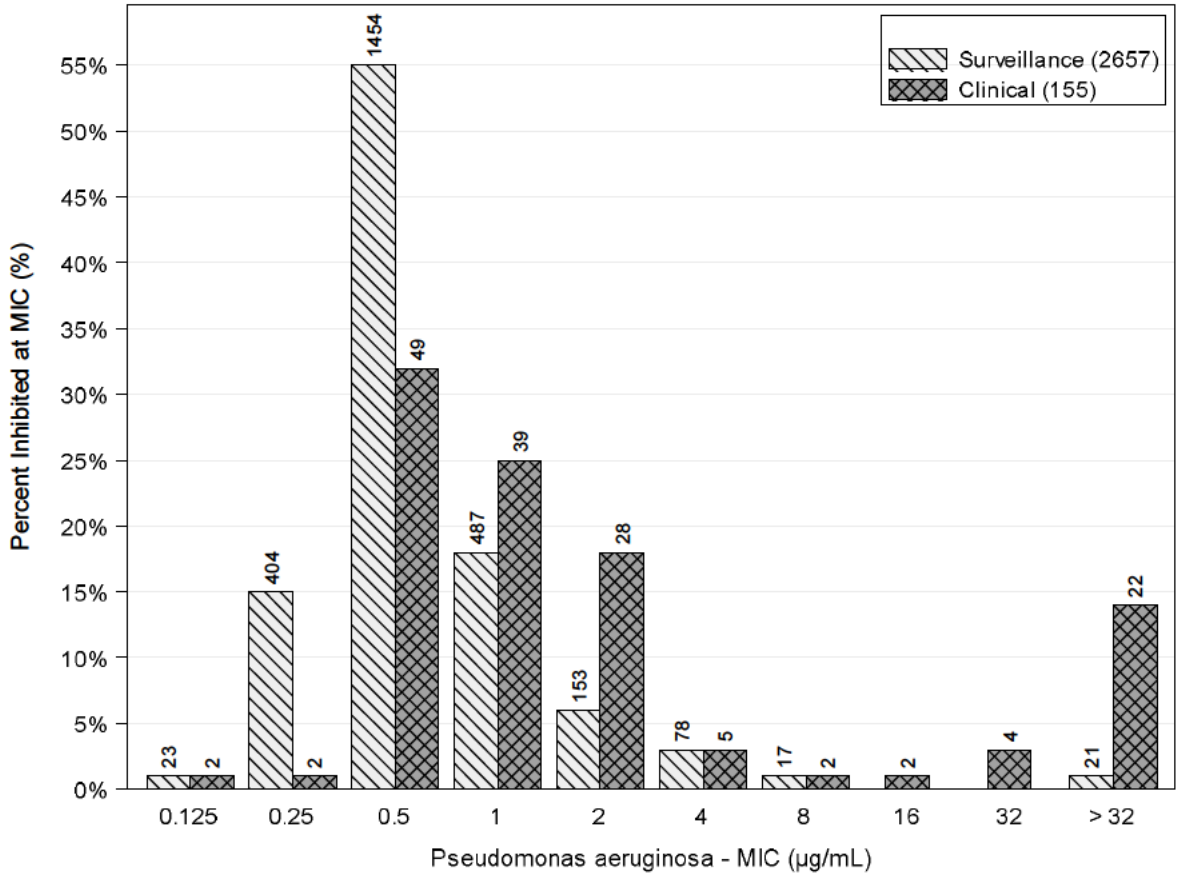
結論

2015年～2017年のサーベイランス及び008試験の分離株の MIC の頻度分布は類似していた。したがって、008試験で分離した臨床分離株は、実臨床を代表しているといえる。全般的に米国よりも、EU の *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae 分離株の MIC 値が高かったが、これは EU の病院内で抗菌薬に対する耐性菌が多くみられるという報告と一貫している[資料5.4: 084]。

2.7.2.4.9.1　*Pseudomonas aeruginosa*

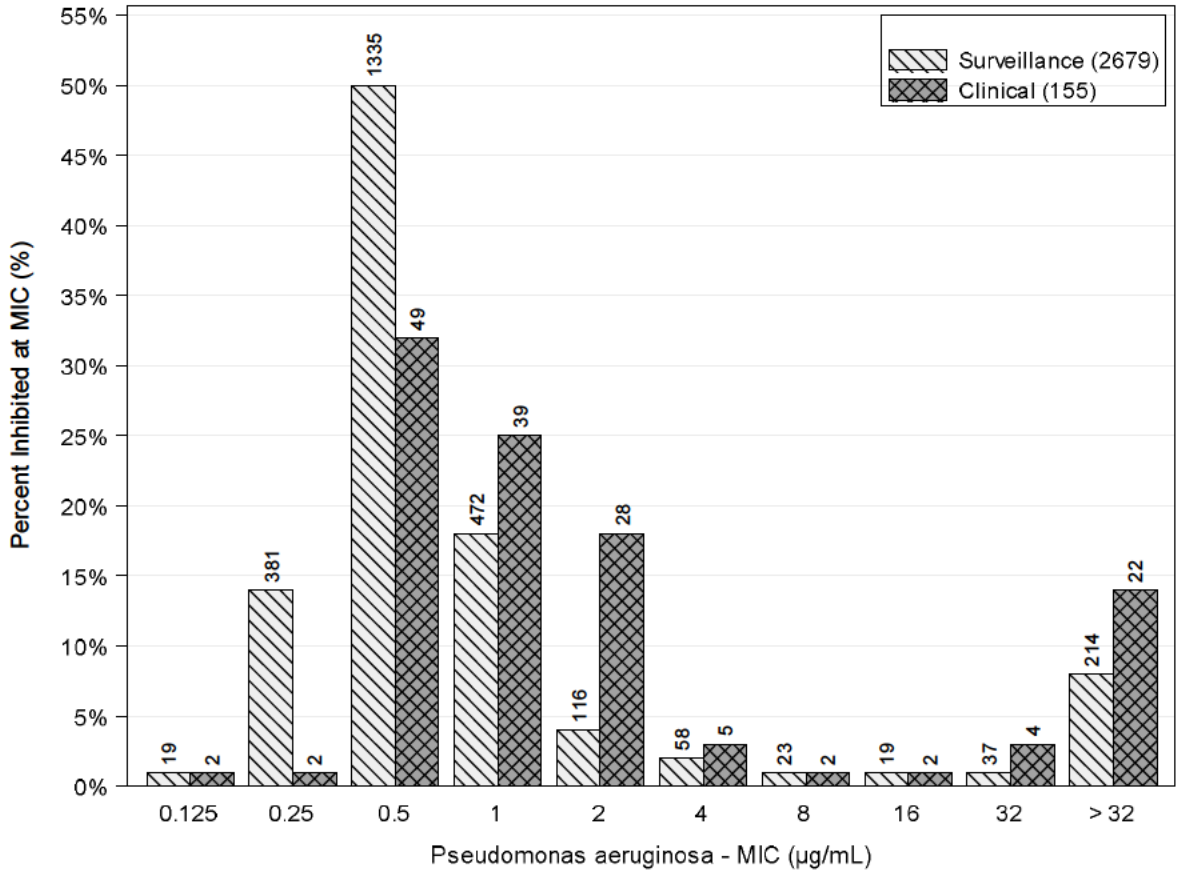
008試験の *P. aeruginosa* 分離株155株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布と類似していた[図 2.7.2-5] [図 2.7.2-6]。分離株の MIC の多くは0.5～2 µg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、いずれも0.5 µg/mL であった。また、MIC が高値の分離株の割合は008試験の方が多かった。

図 2.7.2-5　　008 試験及び 2015 年～2017 年の米国におけるサーベイランスで得られた *Pseudomonas aeruginosa* 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布



MIC：最小発育阻止濃度

図 2.7.2-6　　008 試験及び 2015 年～2017 年の EU におけるサーベイランスで得られた *Pseudomonas aeruginosa* 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布



MIC：最小発育阻止濃度

2.7.2.4.9.2　　Enterobacteriaceae

008試験の Enterobacteriaceae 分離株430株のセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布と類似していた[図 2.7.2-7] [図 2.7.2-8]。分離株の MIC の多くは0.25～4 µg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、それぞれ0.125 µg/mL 及び0.25 µg/mL であった。*P. aeruginosa* 分離株と同様に、MIC が高値の分離株の割合は008試験の方が多かったが、その多くは、*K. pneumoniae* 分離株であった。

008試験の ESBL 産生 Enterobacteriaceae 分離株187株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC よりも高い範囲に分布していた[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、それぞれ0.25 µg/mL 及び32 µg/mL 超であった。40%を上回る008試験の分離株で MIC は32 µg/mL 超であり、その多くが *K. pneumoniae* 分離株であった。

Enterobacteriaceae のうち008試験の *E. coli* 分離株103株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布と類似していた[資料5.3.5.4.6:

0522N9]。分離株の MIC の多くは0.125～1 μg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、それぞれ0.125 μg/mL 及び0.25 μg/mL であった。

008試験の *K. pneumoniae* 分離株223株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスより高い範囲に分布した[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。分離株の MIC の多くは0.25～16 μg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、それぞれ0.25 μg/mL 及び32 μg/mL 超であり、008試験の分離株の多くは32 μg/mL 超を含む高い MIC 値を示した。

008試験の *K. oxytoca* 分離株27株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布と類似していた[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。分離株の MIC は0.125～2 μg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、それぞれ0.125 μg/mL 及び0.25 μg/mL であった。

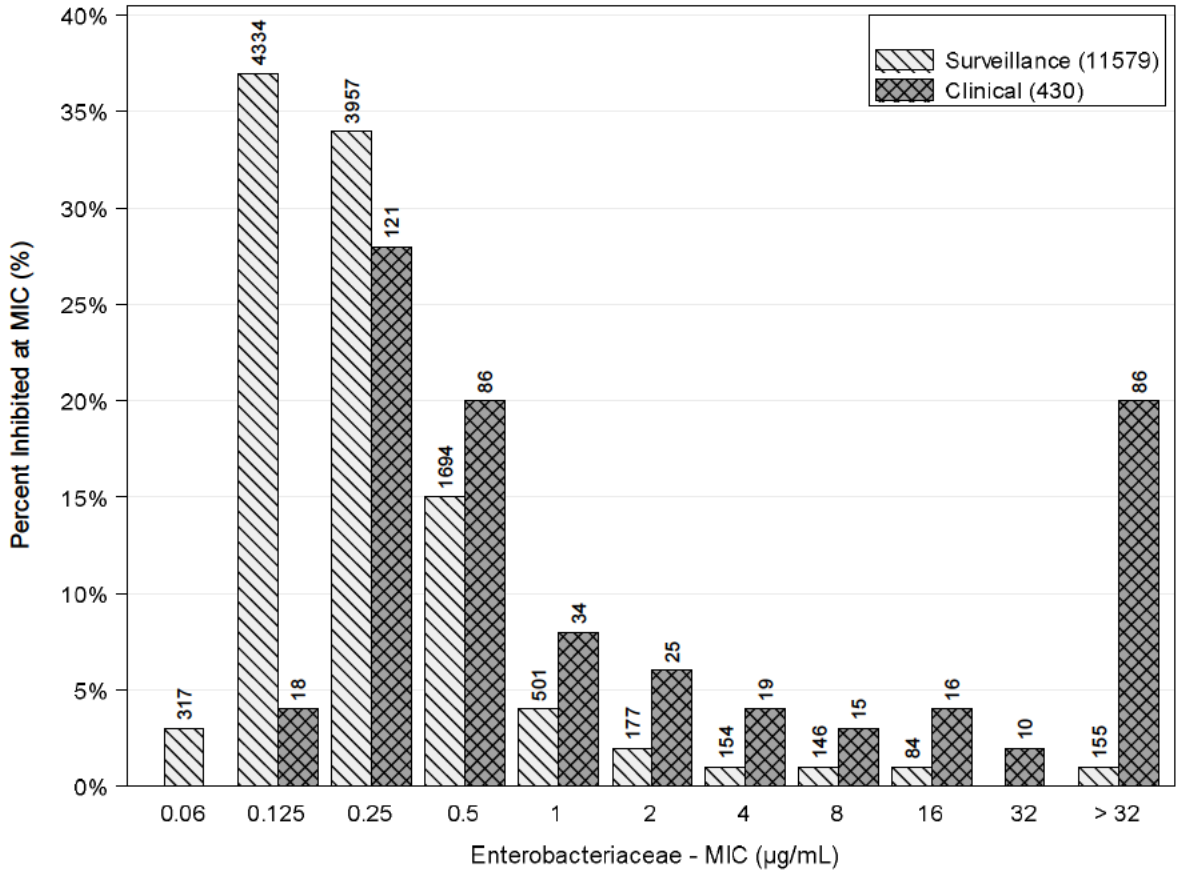
008試験の *Enterobacter cloacae* 分離株35株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布と類似していた[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。分離株の MIC の多くは0.125～8 μg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、それぞれ0.25 μg/mL 及び0.5 μg/mL であった。

008試験の *Klebsiella aerogenes*（*K. aerogenes*）分離株15株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布と類似していた[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。分離株の MIC の多くは0.125～4 μg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、いずれも0.25 μg/mL であり、008試験の15株中2株で MIC は16 μg/mL 以上であった。なお、*Enterobacter aerogenes*（*E. aerogenes*）の分類は、現在 *K. aerogenes* に変わっているため、*E. aerogenes* を *K. aerogenes* と分類した。

008試験の *P. mirabilis* 分離株46株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布と類似していた[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。分離株の MIC の多くは0.25～1 μg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及008試験の分離株の MIC の最頻値は、0.25 μg/mL 及び0.5 μg/mL であった。

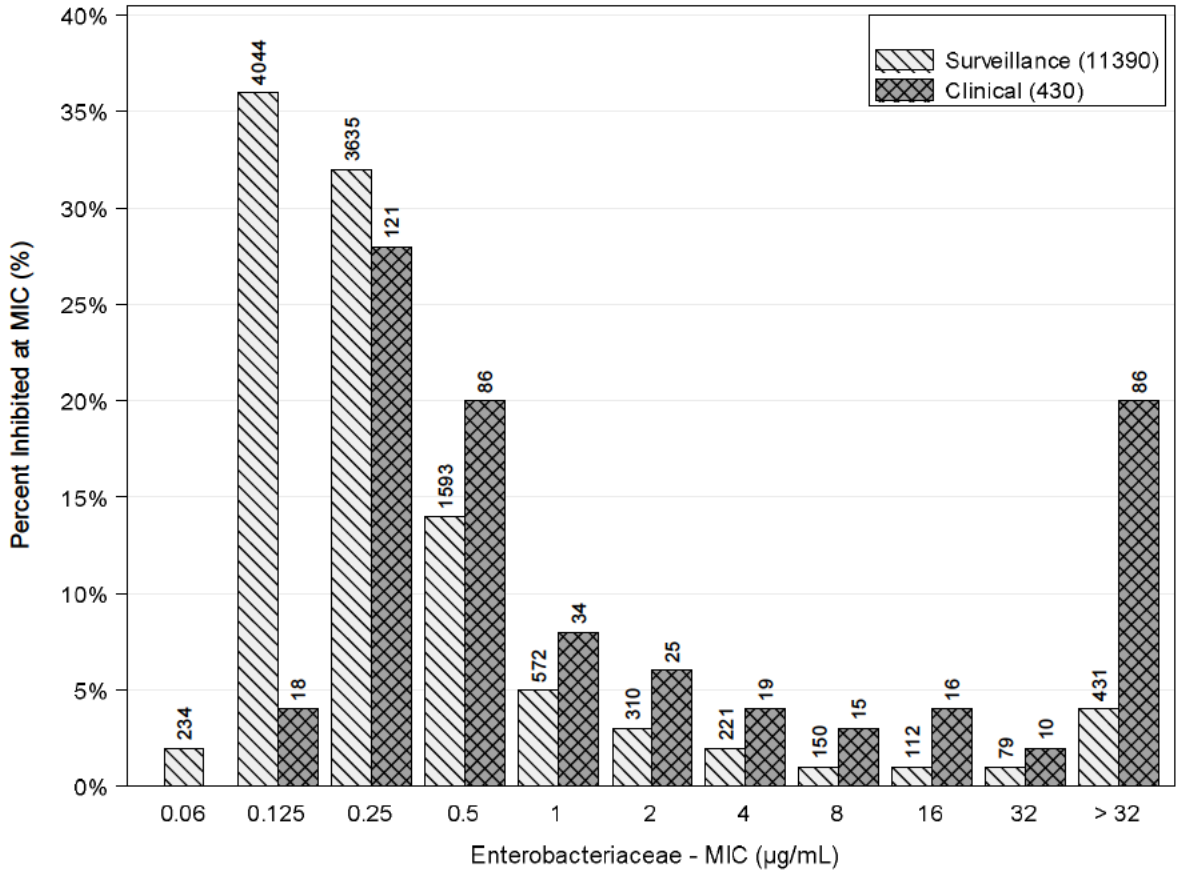
008試験の *Serratia marcesens* 分離株30株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布に類似していた[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。分離株の MIC の多くは0.5～4 μg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、いずれも0.5 μg/mL であった。

図 2.7.2-7　　008 試験及び 2015 年～2017 年の米国におけるサーベイランスで得られた Enterobacteriaceae 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布



MIC：最小発育阻止濃度

図 2.7.2-8　　008 試験及び 2015 年～2017 年の EU におけるサーベイランスで得られた Enterobacteriaceae 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布



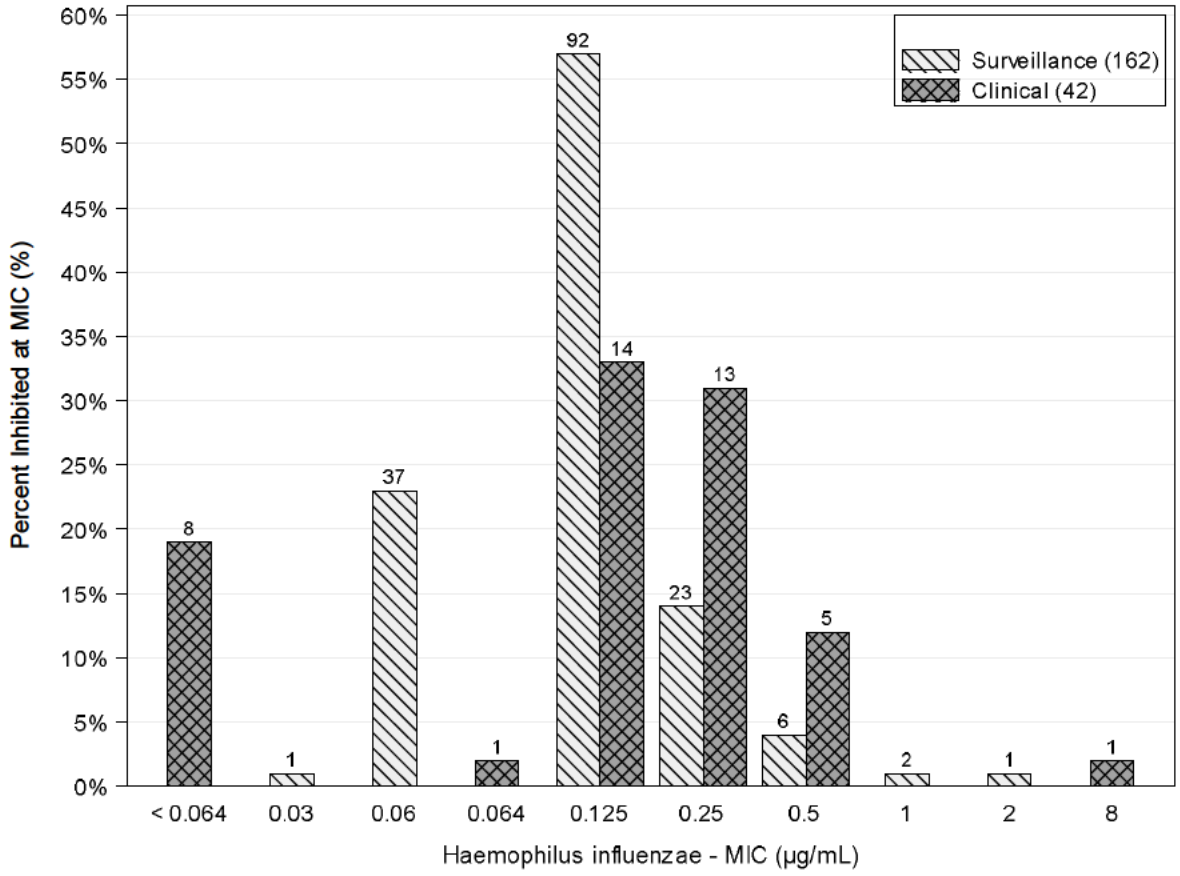
MIC：最小発育阻止濃度

2.7.2.4.9.3　　その他の菌種

Haemophilus influenzae

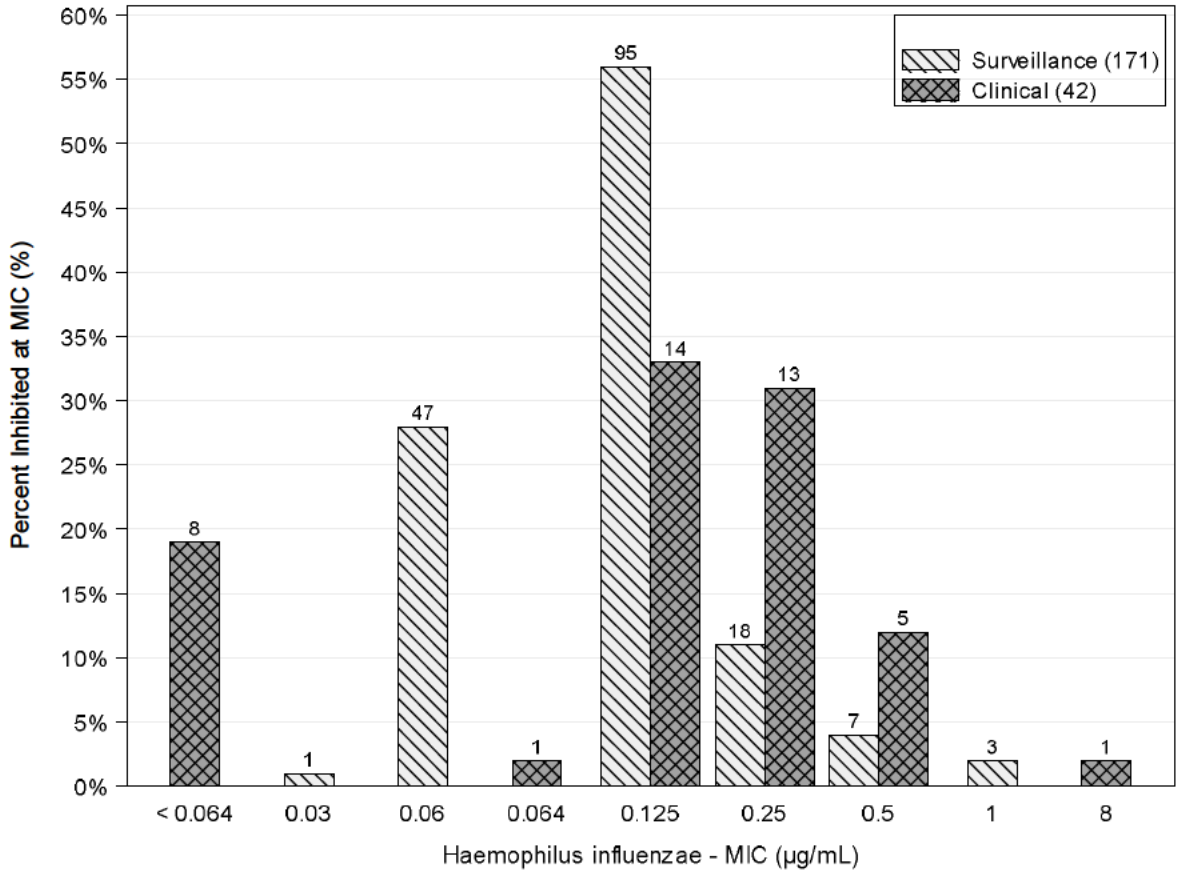
008試験の *H. influenzae* 分離株42株のセフトロザン／タゾバクタムに対する MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスの MIC の分布と類似していた[図 2.7.2-9] [図 2.7.2-10]。分離株の MIC の多くは0.125～0.5 µg/mL の範囲に分布し、サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の最頻値は、いずれも0.125 µg/mL であった。

図 2.7.2-9　　008 試験及び 2015 年～2017 年の米国におけるサーベイランスで得られた *Haemophilus influenzae* 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布



MIC：最小発育阻止濃度

図 2.7.2-10　008 試験及び 2015 年～2017 年の EU におけるサーベイランスで得られた *Haemophilus influenzae* 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布



MIC：最小発育阻止濃度

Acinetobacter 属

008試験の *Acinetobacter* 属の分離株166株に対するセフトロザン／タゾバクタムの MIC の分布は、米国及び EU でのサーベイランスより高い範囲に分布した[資料5.3.5.4.6: 0522N9]。008試験の分離株のほとんどの MIC は32 µg/mL 超であった。

2.7.2.4.10　目標達成確率の評価

腎機能正常、ARC 及び各重症度の腎機能障害の VNP 患者に MK-7625A 3 g 又は CL_{CR} で調整した用量［中等度腎機能障害（30≤ CL_{CR} ≤50 mL/min）の VNP 患者には MK-7625A 1.5 g、重度腎機能障害（15≤ CL_{CR} ≤29 mL/min）の VNP 患者には MK-7625A 750 mg］を8時間ごとに投与したときの ELF 中及び血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの PTA を、モンテカルロシミュレーションにより評価した[2.7.2.2.3.2 項]。セフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットは、[2.7.2.4.3 項]に要約した。また、ELF 中セフトロザン及びタゾバクタムの PTA の要約を[表 2.7.2-6]及び[表 2.7.2-7]に示す。血漿中タゾバクタムの AUC の幾何平均に基づくと[表 2.7.2-4]、MK-7625A 3 g を

投与したVNP患者において、遊離型タゾバクタムの投与間隔での血漿中濃度の平均値は約5 μg/mLであり、VNP患者を対象とした008試験及びPACTSサーベイランスでタゾバクタムと併用したセフトロザンのMICを決定するために用いたタゾバクタム濃度の4 μg/mLより高かった。そのため、*P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae及び*H. influenzae*のMIC分布にセフトロザンのPTAを重ねて示すことで[図 2.7.2-11] [図 2.7.2-12] [図 2.7.2-13]、セフトロザンについてのPK-PDターゲットの達成を評価した。その結果、*P. aeruginosa*（MIC 4 μg/mL以下）、Enterobacteriaceae（MIC 2 μg/mL以下）及び*H. influenzae*（MIC 0.5 μg/mL以下）に感染したVNP患者は、MK-7625Aの推奨臨床用法・用量で適切に治療できることが支持された。

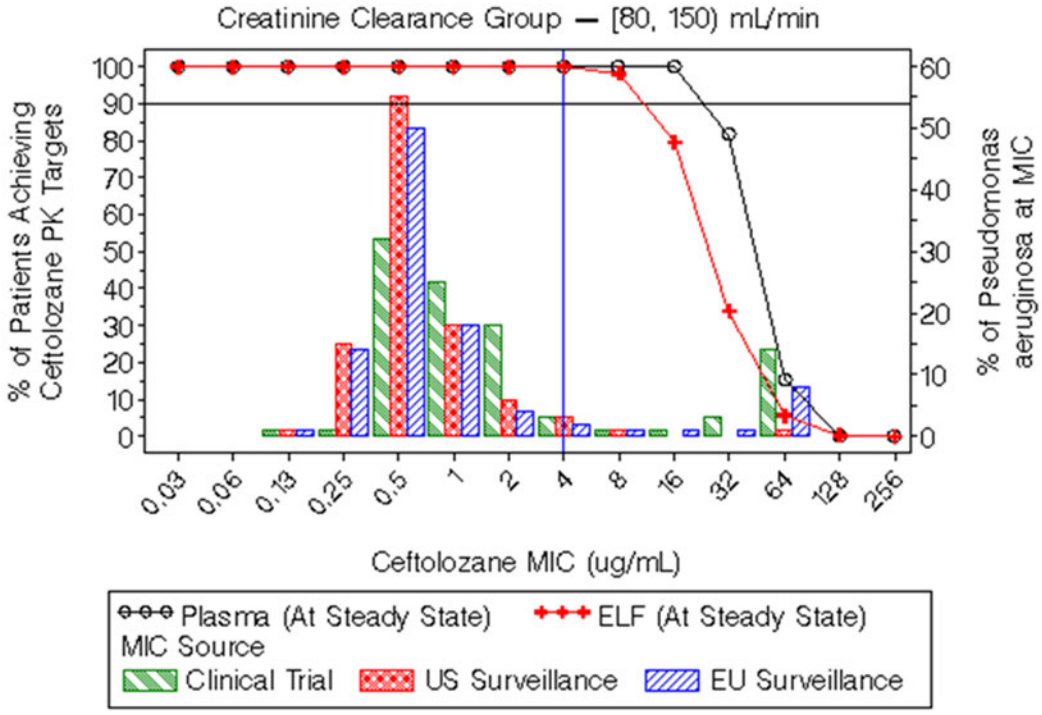
2.7.2.4.10.1　*Pseudomonas aeruginosa*

008試験の分離株並びに2015年～2017年の米国及びEUでのサーベイランスにおける*P. aeruginosa*のMICの分布を示すヒストグラムに、腎機能が正常なVNP患者での定常状態におけるELF中及び血漿中セフトロザンのMIC別のPTAを重ねて[図 2.7.2-11]に示す。CL_{CR}に基づいて調整した用量で、各重症度の腎機能障害のVNP患者にMK-7625Aを投与したとき、いずれの重症度の腎機能障害患者でもセフトロザンの曝露量は類似していたため、ここでは腎機能が正常なVNP患者におけるELF中及び血漿中セフトロザンのPTAを[図 2.7.2-11]に示す。*P. aeruginosa*のMIC分布に、腎機能別のELF中及び血漿中セフトロザンのMIC別のPTAを重ねた図は、[付録 2.7.2-9]及び[付録 2.7.2-10]に示す。

ELF中セフトロザンのPTAは、MK-7625Aの臨床推奨用量でMICが4 μg/mLのとき、腎機能にかかわらず99%を超えていた[表 2.7.2-6]。定常状態における血漿中セフトロザンのPTAは、MK-7625Aの臨床推奨用量でMICが4 μg/mLのとき、腎機能にかかわらず100%であった[付録 2.7.2-7]。

サーベイランスにおけるセフトロザン／タゾバクタムに対するMICの分布は、PIHPから分離した*P. aeruginosa*分離株の97.5%（米国）及び87.6%（EU）でMICが4 μg/mL以下であった[2.7.2.4.9 項]。以上の結果から、MK-7625Aの臨床推奨用量で、*P. aeruginosa*の008試験の分離株の約90%以上が適切に治療可能なことが示唆された。

図 2.7.2-11　008 試験及びサーベイランスからの分離株のうち *Pseudomonas aeruginosa* の MIC 分布及び腎機能正常患者で定常状態における肺上皮被覆液中及び血漿中セフトロザンの %*f*T>MIC が 30%を達成する VNP 患者の割合



青線：MIC 4 µg/mL を示す。黒線：90%目標達成確率を示す。
ELF：肺上皮被覆液、MIC：最小発育阻止濃度
Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Appendix 32

2.7.2.4.10.2　Enterobacteriaceae

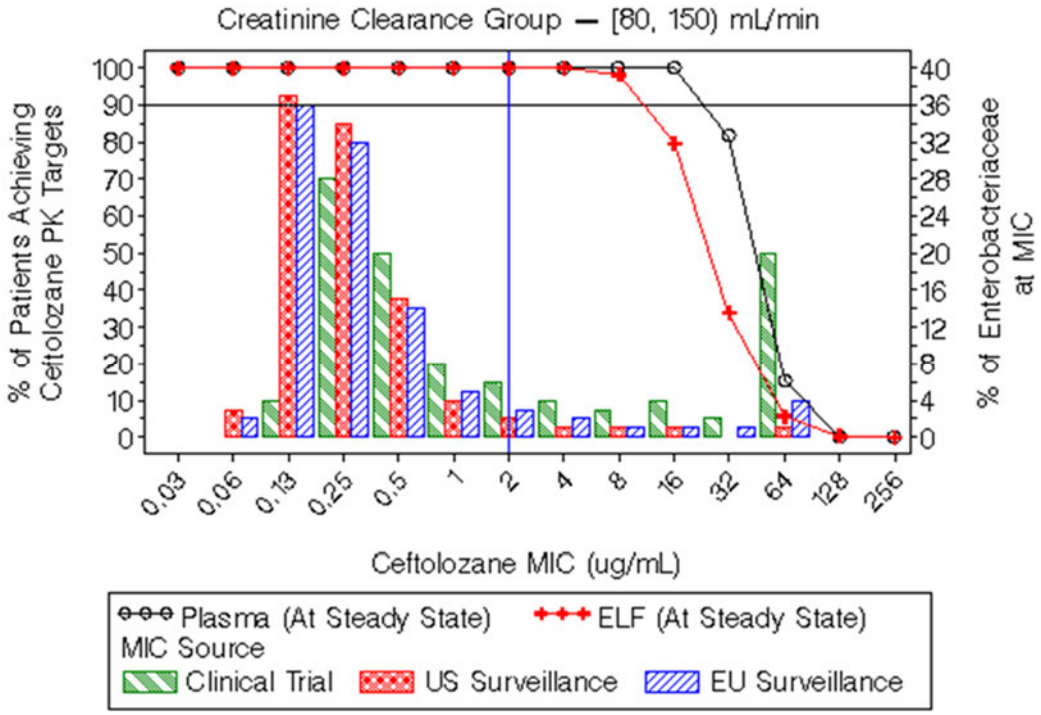
008 試験の分離株並びに 2015 年～2017 年の米国及び EU によるサーベイランスにおける Enterobacteriaceae の MIC の分布を示すヒストグラムに、腎機能が正常な VNP 患者での定常状態における ELF 中及び血漿中セフトロザンの MIC 別の PTA を重ねて[図 2.7.2-12]に示す。CL_{CR} に基づいて調整した用量で、各重症度の腎機能障害の VNP 患者に MK-7625A を投与したとき、いずれの重症度の腎機能障害患者でもセフトロザンの曝露量は類似していたため、ここでは、腎機能が正常な VNP 患者における ELF 中及び血漿中セフトロザンの PTA を[図 2.7.2-12]に示す。Enterobacteriaceae の MIC 分布に、腎機能別の ELF 中及び血漿中セフトロザンの MIC 別 PTA を重ねた図は、[付録 2.7.2-9]及び[付録 2.7.2-10]に示す。

ELF 中セフトロザンの PTA は、MK-7625A の臨床推奨用量で MIC が2 µg/mL 及び4 µg/mL のとき、腎機能にかかわらずそれぞれ100%及び99%超であった[表 2.7.2-6]。定常状態における血漿中セフトロザンの PTA は、MK-7625A の臨床推奨用量で MIC が2 µg/mL 及び4 µg/mL のとき、腎機能にかかわらず、いずれも100%であった[付録 2.7.2-7]。

サーベイランスにおけるセフトロザン／タゾバクタムに対する MIC 分布は、PIHP から分離し

た Enterobacteriaceae 分離株の90.3%（米国）及び89.0%（EU）で MIC が2 μg/mL 以下であり、Enterobacteriaceae 分離株の92.9%（米国）及び91.7%（EU）で MIC が4 μg/mL 以下であった[2.7.2.4.9 項]。以上の結果から、MK-7625A の臨床推奨用量で、Enterobacteriaceae の臨床分離株の約90%以上が適切に治療可能なことが示唆された。

図 2.7.2-12　008 試験及びサーベイランスからの分離株のうち Enterobacteriaceae の MIC 分布及び腎機能正常患者で定常状態における肺上皮被覆液中及び血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC が30%を達成する VNP 患者の割合



青線：MIC 2 μg/mL を示す。黒線：90%目標達成確率を示す。
ELF：肺上皮被覆液、MIC：最小発育阻止濃度
Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Appendix 32

2.7.2.4.10.3　*Haemophilus influenzae*

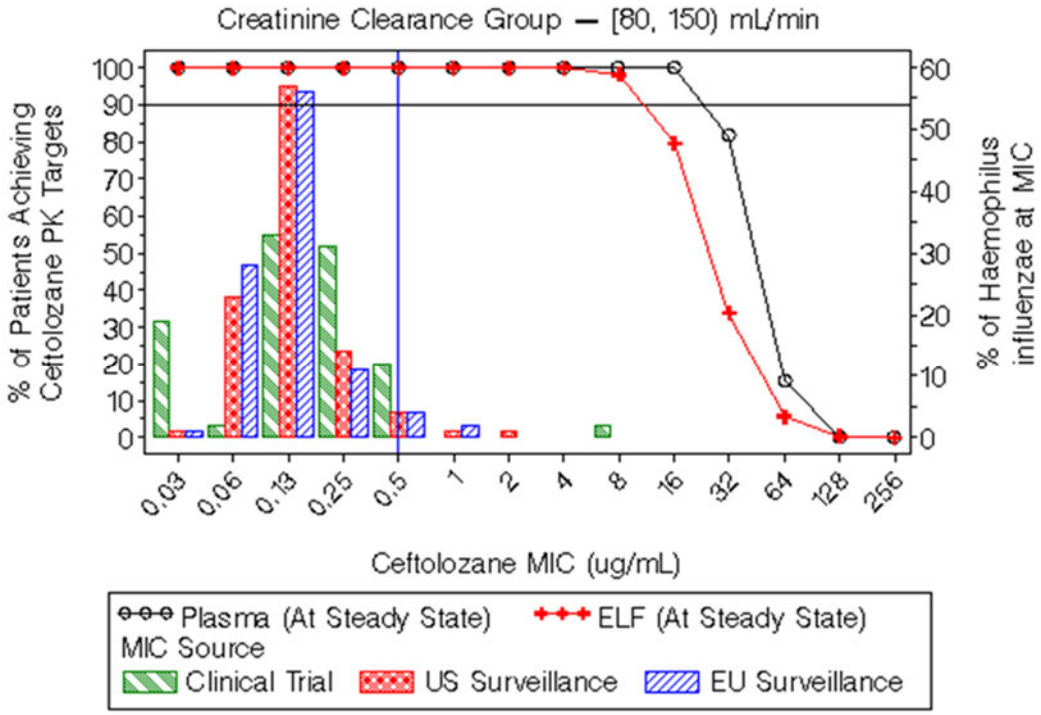
008試験の分離株並びに2015年～2017年の米国及び EU によるサーベイランスにおける *H. influenzae* の MIC の分布を示すヒストグラムに、腎機能が正常な VNP 患者での定常状態における ELF 中及び血漿中セフトロザンの MIC 別の PTA を重ねて[図 2.7.2-13]に示す。CL_{CR} に基づいて調整した用量で、各重症度の腎機能障害の VNP 患者に MK-7625A を投与したとき、いずれの重症度の腎機能障害患者でもセフトロザンの曝露量は類似していたため、ここでは、腎機能が正常な VNP 患者における ELF 中及び血漿中セフトロザンの PTA を[図 2.7.2-13]に示す。*H. influenzae* の MIC 分布に腎機能別の ELF 中及び血漿中セフトロザンの MIC 別 PTA を重ねた図は[付録 2.7.2-9]

及び[付録 2.7.2-10]に示す。

ELF 中セフトロザンの PTA は、MK-7625A の臨床推奨用量で MIC が0.5 μg/mL 及び4 μg/mL のとき、腎機能にかかわらず、それぞれ100%及び99%超であった[表 2.7.2-6]。定常状態における血漿中セフトロザンの PTA は、MK-7625A の臨床推奨用量で MIC が0.5 μg/mL 及び4 μg/mL のとき、腎機能にかかわらず、いずれも100%であった[付録 2.7.2-7]。

サーベイランスにおけるセフトロザン／タゾバクタムに対する MIC 分布は、全 *H. influenzae* 分離株の約98%（米国及び EU）で MIC が0.5 μg/mL 以下であり、PIHP から分離した *H. influenzae* 分離株の100%（米国及び EU）で MIC が4 μg/mL 以下であった[2.7.2.4.9 項]。以上の結果から、MK-7625A の臨床推奨用量で、*H. influenzae* の臨床分離株の90%超が適切に治療可能なことが示唆された。

図 2.7.2-13　008 試験及びサーベイランスからの分離株のうち *Haemophilus influenzae* の MIC 分布及び腎機能正常患者で定常状態における肺上皮被覆液中及び血漿中セフトロザンの %*f*T>MIC が 30%を達成する VNP 患者の割合



青線：MIC 0.5 μg/mL を示す。黒線：90%目標達成確率を示す。
ELF：肺上皮被覆液、MIC：最小発育阻止濃度
Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Appendix 32

2.7.2.4.11　MIC 及び阻止円の直径に基づく008試験の分離株の臨床効果及び細菌学的効果

ベースライン時の MIC が4 μg/mL 以下の *P. aeruginosa* 分離株に対するセフトロザン／タゾバク

タムの臨床効果及び細菌学的効果は高く、阻止円の直径は21 mm 以上であった。また、ベースライン時の MIC が2 μg/mL 以下の Enterobacteriaceae 分離株に対するセフトロザン／タゾバクタムの臨床効果及び細菌学的効果は高く、阻止円の直径は22 mm 以上であった。さらに、ベースライン時の MIC が0.5 μg/mL 以下の *H. influenzae* 分離株に対して臨床効果及び細菌学的効果を示したが、*H. influenzae* については阻止円の直径に基づくブレイクポイントは設定しなかった。

ベースライン時の MIC 及びブレイクポイント案に基づく感受性別に mITT 集団の MK-7625A 群における下気道原因菌が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果を[表 2.7.2-19] [表 2.7.2-20]及び[表 2.7.2-21]に示す。また、ME 集団における各原因菌の臨床効果及び細菌学的効果を[資料5.3.5.4.6: 0522N9]に示す。mITT 集団のデータに加えて、ME 集団で得られたデータを示す。ME 集団は mITT の部分集団であり、TOC 時点まで治験実施計画書に準じており、真の臨床効果及び細菌学的効果を適切に反映していると考えられる。

- *P. aeruginosa* 分離株について、mITT 集団において MIC が4 μg/mL 以下のとき、MK-7625A 群の臨床効果の有効率は61.0%で、細菌学的効果の有効率は78.0%であった[表 2.7.2-19]。ME 集団において、MIC が4 μg/mL 以下のとき、臨床効果の有効率は78.6%で、細菌学的効果の有効率は78.6%であった（[資料5.3.5.4.6: 0522N9] Table 11）。
- Enterobacteriaceae 分離株について、mITT 集団において MIC が2 μg/mL 以下のとき、MK-7625A 群の臨床効果の有効率は62.1%で、細菌学的効果の有効率は80.5%であった[表 2.7.2-20]。ME 集団において、MIC が2 μg/mL 以下のとき、臨床効果の有効率は77.5%で、細菌学的効果の有効率は76.1%であった（[資料5.3.5.4.6: 0522N9] Table 10）。
- *H. influenzae* 分離株について、mITT 集団において MIC が0.5 μg/mL 以下のとき、MK-7625A 群の臨床効果の有効率は86.4%で、細菌学的効果の有効率は90.9%であった[表 2.7.2-21]。ME 集団において、MIC が0.5 μg/mL 以下のとき、臨床効果の有効率は91.7%で、細菌学的効果の有効率は91.7%であった（[資料5.3.5.4.6: 0522N9] Table 12）。

MIC が8 μg/mL 以上の *P. aeruginosa* が分離された患者はほとんどいなかった。しかし、8 μg/mL 以上の Enterobacteriaceae が分離された患者について、mITT 集団における臨床効果の有効率は51.2%、細菌学的効果の有効率は58.5%で、ME 集団における臨床効果の有効率は65.0%、細菌学的効果の有効率は55.0%であった[表 2.7.2-20]（[資料5.3.5.4.6: 0522N9] Table 10）。この結果から、耐性株に対しても MK-7625A の有効性が示された。

表 2.7.2-19　MK-7625A 群における *Pseudomonas aeruginosa* が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の MIC 及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008 試験）

	Favorable Clinical Response (n/N, %)						Favorable Microbiological Response (n/N, %)					
	S		I		R		S		I		R	
Pathogen	(≤ 4 µg/mL)		(8 µg/mL)		(≥ 16 µg/mL)		(≤ 4 µg/mL)		(8 µg/mL)		(≥ 16 µg/mL)	
Pseudomonas aeruginosa	36/59	61.0	0/2	0	1/3	33.3	46/59	78.0	1/2	50.0	2/3	66.7
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa	4/8	50.0	0/1	0	0/0	0	5/8	62.5	1/1	100	0/0	0

S = susceptible. I = intermediate. R = resistant.
If there are multiple pathogens with different MIC values for the same subject, all available MIC values are included in this summary.
Favorable Microbiological Response includes microbiological eradication and presumed eradication.
N=number of isolates with Clinical or Microbiological response and interpretation (S, I, R).
n = number of isolates with favorable Clinical or Microbiological response and interpretation (I, R, S).

表 2.7.2-20　MK-7625A 群における Enterobacteriaceae が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の MIC 及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008 試験）

	Favorable Clinical Response (n/N, %)						Favorable Microbiological Response (n/N, %)					
	S		I		R		S		I		R	
Pathogen	(≤ 2 µg/mL)		(4 µg/mL)		(≥ 8 µg/mL)		(≤ 2 µg/mL)		(4 µg/mL)		(≥ 8 µg/mL)	
Enterobacteriaceae	108/174	62.1	8/15	53.3	21/41	51.2	140/174	80.5	11/15	73 3	24/41	58.5
ESBL+ Enterobacteriaceae	26/42	61.9	7/12	58.3	18/37	48.6	31/42	73.8	10/12	83 3	21/37	56.8
Escherichia coli	32/48	66.7	0/2	0	0/1	0	41/48	85.4	1/2	50.0	1/1	100
ESBL+ Escherichia coli	11/17	64.7	0/2	0	0/1	0	16/17	94.1	1/2	50.0	1/1	100
Klebsiella pneumoniae	30/45	66.7	5/7	71.4	18/34	52.9	35/45	77.8	7/7	100	21/34	61.8
ESBL+ Klebsiella pneumoniae	11/15	73.3	4/6	66.7	17/33	51.5	8/15	53.3	6/6	100	20/33	60.6
Klebsiella oxytoca	9/14	64.3	0/0	0	0/0	0	13/14	92.9	0/0	0	0/0	0
Enterobacter cloacae	8/15	53.3	0/1	0	2/2	100	10/15	66.7	0/1	0	2/2	100
ESBL+ Enterobacter cloacae	0/1	0	0/0	0	0/0	0	0/1	0	0/0	0	0/0	0
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes	3/5	60.0	0/1	0	0/0	0	4/5	80.0	0/1	0	0/0	0
Citrobacter freundii	1/2	50.0	1/1	100	0/0	0	1/2	50.0	1/1	100	0/0	0
ESBL+ Citrobacter freundii	0/0	0	1/1	100	0/0	0	0/0	0	1/1	100	0/0	0
Proteus mirabilis	11/20	55.0	2/2	100	0/1	0	17/20	85.0	1/2	50.0	0/1	0
ESBL+ Proteus mirabilis	3/7	42.9	2/2	100	0/1	0	6/7	85.7	1/2	50.0	0/1	0
Serratia marcescens	8/13	61.5	0/1	0	1/3	33.3	9/13	69.2	1/1	100	0/3	0
ESBL+ Serratia marcescens	2/3	66.7	0/1	0	1/2	50.0	2/3	66.7	1/1	100	0/2	0

S = susceptible. I = intermediate. R = resistant. ESBL+ includes any ESBL enzyme.

If there are multiple pathogens with different MIC values for the same subject, all available MIC values are included in this summary.

Favorable Microbiological Response includes microbiological eradication and presumed eradication.

N=number of isolates with Clinical or Microbiological response and interpretation (S, I, R).

n = number of isolates with favorable Clinical or Microbiological response and interpretation (I, R, S).

表 2.7.2-21　MK-7625A 群における *Haemophilus influenzae* が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の MIC 及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008 試験）

	Favorable Clinical Response (n/N, %)		Favorable Microbiological Response (n/N, %)	
Pathogen	S (≤ 0.5 µg/mL)		S (≤ 0.5 µg/mL)	
Haemophilus influenzae	19/22	86.4	20/22	90.9

S = susceptible. If there are multiple pathogens with different MIC values for the same subject, all available MIC values are included in this summary.
Favorable Microbiological Response includes microbiological eradication and presumed eradication.
N=number of isolates with Clinical or Microbiological response with baseline Haemophilus influenza.
n = number of isolates with favorable Clinical or Microbiological response and interpretation (S).

ベースライン時の阻止円の直径及びブレイクポイント案に基づく感受性別に mITT 集団の MK-7625A 群における下気道原因菌が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果を[表 2.7.2-22]及び[表 2.7.2-23]に示す。また、ME 集団における各原因菌の臨床効果及び細菌学的効果を[資料5.3.5.4.6: 0522N9]に示す。

- *P. aeruginosa* 分離株について、mITT 集団において阻止円の直径が21 mm 以上のとき、MK-7625A 群の臨床効果の有効率は59.6%で、細菌学的効果の有効率は77.2%であった[表 2.7.2-22]。ME 集団において、阻止円の直径が21 mm 以上のとき、臨床効果の有効率は78.6%で、細菌学的効果の有効率は78.6%であった（[資料5.3.5.4.6: 0522N9] Table 14）。
- Enterobacteriaceae 分離株について、mITT 集団において阻止円の直径が22 mm 以上のとき、MK-7625A 群の臨床効果の有効率は62.7%で、細菌学的効果の有効率は78.9%であった[表 2.7.2-23]。ME 集団において、阻止円の直径が22 mm 以上のとき、臨床効果の有効率は76.7%で、細菌学的効果の有効率は72.6%であった（[資料5.3.5.4.6: 0522N9] Table 13）。
- 阻止円の直径が16 mm 以下の分離株はほとんどなかった。

表 2.7.2-22　MK-7625A 群における *Pseudomonas aeruginosa* が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果（ベースライン時の阻止円の直径及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008 試験）

	Favorable Clinical Response (n/N, %)						Favorable Microbiological Response (n/N, %)					
	S		I		R		S		I		R	
Pathogen	(≥ 21 mm)		(17 - 20 mm)		(≤ 16 mm)		(≥ 21 mm)		(17 - 20 mm)		(≤ 16 mm)	
Pseudomonas aeruginosa	34/57	59.6	1/1	100	1/4	25.0	44/57	77.2	1/1	100	2/4	50.0
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa	4/9	44.4	0/0	0	0/0	0	6/9	66.7	0/0	0	0/0	0

S = susceptible. I = intermediate. R = resistant.

If there are multiple pathogens with different zone diameter values for the same subject, all available zone diameter values are included in this summary.

Favorable Microbiological Response includes microbiological eradication and presumed eradication.

N=number of isolates with Clinical or Microbiological response and interpretation (S, I, R).

n = number of isolates with favorable Clinical or Microbiological response and interpretation (I, R, S).

表 2.7.2-23　MK-7625A 群における Enterobacteriaceae が分離された VNP 患者の TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果
（ベースライン時の阻止円の直径及びブレイクポイント案に基づく感受性別）（mITT 集団）（008 試験）

	Favorable Clinical Response (n/N, %)						Favorable Microbiological Response (n/N, %)					
	S		I		R		S		I		R	
Pathogen	(≥ 22 mm)		(19 - 21 mm)		(≤ 18 mm)		(≥ 22 mm)		(19 - 21 mm)		(≤ 18 mm)	
Enterobacteriaceae	104/166	62.7	12/22	54.5	16/30	53.3	131/166	78.9	16/22	72.7	18/30	60.0
ESBL+ Enterobacteriaceae	28/46	60.9	9/17	52.9	15/29	51.7	34/46	73.9	12/17	70.6	17/29	58.6
Escherichia coli	31/48	64.6	1/2	50.0	0/0	0	40/48	83.3	2/2	100	0/0	0
ESBL+ Escherichia coli	10/18	55.6	1/2	50.0	0/0	0	16/18	88.9	2/2	100	0/0	0
Klebsiella pneumoniae	30/45	66.7	8/13	61.5	13/25	52.0	34/45	75.6	10/13	76.9	15/25	60.0
ESBL+ Klebsiella pneumoniae	12/17	70.6	7/12	58.3	13/25	52.0	10/17	58.8	9/12	75.0	15/25	60.0
Klebsiella oxytoca	10/15	66.7	0/0	0	0/0	0	14/15	93.3	0/0	0	0/0	0
Enterobacter cloacae	7/15	46.7	1/1	100	1/1	100	9/15	60.0	1/1	100	1/1	100
ESBL+ Enterobacter cloacae	0/1	0	0/0	0	0/0	0	0/1	0	0/0	0	0/0	0
Citrobacter freundii	1/2	50.0	0/0	0	1/1	100	1/2	50.0	0/0	0	1/1	100
ESBL+ Citrobacter freundii	0/0	0	0/0	0	1/1	100	0/0	0	0/0	0	1/1	100
Proteus mirabilis	11/19	57.9	1/2	50.0	1/2	50.0	16/19	84.2	1/2	50.0	1/2	50.0
ESBL+ Proteus mirabilis	3/7	42.9	1/1	100	1/2	50.0	6/7	85.7	0/1	0	1/2	50.0
Serratia marcescens	9/13	69.2	0/2	0	0/1	0	9/13	69.2	1/2	50.0	0/1	0
ESBL+ Serratia marcescens	3/3	100	0/2	0	0/1	0	2/3	66.7	1/2	50.0	0/1	0

S = susceptible. I = intermediate. R = resistant. ESBL+ includes any ESBL enzyme.

If there are multiple pathogens with different zone diameter values for the same subject, all available zone diameter values are included in this summary.

Favorable Microbiological Response includes microbiological eradication and presumed eradication.

N=number of isolates with Clinical or Microbiological response and interpretation (S, I, R).

n = number of isolates with favorable Clinical or Microbiological response and interpretation (I, R, S).

2.7.2.4.12　008試験分離株の最小発育阻止濃度及び阻止円の直径の回帰分析

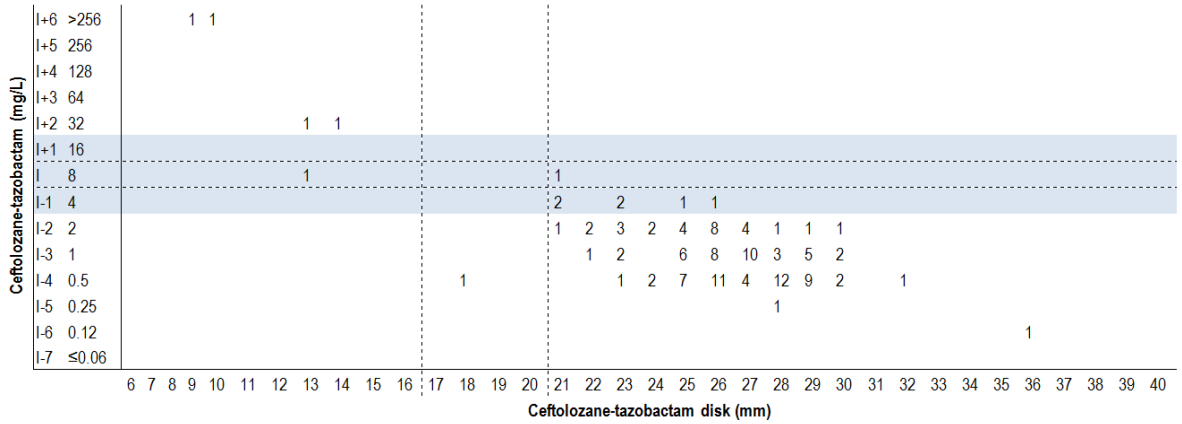
008試験の mITT 集団におけるベースライン時の分離株について、セフトロザン／タゾバクタム及びメロペネムの微量液体希釈法による MIC 値とディスク拡散法による阻止円の直径との関係を検討した。回帰分析は、CLSI ガイドライン M23-A3 [資料5.3.5.4.13: 04D258]に規定されている方法に従って実施し、Error rate-bounded 法による散布図を用いて解析した。許容されるエラーの割合は M23-A3に従った。Very major error は、MIC 値では耐性であるが阻止円の直径では感性である場合と定義した。Major error は、MIC 値では感性であるが阻止円の直径では耐性である場合と定義した。Minor error は、一方の測定法では耐性又は感性であるが他方の測定法では中間である場合と定義した。

008試験のデータに基づき、現在用いられている FDA/CLSI 及び EUCAST 基準に準拠した MIC の暫定ブレイクポイントで患者別及び包括的に評価した。以下に008試験でベースライン時のすべての *P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *H. influenzae* のデータ[資料5.3.5.4.8: 0524SL]に基づく解析結果を示す。

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa 分離株128株について、MIC 及び阻止円の直径の散布図を[図 2.7.2-14]に示す。現在用いられている FDA/CLSI の MIC のブレイクポイント≤4/8/≥16 µg/mL を用いて、阻止円の直径のブレイクポイント案を≥21/17～20/≤16 mm（現在用いられている FDA/CLSI の阻止円の直径のブレイクポイントに一致）とすると、Very major error の割合は0%、Major error の割合は0%、Minor error の割合は2.34%であった[表 2.7.2-24]。エラーの割合は、M23-A3 [資料5.3.5.4.13: 04D258]に示される許容範囲内であった。

図 2.7.2-14　*Pseudomonas aeruginosa* についてのセフトロザン／タゾバクタムの最小発育阻止濃度と阻止円の直径の関係



Source: [資料5.3.5.4.8: 0524SL] Figure 1

表 2.7.2-24　*Pseudomonas aeruginosa* についての CLSI ガイドライン M23-A3 に従ったエラーの割合

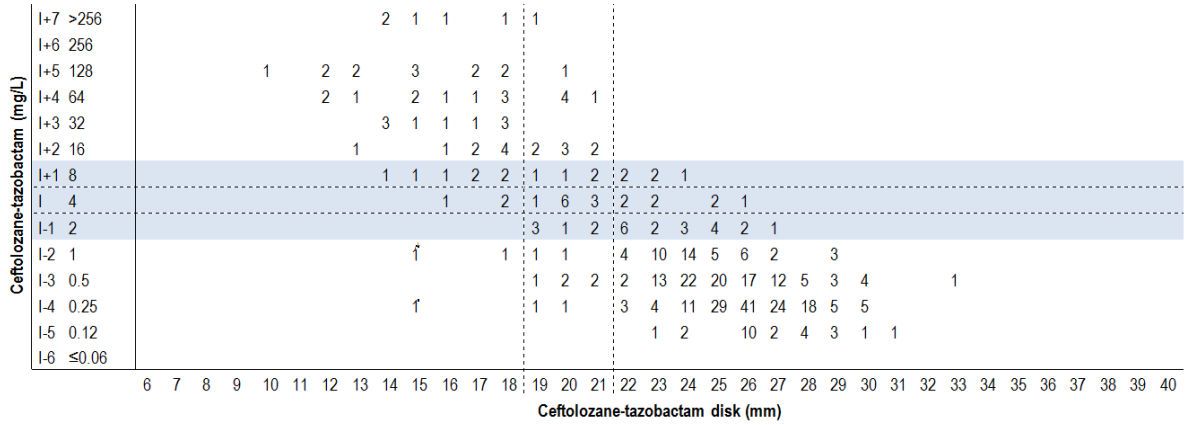
MIC range	Number	Very major (%)	Major (%)	Minor (%)
≥I+2	4	0	N/A	0
I+1 to I-1	8	0	0	2 (25.0)
≤I-2	116	N/A	0	1 (0.86)
Total	128	0	0	3 (2.34)

Source: [資料5.3.5.4.8: 0524SL] Figure 1

Enterobacteriaceae

ESBL 産生分離株を含む Enterobacteriaceae 分離株437株について MIC 及び阻止円の直径の散布図を[図 2.7.2-15]に示す。*K. pneumoniae* の現在用いられている FDA/CLSI の阻止円の直径の中間ブレイクポイント18～20 mm の範囲で MIC 値がばらついていたため、Enterobacteriaceae では18～21 mm の範囲において MIC 値はばらついていた（0.5～256 µg/mL 超）。現在用いられている FDA/CLSI の MIC のブレイクポイントの≤2/4/≥8 µg/mL を用いて、Enterobacteriaceae で最も適合するディスク阻止円の直径の基準を≥22/21～19/≤18 mm（現在用いられている FDA/CLSI の阻止円の直径ブレイクポイントより 1 mm 大きい）とすると、Very major error の割合は1.14%、Major error の割合は0.69%、Minor error の割合は9.84%であった[表 2.7.2-25]。ただし、≥I + 2の Minor error の割合は24.1%で基準を上回っていた[資料5.3.5.4.13: 04D258]。Enterobacteriaceae の個々の菌株についての MIC 及び阻止円の直径の散布図及び CLSI ガイドライン M23-A3に従ったエラーの割合を[資料5.3.5.4.8: 0524SL]に示す。

図 2.7.2-15　Enterobacteriaceae についてのセフトロザン／タゾバクタムの最小発育阻止濃度と阻止円の直径の関係



Source: [資料5.3.5.4.8: 0524SL] Figure 6

表 2.7.2-25　Enterobacteriaceae についての CLSI ガイドライン M23-A3 に従ったエラーの割合

MIC range	Number	Very major (%)	Major (%)	Minor (%)
≥I+2	58	0	N/A	14 (24.14)
I+1 to I-1	60	5 (8.33)	0	20 (33.33)
≤I-2	319	N/A	3 (0.94)	9 (2.82)
Total	437	5 (1.14)	3 (0.69)	43 (9.84)

Shading represents values greater than the acceptable discrepancy rates from CLSI M23

Source: [資料5.3.5.4.8: 0524SL] Figure 6

2.7.2.4.13　院内肺炎でのブレイクポイントの設定

薬剤の効果を最大化するためには、ブレイクポイントを適切に設定し、耐性及び無効を最低限に抑えることが重要である。現在は特に抗生物質の耐性が問題となっており、抗生物質の使用を最適化するために、最終的な in vitro での感受性の判定基準を設定できるよう、包括的なデータの考察が求められる。感受性の判定基準案は、008試験における高い臨床的及び細菌学的効果の有効率によって支持され、感性株と耐性株を区別することが可能であり、PK-PD ターゲットの目標達成確率の解析により裏付けられる。ブレイクポイント案は、以下の情報に基づいて設定した。

- PACTS サーベイランス及び008試験の分離株の MIC の分布。008試験での原因菌の感受性は、サーベイランスの結果と類似していた。
  - ブレイクポイント案によって、原因菌の感性及び耐性集団を区別できる。
- ヒト ELF 中薬物濃度のモンテカルロシミュレーション及び動物の PK-PD 試験の結果を基に設定した有効性と相関する PK-PD パラメータ（%*f*T>MIC）。
- セフトロザン及びタゾバクタムの濃度を *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae に感染した患者における ELF 中薬物濃度に近い濃度とした HF Infection モデル並びに in vivo での Enterobacteriaceae による好中球減少症マウス肺炎感染モデルにおける有効性。
- 008試験で感性となる MIC 及び阻止円の直径の範囲で予定適応菌種に対して MK-7625A の有効性を示した。

P. aeruginosa について、HF Infection モデルでは4 μg/mL 以上の MIC で有効性が示され、ヒト ELF 中において90%超の PTA を示すことから4 μg/mL のブレイクポイントが支持され、008試験において MIC が4 μg/mL 以下で高い臨床的及び細菌学的効果の有効率が認められた。したがって、*P. aeruginosa* に対する現在用いられている FDA/CLSI 及び EUCAST の感性ブレイクポイントのそれぞれ4/4 μg/mL 及び4 mg/L が支持される。しかし、MIC を8 mg/L とした HF Infection モデルにおける有効性に基づいて、EUCAST の耐性ブレイクポイントを8 mg/L 超に変更することも可能と考えるが、FDA/CLSI の耐性ブレイクポイントの≥16/4 μg/mL に対する変更は推奨されない。さらに、*P. aeruginosa* に対する FDA/CLSI の阻止円直径のブレイクポイントに対する変更も推奨されず、これは008試験からの MIC と阻止円の直径の関係から支持される。

Enterobacteriaceae について、動物モデル及び HF Infection モデルでは、2 μg/mL 以上の MIC で有効性が示され、ヒト ELF 中において90%超の PTA を示すことから2 μg/mL のブレイクポイントが支持され、008試験において MIC が2 μg/mL 以下で高い臨床的及び細菌学的効果の有効率が認められた。したがって、現在用いられている FDA/CLSI の感性ブレイクポイント2/4 μg/mL が支持されるとともに、EUCAST の感性ブレイクポイントを1管上の2 mg/L とすることが支持される。さらに、Enterobacteriaceae で MIC を4 mg/L とした HF Infection モデル及び動物モデルにおける有効性に基づいて、EUCAST の耐性ブレイクポイントを4 mg/L 超に高くすることも可能と考えるが、FDA/CLSI の耐性ブレイクポイントの≥8/4 μg/mL に対する変更は推奨されない。しかし、008試験からの MIC と阻止円の直径の関係を評価した際、現在用いられている阻止円の直径のブレイクポイントが支持されなかったことから、Enterobacteriaceae で FDA/CLSI の阻止円の直径のブレイクポイント案は、現在用いられている FDA/CLSI の阻止円の直径のブレイクポイントより1 mm 大きくしている。

H. influenzae について、非臨床試験データに限界があるが、008試験において MIC が0.5 μg/mL 以下で優れた臨床的及び細菌学的効果の有効率が認められたことから、FDA/CLSI 及び EUCAST で新たに感性ブレイクポイントを0.5 μg/mL 以下にすることが支持される。008試験で MIC が 0.5 μg/mL を上回ることはほとんどなかった。なお、*H. influenzae* について阻止円の直径のブレイクポイントは設定していない。

以上のデータに基づいて、FDA/CLSI 及び EUCAST の院内肺炎におけるセフトロザン／タゾバクタムの MIC 及び阻止円の直径のブレイクポイント案をそれぞれ[表 2.7.2-26]及び[表 2.7.2-27]に示す。

表 2.7.2-26　院内肺炎の原因菌に対するブレイクポイント案（FDA/CLSI）

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 2.7.2-27　院内肺炎の原因菌に対するブレイクポイント案（EUCAST）

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 のガイドラインでは Enterobacteriaceae の新しい表記として Enterobacterales としている [資料5.4: 064]。

2.7.2.5　　結論

MK-7625A の臨床薬理に関する結論を以下に示す。

- セフトロザン及びタゾバクタムは、線形かつ予測可能な PK プロファイルを示し、肺炎及び敗血症患者において MK-7625A 3 g の8時間ごとの投与により、感染部位である肺（ELF）及び血漿中で PK-PD ターゲット（30%*f*T>MIC 及び20%*f*T>C_T）を達成すると考えられる曝露量に到達する。
- PTA のシミュレーションにより、MK-7625A 3 g 又は腎機能（CL_{CR}）に基づいて調整した用量で8時間ごとに投与したとき、約90%を超える VNP 患者でセフトロザン及びタゾバクタムの PK-PD ターゲットを達成することが示された。
- 腎機能を除いて、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要因又は外因性要因が認められないことから、腎機能以外の要因に基づく用量調整は必要ない。

MK-7625A の臨床的及び細菌学的効果に関する結論を以下に示す。

- サーベイランスで *P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *H. influenzae* の分離株がセフトロザン／タゾバクタムに感性を示す割合が高いことが示された。
- HF Infection モデル及び好中球減少症マウス肺炎感染モデル含む in vitro 及び in vivo での薬力学モデルを用いた試験で、MK-7625A 3 g を8時間ごとに投与した場合の有効性が示された。
- 008試験の有効性の結果、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 を達成することから、*P. aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *H. influenzae* に対するセフトロザン及びタゾバクタムのブレイクポイント案は適切であると考える。

2.7.2.6　付録

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の要約

試験番号	試験の目的	MK-7625A の用量	投与期間	被験者数 （組入れ／完了）
007	Plasma pharmacokinetics or lung penetration in ventilated pneumonia patients and critically ill patients	Group 1: CL_{CR} >50 mL/min: 3 g IV q8h CL_{CR} 30-50 mL/min: 1.5 g IV q8h CL_{CR} 15-29 mL/min: 0.75 g IV q8h Group 2: CL_{CR} ≥180 mL/min: 3 g IV single dose	Group 1: 4 - 6 doses Group 2: single dose	Group 1: 26/25 Group 2: 10/10
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、IV：静脈内投与、q8h：8時間ごとに投与				

付録 2.7.2-2　母集団薬物動態解析の最終モデルの血漿中セフトロザンのパラメータ値

Parameter	Final Parameter Estimate		Interindividual Variability[a] / Residual Variability	
	Typical Value	%RSE	Magnitude	%RSE
CL: Systemic Clearance (L/hr)	4.84	1.66	36.1 %CV	8.19
CL: Exponent of (CL_{CR}/100) for CL	0.701	4.32		
CL: Fold-Change in CL for cUTI	1.18	2.99		
CL: Fold-Change in CL for cIAI	1.43	2.99		
CL: Fold-change in CL for ESRD	0.320	10.9		
V_c: Volume of Distribution of the Central Compartment (L)	9.23	1.83	42.9 %CV	16.5
V_c: Fold-Change in V_c for cUTI	1.25	3.52		
V_c: Fold-Change in V_c for cIAI	1.59	4.97		
V_c: Fold-Change in V_c for Pneumonia	2.00	3.29		
V_c: Fold-Change in V_c for Other Infections	2.14	14.8		
V_c: Exponent of (WTKG/70) for V_c	0.684	9.69		
V_c: Fold-change in V_c for ESRD	1.30	11.7		
Q: Intercompartmental Clearance (L/hr)	3.13[b]	6.93	NE	NA
V_p: Volume of Distribution of the Peripheral Compartment (L)	4.78[b]	3.24	15.1 %CV	57.8
V_p: Exponent of (WTKG/70) for V_p	0.484	16.3		
cov (IIV in V_c, IIV in CL)[c]	0.0733	17.1	NA	NA
Residual Variability Proportional	0.0248	7.20	15.7 %CV[d]	NA
Residual Variability Additive	0.00984	17.8	0.0992 SD[d]	NA
Minimum Value of the Objective Function = 32902.322				

Parameter-covariate relationships were described as:

$$CL = 4.84 \times \left(\frac{CrCL}{100}\right)^{0.701} \times 1.18^{cUTI} \times 1.43^{cIAI} \times 0.32^{ESRD}$$

$$V_c = 9.23 \times \left(\frac{WTKG}{70}\right)^{0.684} \times 1.25^{cUTI} \times 1.59^{cIAI} \times 2.00^{Pneumonia} \times 2.14^{OINF} \times 1.30^{ESRD}$$

$$V_p = 4.78 \times \left(\frac{WTKG}{70}\right)^{0.484}$$

Abbreviations: cIAI, complicated intra-abdominal infection; CL, clearance; CL_{CR}, CrCL, creatinine clearance; cUTI, complicated urinary tract infection; %CV, coefficient of variation expressed as a percent; ESRD, end-stage renal disease; IIV, interindividual variability; NA, not applicable; NE, not estimated; OINF, other infection types; %RSE, relative standard error expressed as a percent; SD, standard deviation (μg/mL); V_c, volume of distribution of the central compartment; V_p, volume of distribution of the peripheral compartment; WTKG, body weight (kg).

[a] Eta shrinkage: eta_CL: 1.76%, eta_V_c: 9.27%, eta_V_p: 55.8%.

[b] The following parameter estimates were found to be highly correlated ($r \geq 0.924$): [V_p: volume of distribution of the peripheral compartment (L), Q: intercompartmental clearance (L/hr)].

[c] The calculated correlation coefficient (r) of the off-diagonal omegas was 0.474 for cov (IIV in V_c, IIV in CL).

[d] The magnitude of residual variability ranged from 100 %CV to 15.7 %CV over the range of 0.1 to 200 μg/mL in individual predicted ceftolozane concentrations.

Note: Other infections includes critically ill adult patients from Group 2 in Study 007.

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 16

付録 2.7.2-3　母集団薬物動態解析の最終モデルの血漿中タゾバクタムのパラメータ値

Parameter	Final Parameter Estimate		Interindividual Variability[a] / Residual Variability	
	Typical Value	%RSE	Magnitude	%RSE
CL: Systemic Clearance (L/hr)	16.6	1.80	53.1 %CV	11.0
CL: Exponent of (CL_{CR}/100) for CL	0.623	6.42		
CL: Fold-Change in CL for ESRD	0.626	14.6		
V_c: Volume of Distribution of the Central Compartment (L)	13.1	1.96	38.7 %CV	19.1
V_c: Fold-Change in V_c for cIAI	1.49	3.70		
V_c: Fold-Change in V_c for Pneumonia	2.17	4.46		
V_c: Fold-Change in V_c for Other Infections	2.49	16.5		
V_c: Exponent of (WTKG/70) for V_c	0.629	10.7		
V_c: Fold-Change in V_c for ESRD	0.749	11.0		
Q: Intercompartmental Clearance (L/hr)	4.05	3.81	NE	NA
V_p: Volume of Distribution of the Peripheral Compartment (L)	4.89	2.59	19.4 %CV	54.7
V_p: Fold-Change in V_p for cUTI	1.25	4.27		
V_p: Fold-Change in V_p for cIAI	1.34	4.57		
V_p: Fold-Change in V_p for Pneumonia	2.06	8.89		
V_p: Exponent of (WTKG/70) for V_p	0.530	14.4		
cov (IIV in V_c, IIV in CL)[b]	0.0705	33.3	NA	NA
Residual Variability Proportional	0.0813	7.09	28.5 %CV	NA
Minimum Value of the Objective Function = 11256.828				

Parameter-covariate relationships were described as:

$$CL = 16.6 \times \left(\frac{CrCL}{100}\right)^{0.623} \times 0.626^{ESRD}$$

$$V_c = 13.1 \times \left(\frac{WTKG}{70}\right)^{0.629} \times 1.49^{cIAI} \times 2.17^{Pneumonia} \times 2.49^{OINF} \times 0.749^{ESRD}$$

$$V_p = 4.89 \times \left(\frac{WTKG}{70}\right)^{0.530} \times 1.25^{cUTI} \times 1.34^{cIAI} \times 2.06^{Pneumonia}$$

Abbreviations: cIAI, complicated intra-abdominal infection; CL, clearance; CL_{CR}, CrCL, creatinine clearance; cUTI, complicated urinary tract infection; %CV, coefficient of variation expressed as a percent; ESRD, end-stage renal disease; IIV, interindividual variability; NA, not applicable; NE, not estimated; OINF, other infection types; %RSE, relative standard error expressed as a percent; V_c, volume of distribution of the central compartment; V_p, volume of distribution of the peripheral compartment; WTKG, body weight (kg).

[a] Eta shrinkage: eta_CL: 2.23%, eta_V_c: 23.2%, eta_V_p: 34.7%.

[b] The calculated correlation coefficient (r) of the off-diagonal omegas was 0.344 for cov (IIV in V_c, IIV in CL).

Note: Other infections includes critically ill adult patients from Group 2 in Study 007.

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 17

付録 2.7.2-4　008 試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者（CL_{CR} 50 mL/min 超）について、健康被験者と比較した母集団薬物動態モデルによる定常状態でのセフトロザンの血漿中薬物動態パラメータ推定値の要約統計量

		VNP 患者	健康被験者
CL (L/hr)	Mean (SD)	6.68 (3.90)	6.55 (0.813)
	Median	5.96	6.59
	Geometric Mean (Geometric %CV)	5.85 (55.5)	6.50 (13.1)
	%CV	58.4	12.4
	Min, Max	1.09, 35.2	4.62, 8.07
	5th, 95th percentile	2.55, 12.6	4.71, 7.73
	N	247	35
V_{SS} (L)	Mean (SD)	28.4 (17.2)	15.1 (2.21)
	Median	25.3	14.4
	Geometric Mean (Geometric %CV)	25.8 (42.1)	15.0 (13.9)
	%CV	60.6	14.7
	Min, Max	9.36, 215	11.4, 22.1
	5th, 95th percentile	14.0, 51.9	12.8, 19.4
	N	247	35
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	Mean (SD)	392 (236)	310 (42.8)
	Median	330	303
	Geometric Mean (Geometric %CV)	341 (55.2)	307 (13.1)
	%CV	60.2	13.8
	Min, Max	54.4, 1860	248, 433
	5th, 95th percentile	159, 783	258, 424
	N	247	35
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	105 (46.2)	136 (17.0)
	Median	94.5	134
	Geometric Mean (Geometric %CV)	96.1 (43.3)	135 (12.8)
	%CV	44.2	12.5
	Min, Max	11.4, 311	92.6, 187
	5th, 95th percentile	51.8, 193	104, 159
	N	247	35
$t_{1/2}$ (hr)	Mean (SD)	3.86 (1.92)	2.14 (0.265)
	Median	3.38	2.13
	Geometric Mean (Geometric %CV)	3.48 (46.2)	2.12 (12.2)
	%CV	49.9	12.4
	Min, Max	1.52, 11.7	1.75, 2.92
	5th, 95th percentile	1.84, 7.37	1.78, 2.54
	N	247	35
CV：変動係数、Min：最小値、Max：最大値、SD：標準偏差			

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 18

付録 2.7.2-5　008 試験で MK-7625A 3 g を投与した VNP 患者（CL_{CR} 50 mL/min 超）について、健康被験者と比較した母集団薬物動態モデルによる定常状態でのタゾバクタムの血漿中薬物動態パラメータ推定値の要約統計量

		VNP 患者	健康被験者
CL (L/hr)	Mean (SD)	21.4 (12.1)	24.1 (3.59)
	Median	19.4	23.6
	Geometric Mean (Geometric %CV)	17.8 (73.9)	23.9 (14.7)
	%CV	56.5	14.9
	Min, Max	1.67, 81.8	17.3, 33.3
	5th, 95th percentile	5.72, 44.5	19.4, 31.5
	N	247	35
V_{SS} (L)	Mean (SD)	43.9 (13.7)	19.6 (2.66)
	Median	41.5	19.6
	Geometric Mean (Geometric %CV)	42.0 (30.9)	19.4 (13.5)
	%CV	31.1	13.6
	Min, Max	17.4, 102	13.9, 25.5
	5th, 95th percentile	26.7, 70.0	16.4, 25.4
	N	247	35
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	Mean (SD)	73.3 (76.4)	42.3 (6.13)
	Median	51.6	42.3
	Geometric Mean (Geometric %CV)	56.1 (73.7)	41.8 (14.7)
	%CV	104	14.5
	Min, Max	12.3, 599	30.0, 57.7
	5th, 95th percentile	22.4, 178	31.7, 51.5
	N	247	35
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	26.4 (12.9)	31.5 (3.64)
	Median	23.7	31.6
	Geometric Mean (Geometric %CV)	24.2 (41.6)	31.3 (11.6)
	%CV	48.8	11.5
	Min, Max	10.4, 93.1	24.5, 40.1
	5th, 95th percentile	12.9, 46.6	25.7, 38.5
	N	247	35
$t_{1/2}$ (hr)	Mean (SD)	3.18 (1.93)	1.10 (0.125)
	Median	2.63	1.08
	Geometric Mean (Geometric %CV)	2.89 (40.0)	1.09 (11.2)
	%CV	60.6	11.4
	Min, Max	1.64, 19.3	0.900, 1.38
	5th, 95th percentile	2.02, 6.42	0.920, 1.32
	N	247	35

CV：変動係数、Min：最小値、Max：最大値、SD：標準偏差

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 19

付録 2.7.2-6　母集団薬物動態モデルによる MK-7625A 1.5 g を投与した cIAI/cUTI 患者（CL_{CR} 50 mL/min 超）における定常状態のセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中薬物動態パラメータ推定値の要約統計量

		Ceftolozane	Tazobactam
CL (L/hr)	Mean (SD)	6.19 (2.35)	19.0 (7.11)
	Median	5.84	18.7
	Geometric Mean (Geometric %CV)	5.77 (39.1)	17.4 (52.1)
	%CV	37.9	37.5
	Min, Max	1.82, 16.3	0.652, 55.3
	5th, 95th percentile	2.96, 10.5	8.43, 30.1
	N	317	244
V_{SS} (L)	Mean (SD)	18.8 (6.71)	24.5 (6.87)
	Median	17.9	23.4
	Geometric Mean (Geometric %CV)	17.8 (35.9)	23.6 (27.8)
	%CV	35.6	28.1
	Min, Max	3.03, 60.6	10.5, 50.7
	5th, 95th percentile	10.2, 31.6	15.2, 37.9
	N	317	244
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	Mean (SD)	186 (74.4)	35.8 (57.2)
	Median	171	26.7
	Geometric Mean (Geometric %CV)	173 (39.0)	28.8 (52.0)
	%CV	40.0	160
	Min, Max	61.2, 548	9.03, 764
	5th, 95th percentile	95.1, 337	16.6, 59.3
	N	317	244
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	65.7 (27.0)	17.8 (9.02)
	Median	61.0	16.4
	Geometric Mean (Geometric %CV)	61.5 (36.4)	16.8 (32.1)
	%CV	41.1	50.6
	Min, Max	23.1, 239	6.71, 121
	5th, 95th percentile	36.2, 109	11.2, 26.6
	N	317	244
$t_{1/2}$ (hr)	Mean (SD)	2.69 (0.865)	1.75 (1.45)
	Median	2.40	1.50
	Geometric Mean (Geometric %CV)	2.58 (28.4)	1.59 (35.3)
	%CV	32.1	82.6
	Min, Max	1.17, 6.83	1.01, 17.8
	5th, 95th percentile	1.79, 4.43	1.18, 2.44
	N	317	244
Ceftolozane PK parameters estimated for cIAI and cUTI patients in studies CXA-IAI-10-01, PN013 and PN014; Tazobactam PK parameters estimated for cIAI and cUTI patients in studies PN013 and PN014. CV：変動係数、Min：最小値、Max：最大値、SD：標準偏差			

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 20、Table 21

付録 2.7.2-7　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC が 30%を達成する VNP 患者の割合

Renal Function	Percentage of Patients Achieving 30% of *f*T>MIC for Ceftolozane in Plasma											
MIC (μg/mL)	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
15 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 29 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.0	46.8	2.4
30 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8	83.0	17.4
50 mL/min < CL_{CR} < 80 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	97.7	45.8
80 mL/min ≤ CL_{CR} < 150 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8	81.5	15.4
150 mL/min ≤ CL_{CR} < 180 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.3	63.9	5.4
180 mL/min ≤ CL_{CR} < 210 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	96.5	46.7	1.9
CL_{CR} ≥210 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	93.2	36.6	0.5

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 34

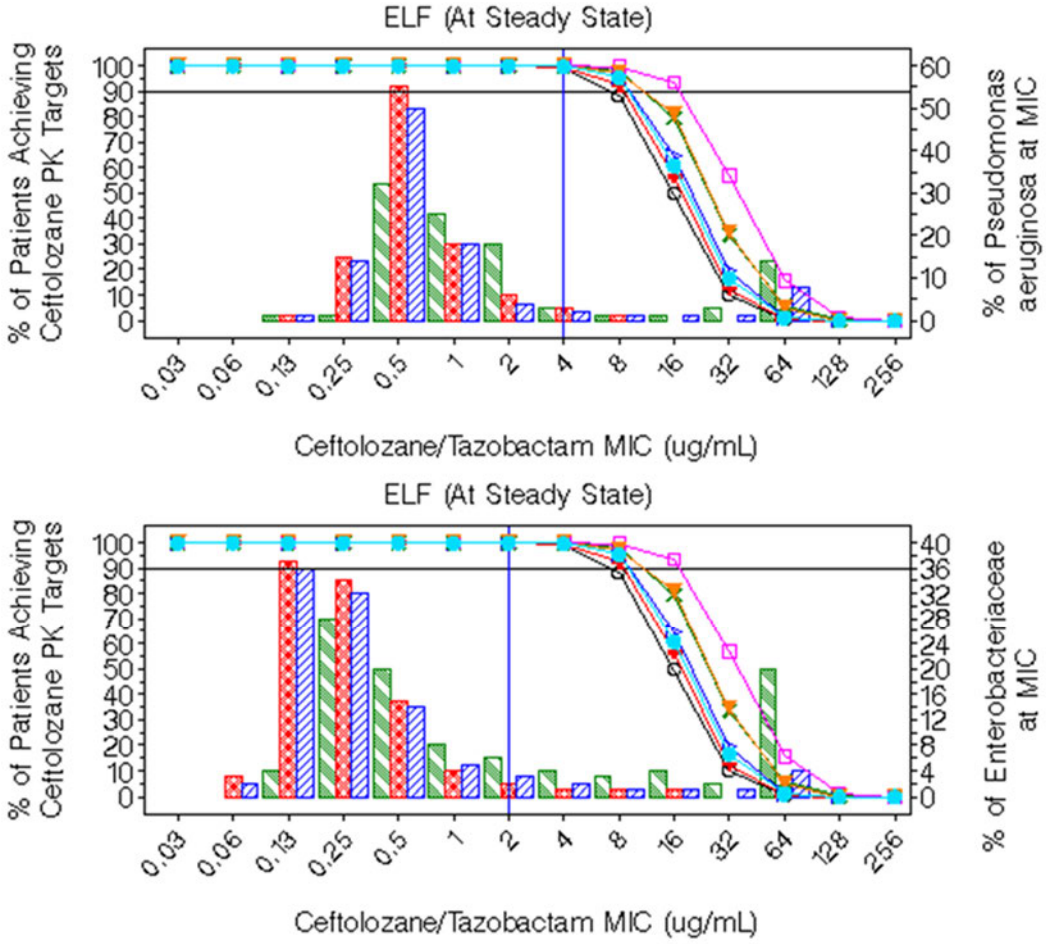
付録 2.7.2-8　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での血漿中タゾバクタムの%*f*T>C_T が 20%を達成する VNP 患者の割合

Renal Function	Percentage of Patients Achieving 20% of *f*T>C_T for Tazobactam in Plasma										
C_T (μg/mL)	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
15 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 29 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.0	63.8	13.6	0.7	0.0
30 mL/min ≤ CL_{CR} ≤ 50 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.1	88.9	35.3	2.5	0.0
50 mL/min < CL_{CR} < 80 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	97.9	72.5	19.7	0.5
80 mL/min ≤ CL_{CR} < 150 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	98.9	90.2	51.8	8.0	0.1
150 mL/min ≤ CL_{CR} < 180 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	99.5	97.4	82.5	32.6	2.1	0.0
180 mL/min ≤ CL_{CR} < 210 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	99.1	96.1	76.7	28.9	1.7	0.0
CL_{CR} ≥210 mL/min	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.3	93.0	71.6	20.9	0.2	0.0

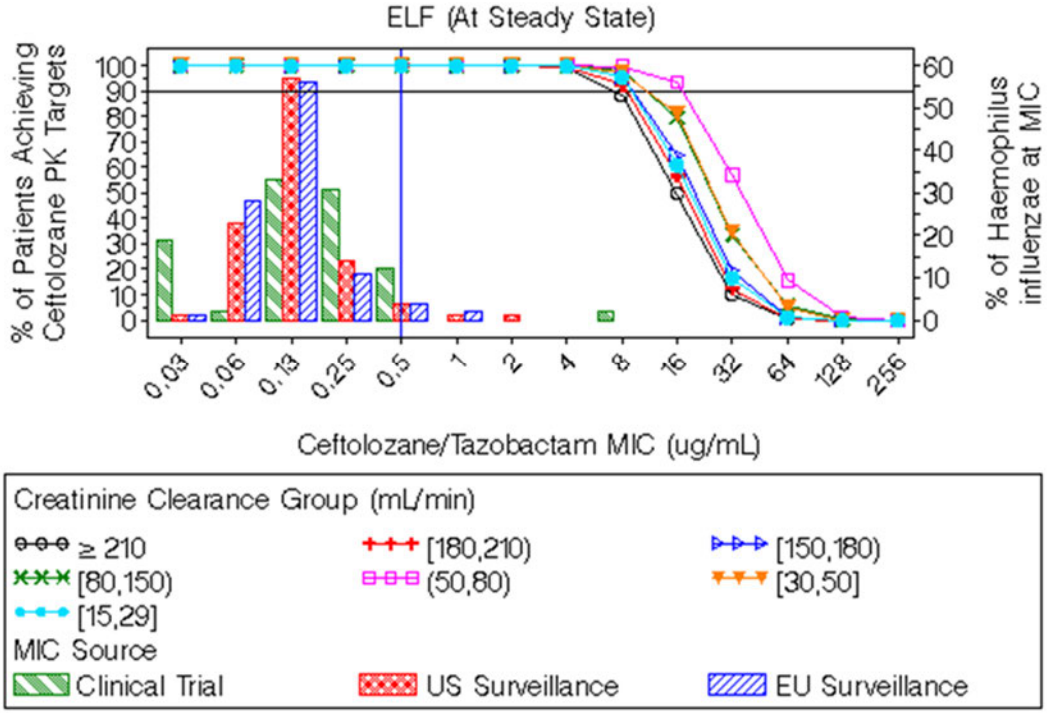
Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Table 38

Confidential

付録 2.7.2-9　008 試験及びサーベイランスの分離株 *Pseudomonas aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *Haemophilus influenzae* の MIC の分布及びクレアチニンクリアランスごとの定常状態における肺上皮被覆液中セフトロザンの%*f*T>MIC が 30%を達成する VNP 患者の割合

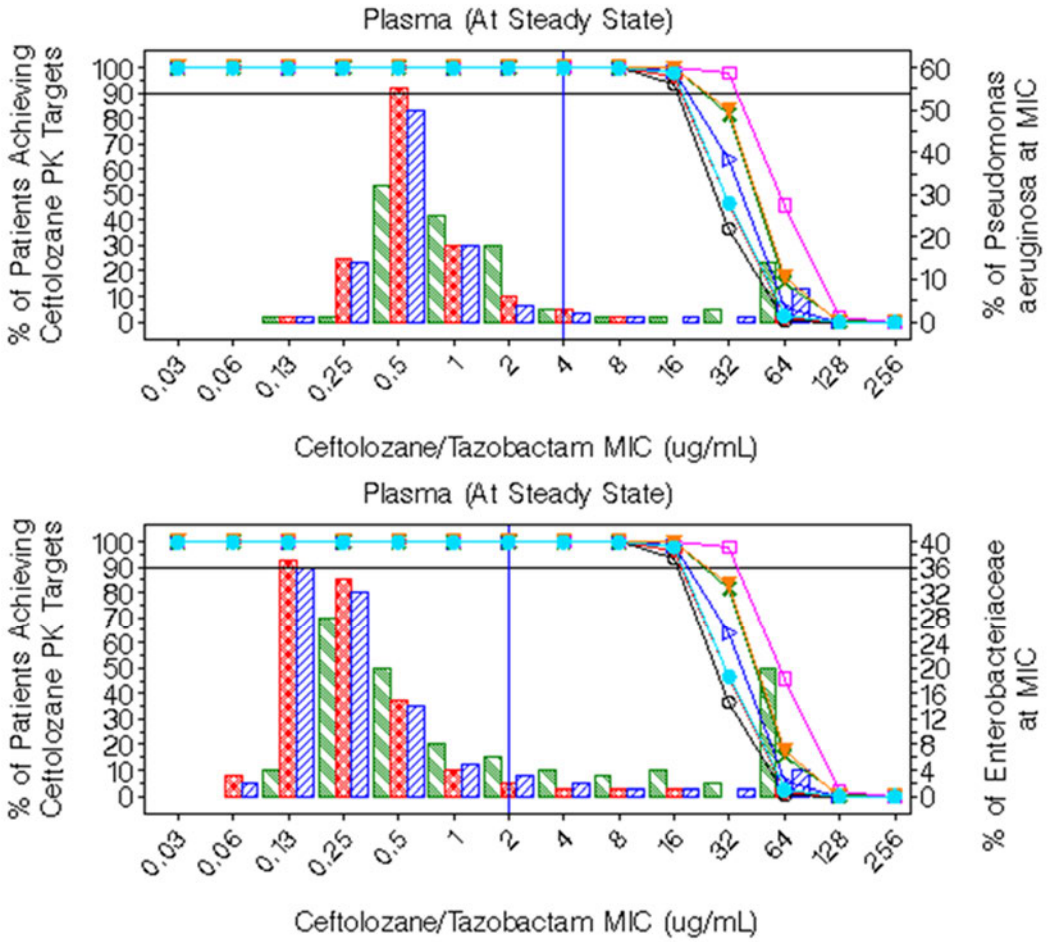


付録 2.7.2-9　008 試験及びサーベイランスの分離株 *Pseudomonas aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *Haemophilus influenzae* の MIC の分布及びクレアチニンクリアランスごとの定常状態における肺上皮被覆液中セフトロザンの%*f*T>MIC が 30%を達成する VNP 患者の割合（続き）

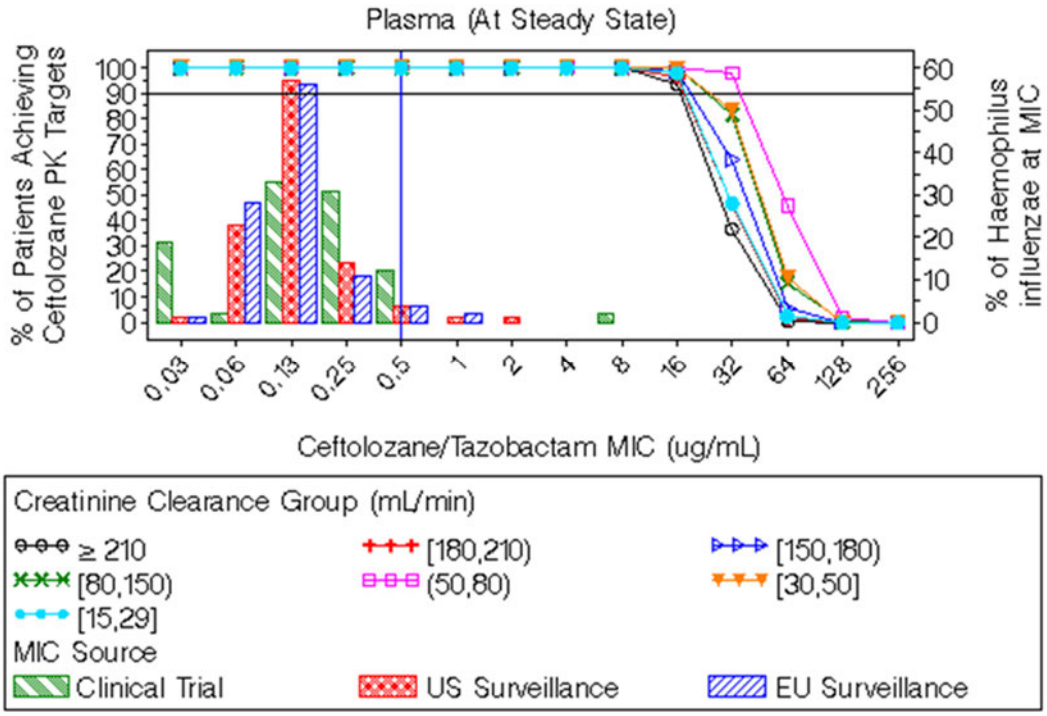


The solid vertical line represents MIC of 4 µg/mL for *P. aeruginosa*, 2 µg/mL for Enterobacteriaceae, and 0.5 µg/mL for *H. influenzae*. The solid horizontal line represents 90% PTA.
Note: [or] indicates respective endpoint is included in the interval and (or) indicates respective endpoint is not included in the interval.
Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Figure 13、Appendix 31

付録 2.7.2-10　008 試験及びサーベイランスの分離株 *Pseudomonas aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *Haemophilus influenzae* の MIC の分布及びクレアチニンクリアランスごとの定常状態における血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC が 30%を達成する VNP 患者の割合

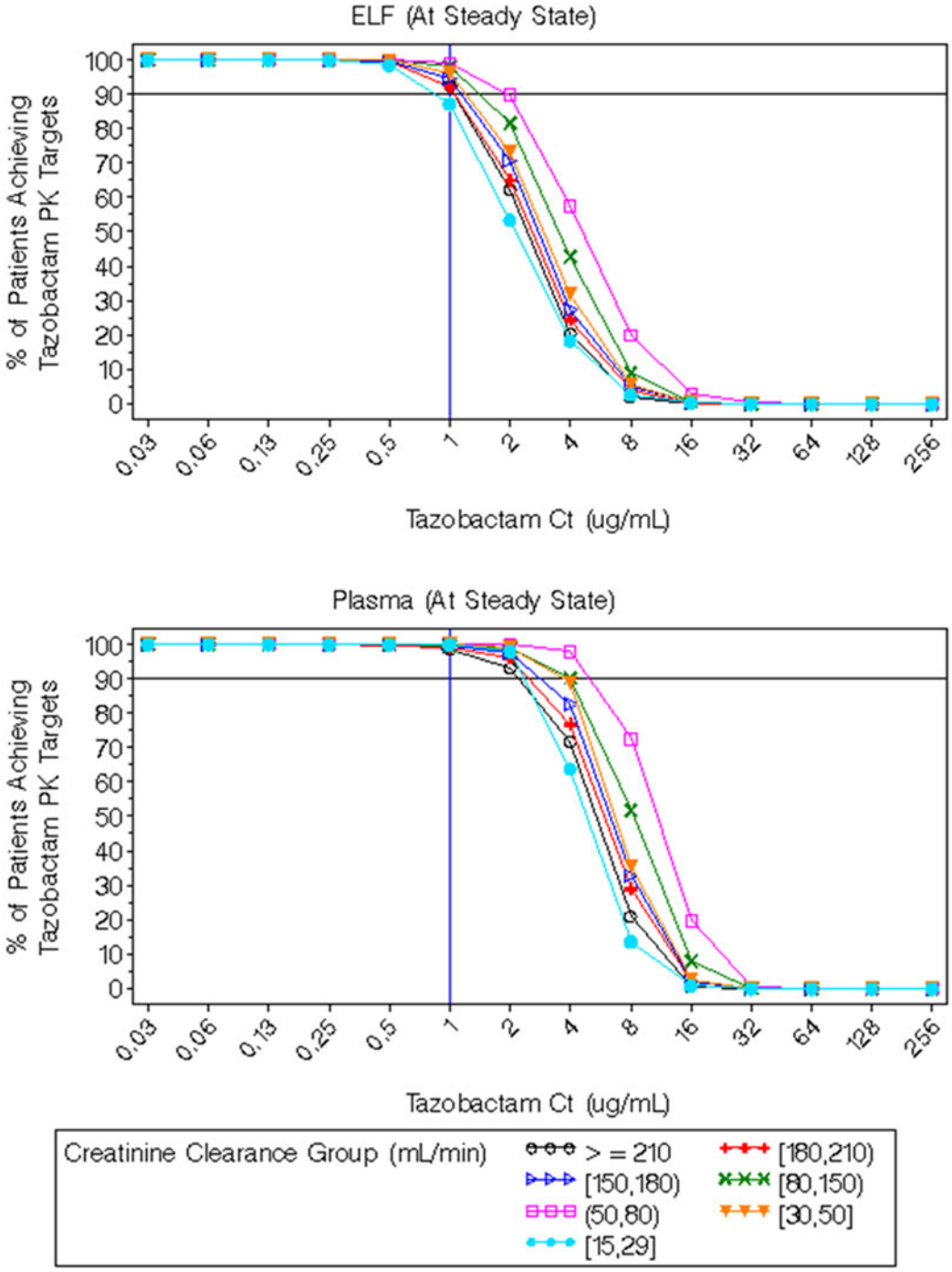


付録 2.7.2-10　008 試験及びサーベイランスの分離株 *Pseudomonas aeruginosa*、Enterobacteriaceae 及び *Haemophilus influenzae* の MIC の分布及びクレアチニンクリアランスごとの定常状態における血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC が 30%を達成する VNP 患者の割合（続き）



The solid vertical line represents MIC of 4 µg/mL for *P. aeruginosa*, 2 µg/mL for Enterobacteriaceae, and 0.5 µg/mL for *H. influenzae*. The solid horizontal line represents 90% PTA.
Note: [or] indicates respective endpoint is included in the interval and (or) indicates respective endpoint is not included in the interval.
Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Figure 13、Appendix 31

付録 2.7.2-11　クレアチニンクリアランスごとの定常状態での肺上皮被覆液中及び血漿中タゾバクタムの%*f*T>C_Tが 20%を達成する VNP 患者の割合



The solid vertical line represents Ct of 1 ug/mL. The solid horizontal line represents 90% PTA.

Note: [or] indicates respective endpoint is included in the interval and (or) indicates respective endpoint is not included in the interval.

Source: [資料5.3.3.5.2: 050ZC7] Figure 14

CTD 第 2 部
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 3
付録一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.3　臨床的有効性 6
2.7.3.1　背景及び概観 6
2.7.3.2　有効性評価項目に関する表 7
2.7.3.3　有効性評価項目に関する図 36
2.7.3.4　付録 47

表一覧

頁

表 2.7.3-1　Day 28の全死亡率（層別）（FDA 用解析）（ITT 集団）（008試験）……7
表 2.7.3-2　TOC 時点の臨床効果（層別）（FDA 用解析）（ITT 集団）（008試験）……8
表 2.7.3-3　Day 28の全死亡率の感度分析（FDA 用解析）（ITT 集団）（008試験）……10
表 2.7.3-4　TOC 時点の臨床効果（層別）（EMA 及び PMDA 用解析）（ITT 集団）（008試験）……11
表 2.7.3-5　Day28の全死亡率（層別）（EMA 及び PMDA 用解析）（ITT 集団）（008試験）……13
表 2.7.3-6　TOC 時点の臨床効果の感度分析（EMA 及び PMDA 用解析）（ITT 集団）（008試験）……14
表 2.7.3-7　Day28の全死亡率（mITT 集団）（008試験）……15
表 2.7.3-8　Day14の全死亡率（層別）（ITT 集団）（008試験）……16
表 2.7.3-9　TOC 時点の臨床効果（層別）（CE 集団）（008試験）……17
表 2.7.3-10　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に10例以上検出）（mITT 集団）（008試験）……19
表 2.7.3-11　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に10例以上検出）（ME 集団）（008試験）……23
表 2.7.3-12　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（mITT 集団及び ME 集団）（008試験）……25
表 2.7.3-13　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ベースライン時に10例以上検出）（mITT 集団）（008試験）……26
表 2.7.3-14　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ベースライン時に10例以上検出）（ME 集団）（008試験）……30
表 2.7.3-15　重複感染率及び新規感染率（mITT 集団）（008試験）……33
表 2.7.3-16　非感受性菌の出現（mITT 集団）（008試験）……35

図一覧

頁

図 2.7.3-1　Day28の全死亡率（層別）（FDA 用解析）（ITT 集団）（008試験）.....36
図 2.7.3-2　TOC 時点の臨床効果（層別）（EMA 及び PMDA 用解析）（ITT 集団）（008試験）.....37
図 2.7.3-3　Day28の部分集団別の全死亡率（ITT 集団）（008試験）.....38
図 2.7.3-4　TOC 時点の部分集団別の臨床効果（ITT 集団）（008試験）.....42
図 2.7.3-5　全死亡†までの期間及び95%信頼区間（無作為化時点～LFU 時点）（ITT 集団）（008試験）.....46

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　　解析対象集団（008試験）　.....47

略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
CE	Clinically Evaluable	臨床評価可能
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ITT	Intent-to-Treat	－
LFU	Late follow-up	後期フォローアップ
ME	Microbiologically Evaluable	細菌学的評価可能
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
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
TOC	Test of cure	治癒判定（治療終了後7～14日）
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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩）は、セファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンにβ-ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタムを組み合わせた固定用量配合剤である。MK-7625Aは成人の複雑性腹腔内感染症（cIAI）及び複雑性尿路感染症（cUTI）（腎盂腎炎を含む）患者に対する1.5 gの1日3回投与が日本を含む60ヵ国以上で承認されている。また、MK-7625Aは、*Pseudomonas aeruginosa*及びEnterobacteriaceae等を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌活性スペクトルを有していることから、人工呼吸器を装着している院内肺炎（VNP）患者を対象とした第III相国際共同試験（008試験）を実施した。008試験ではMK-7625A 3 g（cUTI及びcIAIに対する用量の2倍量）を1日3回投与したときの有効性及び安全性をメロペネム（1 gを1日3回投与）と比較し、評価した。

008試験では726例のVNP被験者を診断名［人工呼吸器関連肺炎（VABP）又は院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎（Ventilated HABP）］及び年齢（65歳以上又は65歳未満）で層別し、MK-7625A群又はメロペネム群に均等に割り付けた。MK-7625Aの有効性は、地域別の解析計画[2.5.4.2 項]で規定した主要評価項目［FDA：Day 28の全死亡率、EMA及びPMDA：治癒判定（TOC）時点の臨床効果］において、メロペネムに対する非劣性を評価した。その結果、いずれの主要評価項目においてもMK-7625Aはメロペネムに対して非劣性であることが示された[資料5.3.5.1: P008]。

評価資料は008試験の1試験のみであるため、試験結果の解釈及び結論は[2.5.4.4 項]及び[2.5.4.5項]に記載し、本項には有効性に関する図表のみを掲載することとした。地域別の主要評価項目及び重要な副次評価項目、並びに一部の副次評価項目及び探索的評価項目に関する表を[2.7.3.2 項]に示す。FDAでの主要評価項目であるDay 28の全死亡率（95%信頼区間を含む）の層別・部分集団別の解析及び全死亡までの期間の図を[2.7.3.3 項]に示した。また、008試験の被験者背景を[2.5.4.3項]に、解析対象集団を[付録 2.7.3-1]に示す。

なお、日本人集団（13例）におけるMK-7625Aの有効性は[2.7.6.3.1 項]に示す。さらに、本邦では「敗血症」の適応追加を目的として、008試験において、敗血症患者（敗血症評価対象集団）を対象に本申請用量（3 g）での有効性を検討した。敗血症評価対象集団におけるMK-7625Aの有効性については[2.7.6.3.1.2 項]に示す。

2.7.3.2　有効性評価項目に関する表

表 2.7.3-1　Day 28 の全死亡率（層別）（FDA 用解析）（ITT 集団）（008 試験）

Day 28 All-cause Mortality Rate by Stratum - FDA Analysis
(ITT Population)

Stratum	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/ Tazobactam)
Overall				
	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)
	Unstratified 95% CI [3]	(19.92, 28.69)	(21.08, 29.98)	(-5.03, 7.49)
Diagnosis				
VABP	n/N (%)	63/263 (24.0)	52/256 (20.3)	-3.6
	Unstratified 95% CI [3]	(19.19, 29.46)	(15.84, 25.66)	(-10.74, 3.52)
Ventilated HABP	n/N (%)	24/99 (24.2)	40/108 (37.0)	12.8
	Unstratified 95% CI [3]	(16.87, 33.54)	(28.52, 46.44)	(0.18, 24.75)
Age Category				
< 65 Years	n/N (%)	37/202 (18.3)	38/204 (18.6)	0.3
	Unstratified 95% CI [3]	(13.59, 24.23)	(13.88, 24.53)	(-7.27, 7.87)
>= 65 Years	n/N (%)	50/160 (31.3)	54/160 (33.8)	2.5
	Unstratified 95% CI [3]	(24.58, 38.80)	(26.88, 41.38)	(-7.71, 12.64)

Notes: n=Number of deaths at Day 28 in specific category. N=Number of subjects in specific population of each stratum. Percents are calculated as 100 x (n/N). Subjects whose Day 28 mortality outcomes are missing or unknown are analysed as deceased.

[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.

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

[3]The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

表 2.7.3-2　　TOC 時点の臨床効果（層別）（FDA 用解析）（ITT 集団）（008 試験）

Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit by Stratum – FDA Analysis
(ITT Population)

Stratum Population Clinical Outcome	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Overall				
ITT - TFA	N	362	364	
Cure	n (%) [1]	197 (54.4)	194 (53.3)	1.1
	Stratified 95% CI [2]	(49.47, 59.60)	(48.44, 58.54)	(-6.17, 8.29)
	Unstratified 95% CI [3]	(49.27, 59.48)	(48.16, 58.36)	(-6.10, 8.33)
Failure	n (%)	165 (45.6)	170 (46.7)	
Observed Failure	n (%)	19 (5.2)	23 (6.3)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	86 (23.8)	74 (20.3)	
Observed Indeterminate	n (%)	28 (7.7)	36 (9.9)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	32 (8.8)	37 (10.2)	
Diagnosis: VABP				
ITT - TFA	N	263	256	
Cure	n (%)	147 (55.9)	146 (57.0)	-1.1
	Unstratified 95% CI [3]	(49.85, 61.77)	(50.91, 62.95)	(-9.59, 7.35)
Failure	n (%)	116 (44.1)	110 (43.0)	
Observed Failure	n (%)	15 (5.7)	20 (7.8)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	56 (21.3)	54 (21.1)	
Observed Indeterminate	n (%)	22 (8.4)	18 (7.0)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	23 (8.7)	18 (7.0)	
Diagnosis: Ventilated HABP				
ITT - TFA	N	99	108	
Cure	n (%)	50 (50.5)	48 (44.4)	6.1
	Unstratified 95% CI [3]	(40.82, 60.15)	(35.42, 53.85)	(-7.44, 19.27)
Failure	n (%)	49 (49.5)	60 (55.6)	
Observed Failure	n (%)	4 (4.0)	3 (2.8)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	30 (30.3)	20 (18.5)	
Observed Indeterminate	n (%)	6 (6.1)	18 (16.7)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	9 (9.1)	19 (17.6)	
Age Category: < 65 Years				
ITT - TFA	N	202	204	

Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit by Stratum – FDA Analysis
(ITT Population)

Stratum Population Clinical Outcome	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Cure	n (%)	121 (59.9)	118 (57.8)	2.1
	Unstratified 95% CI [3]	(53.02, 66.41)	(50.98, 64.41)	(-7.46, 11.52)
Failure	n (%)	81 (40.1)	86 (42.2)	
Observed Failure	n (%)	10 (5.0)	12 (5.9)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	40 (19.8)	33 (16.2)	
Observed Indeterminate	n (%)	10 (5.0)	20 (9.8)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	21 (10.4)	21 (10.3)	
Age Category: >= 65 Years				
ITT - TFA	N	160	160	
Cure	n (%)	76 (47.5)	76 (47.5)	0.0
	Unstratified 95% CI [3]	(39.91, 55.21)	(39.91, 55.21)	(-10.81, 10.81)
Failure	n (%)	84 (52.5)	84 (52.5)	
Observed Failure	n (%)	9 (5.6)	11 (6.9)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	46 (28.8)	41 (25.6)	
Observed Indeterminate	n (%)	18 (11.3)	16 (10.0)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	11 (6.9)	16 (10.0)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population of each stratum. Percents are calculated as 100 x (n/N).

For subjects with clinical failure response at EOT, they are counted in failure category at TOC.

TFA (Treatment Failure Approach): 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.

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

[3] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

[4] Overall imputed indeterminate clinical response includes subjects that were a clinical cure or indeterminate at EOT and had missing clinical response at TOC.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adefl]

表 2.7.3-3　　Day 28 の全死亡率の感度分析（FDA 用解析）（ITT 集団）（008 試験）

Additional Sensitivity Analyses for Day 28 All-cause Mortality Rate – FDA Analysis
(ITT Population)

Type of Sensitivity Analysis	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/ Tazobactam)
Total Number of Subjects Mis-stratified		26	33	
Analyses Based on Randomized Strata				
	n/N (%) [1]	87/362 (24.0)	92/364 (25.3)	1.1
	Stratified 95% CI [2]	(18.95, 27.48)	(20.01, 28.50)	(-5.18, 7.32)
	Unstratified 95% CI [3]	(19.92, 28.69)	(21.08, 29.98)	(-5.03, 7.49)
Total Number of Subjects Forced Randomized		10	11	
Analyses Excluding Forced Randomized Subjects				
	n/N (%) [1]	84/352 (23.9)	91/353 (25.8)	1.8
	Stratified 95% CI [2]	(18.56, 27.20)	(20.29, 28.94)	(-4.58, 8.15)
	Unstratified 95% CI [3]	(19.71, 28.58)	(21.49, 30.59)	(-4.46, 8.27)

Notes: n=Number of deaths at Day 28 in specific population. 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.

Forced assignment of subjects to a treatment arm was permitted and implemented in a blinded fashion when subjects were randomized to a study drug which was temporarily unavailable at the site.

[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.

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

[3]The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adefl]

表 2.7.3-4　TOC 時点の臨床効果（層別）（EMA 及び PMDA 用解析）（ITT 集団）（008 試験）

Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit by Stratum – EMA Analysis
(ITT Population)

Stratum Population Clinical Outcome	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Overall				
ITT - TFA	N	362	364	
Cure	n (%) [1]	197 (54.4)	194 (53.3)	1.1
	Stratified 97.5% CI [2]	(48.74, 60.30)	(47.72, 59.25)	(-7.20, 9.31)
	Unstratified 97 5% CI [3]	(48.53, 60.19)	(47.43, 59.07)	(-7.13, 9.35)
Failure	n (%)	165 (45.6)	170 (46.7)	
Observed Failure	n (%)	19 (5.2)	23 (6.3)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	86 (23.8)	74 (20.3)	
Observed Indeterminate	n (%)	28 (7.7)	36 (9.9)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	32 (8.8)	37 (10.2)	
Diagnosis: VABP				
ITT - TFA	N	263	256	
Cure	n (%)	147 (55.9)	146 (57.0)	-1.1
	Unstratified 97 5% CI [3]	(48.98, 62.58)	(50.03, 63.76)	(-10.79, 8.55)
Failure	n (%)	116 (44.1)	110 (43.0)	
Observed Failure	n (%)	15 (5.7)	20 (7.8)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	56 (21.3)	54 (21.1)	
Observed Indeterminate	n (%)	22 (8.4)	18 (7.0)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	23 (8.7)	18 (7.0)	
Diagnosis: Ventilated HABP				
ITT - TFA	N	99	108	
Cure	n (%)	50 (50.5)	48 (44.4)	6.1
	Unstratified 97 5% CI [3]	(39.49, 61.47)	(34.21, 55.17)	(-9.31, 21.06)
Failure	n (%)	49 (49.5)	60 (55.6)	
Observed Failure	n (%)	4 (4.0)	3 (2.8)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	30 (30.3)	20 (18.5)	
Observed Indeterminate	n (%)	6 (6.1)	18 (16.7)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	9 (9.1)	19 (17.6)	
Age Category: < 65 Years				
ITT - TFA	N	202	204	

Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit by Stratum – EMA Analysis
(ITT Population)

Stratum Population Clinical Outcome	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Cure	n (%)	121 (59.9)	118 (57.8)	2.1
	Unstratified 97 5% CI [3]	(52.02, 67.30)	(50.00, 65.31)	(-8.80, 12.84)
Failure	n (%)	81 (40.1)	86 (42.2)	
Observed Failure	n (%)	10 (5.0)	12 (5.9)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	40 (19.8)	33 (16.2)	
Observed Indeterminate	n (%)	10 (5.0)	20 (9.8)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	21 (10.4)	21 (10.3)	
Age Category: >= 65 Years				
ITT - TFA	N	160	160	
Cure	n (%)	76 (47.5)	76 (47.5)	0.0
	Unstratified 97 5% CI [3]	(38.86, 56.29)	(38.86, 56.29)	(-12.32, 12.32)
Failure	n (%)	84 (52.5)	84 (52.5)	
Observed Failure	n (%)	9 (5.6)	11 (6.9)	
Failure Carried Forward from EOT	n (%)	46 (28.8)	41 (25.6)	
Observed Indeterminate	n (%)	18 (11.3)	16 (10.0)	
Imputed Indeterminate [4]	n (%)	11 (6.9)	16 (10.0)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population of each stratum. Percents are calculated as 100 x (n/N).

For subjects with clinical failure response at EOT, they are counted in failure category at TOC.

TFA (Treatment Failure Approach): 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.

[2] The 97.5% CIs of % difference are stratified Newcombe CIs. The 97.5% CIs of each treatment are stratified Wilson CIs.

[3] The 97.5% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 97.5% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

[4] Overall imputed indeterminate clinical response includes subjects that were a clinical cure or indeterminate at EOT and had missing clinical response at TOC.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

表 2.7.3-5　Day28 の全死亡率（層別）（EMA 及び PMDA 用解析）（ITT 集団）（008 試験）

Day 28 All-cause Mortality Rate by Stratum - EMA Analysis
(ITT Population)

Stratum	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/ Tazobactam)
Overall				
	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)
	Unstratified 97.5% CI [3]	(19.38, 29.40)	(20.53, 30.69)	(-5.92, 8.39)
Diagnosis				
VABP	n/N (%)	63/263 (24.0)	52/256 (20.3)	-3.6
	Unstratified 97.5% CI [3]	(18.58, 30.31)	(15.27, 26.49)	(-11.75, 4.55)
Ventilated HABP	n/N (%)	24/99 (24.2)	40/108 (37.0)	12.8
	Unstratified 97.5% CI [3]	(15.99, 34.99)	(27.42, 47.81)	(-1.63, 26.37)
Age Category				
< 65 Years	n/N (%)	37/202 (18.3)	38/204 (18.6)	0.3
	Unstratified 97.5% CI [3]	(13.01, 25.16)	(13.30, 25.46)	(-8.36, 8.96)
>= 65 Years	n/N (%)	50/160 (31.3)	54/160 (33.8)	2.5
	Unstratified 97.5% CI [3]	(23.71, 39.93)	(25.98, 42.51)	(-9.15, 14.06)

Notes: n=Number of deaths at Day 28 in specific category. N=Number of subjects in specific population of each stratum. Percents are calculated as 100 x (n/N). Subjects whose Day 28 mortality outcomes are missing or unknown are analysed as deceased.

[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.

[2]The 97.5% CIs of % difference are stratified Newcombe CIs. The 97.5% CIs of each treatment are stratified Wilson CIs.

[3]The 97.5% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 97.5% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

表 2.7.3-6　　TOC 時点の臨床効果の感度分析（EMA 及び PMDA 用解析）（ITT 集団）（008 試験）

Additional Sensitivity Analyses for Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit – EMA Analysis
(ITT Population)

Type of Sensitivity Analysis Population Clinical Response	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Analyses Based on Randomized Stratum				
ITT - TFA	N	362	364	
Cure	n (%) [1]	197 (54.4)	194 (53 3)	1.2
	Stratified 97.5% CI [2]	(48.72, 60.27)	(47.59, 59.13)	(-7.10, 9.38)
	Unstratified 97.5% CI [3]	(48.53, 60.19)	(47.43, 59.07)	(-7.13, 9.35)
Failure	n (%) [1]	165 (45.6)	170 (46.7)	
Analyses Excluding Forced Randomized Subjects				
ITT - TFA	N	352	353	
Cure	n (%) [1]	193 (54.8)	187 (53.0)	1.8
	Stratified 97.5% CI [2]	(49.05, 60.75)	(47.28, 59.02)	(-6.61, 10.14)
	Unstratified 97.5% CI [3]	(48.86, 60.67)	(47.02, 58.85)	(-6.52, 10.19)
Failure	n (%) [1]	159 (45.2)	166 (47.0)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population of each stratum. Percents are calculated as 100 x (n/N).

For subjects with clinical failure response at EOT, they are counted in failure category at TOC.

TFA (Treatment Failure Approach): 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.

[2] The 97.5% CIs of % difference are stratified Newcombe CIs. The 97.5% CIs of each treatment are stratified Wilson CIs.

[3] The 97.5% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 97.5% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adefl]

C Confidential

表 2.7.3-7　　Day28 の全死亡率（mITT 集団）（008 試験）

Day 28 All-cause Mortality Rate
(mITT Population)

Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/ Tazobactam)
n/N (%) [1]	53/264 (20.1)	63/247 (25.5)	4.4
Stratified 95% CI [2]	(15.12, 24 50)	(18.89, 29.35)	(-2.83, 11.75)

Notes: n=Number of deaths at Day 28 in specific population. 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.
[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.
[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]

表 2.7.3-8　　Day14 の全死亡率（層別）（ITT 集団）（008 試験）

Day 14 All-cause Mortality Rate by Stratum
(ITT Population)

Stratum	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/ Tazobactam)
Overall				
	n/N (%) [1]	51/362 (14.1)	47/364 (12.9)	-1.4
	Stratified 95% CI [2]	(10.48, 17.57)	(9.31, 15.86)	(-6.41, 3.57)
	Unstratified 95% CI [3]	(10.88, 18.05)	(9.85, 16.75)	(-6.18, 3.82)
Diagnosis				
VABP	n/N (%)	36/263 (13.7)	23/256 (9.0)	-4.7
	Unstratified 95% CI [3]	(10.05, 18.37)	(6.06, 13.12)	(-10.22, 0.80)
Ventilated HABP	n/N (%)	15/99 (15.2)	24/108 (22.2)	7.1
	Unstratified 95% CI [3]	(9.40, 23.50)	(15.41, 30.94)	(-3.71, 17.51)
Age Category				
< 65 Years	n/N (%)	25/202 (12.4)	23/204 (11.3)	-1.1
	Unstratified 95% CI [3]	(8.53, 17.63)	(7.63, 16.35)	(-7.50, 5.27)
>= 65 Years	n/N (%)	26/160 (16.3)	24/160 (15.0)	-1.3
	Unstratified 95% CI [3]	(11.34, 22.75)	(10.29, 21.35)	(-9.27, 6.78)

Notes: n=Number of deaths at Day 14 in specific category. N=Number of subjects in specific population of each stratum. Percents are calculated as 100 x (n/N). Subjects whose Day 14 mortality outcomes are missing or unknown are analysed as deceased.

[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.

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

[3]The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

表 2.7.3-9　　TOC 時点の臨床効果（層別）（CE 集団）（008 試験）

Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit by Stratum
(CE Population)

Stratum Population Clinical Outcome	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Overall				
CE - DAO Approach	N	218	221	
Cure	n (%) [1]	139 (63.8)	143 (64.7)	-1.3
	Stratified 95% CI [2]	(57.50, 70.11)	(58.83, 71.19)	(-10.21, 7.67)
	Unstratified 95% CI [3]	(57.19, 69.85)	(58.20, 70.71)	(-9.84, 7.97)
Failure	n (%)	79 (36.2)	78 (35.3)	
Diagnosis: VABP				
CE - DAO Approach	N	159	172	
Cure	n (%)	105 (66.0)	111 (64.5)	1.5
	Unstratified 95% CI [3]	(58.38, 72.94)	(57.14, 71.30)	(-8.72, 11.62)
Failure	n (%)	54 (34.0)	61 (35.5)	
Diagnosis: Ventilated HABP				
CE - DAO Approach	N	59	49	
Cure	n (%)	34 (57.6)	32 (65.3)	-7.7
	Unstratified 95% CI [3]	(44.93, 69.39)	(51.31, 77.08)	(-24.99, 10.60)
Failure	n (%)	25 (42.4)	17 (34.7)	
Age Category: < 65 Years				
CE - DAO Approach	N	129	117	
Cure	n (%)	86 (66.7)	82 (70.1)	-3.4
	Unstratified 95% CI [3]	(58.15, 74.22)	(61.26, 77.64)	(-14.80, 8.20)
Failure	n (%)	43 (33.3)	35 (29.9)	
Age Category: >= 65 Years				
CE - DAO Approach	N	89	104	
Cure	n (%)	53 (59.6)	61 (58.7)	0.9
	Unstratified 95% CI [3]	(49.16, 69.15)	(49.05, 67.65)	(-12.84, 14.48)

Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit by Stratum
(CE Population)

Stratum Population Clinical Outcome	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Failure	n (%)	36 (40.4)	43 (41.3)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population of each stratum. Percents are calculated as 100 x (n/N).
For subjects with clinical failure response at EOT, they are counted in failure category at TOC.
DAO (Data-as-Observed) Approach: Subjects with missing clinical responses, including indeterminate outcomes, are excluded from the analysis population.
[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.
[2] The 95% CIs of % difference are stratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are stratified Wilson CIs.
[3] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adefl]

表 2.7.3-10　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上検出）（mITT 集団）（008 試験）

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit
(mITT Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Clinical Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Gram-Negative		N1	259	240	
	Cure	n (%)	157 (60.6)	137 (57.1)	3.5
		Unstratified 95% CI [1]	(54.55, 66.37)	(50.76, 63.19)	(-5.07, 12.08)
	Failure	n (%)	102 (39.4)	103 (42.9)	
Pseudomonas aeruginosa		N1	63	65	
	Cure	n (%)	36 (57.1)	39 (60.0)	-2.9
		Unstratified 95% CI [1]	(44.86, 68.60)	(47.86, 71.03)	(-19.36, 13.84)
	Failure	n (%)	27 (42.9)	26 (40.0)	
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa		N1	9	6	
	Cure	n (%)	4 (44.4)	3 (50.0)	-5.6
		Unstratified 95% CI [1]	(18.88, 73.33)	(18.76, 81.24)	(-45.92, 36.99)
	Failure	n (%)	5 (55.6)	3 (50.0)	
Enterobacteriaceae		N1	195	185	
	Cure	n (%)	120 (61.5)	105 (56.8)	4.8
		Unstratified 95% CI [1]	(54.55, 68.08)	(49.55, 63.69)	(-5.06, 14.51)
	Failure	n (%)	75 (38.5)	80 (43.2)	
ESBL+ Enterobacteriaceae		N1	84	73	
	Cure	n (%)	48 (57.1)	45 (61.6)	-4.5
		Unstratified 95% CI [1]	(46.48, 67.18)	(50.17, 71.95)	(-19.33, 10.74)
	Failure	n (%)	36 (42.9)	28 (38.4)	
Enterobacter cloacae		N1	17	16	
	Cure	n (%)	10 (58.8)	4 (25.0)	33.8
		Unstratified 95% CI [1]	(36.01, 78.39)	(10.18, 49.50)	(0.34, 58.37)
	Failure	n (%)	7 (41.2)	12 (75.0)	
ESBL+ Enterobacter cloacae		N1	1	1	
	Cure	n (%)	0	0	N/A

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit
(mITT Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Clinical Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
		Unstratified 95% CI [1]	(0.00, 79.35)	(0.00, 79.35)	N/A
	Failure	n (%)	1 (100.0)	1 (100.0)	
Escherichia coli		N1	51	42	
	Cure	n (%)	32 (62.7)	26 (61.9)	0.8
		Unstratified 95% CI [1]	(49.03, 74.68)	(46.81, 75.00)	(-18.13, 20.08)
	Failure	n (%)	19 (37.3)	16 (38.1)	
ESBL+ Escherichia coli		N1	20	10	
	Cure	n (%)	11 (55.0)	5 (50.0)	5.0
		Unstratified 95% CI [1]	(34.21, 74.18)	(23.66, 76.34)	(-28.56, 37.58)
	Failure	n (%)	9 (45.0)	5 (50.0)	
Klebsiella oxytoca		N1	14	12	
	Cure	n (%)	9 (64.3)	7 (58.3)	6.0
		Unstratified 95% CI [1]	(38.76, 83.66)	(31.95, 80.67)	(-27.97, 38.68)
	Failure	n (%)	5 (35.7)	5 (41.7)	
ESBL+ Klebsiella oxytoca		N1	0	3	
	Cure	n (%)	0	2 (66.7)	N/A
		Unstratified 95% CI [1]	N/A	(20.77, 93.85)	N/A
	Failure	n (%)	0	1 (33.3)	
Klebsiella pneumoniae		N1	86	91	
	Cure	n (%)	53 (61.6)	58 (63.7)	-2.1
		Unstratified 95% CI [1]	(51.06, 71.20)	(53.49, 72.87)	(-16.08, 11.91)
	Failure	n (%)	33 (38.4)	33 (36.3)	
ESBL+ Klebsiella pneumoniae		N1	53	52	
	Cure	n (%)	31 (58.5)	34 (65.4)	-6.9
		Unstratified 95% CI [1]	(45.09, 70.74)	(51.80, 76.85)	(-24.53, 11.39)
	Failure	n (%)	22 (41.5)	18 (34.6)	

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit
(mITT Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Clinical Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Proteus mirabilis		N1	24	20	
	Cure	n (%)	13 (54.2)	11 (55.0)	-0.8
		Unstratified 95% CI [1]	(35.07, 72.11)	(34.21, 74.18)	(-27.90, 26.63)
	Failure	n (%)	11 (45.8)	9 (45.0)	
ESBL+ Proteus mirabilis		N1	10	11	
	Cure	n (%)	5 (50.0)	7 (63.6)	-13.6
		Unstratified 95% CI [1]	(23.66, 76.34)	(35.38, 84.83)	(-47.45, 24.99)
	Failure	n (%)	5 (50.0)	4 (36.4)	
Serratia marcescens		N1	18	12	
	Cure	n (%)	9 (50.0)	7 (58.3)	-8.3
		Unstratified 95% CI [1]	(29.03, 70.97)	(31.95, 80.67)	(-38.97, 25.37)
	Failure	n (%)	9 (50.0)	5 (41.7)	
ESBL+ Serratia marcescens		N1	6	2	
	Cure	n (%)	3 (50.0)	1 (50.0)	0.0
		Unstratified 95% CI [1]	(18.76, 81.24)	(9.45, 90.55)	(-51.18, 51.18)
	Failure	n (%)	3 (50.0)	1 (50.0)	
Acinetobacter baumannii		N1	24	14	
	Cure	n (%)	7 (29.2)	6 (42.9)	-13.7
		Unstratified 95% CI [1]	(14.91, 49.17)	(21.38, 67.41)	(-42.08, 15.66)
	Failure	n (%)	17 (70.8)	8 (57.1)	
Haemophilus influenzae		N1	22	16	
	Cure	n (%)	19 (86.4)	8 (50.0)	36.4
		Unstratified 95% CI [1]	(66.67, 95.25)	(28.00, 72.00)	(6.83, 60.09)

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit
(mITT Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Clinical Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
	Failure	n (%)	3 (13.6)	8 (50.0)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population. N1=Number of subjects in specific population of pathogen or pathogen category.
Percents are calculated as 100 x (n/N1). ESBL+ includes any ESBL enzyme.
[1] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb]

表 2.7.3-11　TOC 時点の臨床効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上検出）（ME 集団）（008 試験）

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit
(ME Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Clinical Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=115)	Meropenem (N=118)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Gram-Negative		N1	113	117	
	Cure	n (%)	85 (75.2)	78 (66.7)	8.6
		Unstratified 95% CI [1]	(66.52, 82.26)	(57.72, 74.56)	(-3.19, 19.94)
	Failure	n (%)	28 (24.8)	39 (33.3)	
Pseudomonas aeruginosa		N1	29	38	
	Cure	n (%)	23 (79.3)	28 (73.7)	5.6
		Unstratified 95% CI [1]	(61.61, 90.15)	(57.99, 85.03)	(-15.40, 24.70)
	Failure	n (%)	6 (20.7)	10 (26.3)	
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa		N1	4	5	
	Cure	n (%)	2 (50.0)	3 (60.0)	-10.0
		Unstratified 95% CI [1]	(15.00, 85.00)	(23.07, 88.24)	(-54.97, 40.88)
	Failure	n (%)	2 (50.0)	2 (40.0)	
Enterobacteriaceae		N1	83	90	
	Cure	n (%)	62 (74.7)	58 (64.4)	10.3
		Unstratified 95% CI [1]	(64.40, 82.81)	(54.15, 73.56)	(-3.50, 23.36)
	Failure	n (%)	21 (25.3)	32 (35.6)	
ESBL+ Enterobacteriaceae		N1	45	39	
	Cure	n (%)	33 (73.3)	27 (69.2)	4.1
		Unstratified 95% CI [1]	(58.96, 84.04)	(53.58, 81.43)	(-14.75, 23.06)
	Failure	n (%)	12 (26.7)	12 (30.8)	
Escherichia coli		N1	23	23	
	Cure	n (%)	17 (73.9)	16 (69.6)	4.3
		Unstratified 95% CI [1]	(53.53, 87.45)	(49.13, 84.40)	(-20.86, 28.86)
	Failure	n (%)	6 (26.1)	7 (30.4)	
ESBL+ Escherichia coli		N1	12	7	
	Cure	n (%)	8 (66.7)	5 (71.4)	-4.8

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Clinical Response at Test of Cure (TOC) Visit
(ME Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Clinical Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=115)	Meropenem (N=118)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
		Unstratified 95% CI [1]	(39.06, 86.19)	(35.89, 91.78)	(-39.06, 35.78)
	Failure	n (%)	4 (33.3)	2 (28.6)	
Klebsiella pneumoniae		N1	42	48	
	Cure	n (%)	32 (76.2)	33 (68.8)	7.4
		Unstratified 95% CI [1]	(61.47, 86.52)	(54.67, 80.05)	(-11.12, 24.91)
	Failure	n (%)	10 (23.8)	15 (31.3)	
ESBL+ Klebsiella pneumoniae		N1	30	27	
	Cure	n (%)	22 (73.3)	19 (70.4)	3.0
		Unstratified 95% CI [1]	(55.55, 85.82)	(51.52, 84.15)	(-19.53, 25.57)
	Failure	n (%)	8 (26.7)	8 (29.6)	
Proteus mirabilis		N1	11	10	
	Cure	n (%)	9 (81.8)	7 (70.0)	11.8
		Unstratified 95% CI [1]	(52.30, 94.86)	(39.68, 89.22)	(-23.40, 44.83)
	Failure	n (%)	2 (18.2)	3 (30.0)	
ESBL+ Proteus mirabilis		N1	5	6	
	Cure	n (%)	4 (80.0)	5 (83.3)	-3.3
		Unstratified 95% CI [1]	(37.55, 96.38)	(43.65, 96.99)	(-47.92, 39.60)
	Failure	n (%)	1 (20.0)	1 (16.7)	
Haemophilus influenzae		N1	12	8	
	Cure	n (%)	11 (91.7)	4 (50.0)	41.7
		Unstratified 95% CI [1]	(64.61, 98.51)	(21.52, 78.48)	(2.39, 70.96)
	Failure	n (%)	1 (8.3)	4 (50.0)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population. N1=Number of subjects in specific population of pathogen or pathogen category.
Percents are calculated as 100 x (n/N1). ESBL+ includes any ESBL enzyme.
[1] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb]

表 2.7.3-12　TOC 時点の細菌学的効果（被験者別）（mITT 集団及び ME 集団）（008 試験）

Per-Subject Microbiological Response at Test of Cure (TOC) Visit by Population (mITT and ME)

Population Per-Subject Microbiological Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
mITT - TFA	N	264	247	
Cure or Presumed Cure	n (%) [1]	193 (73.1)	168 (68.0)	4 5
	Stratified 95% CI [2]	(67.73, 78.27)	(62.87, 74.32)	(-3.39, 12.45)
Failure or Presumed Failure	n (%)	71 (26.9)	79 (32.0)	
ME - DAO Approach	N	115	118	
Cure or Presumed Cure	n (%) [1]	81 (70.4)	74 (62.7)	7.0
	Stratified 95% CI [2]	(61.37, 77.55)	(54.12, 71.24)	(-5.11, 18.93)
Failure or Presumed Failure	n (%)	34 (29.6)	44 (37.3)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population. Percents are calculated as 100 x (n/N).

TFA (Treatment Failure Approach): Subjects with missing culture and clinical responses that were failure (including clinical failure at EOT and was carried forward to TOC), indeterminate, or missing, are considered presumed failures.

DAO (Data-as-Observed) Approach: Subjects with missing culture and clinical responses that were failure, including clinical failure at EOT and was carried forward to TOC, are considered presumed 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.

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

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef2]

表 2.7.3-13　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上検出）（mITT 集団）（008 試験）

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Microbiological Response at Test of Cure (TOC) Visit
(mITT Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Per-Pathogen Microbiological Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Gram-Negative		N1	259	240	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	189 (73.0)	163 (67.9)	5.1
		Unstratified 95% CI [1]	(67.26, 78.02)	(61.77, 73.50)	(-2.93, 13.01)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	70 (27.0)	77 (32.1)	
Pseudomonas aeruginosa		N1	63	65	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	47 (74.6)	41 (63.1)	11.5
		Unstratified 95% CI [1]	(62.66, 83.72)	(50.92, 73.77)	(-4.51, 26.72)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	16 (25.4)	24 (36.9)	
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa		N1	9	6	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	6 (66.7)	1 (16.7)	50.0
		Unstratified 95% CI [1]	(35.42, 87.94)	(3.01, 56.35)	(-0.51, 75.28)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	3 (33.3)	5 (83.3)	
Enterobacteriaceae		N1	195	185	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	145 (74.4)	129 (69.7)	4.6
		Unstratified 95% CI [1]	(67.80, 79.98)	(62.76, 75.89)	(-4.37, 13.58)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	50 (25.6)	56 (30.3)	
ESBL+ Enterobacteriaceae		N1	84	73	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	56 (66.7)	52 (71.2)	-4.6
		Unstratified 95% CI [1]	(56.05, 75.82)	(59.99, 80.35)	(-18.56, 9.93)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	28 (33.3)	21 (28.8)	
Enterobacter cloacae		N1	17	16	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	11 (64.7)	8 (50.0)	14.7
		Unstratified 95% CI [1]	(41.30, 82.69)	(28.00, 72.00)	(-17.42, 43.12)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	6 (35.3)	8 (50.0)	
ESBL+ Enterobacter cloacae		N1	1	1	

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Microbiological Response at Test of Cure (TOC) Visit
(mITT Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Per-Pathogen Microbiological Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	0	0	N/A
		Unstratified 95% CI [1]	(0.00, 79.35)	(0.00, 79.35)	N/A
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	1 (100.0)	1 (100.0)	
Escherichia coli		N1	51	42	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	43 (84.3)	33 (78.6)	5.7
		Unstratified 95% CI [1]	(71.99, 91.83)	(64.06, 88.29)	(-9.96, 22.08)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	8 (15.7)	9 (21.4)	
ESBL+ Escherichia coli		N1	20	10	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	18 (90.0)	8 (80.0)	10.0
		Unstratified 95% CI [1]	(69.90, 97.21)	(49.02, 94.33)	(-14.69, 41.81)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	2 (10.0)	2 (20.0)	
Klebsiella oxytoca		N1	14	12	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	13 (92.9)	8 (66.7)	26.2
		Unstratified 95% CI [1]	(68.53, 98.73)	(39.06, 86.19)	(-5.00, 54.41)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	1 (7.1)	4 (33.3)	
ESBL+ Klebsiella oxytoca		N1	0	3	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	0	2 (66.7)	N/A
		Unstratified 95% CI [1]	N/A	(20.77, 93.85)	N/A
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	0	1 (33.3)	
Klebsiella pneumoniae		N1	86	91	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	63 (73.3)	65 (71.4)	1.8
		Unstratified 95% CI [1]	(63.05, 81.47)	(61.43, 79.69)	(-11.30, 14.77)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	23 (26.7)	26 (28.6)	
ESBL+ Klebsiella pneumoniae		N1	53	52	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	33 (62.3)	38 (73.1)	-10.8
		Unstratified 95% CI [1]	(48.81, 74.06)	(59.75, 83.23)	(-27.67, 6.99)

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Microbiological Response at Test of Cure (TOC) Visit
(mITT Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Per-Pathogen Microbiological Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	20 (37.7)	14 (26.9)	
Proteus mirabilis		N1	24	20	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	18 (75.0)	14 (70.0)	5.0
		Unstratified 95% CI [1]	(55.10, 88.00)	(48.10, 85.45)	(-20.19, 30.47)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	6 (25.0)	6 (30.0)	
ESBL+ Proteus mirabilis		N1	10	11	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	7 (70.0)	7 (63.6)	6.4
		Unstratified 95% CI [1]	(39.68, 89.22)	(35.38, 84.83)	(-30.63, 40.54)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	3 (30.0)	4 (36.4)	
Serratia marcescens		N1	18	12	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	11 (61.1)	9 (75.0)	-13.9
		Unstratified 95% CI [1]	(38.62, 79.69)	(46.77, 91.11)	(-41.55, 19.91)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	7 (38.9)	3 (25.0)	
ESBL+ Serratia marcescens		N1	6	2	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	3 (50.0)	2 (100.0)	-50.0
		Unstratified 95% CI [1]	(18.76, 81.24)	(34.24, 100.00)	(-81.24, 22.80)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	3 (50.0)	0	
Acinetobacter baumannii		N1	24	14	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	11 (45.8)	10 (71.4)	-25.6
		Unstratified 95% CI [1]	(27.89, 64.93)	(45.35, 88.28)	(-50.21, 6.72)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	13 (54.2)	4 (28.6)	
Haemophilus influenzae		N1	22	16	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	20 (90.9)	11 (68.8)	22.2
		Unstratified 95% CI [1]	(72.19, 97.47)	(44.40, 85.84)	(-3.19, 47.37)

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Microbiological Response at Test of Cure (TOC) Visit
(mITT Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Per-Pathogen Microbiological Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	2 (9.1)	5 (31.3)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population. N1=Number of subjects in specific population of pathogen or pathogen category.
Percents are calculated as 100 x (n/N1). ESBL+ includes any ESBL enzyme.
[1] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb]

表 2.7.3-14　TOC 時点の細菌学的効果（原因菌別）（ベースライン時に 10 例以上検出）（ME 集団）（008 試験）

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Microbiological Response at Test of Cure (TOC) Visit
(ME Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Per-Pathogen Microbiological Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=115)	Meropenem (N=118)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Gram-Negative		N1	113	117	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	79 (69.9)	73 (62.4)	7.5
		Unstratified 95% CI [1]	(60.91, 77.60)	(53.35, 70.64)	(-4.69, 19.38)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	34 (30.1)	44 (37.6)	
Pseudomonas aeruginosa		N1	29	38	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	23 (79.3)	21 (55.3)	24.0
		Unstratified 95% CI [1]	(61.61, 90.15)	(39.71, 69.85)	(1.11, 43.01)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	6 (20.7)	17 (44.7)	
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa		N1	4	5	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	2 (50.0)	1 (20.0)	30.0
		Unstratified 95% CI [1]	(15.00, 85.00)	(3.62, 62.45)	(-25.01, 68.64)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	2 (50.0)	4 (80.0)	
Enterobacteriaceae		N1	83	90	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	57 (68.7)	59 (65.6)	3.1
		Unstratified 95% CI [1]	(58.06, 77.64)	(55.28, 74.55)	(-10.80, 16.75)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	26 (31.3)	31 (34.4)	
ESBL+ Enterobacteriaceae		N1	45	39	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	30 (66.7)	27 (69.2)	-2.6
		Unstratified 95% CI [1]	(52.07, 78.64)	(53.58, 81.43)	(-21.59, 17.14)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	15 (33.3)	12 (30.8)	
Escherichia coli		N1	23	23	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	18 (78.3)	17 (73.9)	4.3
		Unstratified 95% CI [1]	(58.10, 90.34)	(53.53, 87.45)	(-19.94, 28.04)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	5 (21.7)	6 (26.1)	
ESBL+ Escherichia coli		N1	12	7	

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Microbiological Response at Test of Cure (TOC) Visit
(ME Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Per-Pathogen Microbiological Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=115)	Meropenem (N=118)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	10 (83.3)	6 (85.7)	-2.4
		Unstratified 95% CI [1]	(55.20, 95.30)	(48.69, 97.43)	(-32.86, 36.53)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	2 (16.7)	1 (14.3)	
Klebsiella pneumoniae		N1	42	48	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	30 (71.4)	32 (66.7)	4.8
		Unstratified 95% CI [1]	(56.43, 82.83)	(52.54, 78.32)	(-14.23, 22.92)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	12 (28.6)	16 (33.3)	
ESBL+ Klebsiella pneumoniae		N1	30	27	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	20 (66.7)	18 (66.7)	0.0
		Unstratified 95% CI [1]	(48.78, 80.77)	(47.82, 81.36)	(-23.15, 23.54)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	10 (33.3)	9 (33.3)	
Proteus mirabilis		N1	11	10	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	7 (63.6)	7 (70.0)	-6.4
		Unstratified 95% CI [1]	(35.38, 84.83)	(39.68, 89.22)	(-40.54, 30.63)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	4 (36.4)	3 (30.0)	
ESBL+ Proteus mirabilis		N1	5	6	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	3 (60.0)	5 (83.3)	-23.3
		Unstratified 95% CI [1]	(23.07, 88.24)	(43.65, 96.99)	(-62.71, 25.37)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	2 (40.0)	1 (16.7)	
Haemophilus influenzae		N1	12	8	
	Eradication or Presumed Eradication	n (%)	11 (91.7)	4 (50.0)	41.7
		Unstratified 95% CI [1]	(64.61, 98.51)	(21.52, 78.48)	(2.39, 70.96)

Per-Pathogen (>= 10 Isolates at Baseline) Microbiological Response at Test of Cure (TOC) Visit
(ME Population)

Baseline Pathogen Category Baseline Pathogen	Per-Pathogen Microbiological Response	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=115)	Meropenem (N=118)	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
	Persistence or Presumed Persistence	n (%)	1 (8.3)	4 (50.0)	

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific population. N1=Number of subjects in specific population of pathogen or pathogen category.
Percents are calculated as 100 x (n/N1). ESBL+ includes any ESBL enzyme.
[1] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb]

表 2.7.3-15　重複感染率及び新規感染率（mITT 集団）（008 試験）

Summary of Superinfection Rate and New Infection Rate
(mITT Population)

Category	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam)
Total New Pathogens Classified as Superinfections	n	74	58	
Total New Pathogens Classified as New Infections	n	32	17	
Number of Subjects with a Superinfection	n (%)	54 (20.5)	51 (20.6)	0.2
	Unstratified 95% CI [1]	(74.27, 83.97)	(73.87, 83.93)	(-6.79, 7.24)
Number of Subjects with a New Infection	n (%)	26 (9.8)	16 (6.5)	-3.4
	Unstratified 95% CI [1]	(85.96, 93.19)	(89.74, 95.97)	(-8.23, 1.48)
Number of Subjects with a Superinfection by Pathogen				
Achromobacter xylosoxidans		2 (0.8)	1 (0.4)	-0.4 (-2.34, 1.58)
Acinetobacter baumannii		24 (9.1)	28 (11.3)	2.2 (-3.05, 7.65)
Acinetobacter lwoffii		1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.74, 1.90)
Acinetobacter nosocomialis		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Burkholderia cepacia		0	2 (0.8)	0.8 (-0.74, 2.90)
Burkholderia multivorans		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Citrobacter koseri/farmeri		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Elizabethkingia meningosepticum		3 (1.1)	2 (0.8)	-0.3 (-2.56, 1.90)
Enterobacter cloacae		2 (0.8)	0	-0.8 (-2.72, 0.87)
Escherichia coli		2 (0.8)	1 (0.4)	-0.4 (-2.34, 1.58)
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes		2 (0.8)	0	-0.8 (-2.72, 0.87)
Klebsiella ozanae		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Klebsiella pneumoniae		11 (4.2)	4 (1.6)	-2.5 (-5.84, 0.52)
Proteus mirabilis		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Pseudomonas aeruginosa		7 (2.7)	9 (3.6)	1.0 (-2.22, 4.41)
Raoultella planticola		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Serratia marcescens		5 (1.9)	1 (0.4)	-1.5 (-3.97, 0.66)
Stenotrophomonas maltophilia		7 (2.7)	9 (3.6)	1.0 (-2.22, 4.41)
Streptococcus sp, beta hemolytic		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Streptococcus viridans		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Number of Subjects with a New Infection by Pathogen				

Summary of Superinfection Rate and New Infection Rate
(mITT Population)

Category	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam)
Achromobacter xylosoxidans		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Acinetobacter baumannii		5 (1.9)	0	-1.9 (-4.36, -0.02)
Burkholderia cepacia		0	1 (0.4)	0.4 (-1.07, 2.26)
Elizabethkingia meningosepticum		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Enterobacter cloacae		0	1 (0.4)	0.4 (-1.07, 2.26)
Escherichia coli		0	1 (0.4)	0.4 (-1.07, 2.26)
Klebsiella pneumoniae		7 (2.7)	3 (1.2)	-1.4 (-4.27, 1.23)
Neisseria flavescens		1 (0.4)	0	-0.4 (-2.11, 1.18)
Proteus mirabilis		3 (1.1)	3 (1.2)	0.1 (-2.22, 2.49)
Providencia stuartii		0	1 (0.4)	0.4 (-1.07, 2.26)
Pseudomonas aeruginosa		8 (3.0)	5 (2.0)	-1.0 (-4.07, 2.01)
Serratia marcescens		3 (1.1)	1 (0.4)	-0.7 (-2.91, 1.27)
Stenotrophomonas maltophilia		3 (1.1)	1 (0.4)	-0.7 (-2.91, 1.27)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in mITT population. Percents are calculated as 100 x (n/N).
[1] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb]

表 2.7.3-16　非感受性菌の出現（mITT 集団）（008 試験）

Emergence of Non-susceptibility for Baseline Infecting Pathogens
(mITT Population)

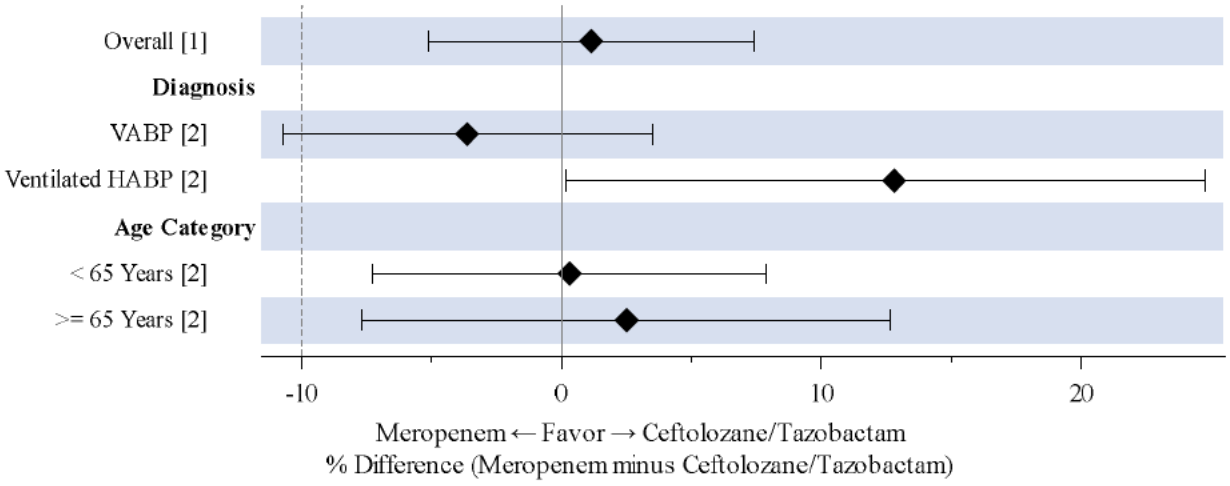
Category	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam)
Subjects with a Susceptible Pathogen at Baseline	N1	229	234	
Subjects with Emergence of Non-Susceptible Pathogen(s) by EOT Visit	n (%)	26 (11.4)	25 (10.7)	-0.7
	Unstratified 95% CI [1]	(7.87, 16.12)	(7.34, 15.30)	(-6.49, 5.11)
Subjects with Emergence of Non-Susceptible Pathogen(s) by TOC Visit	n (%)	29 (12.7)	28 (12.0)	-0.7
	Unstratified 95% CI [1]	(8.96, 17.60)	(8.41, 16.75)	(-6.78, 5.35)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in mITT population. N1=Number of subjects with a susceptible pathogen at baseline.
Percents are calculated as 100 x (n/N1).
Emergence of non-susceptibility is defined as a subject with a pathogen that is susceptible at baseline, but is non-susceptible after baseline.
Analysis is based on susceptibility data from the central microbiology lab when available. For subjects without central lab susceptibility data at baseline local lab data is used.
[1] The 95% CIs of % difference are unstratified Newcombe CIs. The 95% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adms]

2.7.3.3　有効性評価項目に関する図

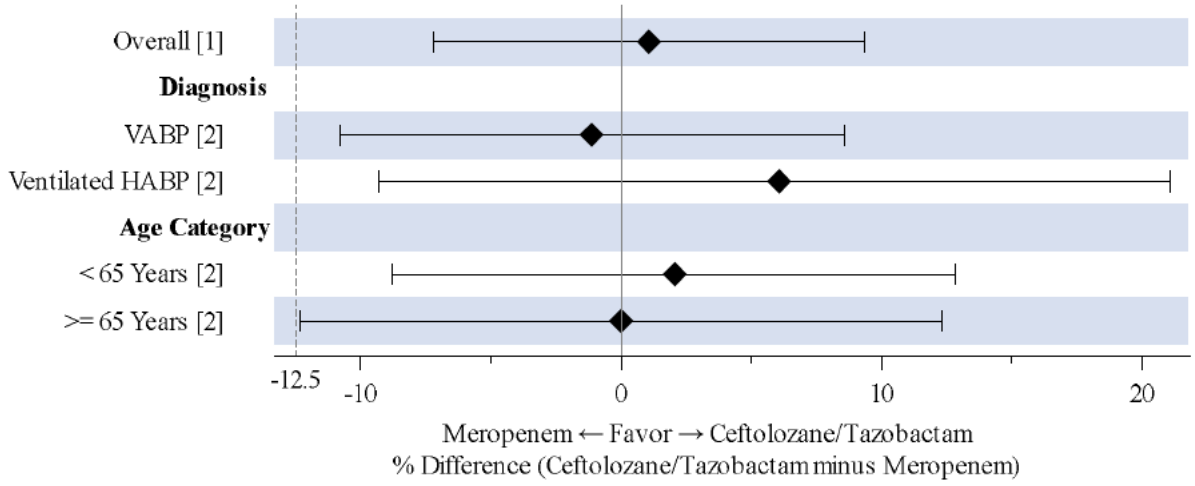
図 2.7.3-1　Day28 の全死亡率（層別）（FDA 用解析）（ITT 集団）（008 試験）



Notes: Subjects whose Day 28 mortality outcomes are missing or unknown are analysed as deceased.
For the overall, the adjusted proportions are a weighted average across strata of diagnosis (VABP, ventilated HABP) and age (< 65, >=65) categories constructed using Mehrotra-Railkar continuity-corrected-minimum risk (MRc) stratum weights.
[1] The 95% CIs are stratified Newcombe CIs for diagnosis and age factors using MRc stratum weights.
[2] The 95% CIs are unstratified Newcombe CIs.
Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

Confidential

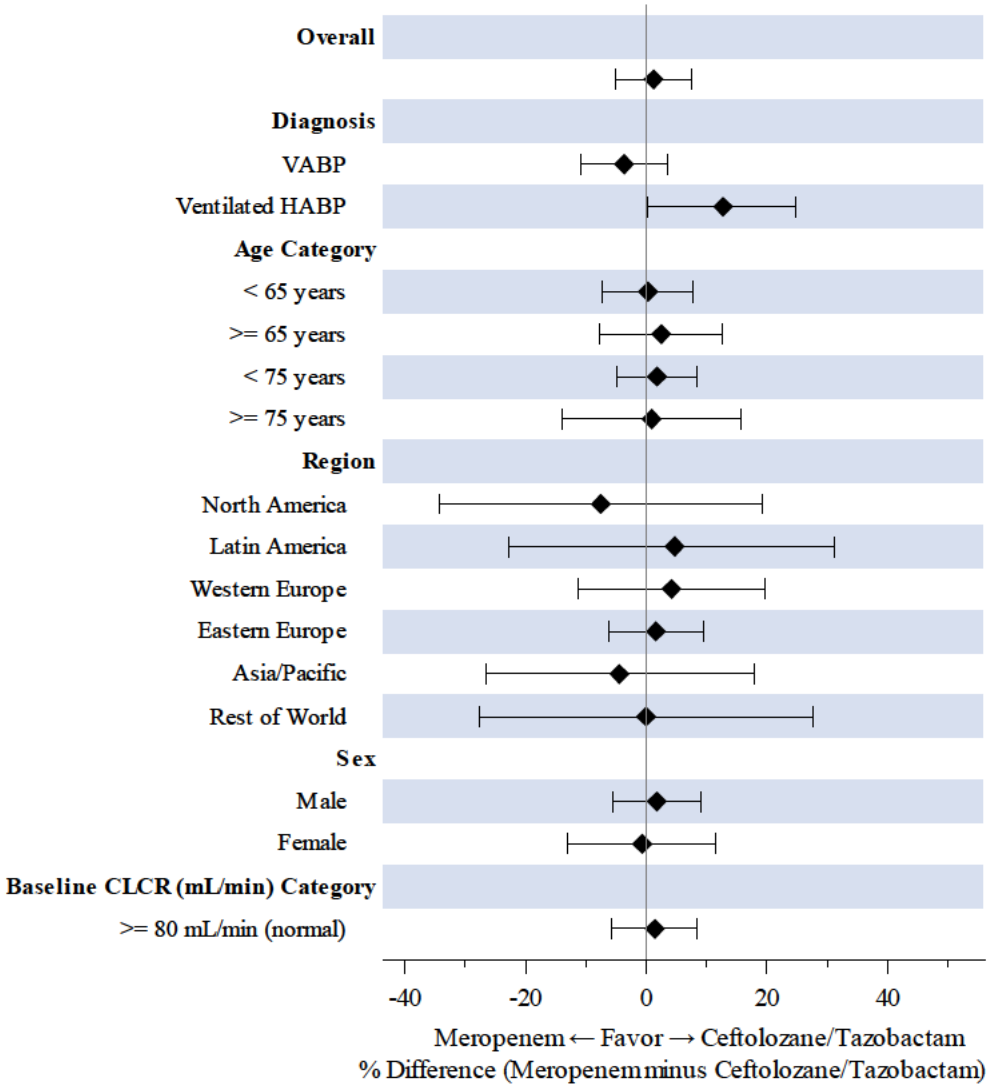
図 2.7.3-2　　TOC 時点の臨床効果（層別）（EMA 及び PMDA 用解析）（ITT 集団）（008 試験）

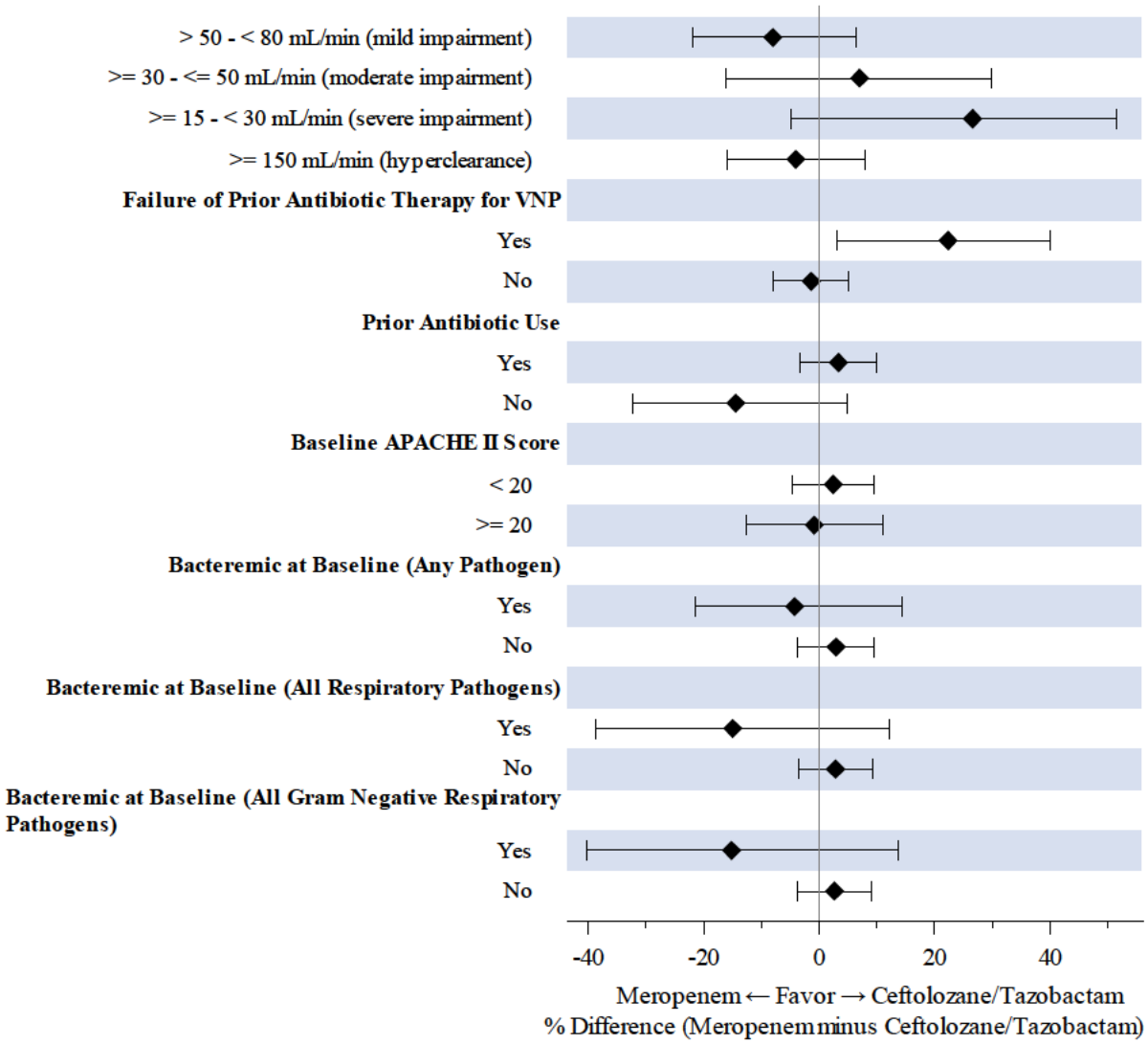


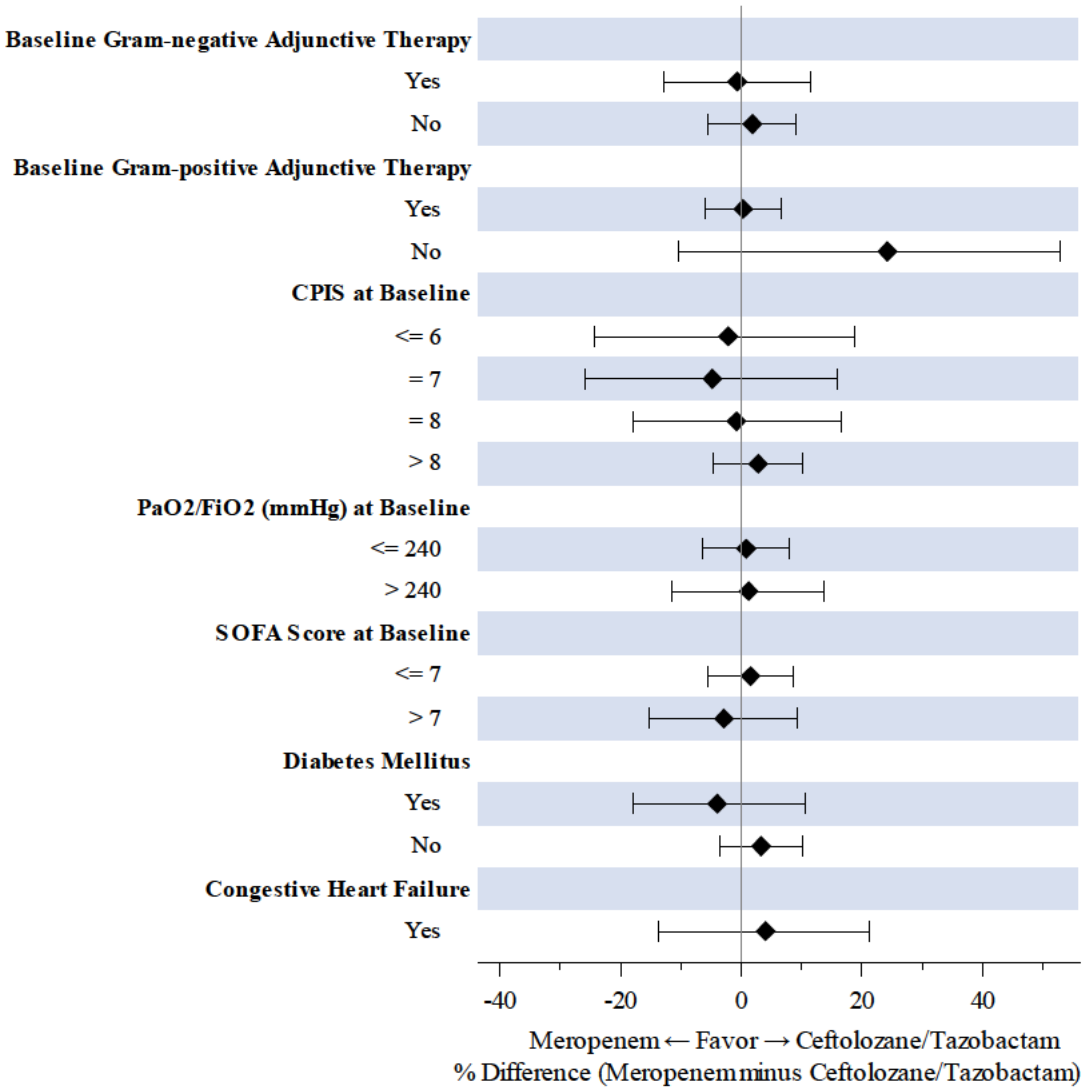
Notes: For the overall, the adjusted proportions are a weighted average across strata of diagnosis (VABP, ventilated HABP) and age (< 65, >= 65) categories contructed using Mehrotra-Railkar continuity-correced-minimum risk (MRc) stratum weights.
[1] The 97.5% CIs are stratified Newcombe CIs for diagnosis and age factors using MRc stratum weights.
[2] The 97.5% CIs are unstratified Newcombe CIs.
Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

Confidential

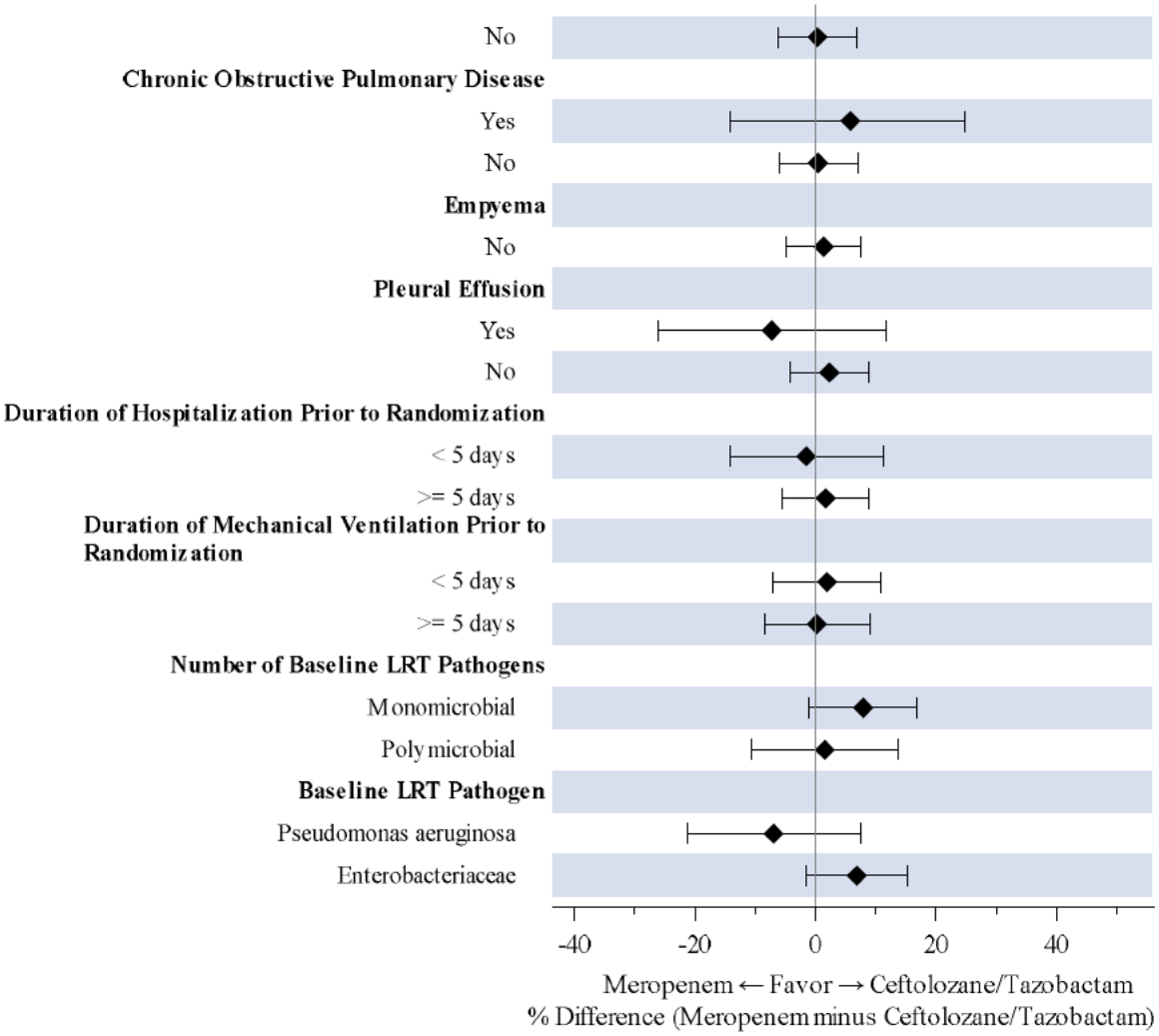
図 2.7.3-3　　Day28 の部分集団別の全死亡率（ITT 集団）（008 試験）




> 50 - < 80 mL/min (mild impairment)
>= 30 - <= 50 mL/min (moderate impairment)
>= 15 - < 30 mL/min (severe impairment)
>= 150 mL/min (hyperclearance)
Failure of Prior Antibiotic Therapy for VNP
Yes
No
Prior Antibiotic Use
Yes
No
Baseline APACHE II Score
< 20
>= 20
Bacteremic at Baseline (Any Pathogen)
Yes
No
Bacteremic at Baseline (All Respiratory Pathogens)
Yes
No
Bacteremic at Baseline (All Gram Negative Respiratory Pathogens)
Yes
No
-40
-20
0
20
40
Meropenem ← Favor → Ceftolozane/Tazobactam
% Difference (Meropenem minus Ceftolozane/Tazobactam)



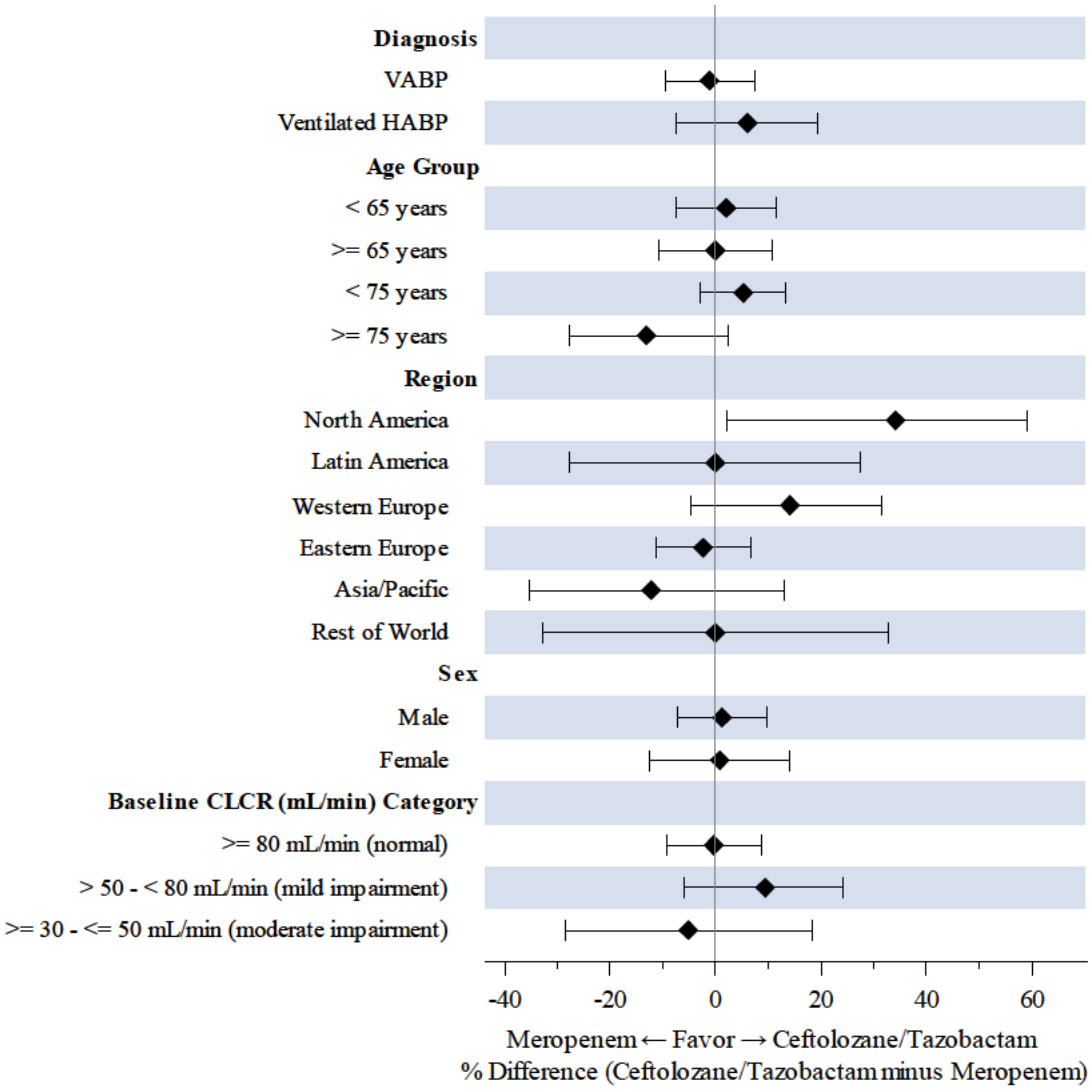
Confidential



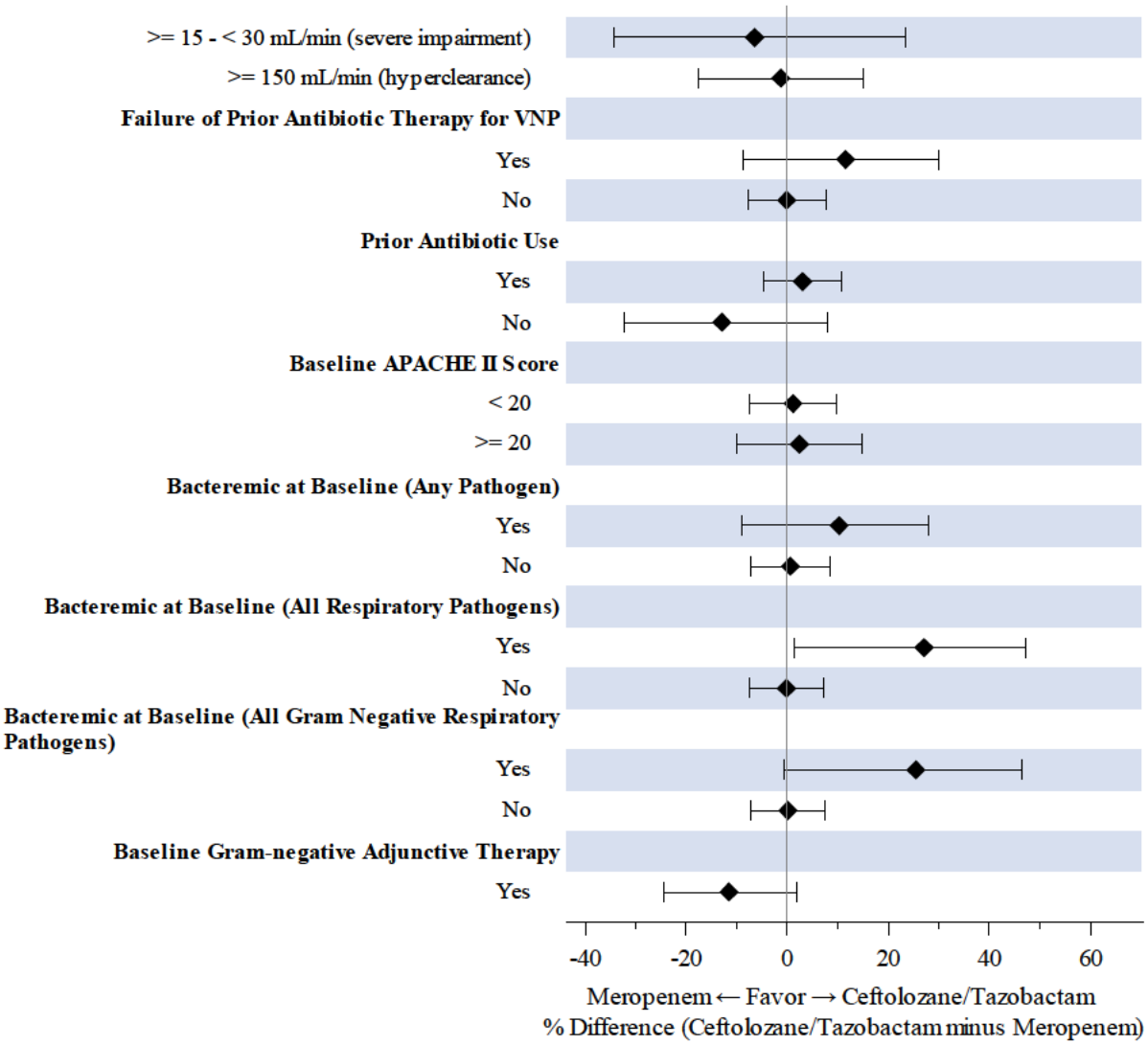
Notes: Subjects whose Day 28 mortality outcomes are missing or unknown are analysed as deceased.
The 95% CIs are unstratified Newcombe CIs.
Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

Confidential

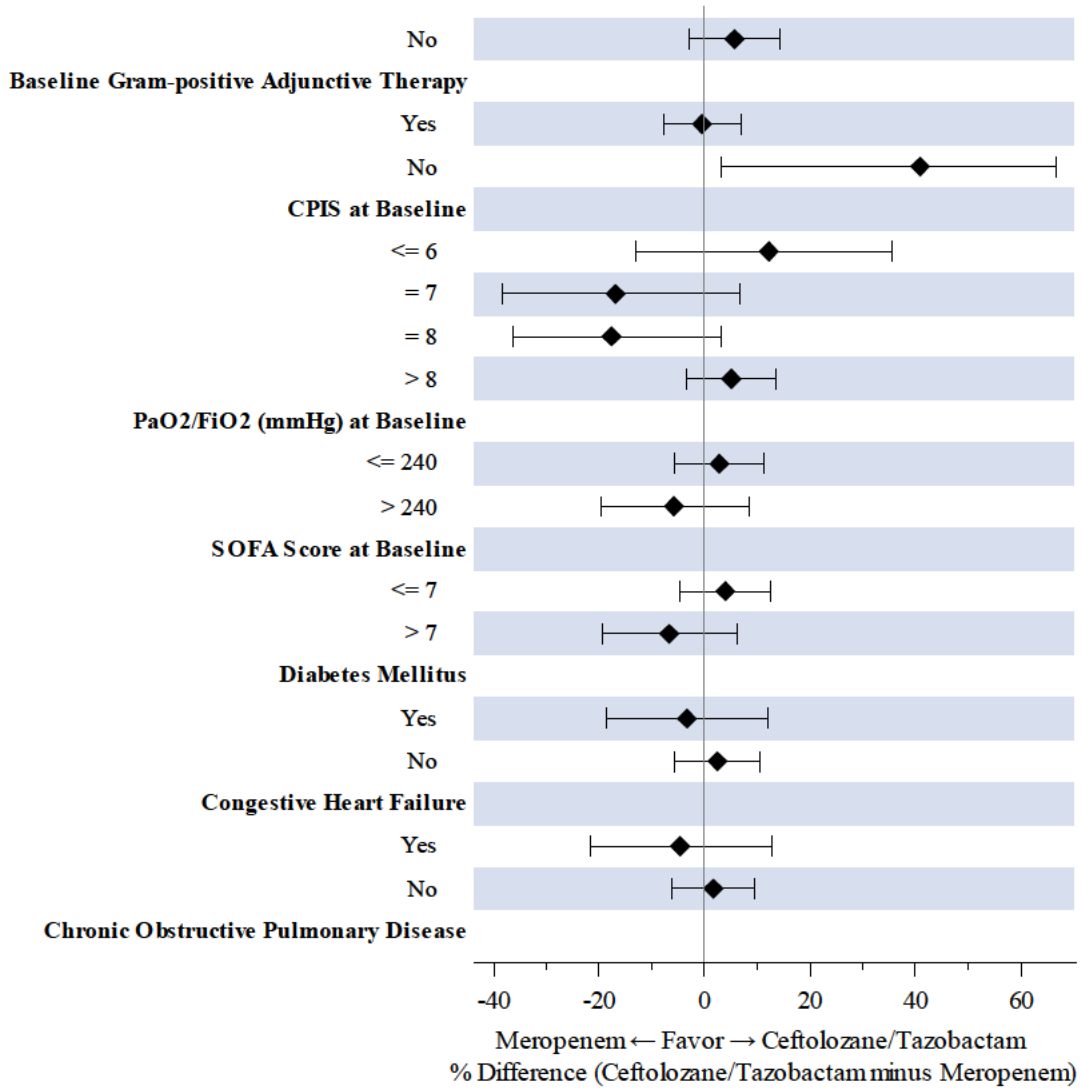
図 2.7.3-4　　TOC 時点の部分集団別の臨床効果（ITT 集団）（008 試験）

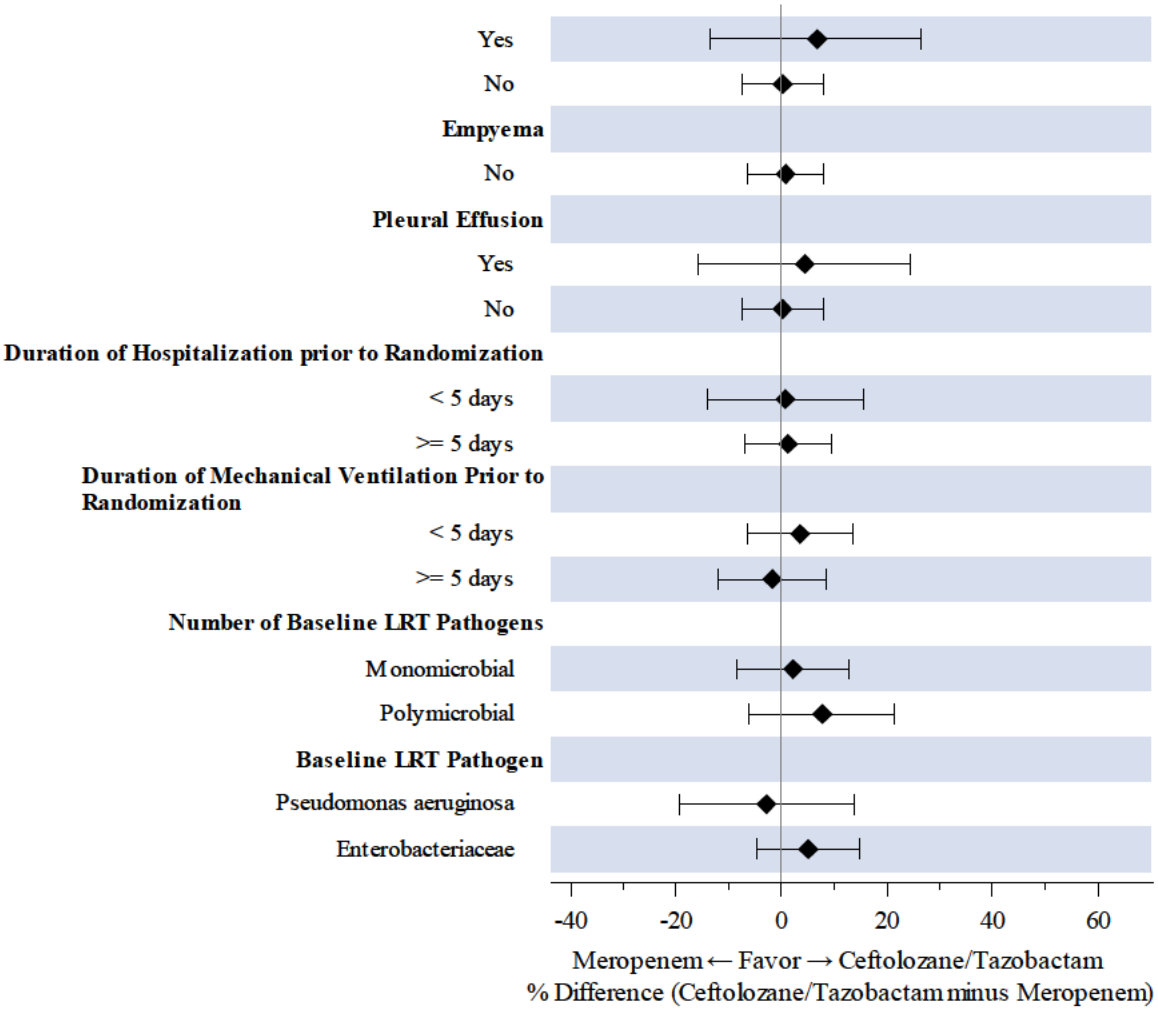


Confidential



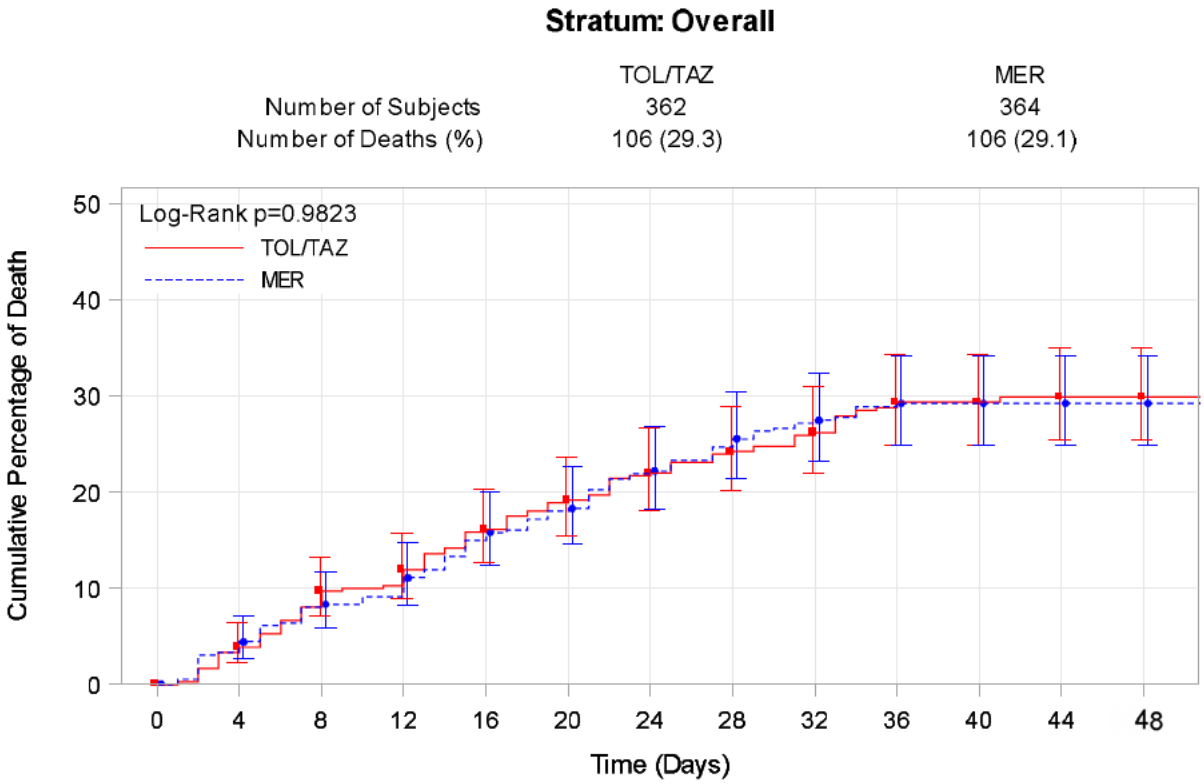
Confidential


No
Baseline Gram-positive Adjunctive Therapy
Yes
No
CPIS at Baseline
<= 6
= 7
= 8
> 8
PaO2/FiO2 (mmHg) at Baseline
<= 240
> 240
SOFA Score at Baseline
<= 7
> 7
Diabetes Mellitus
Yes
No
Congestive Heart Failure
Yes
No
Chronic Obstructive Pulmonary Disease
-40
-20
0
20
40
60
Meropenem ← Favor → Ceftolozane/Tazobactam
% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)



Notes: The 95% CIs are unstratified Newcombe CIs.
Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

図 2.7.3-5　　全死亡†までの期間及び 95%信頼区間（無作為化時点～LFU 時点）（ITT 集団）（008 試験）



Subject Died

TOL/TAZ	0	14	35	43	58	69	79	87	94	105	105	106	106
MER	0	16	30	40	57	66	80	92	99	105	105	105	105

Subject At Risk

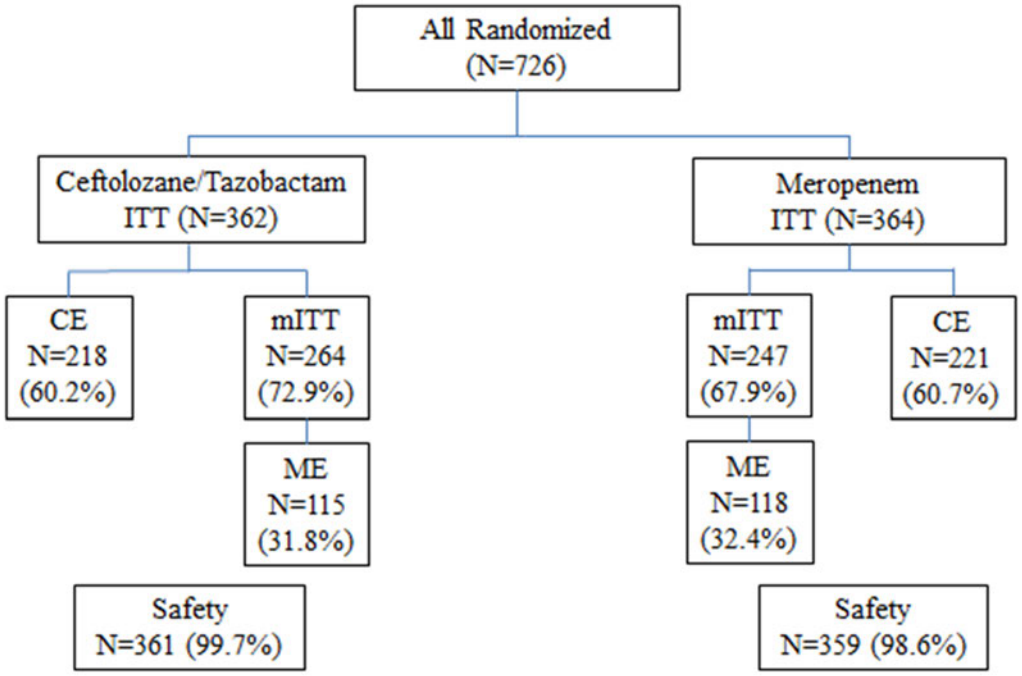
TOL/TAZ	362	347	325	317	301	289	279	271	259	227	130	35	12
MER	364	345	331	321	304	294	280	268	253	234	150	40	12

†欠測／不明は死亡とみなす
TOL/TAZ: MK-7625A
MER: Meropenem

Confidential

2.7.3.4　付録

付録 2.7.3-1　解析対象集団（008 試験）



CE=Clinically Evaluable; ITT=Intent-to-Treat; ME=Microbiologically Evaluable; mITT=Microbiological Intent-to-Treat.

Intent-to-Treat 集団：治験薬を投与されたかどうかにかかわらず、無作為化したすべての被験者
Microbiological Intent-to-Treat 集団：投与量にかかわらず治験薬を投与され、ベースライン時の下気道検体の培養で治験薬の1つ以上に感受性の下気道病原菌が1種類以上検出された ITT 集団の部分集団
Clinically Evaluable（臨床評価可能）集団：TOC まで治験実施計画書を遵守し、TOC 時点の臨床効果が評価可能（治癒又は治癒せず）（又は TOC 前に臨床的治癒せずに分類された）であり、治験薬を投与された ITT 集団の部分集団
Microbiologically Evaluable（細菌学的評価可能）集団：TOC まで治験実施計画書を遵守し、TOC 時点の臨床効果が評価可能（治癒又は治癒せず）（又は TOC 前に臨床的治癒せずに分類された）であり、かつベースライン時の下気道検体の培養で治験薬の1つ以上に感受性を示す下気道病原菌が［適切なコロニー形成単位数（CFU）/mL 閾値で］1種類以上検出された mITT 集団の部分集団
Safety（安全性解析対象）集団：投与量にかかわらず（すなわち、全投与又は一部の投与）、治験薬を投与された ITT 集団の部分集団

Source: [資料5.3.5.1: P008] 図10-2、16.1.1.1 項

Confidential

CTD 第 2 部
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.7.4　臨床的安全性 7
2.7.4.1　医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1　総括的な安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1　個々の試験における安全性評価 9
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.2.1　第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験） 10
2.7.4.1.2.2　第Ⅲ相試験（008試験） 10
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.1.3.1　第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験） 13
2.7.4.1.3.2　第Ⅲ相試験（008試験） 13
2.7.4.2　有害事象 14
2.7.4.2.1　有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1　第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験） 14
2.7.4.2.1.2　第Ⅲ相試験（008試験） 15
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 41
2.7.4.3　臨床検査値の評価 41
2.7.4.3.1　第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験） 41
2.7.4.3.2　第Ⅲ相試験（008試験） 42
2.7.4.3.2.1　検査値の経時的評価 42
2.7.4.3.2.2　直接クームス試験 42
2.7.4.3.2.3　事前に設定した潜在的な薬物性肝障害の臨床検査基準に該当した症例 42
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 43
2.7.4.5.1　内因性要因 43
2.7.4.5.1.1　高齢者における安全性 43
2.7.4.5.1.2　腎機能障害又は高クリアランスの被験者における安全性 43
2.7.4.5.2　外因性要因 44
2.7.4.5.3　薬物相互作用 44
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 45
2.7.4.5.5　過量投与 45

2.7.4.5.6　薬物乱用 46
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 46
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 46
2.7.4.6　市販後データ 46
2.7.4.6.1　市販後データの検討方法 46
2.7.4.6.2　推定使用患者数 47
2.7.4.6.3　市販後に報告された有害事象 47
2.7.4.6.4　市販後データの結論 50
2.7.4.7　結論 50
2.7.4.8　付録 51

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価対象試験一覧（第Ⅰ相／第III相試験）.....8
表 2.7.4-2　MK-7625A 3 g（CL_{CR}により用量を調整）を投与した被験者数 第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）及び第Ⅲ相試験（008試験）.....10
表 2.7.4-3　MK-7625A 3 g（CL_{CR}により用量を調整）を投与した被験者数 第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）.....10
表 2.7.4-4　曝露状況（安全性解析集団）（008試験）.....12
表 2.7.4-5　有害事象の要約 第Ⅰ相試験（018試験、007試験、028試験）.....14
表 2.7.4-6　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（008試験）.....16
表 2.7.4-7　有害事象の発現例数（%）（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）.....18
表 2.7.4-8　副作用の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008試験）.....23
表 2.7.4-9　死亡に至った有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008試験）.....27
表 2.7.4-10　重篤な有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008試験）.....31
表 2.7.4-11　重篤な副作用の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008試験）.....36
表 2.7.4-12　治験薬の中止に至った有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008試験）.....38
表 2.7.4-13　SOC別の有害事象一覧（販売開始から2019年3月18日まで）.....47

図一覧

頁

図 2.7.4-1　有害事象を発現した被験者の解析（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）.....20
図 2.7.4-2　重篤な有害事象を発現した被験者の解析（いずれかの投与群で発現割合1%以上）　（安全性解析対象集団）（008試験）.....37

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　年齢別（<65、≥65）の有害事象の要約（安全性解析集団）（008試験）.....51
付録 2.7.4-2　年齢別（<65、≥65）の有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析集団）（008試験）.....52
付録 2.7.4-3　年齢別（<65、≥65）の重篤な有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析集団）（008試験）.....74
付録 2.7.4-4　ベースラインの腎機能別の有害事象の要約（安全性解析集団）（008試験）.....81
付録 2.7.4-5　ベースラインの腎機能別の有害事象発現例数(%)（発現割合0%超）（安全性解析集団）（008試験）.....83
付録 2.7.4-6　ベースラインの腎機能別の重篤な有害事象発現例数（%）（発現割合0%超）（安全性解析集団）（008試験）.....132
付録 2.7.4-7　被験者の病歴（被験者の10%以上）（ITT 集団）（008試験）.....146

略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence Intaerval	信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
eCTD	Electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ITT	Intent-to-Treat	－
LFU	Late follow-up	後期フォローアップ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	－
MK-7625A	Tazobactam/ceftolozane	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VABP	Ventilator-associated bacterial pnumonia	人工呼吸器関連肺炎
Ventilated HABP	Ventilated hospital acquired bacterial pnumonia	院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎
VNP	Ventilator-associated pneumonia	人工呼吸を装着している院内肺炎

2.7.4　臨床的安全性

MK-7625A（タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩）は、新規のセファロスポリン系抗菌薬であるセフトロザンと、効果が確立されているβ-ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタムを用量を固定して組み合わせた配合剤である。

MK-7625Aは、成人の複雑性尿路感染症（cUTI）及び複雑性腹腔内感染（cIAI）患者への1.5 gの1日3回投与が日本を含む60ヵ国以上で承認されている。

本項では、特に *Pseudomonas aeruginosa* や Enterobacteriaceae などの呼吸器のグラム陰性菌に起因する、人工呼吸関連肺炎を含む成人の院内肺炎に対して MK-7625A 3g を8時間ごとに60分かけて静脈内投与した際の安全性について記載する。なお、008試験における人工呼吸器を装着している院内肺炎（VNP）患者のうち敗血症に該当する被験者での安全性については[2.7.6.3.1.2 項]に、日本人集団での安全性については[2.7.6.3.1.3 項]に示す。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的な安全性評価計画及び安全性試験の記述

本項では、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3つの第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）及び1つの第Ⅲ相試験（008試験）の安全性の結果を示す[表 2.7.4-1]。なお、008試験ではVNP患者として、院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎（Ventilated HABP）患者及び人工呼吸器関連肺炎（VABP）患者を対象とした。

第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）ではMK-7625Aの投与量が008試験と同じ3gも含まれるが、対象集団及び投与期間は試験間で異なっていた。また第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）はいずれも非盲検試験であったため、非盲検デザインによるバイアスが生じ、併合データの解釈が困難になる可能性があるため、盲検下で実施した第Ⅲ相試験の008試と安全性データを併合することは適切ではないと判断した。以上の理由により、第Ⅲ相試験と第Ⅰ相試験の安全性データの併合を行わなかった。

4試験のいずれにおいても、治験薬を1回（部分用量を含む）以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含め、治験薬別に解析した。

なお、008試験のVNP被験者のうち敗血症に該当する被験者での安全性は[2.7.6.3.1.2 項]に、日本人集団での安全性は[2.7.6.3.1.3 項]に示す。

表 2.7.4-1　　安全性評価対象試験一覧（第Ⅰ相／第Ⅲ相試験）

試験番号 試験の状況 添付場所 実施国	試験デザイン	試験対象集団	治験薬 投与方法 投与経路 （被験者数）
第Ⅰ相試験			
MK-7625A-018 完了 （eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05） 米国	MK-7625A の PK、安全性及び忍容性を評価する第Ⅰ相、単回投与、並行群間、非盲検試験	29例 健康男女被験者 20～50歳 白人10例／中国人9例／日本人10例	MK-7625A を1日目は1.5 g（29例）、4日目は3 g（27例）をそれぞれ単回静脈内投与
MK-7625A-028 完了 （eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07） 米国	MK-7625A の安全性、忍容性及び PK を評価する第Ⅰ相、複数用量、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	16例 健康男女被験者（非日本人） 25～45歳	MK-7625A 1.5 g（4例）若しくは3 g（8例）又はプラセボ（4例）を8時間ごとに28回反復静脈内投与
MK-7625A-007 完了 [資料5.3.3.2: P007] 米国（プエルトリコを含む）、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン	重症患者を対象とした MK-7625A の血漿 PK 及び肺への移行性（ELF 濃度）を評価する第Ⅰ相、プロスペクティブ、非比較、多施設共同、非盲検試験	36例 男女被験者（非日本人） グループ1： 人工呼吸器を装着している抗菌薬投与下の肺炎患者 21～88歳 グループ2： CL_{CR}≥180 mL/min の重症患者 20～50歳	グループ1： MK-7625A 3g‡（26例）を8時間ごとに4～6回静脈内投与 グループ2： MK-7625A 3 g（10例）を単回静脈内投与
第ⅢIII 相試験			
MK-7625A-008 完了 [資料5.3.5.1: P008] 世界各国	VNP 患者（VABP 患者及び Ventilated HABP 患者）を対象とした MK-7625A の有効性及び安全性をメロペネムと比較検討する第Ⅲ相、プロスペクティブ、無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験	726例 VNP 患者（Ventilated HABP 患者及び VABP 患者）の男女被験者 18～98歳	MK-7625A 3 g（361例）又はメロペネム 1 g（359例）を8時間ごとに24～42回、8～14日間静脈内投与

‡投与量は、被験者の腎機能の程度（CL_{CR}）に基づいて調整した。007試験では MK-7625A 1.5 g を4例に、 MK-7625A 0.75 g を1例に投与した。
CL_{CR} =クレアチニンクリアランス、ELF=肺上皮内被覆液、Ventilated HABP=院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎、PK=薬物動態、VABP=人工呼吸器関連肺炎、VNP=人工呼吸器を装着している院内肺炎、
MK-7625A=タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩

2.7.4.1.1.1　　個々の試験における安全性評価

第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）及び第Ⅲ相試験（008試験）の安全性評価項目は、有害事象及び臨床検査、バイタルサイン及び身体検査とした（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05）（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）[資料5.3.3.2: P007] [資料5.3.5.1: P008]。さらに、028試験では12誘導心電図を評価した（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）。

すべての試験において、治験薬投与開始から各試験の Late Follow-up（LFU）時点までに発現した有害事象（重篤な有害事象を含む）を収集した。重篤な有害事象は、投与量にかかわらず生じた以下の有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 先天異常・出生異常
- その他の医学的に重要な事象

過量投与は、第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）では、治験薬の治験実施計画書に規定された用量よりも高い用量と定義し、第Ⅲ相試験（008試験）では、被験者の腎機能に対して治験薬を治験実施計画書に規定された用量よりも1.5倍を超える用量の治験薬を故意又は過失により投与された場合とし、いずれも有害事象発現の有無を問わなかった。

第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）又は第Ⅲ相試験（008試験）で、事前に定義した注目すべき有害事象はなかった。本臨床的安全性の概要では、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発現の可能性に基づき、以下の有害事象を[2.7.4.2.1.2.6 項]に要約する。

- 重度の皮膚反応／過敏症
- クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢
- 腎機能障害
- 耐性菌の出現

以下の特定の臨床検査所見についても[2.7.4.3.2 項]に要約する。

- 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）
- 潜在的な薬物性肝障害の臨床検査基準に該当[資料5.4: 068]

第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）及び第Ⅲ相試験（008試験）の安全性評価の詳細は、個々の治験総括報告書（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05）（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）[資料5.3.3.2: P007][資料5.3.5.1: P008]に記載されている。

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

本申請には、MK-7625A 3 g［クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）により用量を調整］を1回以上静脈内投与した被験者432例のデータが含まれる。このうち第Ⅲ相試験（008試験）で本承認申請用量である MK-7625A 3 g を8時間ごとに静脈内投与した被験者は、361例であった[表 2.7.4-2]。

表 2.7.4-2　　MK-7625A 3 g（CL_{CR}により用量を調整）を投与した被験者数
第Ⅰ相試験（018 試験、028 試験、007 試験）及び第Ⅲ相試験（008 試験）

Phase †	Number of Subjects		
	Healthy	Critically Ill‡	Total
Phase 1	35	36	71
Phase 3	0	361	361
Total	35	397	432

† Phase 1 includes PN018, PN028, and PN007; Phase 3 includes PN008.
‡ Critically-ill subjects as defined in the protocols.
Abbreviations: CL_{CR} =creatinine clearance; g=gram(s); MK-7625A=ceftolozane/tazobactam.
Sources: （eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05）（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）[資料5.3.3.2: P007] [資料5.3.5.1: P008]

2.7.4.1.2.1　　第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）

第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）では、MK-7625A 3 g（CL_{CR} により用量を調整）を静脈内投与した被験者は、単回投与が37例、反復投与（最大28回投与）が34例の計71例であった[表 2.7.4-3]。

表 2.7.4-3　　MK-7625A 3 g（CL_{CR}により用量を調整）を投与した被験者数
第Ⅰ相試験（018 試験、028 試験、007 試験）

Study	Number of Doses	Number of Subjects	
		Healthy	Critically Ill†
018 study	Single	27	0
028 study	Multiple (28 doses)	8‡	0
007 study	Single	0	10§
	Multiple (4 to 6 doses)	0	26

† Critically-ill subjects as defined in the protocols.
‡ One subject received 2 doses of MK-7625A.
§ One subject received 3 doses of MK-7625A and 5 subjects received CL_{CR} -adjusted dose (one of whom received 1.5 g dose incorrectly due to miscalculation of CL_{CR})
Abbreviations: CL_{CR} =creatinine clearance; g=gram(s); MK-7625A=ceftolozane/tazobactam.
Sources: （eCTD 受付番号 300215001、資料 5.3.3.1.5: 13-05）（eCTD 受付番号 300215001、資料 5.3.3.1.4: 11-07）[資料 5.3.3.2: P007].

2.7.4.1.2.2　　第Ⅲ相試験（008試験）

第Ⅲ相試験（008試験）では、重症疾患である VNP 被験者726例が無作為割付けされ、361例に MK-7625A 3 g が、359例にメロペネム1 g が8時間ごとに静脈内投与された（CL_{CR} により用量を調

整)。無作為化された被験者のうち6例は治験薬が投与されなかったため、安全性解析対象集団には含まれなかった[資料5.3.5.1: P008]。被験者の大半（63%）の治験薬投与期間は、治験実施計画書に規定された8～14日間で、両投与群の平均曝露期間は同程度であった。投与期間が8日間未満の被験者は20.7%であった[表 2.7.4-4]。被験者全体では、投与期間が15日間であった被験者は16.3%であった。実際は（1日を全24時間と定義した場合）14日間の治療を受けたにも関わらず、治験薬投与を初日の遅くから開始した場合の治療期間が15日間として報告されていることから、治療期間が15日間であった被験者の多くは治験実施計画書に規定された治療期間であると考えられた。

表 2.7.4-4　　曝露状況（安全性解析集団）（008 試験）

Study Drug Exposure
(Safety Population)

Category	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)	Meropenem (N=359)	Total (N=720)
Duration of Exposure: Study Days [1]	n	361	359	720
	Mean (SD)	8.00 (3.532)	8.23 (3.609)	8 12 (3.570)
	Median	7.70	7.70	7.70
	Q1, Q3	7.30, 9.70	7.50, 10.70	7.40, 9.70
	Min, Max	0.3, 13.8	0.0, 13.8	0.0, 13.8
Duration of Exposure: Categorized by Calendar Day [2]				
1 day	n (%)	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
2 days	n (%)	9 (2.5)	14 (3.9)	23 (3.2)
3 days	n (%)	20 (5.5)	10 (2.8)	30 (4.2)
4 days	n (%)	19 (5.3)	10 (2.8)	29 (4.0)
5 days	n (%)	7 (1.9)	17 (4.7)	24 (3.3)
6 days	n (%)	11 (3.0)	4 (1.1)	15 (2.1)
7 days	n (%)	11 (3.0)	12 (3.3)	23 (3.2)
8 days	n (%)	13 (3.6)	15 (4.2)	28 (3.9)
9 days	n (%)	163 (45 2)	156 (43 5)	319 (44.3)
10 - 13 days	n (%)	39 (10.8)	41 (11.4)	80 (11.1)
14 days	n (%)	12 (3.3)	15 (4.2)	27 (3.8)
15 days	n (%)	56 (15.5)	61 (17.0)	117 (16.3)
> 15 Days	n (%)	0	0	0
Number of Doses Received	n	361	359	720
	Mean (SD)	25.8 (11.20)	26.5 (11.40)	26 1 (11.30)
	Median	24.0	24.0	24.0
	Q1, Q3	23.0, 32.0	24.0, 33.0	23.5, 32.0
	Min, Max	2, 56	1, 56	1, 56
Number of Doses Received: Categorized				
1-4	n (%)	8 (2.2)	18 (5.0)	26 (3.6)
5-8	n (%)	24 (6.6)	12 (3.3)	36 (5.0)
9-12	n (%)	21 (5.8)	20 (5.6)	41 (5.7)
13-16	n (%)	9 (2.5)	8 (2.2)	17 (2.4)
17-20	n (%)	15 (4.2)	11 (3.1)	26 (3.6)
21-24	n (%)	150 (41.6)	138 (38.4)	288 (40.0)
25-28	n (%)	21 (5.8)	25 (7.0)	46 (6.4)
29-32	n (%)	30 (8.3)	34 (9.5)	64 (8.9)
33-36	n (%)	9 (2.5)	13 (3.6)	22 (3.1)
37-40	n (%)	10 (2.8)	11 (3.1)	21 (2.9)
41-44	n (%)	57 (15.8)	59 (16.4)	116 (16.1)
45-48	n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
49-52	n (%)	0	4 (1.1)	4 (0.6)
53-56	n (%)	6 (1.7)	4 (1.1)	10 (1.4)
>56	n (%)	0	0	0
Number of Missed Doses [3]				
0	n (%)	350 (97.0)	346 (96.4)	696 (96.7)
1	n (%)	8 (2.2)	10 (2.8)	18 (2.5)
2	n (%)	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
3	n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Study Drug Exposure
(Safety Population)

Category	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)	Meropenem (N=359)	Total (N=720)
4	n (%)	0	0	0
5	n (%)	0	0	0
6	n (%)	0	0	0
>6	n (%)	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).
Doses include dummy infusions administrated to maintain the blind in subjects with dose adjustment due to renal insufficiency.
[1] Duration of exposure (Study Days) is calculated as (the last dose date and time of study drug - the first dose date and time of study drug)/ 86400.
[2] One calendar day is counted for each day that a subject received any dose of study drug.
[3] Missed doses are non-administered doses from start of study drug through the last dose administered.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adexsum]

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　第Ⅰ相試験（018試験、028試験、007試験）

018試験、028試験及び007試験の試験集団の詳細は、個々の治験総括報告書（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05 11.2 項）、（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07 11.2 項）及び[資料5.3.3.2: P007]（10.4 項）に示す。

2.7.4.1.3.2　第Ⅲ相試験（008試験）

008試験の VNP 被験者の人種は多くが白人（82.8%）であり、性別は男性（71.2%）、年齢は65歳未満（55.9%）が多く、両投与群のベースライン特性は同様であった[付録2.7.6.3.1-2]。VNP 被験者は重症であり、Intent-to-Treat（ITT）集団におけるベースライン時の APACHE II スコアが20以上であった被験者の割合は32.9%であった。試験全体で90%以上の被験者は集中治療室（ICU）入室中に無作為割付けされた。ITT 集団では、VABP 及び Ventilated HABP に該当する被験者は、それぞれ28.5%及び71.5%であった。ベースライン時に腎機能障害（CL_{CR} <80 mL/min）を有する被験者は30%以上であり、そのうち約5%は重度の腎機能障害であった。また、75歳以上の被験者は20%以上であった。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（10.4.1 項）に示す。

2.7.4.1.3.2.1　既往歴及び合併症

008試験で報告された既往歴及び合併症は、両投与群で同程度であった[付録 2.7.4-7]。ITT 集団の被験者全体で最も多く報告された既往歴及び合併症は、高血圧、気管切開、糖尿病及び貧血であった。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（10.4.4 項）に示す。

2.7.4.1.3.2.2　前治療薬及び併用薬

008試験で報告された前治療薬と併用薬は、両投与群で同程度であった[資料5.3.5.1: P008]（10.4.5 項）。被験者のほとんどは、1つ以上の非抗菌薬を前治療で使用又は併用していた[資料5.3.5.1: P008]

（表14.1-29、表14.1-31）。全被験者の大半は治験薬投与開始前の2週間に何らかの抗菌薬治療を受けており[資料5.3.5.1: P008]（表14.1-30）、院内肺炎に対する抗菌薬治療が無効であった被験者は12%を超えた[付録2.7.6.3.1-2]。ITT 集団の50%以上が、治験薬の初回投与開始から LFU 時点まで治験薬以外の抗菌薬を併用していた[資料5.3.5.1: P008]（表14.1-32）。これらの被験者の大半は、治験薬投与中止後に治験薬以外の抗菌薬が投与されており、治験薬投与開始から最終投与までの間に治験薬以外の抗菌薬を投与された被験者は、全体の22%未満であった[資料5.3.5.1: P008]（表14.1-59）。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（10.4.5 項）に示す。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　第 I 相試験（018試験、028試験、007試験）

第 I 相試験（018試験、007試験、028試験）での MK-7625A の忍容性は概して良好であり、MK-7625A 3 g（CL_{CR}により用量を調整）を静脈内投与した際に安全上の懸念は確認されなかった[表 2.7.4-5]。有害事象の詳細は、それぞれ018試験、007試験及び028試験の治験総括報告書（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05 表14.3.1.2）、[資料5.3.3.2: P007]（表12-2）及び（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07 表 14.3.1.2）に示す。

表 2.7.4-5　有害事象の要約 第 I 相試験（018 試験、007 試験、028 試験）

試験	個々の試験の有害事象の要約
018試験	本単回投与試験では、有害事象は健康被験者27例中3例5件に発現した。 副作用は2例3件（食欲減退、めまい、口渇）に発現し、いずれも LFU 時点までに消失した。 いずれの有害事象も軽度であり、死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象は報告されなかった。 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は報告されなかった。
007試験	有害事象は全36例中22例51件に発現した。 副作用は2例（いずれもグループ1）にそれぞれ1件（血小板減少症及び下痢）発現し、いずれの事象も LFU 時点までに消失した。 本治験で報告された有害事象は、治験担当医師が治験薬との因果関係なしと判定したグループ2の被験者に報告された1件の重篤な有害事象（機器の閉塞）を除いて、いずれも軽度から中等度であり、死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象は報告されなかった。 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は報告されなかった。
028試験	本反復投与試験では、有害事象は健康被験者8例中4例9件に発現した。 副作用は3例7件［悪心、嘔吐、注入部位炎症、注入部位刺激（2例で報告）、四肢痛、紅潮］に発現し、いずれも LFU 時点までに消失した。 いずれの有害事象も軽度であり、死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象は報告されなかった。 治験薬の投与中止に至った副作用は1例（間欠性嘔吐）に発現した。当該事象は MK-7625A 3 g を2回投与後に発現したが、軽度であり、LFU 時点までに消失した。

Sources:（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05）[資料5.3.3.2: P007]（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）
LFU= Late Follow-up

2.7.4.2.1.2　　第Ⅲ相試験（008試験）

2.7.4.2.1.2.1　　有害事象の要約

重症患者を対象とした008試験では、有害事象の発現割合は84.6%、重篤な有害事象の発現割合は39.0%、死亡に至った有害事象の発現割合は28.6%であった[表 2.7.4-6]。副作用及び重篤な副作用の発現割合は低く、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の因果関係なしと判定された。被験者全体で、軽度又は中等度の有害事象の発現割合は45.8%で、重度の有害事象の発現割合は38.8%であった。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 2.7.4-6]。

重篤な有害事象の発現割合は、MK-7625A 群（42.1%）の方がメロペネム群（35.9%）よりも高かった。事後解析では、この投与群間の差の95%信頼区間（CI）は（-0.96、13.24）であり、0を含んでいた[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-13）。さらに、MK-7625A 群でメロペネム群より高頻度で発現した重篤な有害事象は、特定の部位や組織に偏ることなく、様々な有害事象［器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）］に広く分布しており、特定の事象ではなかった [2.7.4.2.1.2.5 項]。

表 2.7.4-6　　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]

2.7.4.2.1.2.2　　比較的よくみられる有害事象

008試験で報告された有害事象の種類は、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様々な SOC にわたり広く発現しており、発現割合は投与群間で同程度であった[表 2.7.4-7]。これらの有害事象は、抗菌薬療法を受けている VNP 患者に典型的な事象であり、被験者の多くが重大な合併症により多剤を併用していることが一因であると考えられた。

多く報告された有害事象（被験者全体で発現割合5%超）は、貧血（MK-7625A 群：8.9%、メロペネム群：10.6%、以下同順）、尿路感染症（6.6%、7.0%）、下痢（6.4%、7.0%）、及び褥瘡性潰瘍（6.9%、4.7%）であり、発現割合は投与群間で同程度であった[表 2.7.4-7]。被験者全体で発現割合が10%超の有害事象は報告されなかった。いずれかの投与群で発現割合が10%超の有害事象は、メロペネム群の貧血のみであった。

MK-7625A 群で発現割合が5%以上の有害事象は、貧血、褥瘡性潰瘍、尿路感染症、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加であった。MK-7625A 群における ALT 増加及び AST 増加の有害事象の多く（ALT 増加の19/21件、AST 増加の18/19件）は軽度又は中等度であり[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-8）、ALT 増加の2件及び AST 増加の3件以外は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された[付録 2.7.6.3.1-5] [表 2.7.4-8]。メロペネム群で発現割合が5%以上の有害事象は、貧血、尿路感染症、下痢、胸水及び低血圧であった[表 2.7.4-7]。

有害事象の発現割合（いずれかの投与群で発現割合が2%以上）における投与群間の差を評価した結果、ほとんどの有害事象の差の95%CI は0を含んでいた。[図 2.7.4-1]。95%CI が0を含まなかった事象は、MK-7625A 群で発現割合が高かったクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎[2.7.4.2.1.2.6.3 項]及びメロペネム群で発現割合が高かった血小板減少症であった。MK-7625A 群の方がリスクの点推定値が高い有害事象数（PT レベル）とメロペネム群の方がリスクの点推定値が高い有害事象数は概して同程度であった[図 2.7.4-1]。

さらに詳しい情報については、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（12.1.2 項）に示す。

表 2.7.4-7　　有害事象の発現例数（%）（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 by Preferred Term (>= 2% Subjects)
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	310 (85.9)	299 (83.3)	609 (84.6)
貧血	32 (8.9)	38 (10.6)	70 (9.7)
褥瘡性潰瘍	25 (6.9)	17 (4.7)	42 (5.8)
尿路感染	24 (6.6)	25 (7.0)	49 (6.8)
下痢	23 (6.4)	25 (7.0)	48 (6.7)
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)
急性腎不全	17 (4.7)	13 (3.6)	30 (4.2)
胸水症	16 (4.4)	20 (5.6)	36 (5.0)
低血圧	15 (4.2)	18 (5.0)	33 (4.6)
多臓器不全	14 (3.9)	10 (2.8)	24 (3.3)
敗血症性ショック	13 (3.6)	17 (4.7)	30 (4.2)
低カリウム血症	12 (3.3)	16 (4.5)	28 (3.9)
発熱	12 (3.3)	8 (2.2)	20 (2.8)
嘔吐	12 (3.3)	10 (2.8)	22 (3.1)
トランスアミナーゼ上昇	11 (3.0)	10 (2.8)	21 (2.9)
肝酵素上昇	10 (2.8)	7 (1.9)	17 (2.4)
呼吸不全	10 (2.8)	9 (2.5)	19 (2.6)
敗血症	10 (2.8)	4 (1.1)	14 (1.9)
心房細動	9 (2.5)	16 (4.5)	25 (3.5)
脳浮腫	9 (2.5)	11 (3.1)	20 (2.8)
急性心不全	9 (2.5)	8 (2.2)	17 (2.4)
心停止	8 (2.2)	6 (1.7)	14 (1.9)
心不全	8 (2.2)	3 (0.8)	11 (1.5)
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)
便秘	8 (2.2)	11 (3.1)	19 (2.6)
胸水	8 (2.2)	10 (2.8)	18 (2.5)
気胸	8 (2.2)	7 (1.9)	15 (2.1)
多尿	8 (2.2)	5 (1.4)	13 (1.8)
皮膚潰瘍	7 (1.9)	8 (2.2)	15 (2.1)
頻脈	7 (1.9)	9 (2.5)	16 (2.2)
高ナトリウム血症	6 (1.7)	10 (2.8)	16 (2.2)
激越	5 (1.4)	11 (3.1)	16 (2.2)
高血圧	4 (1.1)	10 (2.8)	14 (1.9)
低血糖症	4 (1.1)	9 (2.5)	13 (1.8)
低ナトリウム血症	4 (1.1)	10 (2.8)	14 (1.9)
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)
末梢性浮腫	3 (0.8)	8 (2.2)	11 (1.5)
深部静脈血栓症	2 (0.6)	8 (2.2)	10 (1.4)

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

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
血小板減少症	2 (0.6)	17 (4.7)	19 (2.6)

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 preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in the preferred term.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

図 2.7.4-1　　有害事象を発現した被験者の解析（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）

MK-7625A 群（361 例）メロペネム群（359 例）

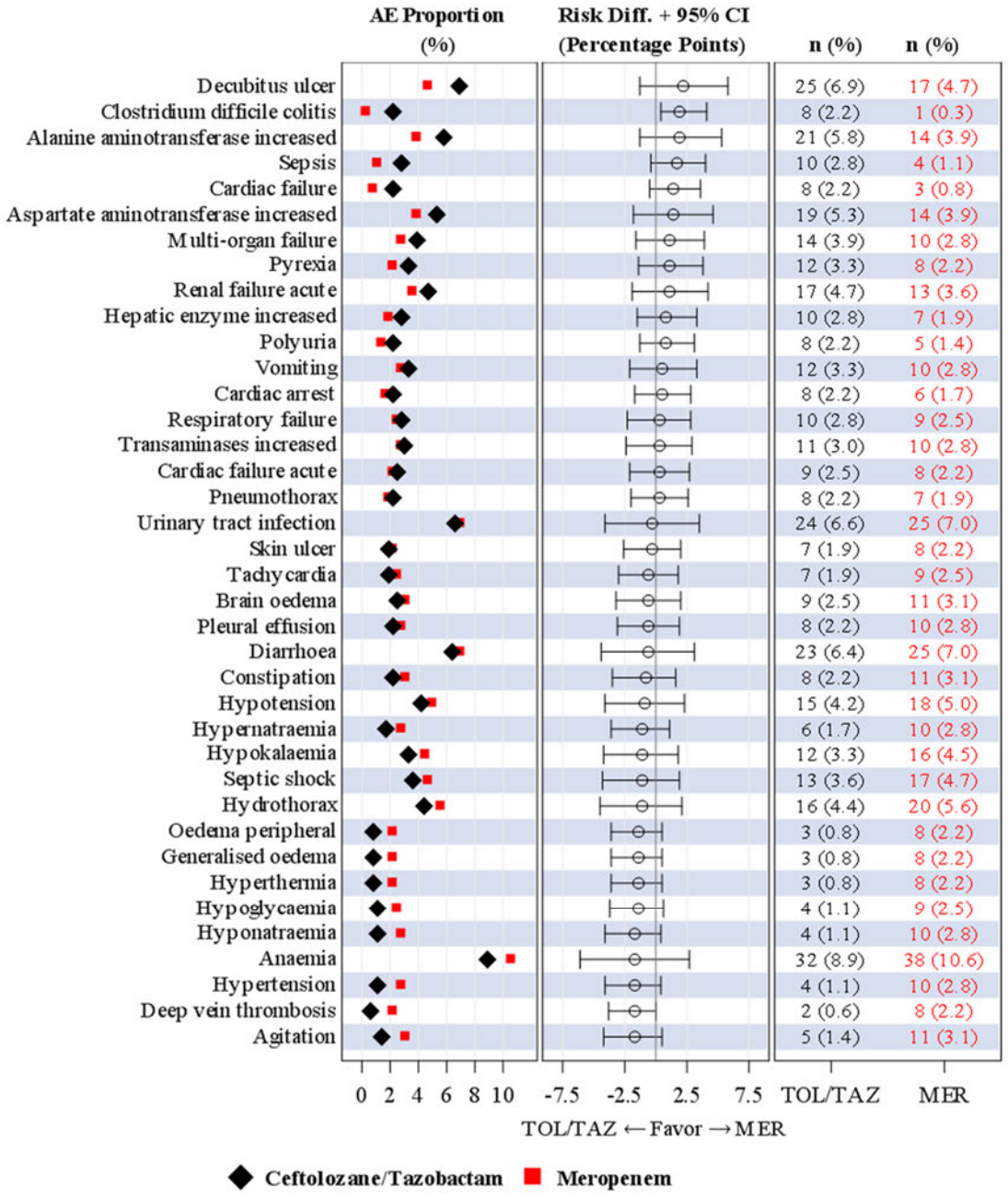
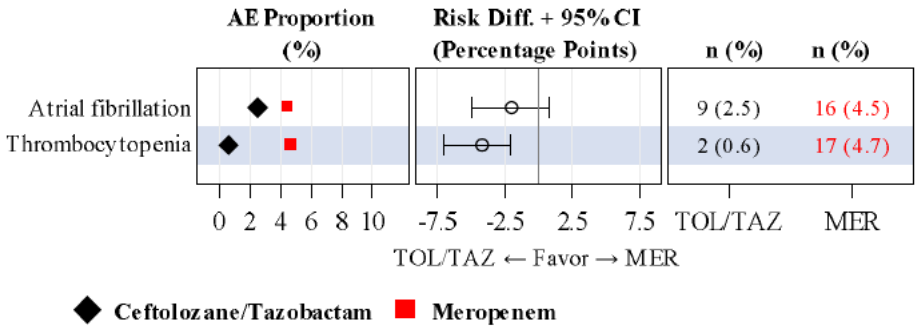


図 2.7.4-1　　有害事象を発現した被験者の解析（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）（続き）



Note:TOL/TAZ =MK-7625A; MER = Meropenem
Sources: [P008MK7625A:analysis-adsl;adae]

2.7.4.2.1.2.3　　副作用

008試験では、治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判定された有害事象の発現割合は全般的に低く（9.0%）、MK-7625A 群（10.5%）及びメロペネム群（7.5%）のいずれにおいても低かった[表 2.7.4-8]。最も多く報告された副作用（被験者全体で6例以上に発現）は、下痢（MK-7625A 群：1.1%、メロペネム群：1.7%、以下同順）、肝酵素上昇（1.1%、0.6%）、AST 増加（0.8%、0.8%）及び ALT 増加（0.6%、1.1%）であり、両投与群の発現割合はいずれも同程度であった[付録 2.7.6.3.1-5]。

MK-7625A 群とメロペネム群で重度の副作用の発現割合は低く、同程度であった[表 2.7.4-8]。MK-7625A 群では、5例（1.4%）に7件の重度の副作用が認められた。そのうちの1例では3件の重度の副作用として、ALT 増加、AST 増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加を発現した[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）。残りの4例では重度の副作用としてそれぞれ徐脈、下痢、肝不全及び全身性カンジダが発現した[表 2.7.4-8]。

- 重度の副作用の ALT、AST 及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加はいずれも重篤な有害事象と考えられ、治験中止に至ったが、いずれの事象もこの1例に発現した[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）。これらの事象は、潜在的な薬物性肝障害の検査基準には該当しなかった。この1例では肝関連の臨床症状の有害事象は認められなかった。ALT 増加及び AST 増加は、被験者の最終評価時までに回復したと判断された。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加は、被験者の最終評価時までに消失しなかった。
- 肝不全は、治験薬の投与中止に至った有害事象であったが、心停止後に入院した被験者に発現した合併症の肝不全の悪化であった[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）。この事象は重篤とは判断されず、潜在的な薬物性肝障害の検査基準には該当しなかった。

メロペネム群では、重度の副作用として3例(0.8%)に3件（下痢、胆汁うっ滞性肝炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染）の事象が発現した[表 2.7.4-8]。

さらに詳しい情報については、治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（12.1.3 項）に示す。

表 2.7.4-8　　副作用の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008 試験）

Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity　(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)	Meropenem (N=359) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)	Total (N=720) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)
Overall	21 (5.8)	12 (3.3)	5 (1.4)	10 (2.8)	14 (3.9)	3 (0.8)	31 (4.3)	26 (3.6)	8 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)	0	1 (0 3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.3)	0
好酸球増加症	0	0	0	1 (0 3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
汎血球減少症	0	0	0	1 (0 3)	0	0	1 (0.1)	0	0
血小板増加症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
心臓障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
心房細動	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
徐脈	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
期外収縮	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
感音性難聴	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
胃腸障害	2 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.0)	4 (0.6)	2 (0.3)
下痢	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1 1)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.8)	2 (0.3)	2 (0.3)
イレウス	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
嘔吐	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0 3)	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)
肝不全	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
中毒性肝炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.0)	6 (0.8)	2 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.3)	3 (0.4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.1)

C Confidential

Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity　(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)	Meropenem (N=359) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)	Total (N=720) Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)
エンテロバクター性菌血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	3 (0.4)	1 (0.1)	0
敗血症性脳症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
全身性カンジダ	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
真菌性尿路感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
臨床検査	12 (3.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (1.1)	0	15 (2.1)	6 (0.8)	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
血中リン減少	0	0	0	1 (0 3)	0	0	1 (0.1)	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.1)
肝酵素上昇	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)	3 (0.4)	0
クレブシエラ検査陽性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肝機能検査異常	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.4)	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	3 (0.8)	0	4 (0.6)	3 (0.4)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
高ナトリウム血症	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	3 (0.4)	1 (0.1)	0
低血糖症	0	0	0	1 (0 3)	0	0	1 (0.1)	0	0
低カリウム血症	1 (0.3)	0	0	1 (0 3)	2 (0.6)	0	2 (0.3)	2 (0.3)	0
精神障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
幻覚	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	1 (0.3)	0	0	1 (0 3)	1 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	0
無尿	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
急性腎不全	0	0	0	1 (0 3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Severity　(Safety Population)

	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)			Meropenem (N=359)			Total (N=720)		
System Organ Class Preferred Term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	0	0	1 (0 3)	2 (0.6)	0	3 (0.4)	2 (0.3)	0
紅斑	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0
間擦疹	0	0	0	1 (0 3)	0	0	1 (0.1)	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
高血圧	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	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. 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. If the severity of an adverse event is missing, then it is considered to be severe (worst case scenario). If an adverse event occurred with different levels of severity, the worst severity is included in this summary.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

2.7.4.2.1.2.4　　死亡

008試験では、死亡は全被験者の28.6%で認められたものの、治験担当医師は死亡に至った有害事象のいずれも治験薬との因果関係はないと判断した[表 2.7.4-6]。死亡に至った重篤な有害事象の発現割合は、投与群間で同程度（MK-7625A 群：29.1%、メロペネム群：28.1%)であり、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様々な SOC にわたって分布しており、その大多数は、被験者が試験に登録された時点で発現していた基礎疾患又は合併症に起因していた[表 2.7.4-9]。個別の有害事象の叙述は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）、詳細については[資料5.3.5.1: P008]（12.2.1.1 項）に示す。

表 2.7.4-9　　死亡に至った有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008 試験）

Serious Treatment Emergent Adverse Events with an Outcome of Death 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 (%)
Number of Subjects with Any Serious Treatment Emergent Adverse Events with an Outcome of Death	105 (29.1)	101 (28.1)	206 (28.6)
心臓障害	23 (6.4)	25 (7.0)	48 (6.7)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	1 (0 1)
急性心筋梗塞	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
不整脈	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心停止	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
心不全	6 (1.7)	3 (0.8)	9 (1 3)
急性心不全	9 (2.5)	6 (1.7)	15 (2.1)
心肺停止	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
心原性ショック	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心肺不全	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心血管不全	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心筋虚血	0	1 (0.3)	1 (0 1)
無脈性電気活動	0	1 (0.3)	1 (0 1)
胃腸障害	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
胃腸出血	0	2 (0.6)	2 (0 3)
胃腸虚血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
消化管壊死	0	1 (0.3)	1 (0 1)
上部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (5.8)	15 (4.2)	36 (5.0)
脳死	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
心臓死	0	1 (0.3)	1 (0 1)
死亡	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)
多臓器不全	14 (3.9)	9 (2.5)	23 (3.2)
全身性炎症反応症候群	1 (0.3)	0	1 (0 1)
感染症および寄生虫症	14 (3.9)	20 (5.6)	34 (4.7)
気管支肺炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
医療機器関連敗血症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脳炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
エンドトキシン血症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
壊疽	0	1 (0.3)	1 (0 1)
肺膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腹膜炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
肺炎	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
細菌性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
敗血症	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
敗血症性ショック	8 (2.2)	9 (2.5)	17 (2.4)

Serious Treatment Emergent Adverse Events with an Outcome of Death 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 (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
脳ヘルニア	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
代謝および栄養障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
成長障害	0	1 (0.3)	1 (0 1)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	0	1 (0 1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.3)	1 (0 1)
腹膜の悪性新生物	0	1 (0.3)	1 (0 1)
神経系障害	24 (6.6)	19 (5.3)	43 (6.0)
筋萎縮性側索硬化症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
失外套症候群	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脳損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
脳正中線偏位	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
脳浮腫	8 (2.2)	8 (2.2)	16 (2.2)
小脳出血	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脳出血	5 (1.4)	0	5 (0.7)
脳虚血	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脳血管発作	0	1 (0.3)	1 (0 1)
頭蓋内出血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
出血性卒中	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
脳室内出血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)	1 (0 1)
神経学的代償不全	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脊髄浮腫	0	1 (0.3)	1 (0 1)
ウェルニッケ脳症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	1 (0 1)
急性腎不全	0	1 (0.3)	1 (0 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (4.2)	14 (3.9)	29 (4.0)
急性肺水腫	1 (0.3)	0	1 (0 1)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
急性呼吸不全	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.3)	1 (0 1)
慢性呼吸不全	1 (0.3)	0	1 (0 1)
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	0	1 (0 1)
肺塞栓症	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1 1)
呼吸停止	0	1 (0.3)	1 (0 1)
呼吸窮迫	0	1 (0.3)	1 (0 1)
呼吸不全	6 (1.7)	4 (1.1)	10 (1.4)

Serious Treatment Emergent Adverse Events with an Outcome of Death 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 (%)
血管障害	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
血液量減少性ショック	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
神経原性ショック	1 (0.3)	0	1 (0 1)
出血性ショック	0	1 (0.3)	1 (0 1)
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]

2.7.4.2.1.2.5　　その他の重篤な有害事象

008試験では、全体として重篤な有害事象を発現した被験者の割合は39.0%と高かったが[表 2.7.4-6]、治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判断した重篤な有害事象の発現割合は1.4%と低かった[表 2.7.4-11]。全体として、多く報告された重篤な有害事象は敗血症性ショック（MK-7625A 群：3.6%、メロペネム群：3.9%、以下同順）及び多臓器不全（3.9%、2.5%）であり、いずれの事象の発現割合も投与群間で同程度であった[表 2.7.4-10]。2例以上に発現した重篤な副作用は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎のみであった[表 2.7.4-11] [2.7.4.2.1.2.6.3 項]。重篤な副作用は治験終了時までにすべて消失又は回復した[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）。

[2.7.4.2.1.2.1 項]で述べたように、MK-7625A 群はメロペネム群よりも重篤な有害事象の発現割合が高かった。事後解析により、この投与群間の差の95%CI は0を含み、有意な差はみられなかった[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-14）。また、MK-7625A 群で高頻度に発現した重篤な有害事象は、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様々な SOC 及び PT にわたり広く分布していた[表 2.7.4-10] [図 2.7.4-1] [図 2.7.4-2]

重篤な有害事象のうち、発現割合の投与群間の差の95%CI が0を含まなかった事象（PT）は、脳出血のみであり、MK-7625A 群で5例に発現し、メロペネム群では発現しなかった [図 2.7.4-2]。MK-7625A 群で脳出血を発現した5例のうち4例は、基礎疾患として脳出血があり、組入れ時より合併していた頭蓋内出血の悪化によるものであった[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）。残りの1例の被験者は虚血性脳卒中で入院し、肺塞栓症に対する血栓溶解の治療開始1日目に脳出血が発現した[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）。5例中3例は、治験薬投与終了後に脳出血が発現した。5例に発現したいずれの脳出血も治験担当医師により治験薬と因果関係なしと判断された[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）。

MK-7625A 群の全被験者において、凝固能低下が示唆されるような、プロトロンビンの平均時間の変化や平均血小板数の減少は認められなかった[資料5.3.5.1: P008]（表14.4-2）。血小板減少症の有害事象は、MK-7625A 群で2例（軽度1例、中等度1例）、メロペネム群で17例（うち重度2例）に発現した[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-8）。MK-7625A を投与した被験者において、全身性の出血素因を示唆するような、その他の解剖学的部位における出血に関連する重篤な有害事象の発現割合はメロペネム群と大きな差は認められなかった[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-4）。全体として、これらの入手可能なデータから、MK-7625A 群で発現した5例の脳出血及び両投与群で発現した出血を伴う重篤な有害事象は、基礎疾患や併用療法との因果関係が示唆された。

個別症例の叙述も含めた詳細を治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（12.2.1.2 項、16.2.7.2 項）に示す。

表 2.7.4-10　重篤な有害事象の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008 試験）

Serious Treatment Emergent Adverse Events 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 (%)
Number of Subjects with Any Serious Treatment Emergent Adverse Event	152 (42.1)	129 (35.9)	281 (39.0)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.6)	2 (0 3)
貧血	0	1 (0.3)	1 (0 1)
血小板減少症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心臓障害	35 (9.7)	37 (10 3)	72 (10.0)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	1 (0 1)
急性心筋梗塞	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
不整脈	0	1 (0.3)	1 (0 1)
徐脈	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
心停止	8 (2.2)	6 (1.7)	14 (1.9)
心不全	7 (1.9)	3 (0.8)	10 (1.4)
急性心不全	9 (2.5)	7 (1.9)	16 (2.2)
慢性心不全	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心肺停止	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1 1)
心原性ショック	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心肺不全	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心血管不全	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
冠動脈閉塞	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心筋虚血	0	1 (0.3)	1 (0 1)
無脈性電気活動	0	1 (0.3)	1 (0 1)
上室性頻脈	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心室細動	2 (0.6)	0	2 (0 3)
心室性頻脈	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0	1 (0 1)
出血性脳動静脈奇形	1 (0.3)	0	1 (0 1)
耳および迷路障害	1 (0.3)	0	1 (0 1)
感音性難聴	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃腸障害	17 (4.7)	9 (2.5)	26 (3.6)
腹痛	1 (0.3)	0	1 (0 1)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.3)	1 (0 1)
胃出血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
びらん性胃炎	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃十二指腸出血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃腸出血	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.0)
胃腸虚血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
消化管壊死	0	1 (0.3)	1 (0 1)
吐血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
出血性びらん性胃炎	1 (0.3)	0	1 (0 1)

Serious Treatment Emergent Adverse Events 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 (%)
内臓ヘルニア	1 (0.3)	0	1 (0 1)
イレウス	1 (0.3)	0	1 (0 1)
麻痺性イレウス	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腸管虚血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
消化性潰瘍	0	1 (0.3)	1 (0 1)
気腹	1 (0.3)	0	1 (0 1)
小腸閉塞	1 (0.3)	0	1 (0 1)
上部消化管出血	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (5.8)	16 (4.5)	37 (5.1)
脳死	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
心臓死	0	1 (0.3)	1 (0 1)
死亡	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)
多臓器不全	14 (3.9)	9 (2.5)	23 (3.2)
発熱	0	1 (0.3)	1 (0 1)
全身性炎症反応症候群	1 (0.3)	0	1 (0 1)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
感染症および寄生虫症	31 (8.6)	34 (9.5)	65 (9.0)
腹部膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腹部感染	1 (0.3)	0	1 (0 1)
頚部膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0 1)
菌血症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
気管支肺炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
中枢神経系脳室炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (0.8)	0	3 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.3)	1 (0 1)
医療機器関連敗血症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脳炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
心内膜炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
細菌性心内膜炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
エンドトキシン血症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
エンテロバクター性菌血症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
壊疽	0	1 (0.3)	1 (0 1)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
肺膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0 1)
髄膜炎	0	3 (0.8)	3 (0.4)
腹膜炎	0	3 (0.8)	3 (0.4)
肺炎	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
細菌性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
敗血症	5 (1.4)	3 (0.8)	8 (1 1)
敗血症性脳症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
敗血症性ショック	13 (3.6)	14 (3.9)	27 (3.8)

Serious Treatment Emergent Adverse Events 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 (%)
尿路感染	1 (0.3)	0	1 (0 1)
尿路性敗血症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
傷害、中毒および処置合併症	10 (2.8)	4 (1.1)	14 (1.9)
腹部創離開	1 (0.3)	0	1 (0 1)
膀胱損傷	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳ヘルニア	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
気管内挿管合併症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃腸吻合部漏出	1 (0.3)	0	1 (0 1)
消化管ストーマ合併症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
処置後出血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
処置による出血	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脾臓損傷	1 (0.3)	0	1 (0 1)
硬膜下血腫	0	1 (0.3)	1 (0 1)
気管出血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
気管損傷	1 (0.3)	0	1 (0 1)
臨床検査	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0 1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.3)	1 (0 1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0 1)
代謝および栄養障害	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
脱水	0	2 (0.6)	2 (0 3)
成長障害	0	1 (0.3)	1 (0 1)
高カリウム血症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
代謝性アシドーシス	2 (0.6)	0	2 (0 3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.6)	2 (0 3)
腹膜の悪性新生物	0	1 (0.3)	1 (0 1)
腎癌	0	1 (0.3)	1 (0 1)
神経系障害	28 (7.8)	23 (6.4)	51 (7.1)
筋萎縮性側索硬化症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
失外套症候群	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脳損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
脳正中線偏位	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
脳浮腫	8 (2.2)	8 (2.2)	16 (2.2)
小脳出血	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脳血腫	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳出血	5 (1.4)	0	5 (0.7)
脳梗塞	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脳虚血	0	2 (0.6)	2 (0 3)

Serious Treatment Emergent Adverse Events 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 (%)
脳血管収縮	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
認知障害	1 (0.3)	0	1 (0 1)
アルツハイマー型認知症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
頭蓋内出血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
出血性卒中	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
水頭症	0	2 (0.6)	2 (0 3)
頭蓋内圧上昇	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳室内出血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
虚血性脳梗塞	1 (0.3)	0	1 (0 1)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)	1 (0 1)
神経学的代償不全	1 (0.3)	0	1 (0 1)
パーキンソン病	0	1 (0.3)	1 (0 1)
脊髄浮腫	0	1 (0.3)	1 (0 1)
ウェルニッケ脳症	0	1 (0.3)	1 (0 1)
腎および尿路障害	12 (3.3)	4 (1.1)	16 (2.2)
水腎症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
急性腎不全	9 (2.5)	3 (0.8)	12 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (9.4)	27 (7.5)	61 (8.5)
後天性気管食道瘻	3 (0.8)	0	3 (0.4)
急性肺損傷	0	1 (0.3)	1 (0 1)
急性肺水腫	1 (0.3)	0	1 (0 1)
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
急性呼吸不全	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (0.8)
誤嚥	0	1 (0.3)	1 (0 1)
無気肺	0	1 (0.3)	1 (0 1)
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (0.6)	2 (0 3)
慢性呼吸不全	1 (0.3)	0	1 (0 1)
呼吸困難	1 (0.3)	0	1 (0 1)
肺障害	1 (0.3)	0	1 (0 1)
縦隔滲出液	1 (0.3)	0	1 (0 1)
器質化肺炎	0	1 (0.3)	1 (0 1)
胸水	0	1 (0.3)	1 (0 1)
気縦隔症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
誤嚥性肺炎	3 (0.8)	0	3 (0.4)
気胸	4 (1.1)	0	4 (0.6)
肺塞栓症	6 (1.7)	5 (1.4)	11 (1.5)
呼吸停止	0	1 (0.3)	1 (0 1)
呼吸窮迫	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
呼吸不全	10 (2.8)	6 (1.7)	16 (2.2)
気管狭窄	1 (0.3)	0	1 (0 1)

Serious Treatment Emergent Adverse Events 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 (%)
血管障害	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (1 3)
動脈血栓症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
血行動態不安定	1 (0.3)	0	1 (0 1)
低血圧	0	1 (0.3)	1 (0 1)
血液量減少性ショック	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
神経原性ショック	1 (0.3)	0	1 (0 1)
末梢性虚血	1 (0.3)	0	1 (0 1)
出血性ショック	0	1 (0.3)	1 (0 1)

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]

表 2.7.4-11　　重篤な副作用の発現例数（%）（安全性解析対象集団）（008 試験）

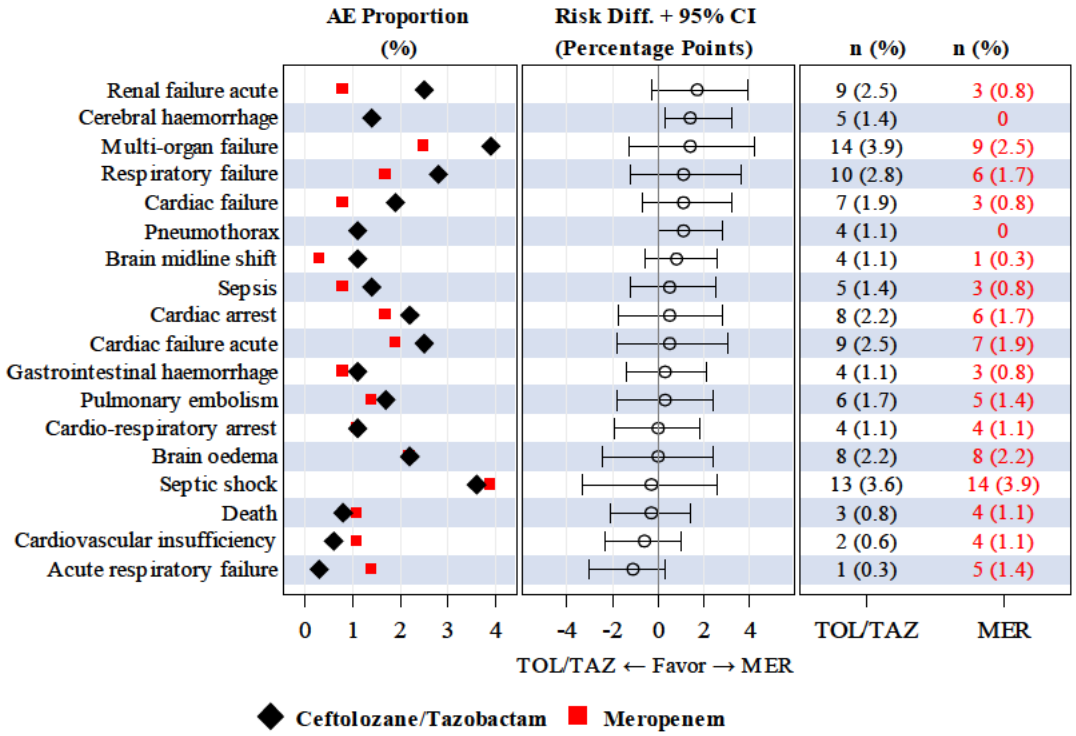
Treatment-Related Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
Number of Subjects with Any Treatment-Related Serious Treatment Emergent Adverse Event	8 (2.2)	2 (0.6)	10 (1.4)
心臓障害	1 (0.3)	0	1 (0 1)
徐脈	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃腸障害	1 (0.3)	0	1 (0 1)
イレウス	1 (0.3)	0	1 (0 1)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0 3)
感染症および寄生虫症	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.6)	0	2 (0 3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.3)	1 (0 1)
エンテロバクター性菌血症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
敗血症性脳症	1 (0.3)	0	1 (0 1)
臨床検査	1 (0.3)	0	1 (0 1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0 1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0 1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0 1)

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]

図 2.7.4-2　　重篤な有害事象を発現した被験者の解析（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）（008 試験）
MK-7625A （361 例）メロペネム群（359 例）



Notes: TOL/TAZ = MK-7625A; MER = Meropenem
Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

2.7.4.2.1.2.6　　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.2.6.1　　治験薬の投与中止に至った有害事象

008試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-7625A 群とメロペネム群で同程度であり、発現した事象内容も同様であった[表 2.7.4-12]。全体として有害事象による治験薬の投与中止の割合は低かった（11.0%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の大半は、死亡に至った有害事象であった[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.1.4 項）。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の大半は、治験薬との因果関係なしと判定された[表 2.7.4-6] [2.7.4.2.1.2.3 項]。

治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]に詳細（12.2.2 項）及び個別症例の叙述[資料5.3.5.1: P008] (16.2.7.2 項）を示す。

表 2.7.4-12　治験薬の中止に至った有害事象の発現例数（%）

（安全性解析対象集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug 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 (%)
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	37 (10.2)	42 (11.7)	79 (11.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
好酸球増加症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
汎血球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心臓障害	4 (1.1)	8 (2.2)	12 (1.7)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0	2 (0.6)	2 (0.3)
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
急性心不全	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
心肺停止	1 (0.3)	0	1 (0.1)
心肺不全	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心筋虚血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
胃腸出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
小腸閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
脳死	1 (0.3)	0	1 (0.1)
多臓器不全	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
肝胆道系障害	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
肝不全	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
感染症および寄生虫症	6 (1.7)	10 (2.8)	16 (2.2)
頚部膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
気管支肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
中枢神経系脳室炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脳炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
髄膜炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
敗血症性ショック	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
脳ヘルニア	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
臨床検査	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肝酵素上昇	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Treatment Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug 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 (%)
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腹膜の悪性新生物	0	1 (0.3)	1 (0.1)
神経系障害	7 (1.9)	9 (2.5)	16 (2.2)
失外套症候群	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脳正中線偏位	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
脳浮腫	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)
脳虚血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
出血性卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
脊髄浮腫	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎および尿路障害	6 (1.7)	1 (0.3)	7 (1.0)
腎不全	1 (0.3)	0	1 (0.1)
急性腎不全	5 (1.4)	0	5 (0.7)
腎機能障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)
気管支閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.1)
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
呼吸不全	0	3 (0.8)	3 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
発疹	0	1 (0.3)	1 (0.1)

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]

2.7.4.2.1.2.6.2　　重度の皮膚反応／過敏症

008試験では、MedDRA version 17.0 の MedDRA 標準検索式（SMQ）における狭域検索でアナフィラキシー反応に該当する有害事象は、いずれの投与群においても発現しなかった。メロペネム群の1例に中等度の薬物過敏症（PT）が認められ、副作用と判断された[表 2.7.4-8]。MK-7625A 群では、薬物過敏症（PT）の有害事象は報告されなかった。

SMQ の狭域検索の「重症皮膚副作用」に該当した事象が、MK-7625A 群で2例あった。そのうちの1例は中毒性皮疹で、非重篤で治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判断した[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-5）[表 2.7.4-10]。本事象の程度は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-8）[表 2.7.4-12]。他の1例は、皮膚壊死（報告用語「褥瘡壊死」）であり、非重篤で軽度であり、治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判断した[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-5、14.3-8 項）[表 2.7.4-10]。SOC が皮膚および皮下組織障害である事象の発現割合は投与群間で同程度であり、大半は軽度又は中等度で、治験薬との因果関係はなかった[資料5.3.5.1: P008]（表14.3-8）[表 2.7.4-8]。セファロスポリン投与後に薬物過敏症反応及び重度の皮膚反応が認められているが、008試験において MK-7625A 群では重度の過敏症又は重度の皮膚反応は報告されなかった。

2.7.4.2.1.2.6.3　　クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢

008試験全体では、クロストリジウム・ディフィシレに関連した有害事象が計13件、12例の被験者で3種類の PT にわたり報告された。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が9件、クロストリジウム・ディフィシレ感染が3件、クロストリジウム検査陽性が1件であった[付録2.7.6.3.1-4][資料5.3.5.1: P008]（表14.3-3）。この12例は、MK-7625A 群が10例（11件）、メロペネム群が2例（2件）であった。MK-7625A 群の1例では、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及びクロストリジウム・ディフィシレ感染を発現した。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の発現割合の投与群間の差の95%CI は0を含まず、投与群間の差がある可能性が示唆された[図 2.7.4-1]。メロペネム群の2件及び MK-7625A 群の 7 件の事象は、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[付録2.7.6.3.1-5]。MK-7625A 群の11件の事象のうち、3件は重篤な有害事象であったが、すべて軽度又は中等度であった[表 2.7.4-10][資料5.3.5.1: P008]（表14.3-8）。MK-7625A 群の2件を除き、すべてのクロストリジウム・ディフィシレ関連の有害事象は、被験者の最終評価時には消失したと判断された。メロペネム群の2件のクロストリジウム・ディフィシレ関連の有害事象のうち、1件は重篤で重症、1件は非重篤で中等度であった[表 2.7.4-10][資料5.3.5.1: P008]（表14.3-8）。いずれの投与群においても、治験薬投与中止に至った有害事象はなかった[表 2.7.4-12]。

両投与群の被験者の90%以上が無作為化前14日以内に抗菌薬が投与されており、これ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[資料5.3.5.1: P008]（表10-4）。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感染症の発現割合は、ICU で治療された重症患者で報告されている発現割合と類似していた[資料5.4: 070]。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は、重大な副作用として MK-7625A の添付文書に既に記載されている。

008試験で報告されたこれらの事象は、本剤のこれまでに得られた結果と合致していた。

2.7.4.2.1.2.6.4　　腎機能障害

008試験全体では、腎機能不全に関連した3つの有害事象である腎障害（7件）、腎不全（9件）、急性腎不全（30件）が計46件発生した（MK-7625A 群：29件、メロペネム群：17件）[付録 2.7.6.3.1-4][図 2.7.4-1]。

MK-7625A 群で発生した29件の事象の大半は軽度又は中等度であったが[資料5.3.5.1: P008]（表 14.3-8）、11件は重篤な有害事象であった[表 2.7.4-10]。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、29件のうち非重篤な1件のみであった[表 2.7.4-8][表 2.7.4-11]。腎機能関連の有害事象の多くは非重篤であった。これらの被験者の大多数が腎機能障害とは関係のない他の重篤な有害事象を発現しており、重篤な有害事象の叙述が得られている（腎機能関連の非重篤な有害事象の内容も含まれる）[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）。両投与群で腎機能関連の有害事象が認められた被験者では、本試験の対象である重症な VNP 患者でみられる典型的な合併症を有していたため、それらが、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る。

2.7.4.2.1.2.6.5　　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として、有害事象名（PT）が、薬剤耐性、多剤耐性又は耐性病原体であった事象は認められなかった[付録 2.7.6.3.1-4]。治験薬に対する耐性化は、ベースラインの下気道検体から分離された原因菌は感受性であったが、ベースライン後に感受性が消失したことにより定義した。治験薬に対する耐性化については、[2.7.2.4.7 項]又は[資料5.3.5.1: P008]（11.1.4.3.6 項）に示す。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

第 I 相試験の018試験については、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者1例の叙述を治験総括報告書（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05 14.3.3 項）に示す。028試験については、有害事象により治験薬の投与を中止した1例の被験者の叙述を（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07 12.3 項）に示す。

第Ⅲ相試験である008試験では、叙述が書かれた被験者の一覧、叙述の作成に関する規約及び個々の被験者の叙述を治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.2 項）に示す。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　　第 I 相試験（018試験、028試験、007試験）

第 I 相試験の018試験及び007試験では、血液生化学検査、血液学的検査及び凝固検査のいずれのパラメータについても、ベースラインから追跡調査来院時までに臨床的に意味のある平均値の変化は認められなかった（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05 12.4 項）、[資料5.3.3.2: P007]（12.3 項）。

028試験では、MK-7625A 3 g を8時間ごとに投与した被験者2例が、試験開始前は直接クームス試験が陰性であったが、治験薬の最終投与後7±1日の追跡調査来院時では陽性ににになった。これらの被験者に、溶血性貧血を示す他の臨床検査値異常又は所見は発現しなかった（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07）。

2.7.4.3.2　第Ⅲ相試験（008試験）

2.7.4.3.2.1　検査値の経時的評価

008試験では、臨床検査値におけるベースラインからの変化量や発現割合は両投与群で同程度であった[資料5.3.5.1: P008]（表14.4-2、14.4-5）。全体として Grade 3及び Grade 4の毒性の発現割合は低く、すべての来院時のすべてのパラメータについて投与群間で同程度であった。本試験の対象集団における疾患の重症度を考慮すると、治験薬投与期間中に Grade が悪化した被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった。

軽度のトランスアミナーゼ上昇は、一般に 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]。平均血清トランスアミナーゼ値の軽度又は中等度の上昇が、両投与群で治験薬投与期間中に報告され、治療終了来院時にピークに達した。ALT 値及び AST 値におけるベースラインからの変化量及び Grade が悪化した被験者の割合は投与群間で同程度であり、両投与群とも上昇の大半は Grade 1又は Grade 2であった[資料5.3.5.1: P008]（表14.4-5）。

2.7.4.3.2.2　直接クームス試験

β-ラクタム系抗菌薬への曝露後に直接クームス試験の結果が陰性から抗体陽性を示すことが報告されている。本試験では直接クームス試験をベースライン時及び治験薬投与終了時に実施し、抗体陽性又は陰性を評価した。クームス試験がベースライン時に抗体陽性であった被験者は、MK-7625A 群で11.6%（42例）、メロペネム群12.3%（44例）であり、入院患者で報告されている割合と一致していた[資料5.3.5.1: P008]（表12-8）[資料5.4: 076]。ベースライン時に抗体陰性で治験薬投与終了時に抗体陽性を示した被験者は、メロペネム群（3.6%）と比較して MK-7625A 群（31.2%）で高頻度に認められた[資料5.3.5.1: P008]（表12-8）。抗体陰性から陽性となった被験者の割合は、肺炎患者を対象とした他のセファロスポリンの臨床試験で認められた割合と同様であった。院内肺炎を対象とした試験では、メロペネム投与群（7%）と比較してセファロスポリン／β-ラクタマーゼ阻害薬投与群（21.4%）において、抗体陰性から陽性となった被験者の割合が高かった[資料5.4: 075]。

008試験のいずれの投与群においても、溶血性貧血の有害事象は報告されなかった。貧血の発現割合（MK-7625A 群 : 8.9%、メロペネム群 : 10.6%）は投与群間で同程度であった[付録 2.7.6.3.1-4]。

2.7.4.3.2.3　事前に設定した潜在的な薬物性肝障害の臨床検査基準に該当した症例

008試験全体で、潜在的な薬物性肝障害の検査基準[資料5.4: 068]に該当した被験者は、MK-7625A 群で2例、メロペネム群で4例の計6例であった[資料5.3.5.1: P008]（16.2.8.2 項）。MK-7625A 群の2

例は、試験登録前に肝疾患の既往歴があり、そのうち1例はベースライン時に潜在的な薬物性肝障害の検査基準に該当していた。MK-7625A 群の2例は、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た。また、いずれの被験者にも肝胆道に関連した有害事象は認められなかった。メロペネム群の4例の被験者は医学的な交絡因子として、有害事象発現時は危篤状態であった。

両投与群における被験者の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（12.3.2.1.2 項）に、叙述は（16.2.7.2 項）に示す。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

第 I 相試験（018試験、028試験、007試験）では、バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性に関する他の観察項目において、臨床的に意義のある予期せぬ所見は認められなかった（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.5: 13-05 12.5 項）、（eCTD 受付番号300215001、資料5.3.3.1.4: 11-07 12.5 項）、[資料5.3.3.2: P007]（12.4 項）。MK-7625A の曝露量－QTc 間隔の解析（CXA-QT-10-02試験）を[2.7.2.3.4.3 項]に示す。

第Ⅲ相試験（008試験）では、バイタルサイン測定値の経時変化の平均値は全体的に小さく、MK-7625A 群とメロペネム群間で同程度であった[資料5.3.5.1: P008]（表14.5-1）。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減少は、感染症治療中の被験者の改善と一致していた。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1: P008]（12.4 項）に示す。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　高齢者における安全性

008試験では、65歳未満の被験者と比較して、65歳以上の被験者において、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高かった[付録 2.7.4-1] [付録 2.7.4-2] [付録 2.7.4-3]。高齢者における有害事象の発現割合は、同様に両投与群とも高かったものの、副作用又は中止に至った有害事象と年齢は関連がなかったことから、この差異は被験者の基礎疾患と関連しており、治験薬とは関連していないことが示唆された。さらに、年齢はセフトロザン及びタゾバクタムの母集団薬物動態解析においてクリアランス及び分布容積の有意な共変量ではないことから、年齢因子はセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度に影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.3.2.1 項]。全体として、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 SOC にわたり広く発現しており、65歳未満と65歳以上の部分集団間では概して類似していた[付録 2.7.4-2]。高齢者における有害事象の発現割合及び種類の全体的な傾向は、投与群間で同様であった。

2.7.4.5.1.2　腎機能障害又は高クリアランスの被験者における安全性

008試験におけるベースライン時の CL_{CR} 別（Part1 として、$CL_{CR} \geq 80$ mL/min、>50 ～ <80 mL/min 及び≥30 ～≤50 mL/min、Part 2 として $CL_{CR} \geq 15$ ～<30 mL/min、<15 mL/min 及び≥150 mL/min）の有

害事象発現割合を[付録 2.7.4-4]に示す。両投与群で、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いて、軽度の腎機能障害、正常な腎機能又は高クリアランス（CL_{CR} >150 mg/dL と定義）を有する被験者と比較して、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かった[付録 2.7.4-4]。セフトロザン及びタゾバクタムは主に腎排泄されるため、008試験においては、ベースライン時に中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者については MK-7625A の用量を調整した。調整した用量で投与した中等度及び重度の腎機能障害の被験者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度は、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害の被験者と概して同程度であった[2.7.2.3.2.5.1 項]。中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者において、両投与群とも治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象は認められなかった。ベースライン時に腎機能が正常な被験者と比較して、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者で発現割合が高い有害事象は、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 SOC にわたっていた[付録 2.7.4-5][付録 2.7.4-6]。ベースライン時の腎機能別の部分集団間の有害事象発現割合の差異は、「腎および尿路障害（SOC）」が最も顕著であった[付録 2.7.4-5]。これらの事象の多くは治験担当医師により治験薬と関連なしと判断されており、中等度腎機能障害を有する被験者で有害事象の頻度が高いことは、これらの被験者が共通の併存疾患を有していることが反映されていることが示唆された。

MK-7625A 群では、高クリアランスの被験者での有害事象の発現割合（83.6%）は腎機能が正常な被験者（83.3%）と同程度であった[付録 2.7.4-4]。高クリアランスの被験者におけるセフトロザン及びタゾバクタムの血漿中濃度は概して腎機能が正常な被験者よりも低かった[2.7.2.3.2.5.3 項]。メロペネム群では、高クリアランスの被験者の有害事象の発現割合（71.9%）は腎機能が正常な被験者（82.1%）よりも低かった。高クリアランスの被験者における副作用の発現割合（MK-7625A 群：9.0%、メロペネム群：4.7%）は両投与群で低かった[付録 2.7.4-4]。

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因の影響については、評価しなかった。

薬物相互作用については[2.7.4.5.3 項]に示す。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

非臨床 in vitro 試験で薬物相互作用の可能性を検討した。その結果、ヒトにおける臨床用量での血漿中薬物濃度で、セフトロザン及びタゾバクタムがチトクロム P450（CYP）及びトランスポーターを介した阻害又は誘導を示す可能性はほとんどないことが示された。セフトロザン及びタゾバクタムが CYP1A2及び CYP3A4によって代謝される又はヒト有機アニオントランスポーター1及び3によって輸送される基質の薬物動態（PK）に影響を及ぼす可能性を評価する臨床試験では、これらの基質が PK プロファイルにほとんど影響をおよぼさないことが示された（CXA-DDI-12-10 試験、eCTD 受付番号300215001、2.7.2.2.3.3.1項]）。ヒト有機アニオントランスポーターの阻害によって、タゾバクタムの半減期を71%延長することが報告されている[資料5.4: 077]。これらの評

価に基づくと、MK-7625A による臨床的に重要な薬物相互作用の可能性及びその結果による安全性に対する影響は低い。MK-7625A の薬物相互作用については[2.7.2.1.3 項]に記載する。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

妊婦にタゾバクタム及びセフトロザンを投与した臨床データは得られていない。動物での生殖試験は必ずしもヒトでの反応を予測するものではないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ MK-7625A を投与するべきである。

セフトロザン及びタゾバクタムのいずれも、げっ歯類の器官形成期に静脈内投与した場合、セフトロザンの血漿中濃度（AUC）が最高推奨臨床用量である2 g の8時間ごとの投与の平均1日曝露量の2～3.5倍、又はタゾバクタムの体表面積あたりの用量が、最高推奨臨床用量である1 g の8時間ごとの投与の約10倍でも、催奇形性は認められなかった。

妊娠及び授乳期間中のラットにセフトロザンを300 mg/kg/日以上を反復静脈内投与したとき、生後60日の出生児に聴覚性驚愕反応の低下が認められた。ラットに300 mg/kg/日の用量を投与した時の AUC は、セフトロザンの最高推奨用量である2 g を投与した時の血漿 AUC 値よりも低い値であった。

妊娠終了時及び授乳期間中のラットにタゾバクタムを1日2回腹腔内投与したところ、妊娠終了時に母体の摂餌量及び体重増加が低下し、タゾバクタム1,280 mg/kg/日（体表面積を基準とした最高推奨用量の約4倍）投与では、死産児数が有意に増加した。タゾバクタムを320及び1,280 mg/kg/日投与では、出生児の体重は、出産後21日目に有意に減少した。出生児の体重減少の体表面積に基づく無毒性量は、最高推奨用量より低い用量である40 mg/kg/日と考えられた。

セフトロザン及びタゾバクタムがヒト乳汁中に移行するかは不明である。小児への授乳の利益及び授乳をする女性に対する治療の利益を考慮して、授乳を中止するか、MK-7625A を中止するかの決定をしなければならない。

2.7.4.5.5　　過量投与

第 I 相試験（018試験、028試験、007試験）の安全性評価において、治験実施計画書に規定された「過量投与の基準」に合致した被験者はいなかった。

第Ⅲ相試験（008試験）では、MK-7625A 群の3例及びメロペネム群の3例が治験実施計画書で規定された過量投与の基準に合致し、CL_{CR} 値に基づいた治験実施計画書に規定あれた用量の1.5倍を超える用量が投与された[資料5.3.5.1: P008]（16.2.7.1.6 項）。MK-7625A 群の3例は、いずれも3 g を超えた用量の投与ではなく、CL_{CR} 値に基づく減量ができなかったことによる過量投与であった。MK-7625A 群の過量投与の基準に合致した被験者に認められた有害事象の大半は、治験薬投与の投与中止後に発現し、これらの被験者に発現した有害事象のいずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。MK-7625A 群の3例のうち、1例はクレブシエラ敗血症により治験薬の投与を中止した。また1例は、治験薬投与5日目に敗血症性ショックにより治験薬の投与を中止後死亡した。

残りの1例は、治験薬投与完了後15日後に発現した慢性呼吸不全により死亡した。これらMK-7625A群の3例を検討した結果、過量投与に伴う新たな安全性の懸念は確認されなかった。

MK-7625A を過量投与した場合、特異的な解毒薬はなく、一般的な対処療法が推奨される。MK-7625A は血液透析で除去できるが、過量投与の治療における血液透析の使用に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

MK-7625A による乱用の可能性はない。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

MK-7625A の投与中止後に、既知の離脱作用又は反跳現象は認められていない。

2.7.4.5.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

MK-7625A の自動車運転及び機械操作に及ぼす影響に関する試験は実施していない。

2.7.4.6　　市販後データ

2019年3月18日時点での MK-7625A の市販後データは、cIAI 及び cUTI に対して承認されている用法・用量、すなわち、本剤1.5 g（タゾバクタム0.5 g 及びセフトロザン1 g）を8時間ごとに投与した使用経験である。したがって、本申請により追加予定の適応症（敗血症及び肺炎）に対して予定された用法・用量及び患者集団と異なるが、これまでに知られている本剤の安全性プロファイルを以下に示す。

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。

安全性上の理由によって販売承認が取り消された又は取り下げられた記録はない。

MK-7625A が世界で初めて販売されてから2019年3月18日までの市販後データの集積検討から、新たな安全性に関する懸念は確認されておらず、本剤において既知の安全性プロファイルと一致していた。

なお、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、本項に示すデータには日本の市販後データは含まれない。

2.7.4.6.1　　市販後データの検討方法

MK-7625A が世界で初めて販売されてから2019年3月18日までの使用患者数を累積出荷数に基づき推定した。また、自社の安全性データベースから、MK-7625A が世界で初めて販売されてか

ら2019年3月18日までに入手した自発報告及び非介入試験からの報告を検索した。

2.7.4.6.2　　推定使用患者数

MK-7625A が世界で初めて販売されてから2019年3月18日までの累積出荷数は、2,359,004バイアル（1バイアル中にタゾバクタム0.5 g 及びセフトロザン1 g）であった。本剤は通常1バイアルを8時間ごとに投与することから、当該期間中の延べ投与日数（patient treatment-days）は786,335日（2,359,004バイアル÷3バイアル/日）である。また、本剤の投与期間は通常4～14日であり、感染症の種類によって異なる。したがって、推定使用患者数は治療期間に応じて、56,167人（786,335日÷14日）～196,584人（786,335日÷4日）の範囲である。

2.7.4.6.3　　市販後に報告された有害事象

MK-7625A が世界で初めて販売されてから2019年3月18日までに報告された症例報告は1,306例で、重篤な症例は約17%（228/1,306例）を占めていた。

これら1,306例には、2,139件の有害事象が含まれ、重篤な事象は約17%（372/2,139件）を占めていた。

これらの有害事象を MedDRA SOC 別に集計した一覧を[表 2.7.4-13]に示す。

表 2.7.4-13　　SOC 別の有害事象一覧（販売開始から 2019 年 3 月 18 日まで）

SOC	有害事象（件）	全有害事象に占める割合	重篤な有害事象（件）	全重篤な有害事象に占める割合
全件数	2,139	100.00%	372	100.00%
血液およびリンパ系障害	18	0.84%	15	4.03%
心臓障害	21	0.98%	16	4.30%
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.05%	1	0.27%
耳および迷路障害	1	0.05%	0	0%
内分泌障害	0	0%	0	0%
眼障害	2	0.09%	1	0.27%
胃腸障害	31	1.45%	16	4.30%
一般・全身障害および投与部位の状態	345	16.13%	84	22.58%
肝胆道系障害	8	0.37%	7	1.88%
免疫系障害	6	0.28%	2	0.54%
感染症および寄生虫症	103	4.82%	95	25.54%
傷害、中毒および処置合併症	1,358	63.49%	11	2.96%
臨床検査	36	1.68%	11	2.96%
代謝および栄養障害	22	1.03%	14	3.76%
筋骨格系および結合組織障害	6	0.28%	3	0.81%
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）	4	0.19%	4	1.08%
神経系障害	41	1.92%	27	7.26%
製品の問題	14	0.65%	0	0%
精神障害	13	0.61%	4	1.08%
腎および尿路障害	30	1.40%	27	7.26%
生殖系および乳房障害	0	0%	0	0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	0.47%	8	2.15%
皮膚および皮下組織障害	39	1.82%	12	3.23%

SOC	有害事象（件）	全有害事象に占める割合	重篤な有害事象（件）	全重篤な有害事象に占める割合
社会環境	2	0.09%	1	0.27%
外科および内科処置	13	0.61%	6	1.61%
血管障害	15	0.70%	7	1.88%

2,139件の有害事象のうち、報告割合が最も高かった SOC は、「傷害、中毒および処置合併症」（1,358件の有害事象を含む）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（345件の有害事象を含む）及び「感染症および寄生虫症」（103件の有害事象を含む）であった。

SOC「傷害、中毒および処置合併症」に属する主な PT は「適応外使用」（586例）及び「未承認の適応に対する製品使用」（394例）であった。これらの報告の大半が、肺炎又は気道感染の治療に関連するものであった。

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する主な PT は「有害事象なし」（160例）、「死亡」（37例）及び「薬剤耐性」（27例）であった。なお、PT「有害事象なし」は、PT「適応外使用」、「未承認の適応に対する製品使用」、「過量投与」等と併せて報告された PT である。PT「死亡」の多くは、重篤な基礎疾患及び/又は重症患者で報告され、患者の臨床経過や死因等の情報が不足していたことから、本剤との因果関係を評価するのは困難であった。定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report、以下 PSUR）でも定期的に死亡例を検討しているが、2015年9月18日から直近の PSUR のデータロック日である2019年3月18日まで、死亡例について新たな安全性シグナルは認められていない。

SOC「感染症および寄生虫症」に属する主な PT は「病原体耐性」（30例）であった。本 SOC に含まれるその他の PT は、本剤が投与される患者が臨床的に重症であることや、本剤での治療を目的とした感染症が反映されたものである。これらの薬剤耐性に関する事象については、臨床及び細菌学的データが限られているため十分な評価を行うことができなかったものの、多剤耐性菌による感染症に対する複数の抗菌薬使用や、感染巣が十分摘出されていない等の薬剤耐性のリスク因子がある症例も多かった。さらに、肺炎に対する本剤の適応外使用では投与量が報告されていない症例も多く、第Ⅲ相国際共同試験（VNP 患者を対象とした008試験）で用いられた用量（1回 3 g）ではなく1回1.5 g が使用されている例もあった。抗菌薬が有効濃度に達していないことも、薬剤耐性のリスク因子である。

372件の重篤な有害事象のうち、報告割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（95件の重篤な有害事象を含む）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（84件の重篤な有害事象を含む）であった。その他の SOC に含まれる重篤な有害事象は、それぞれ30件未満であった。

SOC「感染症および寄生虫症」に属する主な PT は「病原体耐性」（26例）であった。

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する主な PT は「死亡」（37例）、「有害事象」（14例）及び「薬剤耐性」（9例）であった。

上述した主な有害事象報告に加え、本剤の既知の事象として「過敏症反応」及び「クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢症」についても検討を行った。

自社の安全性データベースから、MK-7625A が世界で初めて販売されてから2019年3月18日までに入手した自発報告及び非介入試験からの報告を、SMQ の「アナフィラキシー反応」（狭義）及び「偽膜性大腸炎」（狭義）をそれぞれ用いて検索した。

SMQ「アナフィラキシー反応」（狭義）の検索では、LLT「アナフィラキシー」を含む症例が1例特定されたが、本症例の情報は少なく、当該事象は「発赤」及び「皮疹」と表現されており、他の徴候や症状は報告されなかった。

SMQ「偽膜性大腸炎」（狭義）の検索では、7例が特定され、全て重篤であった。これらの症例では、他の広域スペクトラム抗菌薬の投与歴及び重度の合併症があった。転帰が報告されていた6例のうち3例が回復、1例が軽快、2例が未回復であった。

他のセフェム系抗菌薬の投与後に報告されている事象として「重度の皮膚反応」及び「腎機能障害」についても検討を行った。

自社の安全性データベースから、MK-7625A が世界で初めて販売されてから2019年3月18日までに入手した自発報告及び非介入試験からの報告を、SMQ「重症皮膚副作用」（狭義）を用いて検索した結果、2例が特定された。

2例のうち1例は、本剤投与後に発現した「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（報告事象名「DRESS 症候群」）」が報告された症例であった。本例では、国内添付文書に「薬剤性過敏症症候群」が記載されているバンコマイシンが併用されており、臨床経過、臨床検査結果、患者の病歴等の情報が不足している。残りの1例は、本剤投与開始12日後に顔面及び頭部に“重度の赤いフレーク状の皮疹”（severe red and flaky rash）が発現した症例であった。本例は患者の病歴（「詳細不明のがん」を含む）、併用薬、報告された皮疹に関する臨床像等の情報が不足している。2例ともに転帰は「回復」と報告されている。

SOC「腎および尿路障害」に属する事象は30件特定され、うち27件が重篤であった。これらの報告においても、症例情報の少なさや既往歴や合併症による重症患者であったことから、本剤との因果関係を評価するのは困難であったものの、これらの症例検討から新たな安全性シグナルは認められていない。

本剤を含めてセフェム系抗菌薬投与後に、クームス試験陰性からの陽性化（セロコンバージョン）が報告されている。クームス試験の陽性所見は溶血性障害との関連が疑われることから、自社の安全性データベースから、MK-7625A が世界で初めて販売されてから2019年3月18日までに入手した自発報告及び非介入試験からの報告を、SMQ「溶血性障害」（狭義）を用いて検索したが、溶血性障害に関連する報告はなかった。

また、製品の「投薬過誤」についても継続的にモニタリングを行っている。

米国での承認後に、市販後データの検討から投与量に関する投薬過誤の可能性が示唆された。

当時のバイアルラベルには、2つの有効成分それぞれの力価を表示していたが、医療従事者が1バイアルに含まれる含量を勘違いし、結果的に承認された用量を上回る量が患者に投与される投薬過誤につながるおそれがあった。当該バイアルラベルは改訂され、2015年6月に米国では Dear Health Care Provider letter が配布された。その後このような投薬過誤を示唆する報告はない。

MK-7625A が世界で初めて販売されてから2019年3月18日までに入手した本剤の使用に伴う問題に関連する事象（PT）の集積検討から、新たな安全性に関する懸念は確認されておらず、概して本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.4.6.4　　市販後データの結論

MK-7625A の市販後データの集積検討から、新たな安全性に関する懸念は確認されず、これは、これまでに作成された PSUR における評価とも一致する。本剤のベネフィット・リスク評価が引き続き良好であることが示された。引き続き本剤の安全性プロファイルのモニタリングを行う。

2.7.4.7　　結論

18歳以上の重症患者集団である VNP 患者において、MK-7625A3 g を8時間ごとに60分かけて静脈内への投与は、概して忍容性が良好であり、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。

2.7.4.8　　付録

付録 2.7.4-1　年齢別（<65、≥65）の有害事象の要約（安全性解析集団）（008 試験）

Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

	< 65 years		>= 65 years	
Adverse Event Category	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
Number of Subjects with Any TEAEs	165 (82.1)	164 (81.2)	145 (90.6)	135 (86.0)
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Severity [1]				
Mild	44 (21.9)	37 (18.3)	25 (15.6)	21 (13.4)
Moderate	58 (28.9)	61 (30.2)	40 (25.0)	44 (28.0)
Severe	63 (31.3)	66 (32.7)	80 (50.0)	70 (44.6)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE [2]	22 (10.9)	17 (8.4)	16 (10.0)	10 (6.4)
Number of Subjects with Any Serious TEAE	69 (34.3)	59 (29.2)	83 (51.9)	70 (44.6)
Number of Subjects with Any Treatment-Related Serious TEAE [2]	6 (3.0)	2 (1.0)	2 (1.3)	0
Number of Subjects with Any TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	19 (9.5)	22 (10.9)	18 (11.3)	20 (12.7)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug [2]	1 (0 5)	3 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.3)
Number of Subjects with Any TEAE which Resulted in Death	43 (21.4)	40 (19.8)	62 (38.8)	61 (38.9)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE which Resulted in Death [2]	0	0	0	0

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific age category. 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

付録 2.7.4-2　年齢別（<65、≥65）の有害事象発現例数（%）（発現割合 0%超）（安全性解析集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

	< 65 years		>= 65 years	
System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events	593	733	579	550
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	165 (82.1)	164 (81 2)	145 (90.6)	135 (86.0)
血液およびリンパ系障害	23 (11.4)	43 (21 3)	29 (18.1)	26 (16.6)
貧血	14 (7.0)	25 (12.4)	18 (11.3)	13 (8.3)
慢性疾患の貧血	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.5)	1 (0.6)
凝固因子欠乏症	0	1 (0.5)	0	0
凝血異常	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
播種性血管内凝固	0	0	0	1 (0.6)
好酸球増加症	0	3 (1.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
出血性貧血	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
凝固低下状態	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
白血球増加症	2 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.6)
縦隔リンパ節腫脹	0	1 (0.5)	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.6)	0
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	1 (0.5)	9 (4.5)	1 (0.6)	8 (5.1)
血小板増加症	4 (2.0)	6 (3.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
心臓障害	29 (14.4)	29 (14.4)	31 (19.4)	43 (27.4)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (0.6)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
大動脈弁石灰化	1 (0.5)	0	0	0
不整脈	0	0	0	1 (0.6)
心房細動	3 (1.5)	6 (3.0)	6 (3.8)	10 (6.4)
心房粗動	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
房室ブロック	0	0	0	1 (0.6)
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.6)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	< 65 years Meropenem (N=202) n (%)	>= 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	>= 65 years Meropenem (N=157) n (%)
徐脈	4 (2.0)	5 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
左脚ブロック	0	0	0	2 (1.3)
心停止	4 (2.0)	4 (2.0)	4 (2.5)	2 (1.3)
心不全	3 (1.5)	0	5 (3.1)	3 (1.9)
急性心不全	3 (1.5)	4 (2.0)	6 (3.8)	4 (2.5)
慢性心不全	0	0	0	1 (0.6)
うっ血性心不全	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
心肺停止	4 (2.0)	0	1 (0.6)	4 (2.5)
心原性ショック	0	0	0	1 (0.6)
心筋症	0	1 (0.5)	0	0
心肺不全	0	0	0	1 (0.6)
心血管不全	0	2 (1.0)	2 (1.3)	4 (2.5)
冠動脈閉塞	0	1 (0.5)	0	0
チアノーゼ	0	1 (0.5)	0	0
拡張機能障害	1 (0.5)	0	0	0
期外収縮	1 (0.5)	0	2 (1.3)	1 (0.6)
心筋梗塞	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)
心筋虚血	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
発作性不整脈	1 (0.5)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.5)	0	0	0
無脈性電気活動	0	0	0	1 (0.6)
洞性徐脈	0	0	1 (0.6)	0
洞性頻脈	1 (0.5)	0	0	0
上室性期外収縮	0	1 (0.5)	0	0
上室性頻脈性不整脈	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
上室性頻脈	0	1 (0.5)	2 (1.3)	0
頻脈性不整脈	0	0	0	1 (0.6)
頻脈	5 (2.5)	4 (2.0)	2 (1.3)	5 (3.2)
心室細動	0	0	2 (1.3)	0
心室性頻脈	0	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
出血性脳動静脈奇形	1 (0.5)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	0
難聴	1 (0.5)	0	0	0
両耳難聴	1 (0.5)	0	0	0
感音性難聴	0	0	2 (1.3)	0
耳閉	1 (0.5)	0	0	0
鼓室内出血	0	1 (0.5)	0	0
内分泌障害	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
尿崩症	1 (0.5)	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0	0	0
眼障害	5 (2.5)	4 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
白内障	0	1 (0.5)	0	0
結膜出血	1 (0.5)	0	0	0
糖尿病網膜症	0	1 (0.5)	0	0
眼乾燥	0	0	2 (1.3)	0
上強膜炎	1 (0.5)	0	0	0
緑内障	0	1 (0.5)	0	0
近視	0	1 (0.5)	0	0
高眼圧症	1 (0.5)	0	0	0
瞳孔不同	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
網膜症	1 (0.5)	2 (1.0)	0	1 (0.6)
硝子体変性	0	1 (0.5)	0	0
胃腸障害	45 (22.4)	43 (21 3)	43 (26.9)	46 (29.3)
腹部膨満	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
腹痛	0	2 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.6)
腹水	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (0.6)
結腸瘻	0	0	1 (0.6)	0
便秘	5 (2.5)	7 (3.5)	3 (1.9)	4 (2.5)
下痢	14 (7.0)	15 (7.4)	9 (5.6)	10 (6.4)
出血性腸憩室	0	1 (0.5)	0	0
十二指腸潰瘍	2 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
十二指腸炎	0	2 (1.0)	0	0
十二指腸胃逆流	0	0	1 (0.6)	0
嚥下障害	2 (1.0)	3 (1.5)	0	1 (0.6)
腸炎	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0
腸管皮膚瘻	0	0	0	1 (0.6)
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.5)	0	0
びらん性食道炎	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
吐糞症	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
糞塊	0	1 (0.5)	0	0
放屁	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
胃アトニー	0	1 (0.5)	0	0
胃障害	0	0	1 (0.6)	0
胃出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
胃潰瘍	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)
胃炎	0	2 (1.0)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (3.1)	2 (1.3)
胃十二指腸出血	0	0	1 (0.6)	0
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.5)	0	0
胃十二指腸炎	0	0	0	1 (0.6)
胃腸出血	3 (1.5)	4 (2.0)	4 (2.5)	2 (1.3)
消化管運動低下	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (1.9)
胃腸虚血	0	0	1 (0.6)	0
消化管壊死	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	2 (1.3)	2 (1.3)
歯肉出血	0	1 (0.5)	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
吐血	0	1 (0.5)	2 (1.3)	0
血便排泄	1 (0.5)	0	0	0
出血性びらん性胃炎	1 (0.5)	0	0	0
内臓ヘルニア	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (0.6)
イレウス	2 (1.0)	0	0	0
麻痺性イレウス	0	0	2 (1.3)	0
胃排出不全	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
腸管虚血	1 (0.5)	0	0	0
穿孔性腸潰瘍	0	0	1 (0.6)	0
大腸穿孔	0	0	1 (0.6)	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (0.6)
メレナ	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
口腔内出血	0	0	1 (0.6)	0
悪心	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
食道出血	0	0	0	1 (0.6)
食道穿孔	0	0	1 (0.6)	0
食道炎	0	0	2 (1.3)	0
膵瘻	0	0	1 (0.6)	0
膵仮性嚢胞	2 (1.0)	0	0	0
慢性膵炎	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
膵石症	1 (0.5)	0	0	0
消化性潰瘍	0	1 (0.5)	0	2 (1.3)
肛門周囲紅斑	0	0	1 (0.6)	0
気腹	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
肛門周囲痛	0	0	1 (0.6)	0
直腸出血	0	1 (0.5)	3 (1.9)	1 (0.6)
逆流性胃炎	0	1 (0.5)	0	0
流涎過多	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
短腸症候群	0	0	0	1 (0.6)
小腸閉塞	0	0	1 (0.6)	0
口内炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	< 65 years Meropenem (N=202) n (%)	>= 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	>= 65 years Meropenem (N=157) n (%)
舌出血	0	0	0	1 (0.6)
上部消化管出血	1 (0.5)	0	2 (1.3)	2 (1.3)
食道静脈瘤	0	0	0	1 (0.6)
嘔吐	9 (4.5)	7 (3.5)	3 (1.9)	3 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (9.0)	28 (13 9)	31 (19.4)	23 (14.6)
無力症	0	0	1 (0.6)	0
脳死	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	0
心臓死	0	0	0	1 (0.6)
カテーテル留置部位出血	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
カテーテル留置部位炎症	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
カテーテル留置部位蕁麻疹	0	1 (0.5)	0	0
悪寒	0	0	0	1 (0.6)
死亡	0	1 (0.5)	3 (1.9)	3 (1.9)
医療機器破損	0	0	1 (0.6)	0
顔面浮腫	0	1 (0.5)	0	0
疲労	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
異常感	0	1 (0.5)	0	0
全身性浮腫	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.5)
高熱	2 (1.0)	7 (3.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
低体温	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
炎症	0	1 (0.5)	0	0
注射部位静脈炎	0	1 (0.5)	0	0
多臓器不全	4 (2.0)	2 (1.0)	10 (6 3)	8 (5.1)
末梢性浮腫	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.5)
疼痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)
多発性漿膜炎	1 (0.5)	0	0	0
製品の微生物汚染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
発熱	6 (3.0)	6 (3.0)	6 (3.8)	2 (1.3)
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (0.6)	0
タキフィラキシー	0	1 (0.5)	0	0
乾燥症	0	0	1 (0.6)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
肝胆道系障害	4 (2.0)	9 (4.5)	7 (4.4)	11 (7.0)
胆管閉塞	0	0	0	1 (0.6)
胆嚢炎	0	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (1.9)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.6)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.5)	0	0
胆石症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
胆汁うっ滞	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
肝不全	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
肝機能異常	0	0	1 (0.6)	0
肝炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
胆汁うっ滞性肝炎	0	2 (1.0)	1 (0.6)	0
中毒性肝炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
肝腫大	0	0	1 (0.6)	0
高ビリルビン血症	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
黄疸	0	0	0	1 (0.6)
肝障害	0	0	0	1 (0.6)
門脈血栓症	0	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
薬物過敏症	0	1 (0.5)	0	0
食物アレルギー	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症	61 (30.3)	72 (35.6)	63 (39.4)	58 (36.9)
腹部膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
腹部感染	0	0	1 (0.6)	0
腹壁膿瘍	1 (0.5)	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.5)	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	1 (0.6)	0
唾液腺膿瘍	0	1 (0.5)	0	0
急性副鼻腔炎	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
異型肺炎	0	1 (0.5)	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
菌血症	1 (0.5)	5 (2.5)	3 (1.9)	1 (0.6)
細菌尿	0	0	0	1 (0.6)
脳膿瘍	0	1 (0.5)	0	0
気管支炎	0	2 (1.0)	1 (0.6)	0
細菌性気管支炎	0	2 (1.0)	0	4 (2.5)
気管支肺炎	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)
中枢神経系脳室炎	0	2 (1.0)	0	0
カンジダ性眼内炎	0	0	0	1 (0.6)
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.6)
カンジダ性敗血症	0	0	0	2 (1.3)
カンジダ尿	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.6)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.5)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	7 (3.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
結膜炎	0	3 (1.5)	1 (0.6)	3 (1.9)
細菌性結膜炎	0	1 (0.5)	0	0
膀胱炎	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.3)	3 (1.9)
サイトメガロウイルス感染	0	2 (1.0)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.5)	2 (1.0)	0	2 (1.3)
医療機器関連敗血症	0	1 (0.5)	0	0
耳感染	0	0	0	1 (0.6)
蓄膿	0	1 (0.5)	0	0
脳炎	0	2 (1.0)	0	0
心内膜炎	0	1 (0.5)	0	0
細菌性心内膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
眼内炎	0	0	0	1 (0.6)
エンドトキシン血症	0	0	0	1 (0.6)
エンテロバクター性菌血症	1 (0.5)	0	0	0
腸球菌感染	0	0	1 (0.6)	0
精巣上体炎	0	1 (0.5)	0	0
丹毒	0	0	0	1 (0.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
大腸菌性菌血症	0	0	1 (0.6)	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.5)	0	0
眼感染	1 (0.5)	0	0	0
真菌感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	0
壊疽	0	0	0	1 (0.6)
消化器カンジダ症	0	1 (0.5)	0	0
泌尿生殖器感染	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
帯状疱疹	0	1 (0.5)	2 (1.3)	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
感染	0	1 (0.5)	0	0
伝染病病原体キャリアー	0	1 (0.5)	0	0
感染性胸水	0	2 (1.0)	1 (0.6)	0
インフルエンザ	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
注入部位膿瘍	0	0	0	1 (0.6)
クレブシエラ性菌血症	0	0	2 (1.3)	0
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (0.6)	0
肝膿瘍	0	0	1 (0.6)	0
肺膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
乳様突起炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
髄膜炎	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)
細菌性髄膜炎	2 (1.0)	3 (1.5)	0	0
口腔カンジダ症	3 (1.5)	2 (1.0)	0	3 (1.9)
口腔真菌感染	1 (0.5)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (1.3)
精巣炎	0	1 (0.5)	0	0
中耳炎	0	1 (0.5)	0	0
耳管炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
耳下腺炎	0	0	1 (0.6)	0
腹膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
咽頭炎	0	1 (0.5)	0	0
咽喉頭膿瘍	1 (0.5)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
肺炎	1 (0.5)	3 (1.5)	6 (3.8)	3 (1.9)
細菌性肺炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
クレブシエラ菌性肺炎	0	0	1 (0.6)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
術後創感染	0	0	0	2 (1.3)
前立腺感染	1 (0.5)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
慢性腎盂腎炎	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0
膿疱性皮疹	0	3 (1.5)	0	0
呼吸器モニリア症	0	2 (1.0)	0	0
気道感染	0	0	1 (0.6)	0
細菌性気道感染	1 (0.5)	0	0	0
敗血症	4 (2.0)	1 (0.5)	6 (3.8)	3 (1.9)
敗血症性脳症	1 (0.5)	0	0	0
敗血症性ショック	5 (2.5)	8 (4.0)	8 (5.0)	9 (5.7)
副鼻腔炎	4 (2.0)	3 (1.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
膿性痰	1 (0.5)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.5)	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.5)	0	0
全身性カンジダ	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
股部白癬	1 (0.5)	0	0	0
気管炎	0	1 (0.5)	0	2 (1.3)
気管気管支炎	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.9)	2 (1.3)
気管切開部位感染	0	4 (2.0)	2 (1.3)	0
尿管炎	1 (0.5)	0	0	0
尿道炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
尿路感染	8 (4.0)	12 (5.9)	16 (10.0)	13 (8.3)
細菌性尿路感染	2 (1.0)	0	2 (1.3)	0
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
真菌性尿路感染	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.3)	3 (1.9)
泌尿生殖器真菌感染	0	0	0	1 (0.6)
尿路性敗血症	1 (0.5)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	< 65 years Meropenem (N=202) n (%)	>= 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	>= 65 years Meropenem (N=157) n (%)
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.6)	0
創傷感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (5.5)	16 (7.9)	15 (9.4)	7 (4.5)
腹部創離開	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
膀胱損傷	0	0	1 (0.6)	0
脳挫傷	1 (0.5)	0	0	0
脳ヘルニア	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.6)	0
挫傷	0	1 (0.5)	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	1 (0.6)	0
胸骨脱臼	1 (0.5)	0	0	0
気管内挿管合併症	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
焼痂	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
転倒	0	1 (0.5)	0	0
胃腸吻合部漏出	0	0	1 (0.6)	0
消化管ストーマ合併症	0	0	2 (1.3)	0
切開部位炎症	1 (0.5)	0	0	0
過量投与	0	1 (0.5)	0	0
処置後出血	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.3)	3 (1.9)
処置後炎症	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
処置後浮腫	0	0	0	1 (0.6)
術後創合併症	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
処置による出血	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
処置による疼痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.6)
頭蓋底骨折	1 (0.5)	0	0	0
脾臓損傷	0	0	1 (0.6)	0
ストーマ部炎症	0	1 (0.5)	0	0
ストーマ部潰瘍	0	0	1 (0.6)	0
硬膜下血腫	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
舌損傷	1 (0.5)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
気管出血	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
気管損傷	0	0	1 (0.6)	0
外傷性血胸	1 (0.5)	0	0	0
ベンチレータ離脱不成功	0	0	1 (0.6)	0
創傷	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
臨床検査	41 (20.4)	32 (15.8)	31 (19.4)	20 (12.7)
アシネトバクター検査陽性	1 (0.5)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (7.0)	9 (4.5)	7 (4.4)	5 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (5.5)	10 (5.0)	8 (5.0)	4 (2.5)
細菌検査陽性	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (3.0)	0	0	0
血中β－Ｄ－グルカン増加	0	0	0	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
血中鉄減少	0	0	1 (0.6)	0
血中リン減少	0	0	0	1 (0.6)
血中リン増加	0	0	1 (0.6)	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (0.6)
血中尿素増加	2 (1.0)	0	1 (0.6)	2 (1.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0
中心静脈圧上昇	1 (0.5)	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.5)	0	0	0
直接クームス試験陽性	0	0	1 (0.6)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	1 (0.6)
心電図再分極異常	0	0	1 (0.6)	0
フィブリン分解産物増加	0	0	1 (0.6)	0
真菌検査陽性	1 (0.5)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)	0	2 (1.3)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)
肝酵素上昇	5 (2.5)	4 (2.0)	5 (3.1)	3 (1.9)
国際標準比増加	0	0	2 (1.3)	0
クレブシエラ検査陽性	0	0	1 (0.6)	0
肝機能検査異常	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.5)	1 (0.6)
好中球数増加	0	0	1 (0.6)	0
酸素飽和度低下	0	3 (1.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
血小板数減少	0	1 (0.5)	2 (1.3)	0
血小板数増加	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
プロカルシトニン増加	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
プロトロンビン時間延長	0	2 (1.0)	1 (0.6)	0
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.5)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	7 (3.5)	8 (4.0)	4 (2.5)	2 (1.3)
尿量減少	0	1 (0.5)	0	0
代謝および栄養障害	25 (12.4)	29 (14.4)	22 (13.8)	30 (19.1)
脱水	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
糖尿病	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (1.0)	0	0	0
脂質異常症	0	1 (0.5)	0	0
成長障害	0	0	0	1 (0.6)
水分過負荷	0	3 (1.5)	0	0
痛風	0	0	0	1 (0.6)
高クロール血症	0	0	1 (0.6)	0
高血糖	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.3)	2 (1.3)
高カリウム血症	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.3)	3 (1.9)
高乳酸血症	0	0	0	1 (0.6)
高脂血症	0	1 (0.5)	0	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.6)	0
高ナトリウム血症	3 (1.5)	6 (3.0)	3 (1.9)	4 (2.5)
高リン酸塩血症	1 (0.5)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.5)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
低アルブミン血症	2 (1.0)	1 (0.5)	5 (3.1)	4 (2.5)
低カルシウム血症	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
低クロール血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)
低血糖症	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	8 (5.1)
低カリウム血症	5 (2.5)	10 (5.0)	7 (4.4)	6 (3.8)
低マグネシウム血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
低ナトリウム血症	3 (1.5)	4 (2.0)	1 (0.6)	6 (3.8)
低リン酸血症	2 (1.0)	0	0	5 (3.2)
低蛋白血症	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
血液量減少症	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
栄養障害	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)
代謝性アシドーシス	4 (2.0)	0	1 (0.6)	0
代謝性アルカローシス	1 (0.5)	2 (1.0)	0	1 (0.6)
２型糖尿病	0	1 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.0)	5 (2.5)	0	2 (1.3)
関節痛	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)
反応性関節炎	1 (0.5)	0	0	0
背部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
尾骨痛	0	1 (0.5)	0	0
筋攣縮	1 (0.5)	0	0	0
筋力低下	0	1 (0.5)	0	0
筋骨格痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
頚部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
骨壊死	1 (0.5)	0	0	0
四肢痛	0	1 (0.5)	0	0
軟部組織壊死	1 (0.5)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)
脳ヒグローマ	1 (0.5)	0	0	0
腹膜の悪性新生物	0	0	0	1 (0.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
腎癌	0	1 (0.5)	0	0
神経系障害	41 (20.4)	40 (19.8)	25 (15.6)	16 (10.2)
聴神経炎	1 (0.5)	0	0	0
意識変容状態	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	1 (0.6)
失外套症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
失語症	0	1 (0.5)	0	0
自律神経失調	0	1 (0.5)	0	0
脳圧迫	1 (0.5)	0	0	0
脳損傷	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
脳正中線偏位	1 (0.5)	0	3 (1.9)	1 (0.6)
脳浮腫	7 (3.5)	10 (5.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
球麻痺	1 (0.5)	0	0	0
小脳出血	0	0	0	1 (0.6)
脳血腫	2 (1.0)	0	0	0
脳出血	2 (1.0)	0	3 (1.9)	0
脳梗塞	0	1 (0.5)	0	0
脳虚血	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
脳血管収縮	0	0	1 (0.6)	0
脳室拡張	0	0	0	1 (0.6)
脳脊髄液漏	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
脳血管発作	0	2 (1.0)	1 (0.6)	0
脳血管障害	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
間代	1 (0.5)	0	0	0
認知障害	1 (0.5)	0	0	0
昏睡	2 (1.0)	0	0	0
痙攣	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.3)	2 (1.3)
重症疾患多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.6)
アルツハイマー型認知症	0	0	0	1 (0.6)
意識レベルの低下	1 (0.5)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (0.6)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
ジスキネジア	0	1 (0.5)	0	0
脳症	5 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	0
頭蓋内出血	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
出血性卒中	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	0
卒中の出血性変化	0	1 (0.5)	0	0
頭痛	1 (0.5)	5 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
不全片麻痺	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
片麻痺	0	2 (1.0)	0	0
水頭症	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	0
筋緊張低下	0	0	0	1 (0.6)
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
脳室内出血	1 (0.5)	0	0	0
虚血性脳梗塞	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
虚血性ニューロパチー	0	1 (0.5)	0	0
虚血性脳卒中	0	2 (1.0)	1 (0.6)	0
ミオクロニーてんかん	0	1 (0.5)	0	0
神経学的代償不全	1 (0.5)	0	0	0
ニューロミオパチー	0	1 (0.5)	0	0
錯感覚	0	1 (0.5)	0	0
パーキンソン病	0	0	0	1 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.5)	0	0
精神運動亢進	3 (1.5)	0	0	0
四肢不全麻痺	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0
四肢麻痺	0	0	0	1 (0.6)
感覚消失	0	1 (0.5)	0	0
傾眠	0	0	1 (0.6)	0
会話障害	0	1 (0.5)	0	0
脊髄浮腫	0	1 (0.5)	0	0
くも膜下出血	1 (0.5)	0	0	0
硬膜下ヒグローマ	1 (0.5)	0	0	0
振戦	1 (0.5)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	< 65 years Meropenem (N=202) n (%)	>= 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	>= 65 years Meropenem (N=157) n (%)
第７脳神経麻痺	0	1 (0.5)	0	0
第６脳神経不全麻痺	1 (0.5)	0	0	0
声帯麻痺	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
声帯不全麻痺	1 (0.5)	0	0	0
ウェルニッケ脳症	0	1 (0.5)	0	0
精神障害	10 (5.0)	22 (10 9)	12 (7 5)	9 (5.7)
素行障害を伴う適応障害	0	1 (0.5)	0	0
攻撃性	0	1 (0.5)	0	0
激越	2 (1.0)	6 (3.0)	3 (1.9)	5 (3.2)
不安	0	3 (1.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
錯乱状態	1 (0.5)	6 (3.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
譫妄	4 (2.0)	4 (2.0)	3 (1.9)	2 (1.3)
妄想	0	0	1 (0.6)	0
うつ病	1 (0.5)	3 (1.5)	0	1 (0.6)
失見当識	0	1 (0.5)	0	0
幻覚	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
不眠症	0	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
身体疾患による精神障害	1 (0.5)	0	0	0
心的外傷後ストレス障害	1 (0.5)	0	0	0
精神病性障害	0	1 (0.5)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	23 (11.4)	19 (9.4)	26 (16.3)	21 (13.4)
急性腎前性腎不全	0	0	0	1 (0.6)
無尿	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
高窒素血症	1 (0.5)	0	3 (1.9)	1 (0.6)
膀胱拡大	1 (0.5)	0	0	0
膀胱穿孔	0	0	1 (0.6)	0
膀胱タンポナーデ	0	0	1 (0.6)	0
非感染性膀胱炎	0	1 (0.5)	0	0
血尿	0	0	1 (0.6)	7 (4.5)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
ヘモグロビン尿	0	1 (0.5)	0	0
水腎症	1 (0.5)	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1 (0.6)	0
白血球尿	0	0	1 (0.6)	0
腎結石症	0	2 (1.0)	0	0
腎症	0	1 (0.5)	0	0
神経因性膀胱	0	1 (0.5)	0	2 (1.3)
乏尿	1 (0.5)	3 (1.5)	0	1 (0.6)
多尿	7 (3.5)	3 (1.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
腎盂腎杯拡張症	0	1 (0.5)	0	0
腎萎縮	0	1 (0.5)	0	0
腎嚢胞	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0
腎障害	0	1 (0.5)	0	0
腎不全	3 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.5)	0
急性腎不全	7 (3.5)	4 (2.0)	10 (6 3)	9 (5.7)
慢性腎不全	0	2 (1.0)	0	0
腎機能障害	3 (1.5)	0	2 (1.3)	2 (1.3)
尿道潰瘍	0	1 (0.5)	0	0
尿閉	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
生殖系および乳房障害	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.3)	2 (1.3)
亀頭包皮炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
陰茎出血	0	0	1 (0.6)	0
前立腺炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
陰嚢浮腫	1 (0.5)	0	0	0
陰嚢潰瘍	0	0	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (17.4)	42 (20.8)	41 (25.6)	41 (26.1)
後天性気管食道瘻	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	0
急性肺損傷	0	0	0	1 (0.6)
急性肺水腫	1 (0.5)	0	0	2 (1.3)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
急性呼吸窮迫症候群	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.9)	2 (1.3)
急性呼吸不全	2 (1.0)	2 (1.0)	0	3 (1.9)
無呼吸	0	2 (1.0)	0	0
誤嚥	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.3)	0
無気肺	3 (1.5)	4 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
気管支出血	0	0	0	1 (0.6)
気管支閉塞	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.3)
気管支肺症	1 (0.5)	0	0	0
気管支痙攣	0	3 (1.5)	1 (0.6)	4 (2.5)
チェーン・ストークス呼吸	0	0	1 (0.6)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	2 (1.3)
慢性呼吸不全	0	0	1 (0.6)	0
咳嗽	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
呼吸困難	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
肺気腫	0	0	1 (0.6)	0
鼻出血	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
喀血	0	1 (0.5)	0	3 (1.9)
しゃっくり	0	0	0	1 (0.6)
胸水症	7 (3.5)	11 (5.4)	9 (5.6)	9 (5.7)
高炭酸ガス血症	0	1 (0.5)	0	0
過換気	0	0	1 (0.6)	0
低酸素症	1 (0.5)	3 (1.5)	0	0
気管支分泌増加	0	2 (1.0)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.5)	0	0	0
喉頭の炎症	0	0	1 (0.6)	0
喉頭浮腫	1 (0.5)	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	1 (0.6)	0
肺障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
縦隔滲出液	1 (0.5)	0	0	0
縦隔血腫	0	1 (0.5)	0	0
鼻中隔弯曲	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
閉塞性気道障害	1 (0.5)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.6)
胸水	4 (2.0)	3 (1.5)	4 (2.5)	7 (4.5)
胸膜線維症	1 (0.5)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0
気縦隔症	0	2 (1.0)	1 (0.6)	0
誤嚥性肺炎	2 (1.0)	0	2 (1.3)	0
気胸	4 (2.0)	6 (3.0)	4 (2.5)	1 (0.6)
自然気胸	1 (0.5)	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (0.6)
肺うっ血	0	0	1 (0.6)	0
肺塞栓症	1 (0.5)	3 (1.5)	6 (3.8)	2 (1.3)
肺線維症	0	1 (0.5)	0	0
肺水腫	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
呼吸停止	0	0	0	1 (0.6)
呼吸窮迫	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
呼吸不全	5 (2.5)	4 (2.0)	5 (3.1)	5 (3.2)
気道うっ血	0	1 (0.5)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.6)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.6)
痰貯留	0	0	1 (0.6)	0
頻呼吸	0	3 (1.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
気管狭窄	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	32 (15.9)	31 (15 3)	22 (13.8)	19 (12.1)
水疱	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
褥瘡性潰瘍	15 (7.5)	10 (5.0)	10 (6 3)	7 (4.5)
皮膚炎	0	0	1 (0.6)	0
アレルギー性皮膚炎	3 (1.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)
接触性皮膚炎	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
斑状出血	0	0	0	1 (0.6)
湿疹	0	0	0	1 (0.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	< 65 years Meropenem (N=202) n (%)	>= 65 years Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	>= 65 years Meropenem (N=157) n (%)
紅斑	2 (1.0)	4 (2.0)	1 (0.6)	2 (1.3)
多汗症	0	2 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
間擦疹	0	1 (0.5)	0	0
そう痒症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)
発疹	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.3)	2 (1.3)
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0	0	0
皮膚障害	0	0	1 (0.6)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.6)	0
皮膚刺激	0	1 (0.5)	0	0
皮膚病変	1 (0.5)	0	0	0
皮膚軟化	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
皮膚壊死	1 (0.5)	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (1.0)	7 (3.5)	5 (3.1)	1 (0.6)
出血性皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.6)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	1 (0.6)
皮下気腫	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.3)	0
中毒性皮疹	0	0	1 (0.6)	0
蕁麻疹	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.3)
外科および内科処置	6 (3.0)	4 (2.0)	3 (1.9)	1 (0.6)
デブリードマン	0	0	0	1 (0.6)
胃瘻造設術	1 (0.5)	0	0	0
脳内動脈瘤手術	1 (0.5)	0	0	0
骨接合	0	1 (0.5)	0	0
外科的脊椎固定	0	1 (0.5)	0	0
気管切開	4 (2.0)	3 (1.5)	3 (1.9)	0
血管障害	19 (9.5)	24 (11 9)	16 (10.0)	22 (14.0)
空気塞栓症	1 (0.5)	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.6)
大動脈硬化症	0	0	0	1 (0.6)
大動脈解離	0	0	0	1 (0.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
動脈血栓症	0	0	1 (0.6)	0
深部静脈血栓症	1 (0.5)	5 (2.5)	1 (0.6)	3 (1.9)
血腫	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
血行動態不安定	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
高血圧	3 (1.5)	6 (3.0)	1 (0.6)	4 (2.5)
高血圧クリーゼ	2 (1.0)	4 (2.0)	0	1 (0.6)
低血圧	9 (4.5)	8 (4.0)	6 (3.8)	10 (6.4)
血液量減少性ショック	0	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
頚静脈血栓症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
リンパうっ滞	0	0	0	2 (1.3)
神経原性ショック	1 (0.5)	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (0.5)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
末梢動脈血栓症	0	0	1 (0.6)	0
末梢血管塞栓症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
末梢性虚血	0	0	1 (0.6)	0
静脈炎	2 (1.0)	0	1 (0.6)	0
末梢循環不良	0	0	0	1 (0.6)
出血性ショック	0	0	0	1 (0.6)
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.5)	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.5)	0	0
血栓症	1 (0.5)	0	0	0
静脈瘤	0	0	1 (0.6)	0
四肢静脈血栓症	0	1 (0.5)	0	0

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific age category. 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]

付録 2.7.4-3　年齢別（<65、≥65）の重篤な有害事象発現例数（%）（発現割合 0%超）（安全性解析集団）（008 試験）

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)　(Safety Population)

	< 65 years		>= 65 years	
System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
Total Number of Serious Treatment Emergent Adverse Events	88	79	129	95
Number of Subjects with Any Serious Treatment Emergent Adverse Event	69 (34.3)	59 (29 2)	83 (51.9)	70 (44.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
貧血	0	0	0	1 (0.6)
血小板減少症	0	1 (0.5)	0	0
心臓障害	13 (6.5)	14 (6.9)	22 (13.8)	23 (14.6)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (0.6)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
不整脈	0	0	0	1 (0.6)
徐脈	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
心停止	4 (2.0)	4 (2.0)	4 (2.5)	2 (1.3)
心不全	2 (1.0)	0	5 (3.1)	3 (1.9)
急性心不全	3 (1.5)	4 (2.0)	6 (3.8)	3 (1.9)
慢性心不全	0	0	0	1 (0.6)
心肺停止	3 (1.5)	0	1 (0.6)	4 (2.5)
心原性ショック	0	0	0	1 (0.6)
心肺不全	0	0	0	1 (0.6)
心血管不全	0	1 (0.5)	2 (1.3)	3 (1.9)
冠動脈閉塞	0	1 (0.5)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.6)
心筋虚血	0	0	0	1 (0.6)
無脈性電気活動	0	0	0	1 (0.6)
上室性頻脈	0	1 (0.5)	0	0
心室細動	0	0	2 (1.3)	0
心室性頻脈	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	0	0	0
出血性脳動静脈奇形	1 (0.5)	0	0	0

Confidential

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.6)	0
感音性難聴	0	0	1 (0.6)	0
胃腸障害	6 (3.0)	3 (1.5)	11 (6 9)	6 (3.8)
腹痛	0	0	1 (0.6)	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.6)
胃出血	0	0	1 (0.6)	0
びらん性胃炎	1 (0.5)	0	0	0
胃十二指腸出血	0	0	1 (0.6)	0
胃腸出血	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.6)
胃腸虚血	0	0	1 (0.6)	0
消化管壊死	0	0	0	1 (0.6)
吐血	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
出血性びらん性胃炎	1 (0.5)	0	0	0
内臓ヘルニア	1 (0.5)	0	0	0
イレウス	1 (0.5)	0	0	0
麻痺性イレウス	0	0	1 (0.6)	0
腸管虚血	1 (0.5)	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	1 (0.6)
気腹	0	0	1 (0.6)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.6)	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.5)	5 (2.5)	16 (10.0)	11 (7.0)
脳死	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	0
心臓死	0	0	0	1 (0.6)
死亡	0	1 (0.5)	3 (1.9)	3 (1.9)
多臓器不全	4 (2.0)	2 (1.0)	10 (6 3)	7 (4.5)
発熱	0	1 (0.5)	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (0.6)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	14 (7.0)	16 (7.9)	17 (10.6)	18 (11.5)
腹部膿瘍	1 (0.5)	0	0	0
腹部感染	0	0	1 (0.6)	0
頚部膿瘍	0	0	1 (0.6)	0
菌血症	0	0	1 (0.6)	0
気管支肺炎	0	0	0	1 (0.6)
中枢神経系脳室炎	0	1 (0.5)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (1.5)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.5)	0	0
医療機器関連敗血症	0	1 (0.5)	0	0
脳炎	0	1 (0.5)	0	0
心内膜炎	0	1 (0.5)	0	0
細菌性心内膜炎	0	1 (0.5)	0	0
エンドトキシン血症	0	0	0	1 (0.6)
エンテロバクター性菌血症	1 (0.5)	0	0	0
壊疽	0	0	0	1 (0.6)
クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (0.6)	0
肺膿瘍	0	0	1 (0.6)	0
髄膜炎	0	2 (1.0)	0	1 (0.6)
腹膜炎	0	1 (0.5)	0	2 (1.3)
肺炎	0	1 (0.5)	3 (1.9)	2 (1.3)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.6)
敗血症	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	2 (1.3)
敗血症性脳症	1 (0.5)	0	0	0
敗血症性ショック	5 (2.5)	6 (3.0)	8 (5.0)	8 (5.1)
尿路感染	0	0	1 (0.6)	0
尿路性敗血症	1 (0.5)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.0)	3 (1.5)	6 (3.8)	1 (0.6)
腹部創離開	0	0	1 (0.6)	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
膀胱損傷	0	0	1 (0.6)	0
脳ヘルニア	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.6)	0
気管内挿管合併症	0	0	1 (0.6)	0
胃腸吻合部漏出	0	0	1 (0.6)	0
消化管ストーマ合併症	0	0	1 (0.6)	0
処置後出血	1 (0.5)	0	0	0
処置による出血	0	0	0	1 (0.6)
脾臓損傷	0	0	1 (0.6)	0
硬膜下血腫	0	1 (0.5)	0	0
気管出血	1 (0.5)	0	0	0
気管損傷	0	0	1 (0.6)	0
臨床検査	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	1 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	2 (1.0)	2 (1.0)	0	2 (1.3)
脱水	0	2 (1.0)	0	0
成長障害	0	0	0	1 (0.6)
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.6)
代謝性アシドーシス	2 (1.0)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
腹膜の悪性新生物	0	0	0	1 (0.6)
腎癌	0	1 (0.5)	0	0
神経系障害	16 (8.0)	17 (8.4)	12 (7 5)	6 (3.8)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	1 (0.6)
失外套症候群	0	1 (0.5)	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
脳損傷	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
脳正中線偏位	1 (0.5)	0	3 (1.9)	1 (0.6)
脳浮腫	6 (3.0)	7 (3.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
小脳出血	0	0	0	1 (0.6)
脳血腫	1 (0.5)	0	0	0
脳出血	2 (1.0)	0	3 (1.9)	0
脳梗塞	0	1 (0.5)	0	0
脳虚血	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
脳血管収縮	0	0	1 (0.6)	0
脳血管発作	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
認知障害	1 (0.5)	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	1 (0.6)
頭蓋内出血	1 (0.5)	0	0	0
出血性卒中	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.3)	0
水頭症	0	2 (1.0)	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.5)	0	0	0
脳室内出血	1 (0.5)	0	0	0
虚血性脳梗塞	0	0	1 (0.6)	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.5)	0	0
神経学的代償不全	1 (0.5)	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	1 (0.6)
脊髄浮腫	0	1 (0.5)	0	0
ウェルニッケ脳症	0	1 (0.5)	0	0
腎および尿路障害	6 (3.0)	2 (1.0)	6 (3.8)	2 (1.3)
水腎症	1 (0.5)	0	0	0
腎不全	0	1 (0.5)	2 (1.3)	0
急性腎不全	5 (2.5)	1 (0.5)	4 (2.5)	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (8.0)	10 (5.0)	18 (11.3)	17 (10.8)
後天性気管食道瘻	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0
急性肺損傷	0	0	0	1 (0.6)

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
急性肺水腫	1 (0.5)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (1.3)
急性呼吸不全	1 (0.5)	2 (1.0)	0	3 (1.9)
誤嚥	0	1 (0.5)	0	0
無気肺	0	1 (0.5)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	2 (1.3)
慢性呼吸不全	0	0	1 (0.6)	0
呼吸困難	0	0	1 (0.6)	0
肺障害	1 (0.5)	0	0	0
縦隔滲出液	1 (0.5)	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.6)
胸水	0	0	0	1 (0.6)
気縦隔症	0	0	1 (0.6)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0
気胸	1 (0.5)	0	3 (1.9)	0
肺塞栓症	1 (0.5)	3 (1.5)	5 (3.1)	2 (1.3)
呼吸停止	0	0	0	1 (0.6)
呼吸窮迫	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)
呼吸不全	5 (2.5)	3 (1.5)	5 (3.1)	3 (1.9)
気管狭窄	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.5)	2 (1.3)
動脈血栓症	0	0	1 (0.6)	0
血行動態不安定	0	0	1 (0.6)	0
低血圧	0	1 (0.5)	0	0
血液量減少性ショック	0	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.6)
神経原性ショック	1 (0.5)	0	0	0
末梢性虚血	0	0	1 (0.6)	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Age Category (<65, >=65 years)
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years		>= 65 years	
	Ceftolozane/Tazobactam (N=201) n (%)	Meropenem (N=202) n (%)	Ceftolozane/Tazobactam (N=160) n (%)	Meropenem (N=157) n (%)
出血性ショック	0	0	0	1 (0.6)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific age category. 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]

付録 2.7.4-4　ベースラインの腎機能別の有害事象の要約（安全性解析集団）（008 試験）

Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Safety Population)

Part 1

Adverse Event Category	>= 80 mL/min (Normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
Number of Subjects with Any TEAEs	189 (83.3)	193 (82.1)	72 (87.8)	62 (80.5)	33 (94.3)	24 (92.3)
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Severity [1]						
Mild	48 (21.1)	44 (18.7)	15 (18.3)	10 (13.0)	3 (8.6)	3 (11.5)
Moderate	65 (28.6)	74 (31.5)	19 (23.2)	22 (28.6)	11 (31.4)	6 (23.1)
Severe	76 (33.5)	75 (31.9)	38 (46.3)	30 (39.0)	19 (54.3)	15 (57.7)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE [2]	23 (10.1)	19 (8.1)	11 (13.4)	1 (1.3)	2 (5.7)	4 (15.4)
Number of Subjects with Any Serious TEAE	79 (34.8)	71 (30.2)	42 (51.2)	30 (39.0)	21 (60.0)	13 (50.0)
Number of Subjects with Any Treatment-Related Serious TEAE [2]	7 (3.1)	2 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Number of Subjects with Any TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	16 (7.0)	23 (9.8)	10 (12.2)	10 (13.0)	7 (20.0)	3 (11.5)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug [2]	3 (1.3)	3 (1.3)	0	1 (1.3)	0	1 (3.8)
Number of Subjects with Any TEAE which Resulted in Death	51 (22.5)	50 (21.3)	33 (40.2)	27 (35.1)	13 (37.1)	11 (42.3)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE which Resulted in Death [2]	0	0	0	0	0	0

Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events by Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Safety Population)

Part 2

	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
Adverse Event Category	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
Number of Subjects with Any TEAEs	16 (94.1)	20 (95.2)	0	0	56 (83.6)	46 (71.9)
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Severity [1]						
Mild	3 (17.6)	1 (4.8)	0	0	16 (23.9)	16 (25.0)
Moderate	3 (17.6)	3 (14.3)	0	0	20 (29.9)	14 (21.9)
Severe	10 (58.8)	16 (76.2)	0	0	20 (29.9)	16 (25.0)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE [2]	2 (11.8)	3 (14.3)	0	0	6 (9.0)	3 (4.7)
Number of Subjects with Any Serious TEAE	10 (58.8)	15 (71.4)	0	0	20 (29.9)	15 (23.4)
Number of Subjects with Any Treatment-Related Serious TEAE [2]	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
Number of Subjects with Any TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	4 (23.5)	6 (28.6)	0	0	1 (1.5)	3 (4.7)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug [2]	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (1.6)
Number of Subjects with Any TEAE which Resulted in Death	8 (47.1)	13 (61.9)	0	0	13 (19.4)	8 (12.5)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE which Resulted in Death [2]	0	0	0	0	0	0

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific baseline creatinine clearance category. 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. ESRD: end stage renal disease.

[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]

付録 2.7.4-5　ベースラインの腎機能別の有害事象発現例数（%）（発現割合 0%超）（安全性解析集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category　(Safety Population)

Part 1

	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events	688	809	302	241	130	106
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	189 (83.3)	193 (82.1)	72 (87.8)	62 (80 5)	33 (94.3)	24 (92.3)
血液およびリンパ系障害	31 (13.7)	46 (19.6)	11 (13.4)	8 (10.4)	6 (17 1)	9 (34.6)
貧血	15 (6.6)	23 (9.8)	10 (12.2)	6 (7.8)	5 (14 3)	3 (11.5)
慢性疾患の貧血	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.8)
凝固因子欠乏症	0	0	0	1 (1.3)	0	0
凝血異常	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
播種性血管内凝固	0	0	0	1 (1.3)	0	0
好酸球増加症	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	0	1 (3.8)
出血性貧血	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (1.3)	0	0
凝固低下状態	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.8)
鉄欠乏性貧血	2 (0.9)	0	0	0	0	0
白血球増加症	2 (0.9)	0	0	0	0	1 (3.8)
白血球減少症	0	0	0	1 (1.3)	0	0
縦隔リンパ節腫脹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.4)	11 (4.7)	0	2 (2.6)	1 (2.9)	3 (11.5)
血小板増加症	5 (2.2)	7 (3.0)	0	0	0	0
心臓障害	33 (14.5)	36 (15.3)	15 (18.3)	22 (28.6)	9 (25.7)	8 (30.8)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (2.9)	0
大動脈弁石灰化	0	0	1 (1.2)	0	0	0
不整脈	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心房細動	4 (1.8)	7 (3.0)	3 (3.7)	6 (7.8)	1 (2.9)	2 (7.7)
心房粗動	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category　(Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
房室ブロック	0	0	0	1 (1.3)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	0	0	0	0
徐脈	4 (1.8)	2 (0.9)	0	3 (3.9)	0	1 (3.8)
左脚ブロック	0	2 (0.9)	0	0	0	0
心停止	5 (2.2)	4 (1.7)	2 (2.4)	0	1 (2.9)	1 (3.8)
心不全	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (2.4)	1 (1.3)	1 (2.9)	1 (3.8)
急性心不全	4 (1.8)	6 (2.6)	2 (2.4)	1 (1.3)	2 (5.7)	1 (3.8)
慢性心不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
心肺停止	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (3.8)
心原性ショック	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心筋症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心肺不全	0	0	0	0	0	0
心血管不全	0	2 (0.9)	1 (1.2)	3 (3.9)	1 (2.9)	0
冠動脈閉塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0
チアノーゼ	0	1 (0.4)	0	0	0	0
拡張機能障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
期外収縮	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
心筋梗塞	0	2 (0.9)	0	1 (1.3)	0	0
心筋虚血	0	0	0	1 (1.3)	1 (2.9)	0
発作性不整脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	1 (1.2)	0	0	0
無脈性電気活動	0	1 (0.4)	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (1.2)	0	0	0
上室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0	0	0
上室性頻脈性不整脈	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0
上室性頻脈	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
頻脈性不整脈	0	1 (0.4)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category　(Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
頻脈	5 (2.2)	5 (2.1)	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (2.9)	2 (7.7)
心室細動	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0
出血性脳動静脈奇形	0	0	1 (1.2)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0
難聴	1 (0.4)	0	0	0	0	0
両耳難聴	0	0	1 (1.2)	0	0	0
感音性難聴	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0
耳閉	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼓室内出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
内分泌障害	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	0
尿崩症	0	0	1 (1.2)	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
原発性甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.2)	0	0	0
眼障害	4 (1.8)	5 (2.1)	3 (3.7)	0	0	0
白内障	0	1 (0.4)	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
糖尿病網膜症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	2 (2.4)	0	0	0
上強膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
緑内障	0	1 (0.4)	0	0	0	0
近視	0	1 (0.4)	0	0	0	0
高眼圧症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
瞳孔不同	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
網膜症	0	3 (1.3)	1 (1.2)	0	0	0
硝子体変性	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃腸障害	55 (24.2)	55 (23.4)	19 (23.2)	15 (19 5)	9 (25.7)	9 (34.6)
腹部膨満	4 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0
腹痛	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	1 (3.8)
上腹部痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腹水	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
結腸瘻	0	0	0	0	1 (2.9)	0
便秘	6 (2.6)	9 (3.8)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0
下痢	14 (6.2)	19 (8.1)	6 (7.3)	1 (1.3)	1 (2.9)	1 (3.8)
出血性腸憩室	0	1 (0.4)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	3 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
十二指腸胃逆流	0	0	0	0	1 (2.9)	0
嚥下障害	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
腸炎	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (1.2)	0	0	0
腸管皮膚瘻	0	0	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
びらん性食道炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0
吐糞症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
糞塊	0	0	0	0	0	0
放屁	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
胃アトニー	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃出血	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
胃潰瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
胃炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
びらん性胃炎	4 (1.8)	1 (0.4)	0	1 (1.3)	2 (5.7)	0
胃十二指腸出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃十二指腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
胃腸出血	5 (2.2)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (2.9)	3 (11.5)
消化管運動低下	0	2 (0.9)	0	2 (2.6)	0	0
胃腸虚血	0	0	0	0	1 (2.9)	0
消化管壊死	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.9)	0	0	1 (1.3)	1 (2.9)	0
歯肉出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
吐血	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
血便排泄	1 (0.4)	0	0	0	0	0
出血性びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0
内臓ヘルニア	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (3.8)
イレウス	0	0	2 (2.4)	0	0	0
麻痺性イレウス	2 (0.9)	0	0	0	0	0
胃排出不全	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (2.4)	0	0	0
腸管虚血	0	0	0	0	0	0
穿孔性腸潰瘍	0	0	0	0	1 (2.9)	0
大腸穿孔	1 (0.4)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (1.3)	0	0
メレナ	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.9)	0
口腔内出血	0	0	1 (1.2)	0	0	0
悪心	3 (1.3)	4 (1.7)	0	0	1 (2.9)	1 (3.8)
食道出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
食道穿孔	1 (0.4)	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
膵癆	1 (0.4)	0	0	0	0	0
膵仮性嚢胞	2 (0.9)	0	0	0	0	0
慢性膵炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
膵石症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (3.8)
肛門周囲紅斑	0	0	1 (1.2)	0	0	0
気腹	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (3.8)
肛門周囲痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0
直腸出血	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
逆流性胃炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
流涎過多	0	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0
短腸症候群	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	1 (2.9)	0
口内炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
舌出血	0	0	0	1 (1.3)	0	0
上部消化管出血	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (3.8)
嘔吐	6 (2.6)	5 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.3)	2 (5.7)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (11.9)	28 (11.9)	15 (18.3)	10 (13.0)	5 (14 3)	5 (19.2)
無力症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳死	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
心臓死	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
カテーテル留置部位蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
悪寒	0	1 (0.4)	0	0	0	0
死亡	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
医療機器破損	1 (0.4)	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
顔面浮腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
疲労	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
異常感	0	1 (0.4)	0	0	0	0
全身性浮腫	0	5 (2.1)	3 (3.7)	0	0	2 (7.7)
高熱	2 (0.9)	7 (3.0)	1 (1.2)	0	0	0
低体温	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0	0	0
炎症	0	0	0	0	0	1 (3.8)
注射部位静脈炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
多臓器不全	6 (2.6)	1 (0.4)	5 (6.1)	5 (6.5)	2 (5.7)	1 (3.8)
末梢性浮腫	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (2.4)	3 (3.9)	0	1 (3.8)
疼痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
多発性漿膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
製品の微生物汚染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
発熱	7 (3.1)	7 (3.0)	2 (2.4)	0	3 (8.6)	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0
タキフィラキシー	0	0	0	0	0	0
乾燥症	0	0	1 (1.2)	0	0	0
肝胆道系障害	6 (2.6)	13 (5.5)	2 (2.4)	5 (6.5)	3 (8.6)	0
胆管閉塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胆嚢炎	0	2 (0.9)	0	2 (2.6)	1 (2.9)	0
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
慢性胆嚢炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胆石症	0	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
胆汁うっ滞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
肝不全	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (2.9)	0
肝炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
中毒性肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
肝腫大	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	2 (0.9)	0	1 (1.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
黄疸	0	1 (0.4)	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
薬物過敏症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
食物アレルギー	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	75 (33.0)	86 (36.6)	25 (30.5)	25 (32 5)	19 (54.3)	10 (38.5)
腹部膿瘍	2 (0.9)	0	0	0	0	0
腹部感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腹壁膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	1 (1.2)	0	0	0
唾液腺膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
異型肺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
菌血症	2 (0.9)	6 (2.6)	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0
細菌尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳膿瘍	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	2 (0.9)	0	0	1 (2.9)	0
細菌性気管支炎	0	4 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0
気管支肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.8)
中枢神経系脳室炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
カンジダ性眼内炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
カンジダ感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
カンジダ性敗血症	0	0	0	2 (2.6)	0	0
カンジダ尿	2 (0.9)	0	0	0	1 (2.9)	0
蜂巣炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	6 (2.6)	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0	4 (5.2)	0	0
細菌性結膜炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
膀胱炎	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (2.4)	2 (2.6)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.4)	4 (1.7)	0	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
蓄膿	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
心内膜炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
細菌性心内膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
眼内炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)
エンドトキシン血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
エンテロバクター性菌血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腸球菌感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精巣上体炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	1 (1.3)	0	0
大腸菌性菌血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
眼感染	0	0	1 (1.2)	0	0	0
真菌感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
壊疽	0	0	0	0	0	1 (3.8)
消化器カンジダ症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
泌尿生殖器感染	1 (0.4)	4 (1.7)	3 (3.7)	1 (1.3)	0	0
帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
伝染病病原体キャリアー	0	0	0	0	0	0
感染性胸水	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.8)
注入部位膿瘍	0	0	0	0	0	1 (3.8)
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
肝膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肺膿瘍	2 (0.9)	0	0	0	0	0
乳様突起炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
髄膜炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
細菌性髄膜炎	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
口腔真菌感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	2 (0.9)	0	0	0	0
精巣炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
中耳炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
耳管炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
耳下腺炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	1 (2.9)	1 (3.8)
咽頭炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
咽喉頭膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肺炎	4 (1.8)	3 (1.3)	2 (2.4)	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (3.8)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1.3)	2 (5.7)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
クレブシエラ菌性肺炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
術後創感染	0	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0
前立腺感染	0	0	1 (1.2)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0
慢性腎盂腎炎	0	2 (0.9)	0	0	1 (2.9)	0
膿疱性皮疹	0	3 (1.3)	0	0	0	0
呼吸器モニリア症	0	2 (0.9)	0	0	0	0
気道感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
敗血症	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.3)	5 (14 3)	1 (3.8)
敗血症性脳症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	3 (1.3)	9 (3.8)	7 (8.5)	3 (3.9)	2 (5.7)	2 (7.7)
副鼻腔炎	4 (1.8)	4 (1.7)	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0
膿性痰	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
全身性カンジダ	0	3 (1.3)	1 (1.2)	0	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	0
気管炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
気管気管支炎	4 (1.8)	2 (0.9)	0	1 (1.3)	1 (2.9)	0
気管切開部位感染	2 (0.9)	3 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
尿管炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿道炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
尿路感染	15 (6.6)	12 (5.1)	4 (4.9)	10 (13.0)	4 (11.4)	1 (3.8)
細菌性尿路感染	2 (0.9)	0	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.4)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0
真菌性尿路感染	5 (2.2)	2 (0.9)	0	1 (1.3)	0	0
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (1.2)	0	0	0
創傷感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	18 (7.9)	16 (6.8)	4 (4.9)	3 (3.9)	4 (11.4)	2 (7.7)
腹部創離開	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.9)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
膀胱損傷	0	0	0	0	1 (2.9)	0
脳挫傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳ヘルニア	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
挫傷	0	1 (0.4)	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胸骨脱臼	0	0	1 (1.2)	0	0	0
気管内挿管合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
焼痂	0	2 (0.9)	0	0	0	0
転倒	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胃腸吻合部漏出	1 (0.4)	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	2 (0.9)	0	0	0	0	0
切開部位炎症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	0	0	0
処置後出血	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (5.7)	0
処置後炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
処置後浮腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
術後創合併症	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
処置による出血	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
処置による疼痛	0	2 (0.9)	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (3.8)
頭蓋底骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脾臓損傷	0	0	0	0	1 (2.9)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
ストーマ部炎症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
ストーマ部潰瘍	0	0	1 (1.2)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
舌損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0
気管出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
気管損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0
外傷性血胸	1 (0.4)	0	0	0	0	0
ベンチレータ離脱不成功	1 (0.4)	0	0	0	0	0
創傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
臨床検査	47 (20.7)	35 (14.9)	18 (22.0)	8 (10.4)	4 (11.4)	7 (26.9)
アシネトバクター検査陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (7.0)	10 (4.3)	4 (4.9)	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (6.2)	10 (4.3)	4 (4.9)	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (3.8)
細菌検査陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (1.2)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (2.6)	0	0	0	0	0
血中β－Ｄ－グルカン増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (3.7)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (1.2)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	0	2 (7.7)
血中鉄減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (3.8)
血中尿素増加	1 (0.4)	0	2 (2.4)	0	0	2 (7.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.9)	0
中心静脈圧上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0
直接クームス試験陽性	0	0	1 (1.2)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	1 (1.3)	0	0
心電図再分極異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0
フィブリン分解産物増加	0	0	1 (1.2)	0	0	0
真菌検査陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.8)	0	0	0	1 (2.9)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	1 (3.8)
肝酵素上昇	4 (1.8)	4 (1.7)	4 (4.9)	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (3.8)
国際標準比増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0
クレブシエラ検査陽性	0	0	1 (1.2)	0	0	0
肝機能検査異常	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (4.9)	0	0	1 (3.8)
好中球数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	3 (1.3)	1 (1.2)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
血小板数増加	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
プロカルシトニン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (1.2)	2 (2.6)	0	0
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	10 (4.4)	9 (3.8)	0	1 (1.3)	0	0
尿量減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	22 (9.7)	36 (15.3)	17 (20.7)	11 (14 3)	5 (14 3)	4 (15.4)
脱水	0	2 (0.9)	3 (3.7)	1 (1.3)	0	0
糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
成長障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
水分過負荷	0	3 (1.3)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
痛風	0	0	0	1 (1.3)	0	0
高クロール血症	0	0	1 (1.2)	0	0	0
高血糖	3 (1.3)	0	1 (1.2)	2 (2.6)	0	0
高カリウム血症	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (3.7)	0	0	0
高乳酸血症	0	0	0	1 (1.3)	0	0
高脂血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (1.2)	0	0	0
高ナトリウム血症	3 (1.3)	4 (1.7)	2 (2.4)	0	1 (2.9)	2 (7.7)
高リン酸塩血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.4)	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (3.8)
低カルシウム血症	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
低クロール血症	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
低血糖症	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (2.4)	4 (5.2)	1 (2.9)	1 (3.8)
低カリウム血症	4 (1.8)	12 (5.1)	7 (8.5)	2 (2.6)	1 (2.9)	0
低マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
低ナトリウム血症	2 (0.9)	7 (3.0)	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (3.8)
低リン酸血症	2 (0.9)	2 (0.9)	0	2 (2.6)	0	1 (3.8)
低蛋白血症	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (1.2)	0	0	0
血液量減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
栄養障害	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
代謝性アシドーシス	3 (1.3)	0	1 (1.2)	0	0	0
代謝性アルカローシス	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (1.3)	0	0
２型糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.2)	5 (2.1)	1 (1.2)	0	0	2 (7.7)
関節痛	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (3.8)
反応性関節炎	0	0	1 (1.2)	0	0	0
背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
尾骨痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋攣縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋力低下	0	1 (0.4)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.8)
頚部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
骨壊死	1 (0.4)	0	0	0	0	0
四肢痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
軟部組織壊死	1 (0.4)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
脳ヒグローマ	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腹膜の悪性新生物	0	0	0	0	0	0
腎癌	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経系障害	42 (18.5)	39 (16.6)	16 (19.5)	13 (16 9)	6 (17 1)	1 (3.8)
聴神経炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
意識変容状態	0	2 (0.9)	0	0	0	0
筋萎縮性側索硬化症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
失外套症候群	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
失語症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
自律神経失調	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳圧迫	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
脳正中線偏位	2 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0	0
脳浮腫	6 (2.6)	9 (3.8)	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (2.9)	0
球麻痺	1 (0.4)	0	0	0	0	0
小脳出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳血腫	2 (0.9)	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
脳出血	3 (1.3)	0	2 (2.4)	0	0	0
脳梗塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳虚血	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
脳血管収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳室拡張	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳脊髄液漏	0	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
脳血管発作	0	2 (0.9)	0	0	1 (2.9)	0
脳血管障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
間代	0	0	0	0	1 (2.9)	0
認知障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
昏睡	2 (0.9)	0	0	0	0	0
痙攣	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (2.9)	0
重症疾患多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (3.8)
アルツハイマー型認知症	0	0	0	1 (1.3)	0	0
意識レベルの低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (1.2)	0	0	0
ジスキネジア	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳症	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (2.9)	0
頭蓋内出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
出血性卒中	2 (0.9)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
卒中の出血性変化	0	1 (0.4)	0	0	0	0
頭痛	1 (0.4)	4 (1.7)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	0
不全片麻痺	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
片麻痺	0	2 (0.9)	0	0	0	0
水頭症	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
筋緊張低下	0	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	2 (0.9)	0	0	1 (1.3)	0	0
脳室内出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
虚血性脳梗塞	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
虚血性ニューロパチー	0	1 (0.4)	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
ミオクロニーてんかん	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経学的代償不全	0	0	1 (1.2)	0	0	0
ニューロミオパチー	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	1 (0.4)	0	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	1 (1.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.2)	0	0	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.4)	0	0	0	0
精神運動亢進	3 (1.3)	0	0	0	0	0
四肢不全麻痺	0	0	3 (3.7)	0	0	0
四肢麻痺	0	1 (0.4)	0	0	0	0
感覚消失	0	0	0	1 (1.3)	0	0
傾眠	1 (0.4)	0	0	0	0	0
会話障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脊髄浮腫	0	0	0	1 (1.3)	0	0
くも膜下出血	0	0	1 (1.2)	0	0	0
硬膜下ヒグローマ	1 (0.4)	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (2.9)	0
第７脳神経麻痺	0	1 (0.4)	0	0	0	0
第６脳神経不全麻痺	1 (0.4)	0	0	0	0	0
声帯麻痺	1 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
声帯不全麻痺	0	0	1 (1.2)	0	0	0
ウェルニッケ脳症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
精神障害	12 (5.3)	24 (10.2)	5 (6.1)	2 (2.6)	5 (14 3)	1 (3.8)
素行障害を伴う適応障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
攻撃性	0	1 (0.4)	0	0	0	0
激越	1 (0.4)	5 (2.1)	3 (3.7)	2 (2.6)	1 (2.9)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
不安	1 (0.4)	4 (1.7)	0	0	0	0
錯乱状態	0	7 (3.0)	1 (1.2)	0	2 (5.7)	0
譫妄	5 (2.2)	5 (2.1)	1 (1.2)	0	1 (2.9)	1 (3.8)
妄想	1 (0.4)	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.4)	4 (1.7)	0	0	0	0
失見当識	0	1 (0.4)	0	0	0	0
幻覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
不眠症	0	3 (1.3)	0	0	1 (2.9)	0
身体疾患による精神障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心的外傷後ストレス障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
精神病性障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
腎および尿路障害	23 (10.1)	24 (10.2)	15 (18.3)	7 (9.1)	8 (22 9)	7 (26.9)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0
無尿	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.8)
高窒素血症	1 (0.4)	0	2 (2.4)	1 (1.3)	1 (2.9)	0
膀胱拡大	1 (0.4)	0	0	0	0	0
膀胱穿孔	0	0	0	0	1 (2.9)	0
膀胱タンポナーデ	0	0	0	0	1 (2.9)	0
非感染性膀胱炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血尿	1 (0.4)	2 (0.9)	0	2 (2.6)	0	2 (7.7)
ヘモグロビン尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
緊張性膀胱	1 (0.4)	0	0	0	0	0
白血球尿	0	0	1 (1.2)	0	0	0
腎結石症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腎症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経因性膀胱	0	1 (0.4)	0	2 (2.6)	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
乏尿	0	3 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
多尿	6 (2.6)	4 (1.7)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0
腎盂腎杯拡張症	0	0	0	0	0	0
腎萎縮	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	0	1 (0.4)	0	0	2 (5.7)	0
腎障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腎不全	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0
急性腎不全	6 (2.6)	8 (3.4)	6 (7.3)	2 (2.6)	3 (8.6)	2 (7.7)
慢性腎不全	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.8)
腎機能障害	4 (1.8)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (3.8)
尿道潰瘍	0	1 (0.4)	0	0	0	0
尿閉	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.4)	2 (2.6)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (3.7)	2 (2.6)	0	0
亀頭包皮炎	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
陰茎出血	0	0	1 (1.2)	0	0	0
前立腺炎	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0
陰嚢浮腫	0	0	1 (1.2)	0	0	0
陰嚢潰瘍	0	0	0	1 (1.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (19.8)	53 (22.6)	20 (24.4)	12 (15.6)	8 (22 9)	11 (42.3)
後天性気管食道瘻	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
急性肺損傷	0	0	0	0	0	1 (3.8)
急性肺水腫	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (7.7)
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (3.7)	1 (1.3)	0	0
急性呼吸不全	0	3 (1.3)	2 (2.4)	0	0	2 (7.7)
無呼吸	0	2 (0.9)	0	0	0	0
誤嚥	1 (0.4)	3 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (5.7)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
無気肺	2 (0.9)	4 (1.7)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (5.7)	0
気管支出血	0	0	0	0	0	0
気管支閉塞	1 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (1.3)	0	0
気管支肺症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.4)	4 (1.7)	0	0	0	3 (11.5)
チェーン・ストークス呼吸	1 (0.4)	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (0.9)	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	0
咳嗽	2 (0.9)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
肺気腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
喀血	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (3.8)
しゃっくり	0	1 (0.4)	0	0	0	0
胸水症	7 (3.1)	11 (4.7)	7 (8.5)	8 (10.4)	2 (5.7)	1 (3.8)
高炭酸ガス血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
過換気	1 (0.4)	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
気管支分泌増加	0	2 (0.9)	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.4)	0	0	0	0	0
喉頭の炎症	0	0	1 (1.2)	0	0	0
喉頭浮腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	1 (1.2)	0	0	0
肺障害	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (3.8)
縦隔滲出液	0	0	1 (1.2)	0	0	0
縦隔血腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
鼻中隔弯曲	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
胸水	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (2.4)	2 (2.6)	1 (2.9)	2 (7.7)
胸膜線維症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胸膜炎	0	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
気縦隔症	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	2 (0.9)	0	2 (2.4)	0	0	0
気胸	5 (2.2)	6 (2.6)	2 (2.4)	1 (1.3)	1 (2.9)	0
自然気胸	0	0	1 (1.2)	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	5 (2.2)	3 (1.3)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	0
肺線維症	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	1 (1.2)	0	0	0
呼吸停止	0	1 (0.4)	0	0	0	0
呼吸窮迫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
呼吸不全	8 (3.5)	6 (2.6)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (2.9)	1 (3.8)
気道うっ血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	0
痰貯留	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	3 (1.3)	1 (1.2)	0	0	0
気管狭窄	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	33 (14.5)	36 (15.3)	16 (19.5)	11 (14 3)	1 (2.9)	1 (3.8)
水疱	0	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0
褥瘡性潰瘍	13 (5.7)	10 (4.3)	7 (8.5)	7 (9.1)	1 (2.9)	0
皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	3 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (1.3)	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
斑状出血	0	0	0	1 (1.3)	0	0
湿疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
紅斑	3 (1.3)	6 (2.6)	0	0	0	0
多汗症	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
間擦疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
発疹	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.2)	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	1 (0.4)	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	1 (1.2)	0	0	0
皮膚軟化	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
皮膚壊死	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	3 (1.3)	8 (3.4)	3 (3.7)	0	0	0
出血性皮膚潰瘍	0	0	0	1 (1.3)	0	0
うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
皮下気腫	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
中毒性皮疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (2.9)	0
外科および内科処置	9 (4.0)	2 (0.9)	0	3 (3.9)	0	0
デブリードマン	0	0	0	1 (1.3)	0	0
胃瘻造設術	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳内動脈瘤手術	1 (0.4)	0	0	0	0	0
骨接合	0	1 (0.4)	0	0	0	0
外科的脊椎固定	0	1 (0.4)	0	0	0	0
気管切開	7 (3.1)	1 (0.4)	0	2 (2.6)	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
血管障害	23 (10.1)	25 (10.6)	5 (6.1)	13 (16 9)	4 (11.4)	4 (15.4)
空気塞栓症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	1 (1.3)	0	0
大動脈硬化症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	1 (1.3)	0	0
動脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.4)	5 (2.1)	0	3 (3.9)	0	0
血腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
血行動態不安定	1 (0.4)	0	0	1 (1.3)	0	0
高血圧	3 (1.3)	8 (3.4)	0	0	1 (2.9)	1 (3.8)
高血圧クリーゼ	2 (0.9)	3 (1.3)	0	1 (1.3)	0	1 (3.8)
低血圧	11 (4.8)	8 (3.4)	0	6 (7.8)	4 (11.4)	2 (7.7)
血液量減少性ショック	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	0
頚静脈血栓症	2 (0.9)	0	0	0	0	0
リンパうっ滞	0	0	0	2 (2.6)	0	0
神経原性ショック	0	0	1 (1.2)	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (0.4)	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (1.2)	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	0	1 (1.2)	0	0	0
末梢血管塞栓症	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0
末梢循環不良	0	0	0	1 (1.3)	0	0
出血性ショック	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血栓症	0	0	1 (1.2)	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	1 (1.3)	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events	52	127	0	0	190	194
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	16 (94.1)	20 (95.2)	0	0	56 (83.6)	46 (71.9)
血液およびリンパ系障害	4 (23.5)	6 (28.6)	0	0	8 (11 9)	11 (17.2)
貧血	2 (11.8)	6 (28.6)	0	0	6 (9.0)	6 (9.4)
慢性疾患の貧血	2 (11.8)	0	0	0	0	0
凝固因子欠乏症	0	0	0	0	0	0
凝血異常	0	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
出血性貧血	0	0	0	0	0	1 (1.6)
凝固低下状態	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0
縦隔リンパ節腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.6)
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	0
血小板増加症	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.1)
心臓障害	3 (17.6)	6 (28.6)	0	0	12 (17.9)	7 (10.9)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
大動脈弁石灰化	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (5.9)	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)
心房粗動	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
房室ブロック	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (1.5)	0
徐脈	1 (5.9)	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0
心停止	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
心不全	1 (5.9)	0	0	0	2 (3.0)	0
急性心不全	1 (5.9)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)
慢性心不全	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	1 (4.8)	0	0	0	0
心肺停止	0	0	0	0	2 (3.0)	0
心原性ショック	0	0	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	0
心肺不全	0	1 (4.8)	0	0	0	0
心血管不全	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0
拡張機能障害	0	0	0	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0
発作性不整脈	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0
無脈性電気活動	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (1.5)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	1 (1.5)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (1.6)
頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
頻脈	0	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.6)
心室細動	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	1 (4.8)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0
出血性脳動静脈奇形	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
難聴	0	0	0	0	0	0
両耳難聴	0	0	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0
耳閉	0	0	0	0	0	0
鼓室内出血	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0
尿崩症	0	0	0	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0	0
原発性甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	2 (3.0)	0
白内障	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0
糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0
上強膜炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
緑内障	0	0	0	0	0	0
近視	0	0	0	0	0	0
高眼圧症	0	0	0	0	0	0
瞳孔不同	0	0	0	0	1 (1.5)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
網膜症	0	0	0	0	0	0
硝子体変性	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	5 (29.4)	10 (47.6)	0	0	18 (26.9)	11 (17.2)
腹部膨満	0	0	0	0	3 (4.5)	0
腹痛	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0
腹水	0	1 (4.8)	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0
結腸瘻	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1 (4.8)	0	0	2 (3.0)	3 (4.7)
下痢	2 (11.8)	4 (19.0)	0	0	6 (9.0)	5 (7.8)
出血性腸憩室	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	2 (3.0)	0
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (4.8)	0	0	0	0
十二指腸炎	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
十二指腸胃逆流	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)
腸炎	0	0	0	0	0	0
腸管皮膚瘻	0	1 (4.8)	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	0	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
吐糞症	0	0	0	0	0	0
糞塊	0	1 (4.8)	0	0	0	0
放屁	0	0	0	0	1 (1.5)	0
胃アトニー	0	0	0	0	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
胃炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
びらん性胃炎	0	1 (4.8)	0	0	0	0
胃十二指腸出血	0	0	0	0	0	0
胃十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0
胃十二指腸炎	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	0
消化管運動低下	1 (5.9)	0	0	0	0	0
胃腸虚血	0	0	0	0	0	0
消化管壊死	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.8)	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0
吐血	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (1.5)	0
出血性びらん性胃炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
内臓ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.5)	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	0	0	0	0	1 (1.5)	0
胃排出不全	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (1.6)
腸管虚血	1 (5.9)	0	0	0	0	0
穿孔性腸潰瘍	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	1 (1.5)	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.6)
食道出血	0	0	0	0	0	0
食道穿孔	0	0	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
膵癆	0	0	0	0	0	0
膵仮性嚢胞	0	0	0	0	0	0
慢性膵炎	0	0	0	0	0	0
膵石症	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	2 (9.5)	0	0	0	0
肛門周囲紅斑	0	0	0	0	0	0
気腹	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (1.5)	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0
逆流性胃炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
流涎過多	0	0	0	0	0	1 (1.6)
短腸症候群	0	1 (4.8)	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0
舌出血	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (11.8)	3 (14.3)	0	0	3 (4.5)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.8)	8 (38.1)	0	0	5 (7.5)	7 (10.9)
無力症	0	0	0	0	0	0
脳死	0	0	0	0	1 (1.5)	0
心臓死	0	1 (4.8)	0	0	0	0
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
カテーテル留置部位蕁麻疹	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0
死亡	0	2 (9.5)	0	0	0	1 (1.6)
医療機器破損	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	1 (1.6)
全身性浮腫	0	1 (4.8)	0	0	0	2 (3.1)
高熱	0	1 (4.8)	0	0	0	3 (4.7)
低体温	0	0	0	0	0	1 (1.6)
炎症	0	0	0	0	0	0
注射部位静脈炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
多臓器不全	1 (5.9)	3 (14.3)	0	0	1 (1.5)	0
末梢性浮腫	0	1 (4.8)	0	0	0	0
疼痛	1 (5.9)	1 (4.8)	0	0	0	0
多発性漿膜炎	0	0	0	0	0	0
製品の微生物汚染	0	0	0	0	1 (1.5)	0
発熱	0	1 (4.8)	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0
タキフィラキシー	0	1 (4.8)	0	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	2 (9.5)	0	0	0	1 (1.6)
胆管閉塞	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	0
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
中毒性肝炎	0	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	0
黄疸	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	1 (4.8)	0	0	0	0
門脈血栓症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (29.4)	9 (42.9)	0	0	25 (37.3)	18 (28.1)
腹部膿瘍	0	0	0	0	0	0
腹部感染	0	0	0	0	0	0
腹壁膿瘍	0	0	0	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (1.5)	0
頚部膿瘍	0	0	0	0	0	0
唾液腺膿瘍	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
異型肺炎	0	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	1 (1.5)	3 (4.7)
細菌尿	0	0	0	0	0	0
脳膿瘍	0	1 (4.8)	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
細菌性気管支炎	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎	0	0	0	0	0	0
中枢神経系脳室炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
カンジダ性眼内炎	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0
カンジダ性敗血症	0	0	0	0	0	0
カンジダ尿	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (5.9)	0	0	0	3 (4.5)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
細菌性結膜炎	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (4.8)	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	1 (1.6)
医療機器関連敗血症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0
蓄膿	0	0	0	0	0	0
脳炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
心内膜炎	0	0	0	0	0	0
細菌性心内膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
眼内炎	0	0	0	0	0	0
エンドトキシン血症	0	0	0	0	0	0
エンテロバクター性菌血症	0	0	0	0	0	0
腸球菌感染	0	0	0	0	0	0
精巣上体炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
丹毒	0	0	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (1.6)
眼感染	0	0	0	0	0	0
真菌感染	0	1 (4.8)	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
壊疽	0	0	0	0	0	0
消化器カンジダ症	0	0	0	0	0	0
泌尿生殖器感染	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (1.5)	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0
感染	0	0	0	0	0	0
伝染病病原体キャリアー	0	1 (4.8)	0	0	0	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
注入部位膿瘍	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	0	0	0
肝膿瘍	0	0	0	0	0	0
肺膿瘍	0	0	0	0	1 (1.5)	0
乳様突起炎	0	0	0	0	0	0
髄膜炎	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
細菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
口腔カンジダ症	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (1.5)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
中耳炎	0	0	0	0	0	0
耳管炎	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
咽喉頭膿瘍	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
クレブシエラ菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
術後創感染	0	0	0	0	0	0
前立腺感染	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0
呼吸器モニリア症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
気道感染	0	0	0	0	1 (1.5)	0
細菌性気道感染	0	0	0	0	1 (1.5)	0
敗血症	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.5)	0
敗血症性脳症	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (5.9)	3 (14.3)	0	0	1 (1.5)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
膿性痰	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
全身性カンジダ	1 (5.9)	0	0	0	0	0
股部白癬	1 (5.9)	0	0	0	0	0
気管炎	0	1 (4.8)	0	0	0	0
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
気管切開部位感染	0	0	0	0	0	2 (3.1)
尿管炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
尿道炎	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (5.9)	2 (9.5)	0	0	4 (6.0)	4 (6.3)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0
腸球菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0
真菌性尿路感染	1 (5.9)	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	0
泌尿生殖器真菌感染	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
尿路性敗血症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (9.5)	0	0	4 (6.0)	4 (6.3)
腹部創離開	0	0	0	0	1 (1.5)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	0	0	0	0
膀胱損傷	0	0	0	0	0	0
脳挫傷	0	0	0	0	0	0
脳ヘルニア	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	0
胸骨脱臼	0	0	0	0	0	0
気管内挿管合併症	0	0	0	0	0	0
焼痂	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (1.6)
胃腸吻合部漏出	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0
切開部位炎症	0	0	0	0	0	0
過量投与	0	1 (4.8)	0	0	0	0
処置後出血	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	0
処置後炎症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
処置後浮腫	0	0	0	0	0	0
術後創合併症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
処置による出血	0	0	0	0	1 (1.5)	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0
頭蓋底骨折	0	0	0	0	0	0
脾臓損傷	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
ストーマ部炎症	0	0	0	0	0	0
ストーマ部潰瘍	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0
舌損傷	0	0	0	0	0	0
気管出血	0	0	0	0	1 (1.5)	0
気管損傷	0	0	0	0	0	0
外傷性血胸	0	0	0	0	0	0
ベンチレータ離脱不成功	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (17.6)	2 (9.5)	0	0	13 (19.4)	6 (9.4)
アシネトバクター検査陽性	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8)	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)
細菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (1.6)
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	3 (4.5)	0
血中β－Ｄ－グルカン増加	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	2 (3.1)
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (1.5)	0
血中鉄減少	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (5.9)	0	0	0	0	0
中心静脈圧上昇	0	0	0	0	1 (1.5)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	0
直接クームス試験陽性	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	0	0
心電図再分極異常	0	0	0	0	0	0
フィブリン分解産物増加	0	0	0	0	0	0
真菌検査陽性	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (5.9)	0	0	0	3 (4.5)	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ検査陽性	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.5)	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
血小板数減少	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)
プロカルシトニン増加	0	0	0	0	1 (1.5)	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0	1 (1.5)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (5.9)	0	0	0	5 (7.5)	2 (3.1)
尿量減少	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (17.6)	8 (38.1)	0	0	5 (7.5)	10 (15.6)
脱水	0	0	0	0	0	2 (3.1)
糖尿病	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (5.9)	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0
成長障害	0	0	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0	0	3 (4.7)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
痛風	0	0	0	0	0	0
高クロール血症	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	1 (4.8)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	3 (14.3)	0	0	0	0
高乳酸血症	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	4 (19.0)	0	0	0	3 (4.7)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	1 (1.5)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (1.5)	0
低アルブミン血症	1 (5.9)	1 (4.8)	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	1 (1.5)	0
低血糖症	0	2 (9.5)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	2 (9.5)	0	0	2 (3.0)	2 (3.1)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (1.5)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)
低リン酸血症	0	0	0	0	2 (3.0)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0
血液量減少症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.5)	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	4 (6.0)	4 (6.3)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
反応性関節炎	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
尾骨痛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
筋攣縮	0	0	0	0	1 (1.5)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (1.6)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
骨壊死	0	0	0	0	1 (1.5)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (1.6)
軟部組織壊死	0	0	0	0	1 (1.5)	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）	0	1 (4.8)	0	0	0	0
脳ヒグローマ	0	0	0	0	0	0
腹膜の悪性新生物	0	1 (4.8)	0	0	0	0
腎癌	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (11.8)	3 (14.3)	0	0	9 (13.4)	8 (12.5)
聴神経炎	0	0	0	0	0	0
意識変容状態	0	0	0	0	0	1 (1.6)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	0	0	0
失外套症候群	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
自律神経失調	0	0	0	0	0	0
脳圧迫	0	0	0	0	0	0
脳損傷	0	0	0	0	0	0
脳正中線偏位	1 (5.9)	1 (4.8)	0	0	0	0
脳浮腫	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)
球麻痺	0	0	0	0	0	0
小脳出血	0	0	0	0	0	0
脳血腫	0	0	0	0	1 (1.5)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
脳出血	0	0	0	0	1 (1.5)	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	1 (1.5)	0
脳血管収縮	0	0	0	0	1 (1.5)	0
脳室拡張	0	0	0	0	0	0
脳脊髄液漏	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (1.6)
脳血管障害	0	0	0	0	0	0
間代	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0
昏睡	0	0	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	0	0	0
重症疾患多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0
脳症	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0
卒中の出血性変化	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)
不全片麻痺	0	0	0	0	0	0
片麻痺	0	0	0	0	0	2 (3.1)
水頭症	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
筋緊張低下	0	1 (4.8)	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	0	0	0	1 (1.5)	0
脳室内出血	0	0	0	0	0	0
虚血性脳梗塞	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
虚血性ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (1.6)
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1 (1.6)
ミオクロニーてんかん	0	0	0	0	0	0
神経学的代償不全	0	0	0	0	0	0
ニューロミオパチー	0	1 (4.8)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	1 (1.5)	0
四肢不全麻痺	0	0	0	0	0	0
四肢麻痺	0	0	0	0	0	0
感覚消失	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	0	0
脊髄浮腫	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0
硬膜下ヒグローマ	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0
第７脳神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (1.6)
第６脳神経不全麻痺	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	0	0	1 (1.5)	0
声帯不全麻痺	0	0	0	0	0	0
ウェルニッケ脳症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
精神障害	0	4 (19.0)	0	0	6 (9.0)	9 (14.1)
素行障害を伴う適応障害	0	0	0	0	0	1 (1.6)
攻撃性	0	0	0	0	0	1 (1.6)
激越	0	4 (19.0)	0	0	0	3 (4.7)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
不安	0	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)
錯乱状態	0	0	0	0	0	3 (4.7)
譫妄	0	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.6)
妄想	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
失見当識	0	0	0	0	0	1 (1.6)
幻覚	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	2 (3.1)
身体疾患による精神障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0
心的外傷後ストレス障害	0	0	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	3 (17.6)	2 (9.5)	0	0	2 (3.0)	2 (3.1)
急性腎前性腎不全	0	0	0	0	0	0
無尿	0	0	0	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	0
膀胱拡大	0	0	0	0	0	0
膀胱穿孔	0	0	0	0	0	0
膀胱タンポナーデ	0	0	0	0	0	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	0
血尿	0	1 (4.8)	0	0	0	0
ヘモグロビン尿	0	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	0	0
白血球尿	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
腎症	0	0	0	0	0	0
神経因性膀胱	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
乏尿	0	0	0	0	0	1 (1.6)
多尿	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
腎盂腎杯拡張症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
腎萎縮	0	1 (4.8)	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	0	0
腎障害	0	0	0	0	0	0
腎不全	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (1.6)
急性腎不全	2 (11.8)	1 (4.8)	0	0	0	0
慢性腎不全	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0
尿道潰瘍	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0
陰茎出血	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	0	0	0	0	0	0
陰嚢潰瘍	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)	7 (33.3)	0	0	17 (25.4)	10 (15.6)
後天性気管食道瘻	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
急性肺損傷	0	0	0	0	0	0
急性肺水腫	0	0	0	0	1 (1.5)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (4.8)	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0
無呼吸	0	0	0	0	0	2 (3.1)
誤嚥	0	0	0	0	0	1 (1.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
無気肺	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
気管支出血	0	1 (4.8)	0	0	0	0
気管支閉塞	0	0	0	0	0	1 (1.6)
気管支肺症	0	0	0	0	1 (1.5)	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	1 (1.6)
チェーン・ストークス呼吸	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0
慢性呼吸不全	1 (5.9)	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (1.5)	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0
肺気腫	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0
喀血	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0
胸水症	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (3.1)
高炭酸ガス血症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
過換気	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
気管支分泌増加	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (1.5)	0
喉頭の炎症	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	1 (1.5)	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0
縦隔滲出液	0	0	0	0	0	0
縦隔血腫	0	0	0	0	0	0
鼻中隔弯曲	0	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	0	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
胸水	0	3 (14.3)	0	0	2 (3.0)	0
胸膜線維症	0	0	0	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	0
気縦隔症	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)
自然気胸	0	0	0	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
肺うっ血	1 (5.9)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (1.6)
肺線維症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	1 (4.8)	0	0	0	0
呼吸停止	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	1 (1.5)	0
呼吸不全	0	1 (4.8)	0	0	3 (4.5)	1 (1.6)
気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (1.6)
アレルギー性鼻炎	0	1 (4.8)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0	0
痰貯留	0	0	0	0	1 (1.5)	0
頻呼吸	0	2 (9.5)	0	0	0	0
気管狭窄	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)	2 (9.5)	0	0	7 (10.4)	8 (12.5)
水疱	0	0	0	0	0	1 (1.6)
褥瘡性潰瘍	4 (23.5)	0	0	0	3 (4.5)	4 (6.3)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.5)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	2 (3.0)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
斑状出血	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	1 (1.6)
多汗症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0
発疹	0	1 (4.8)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	1 (5.9)	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (1.6)
皮膚病変	0	0	0	0	0	0
皮膚軟化	0	0	0	0	0	0
皮膚壊死	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (5.9)	0	0	0	0	2 (3.1)
出血性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.5)	0
外科および内科処置	0	0	0	0	4 (6.0)	0
デブリードマン	0	0	0	0	0	0
胃瘻造設術	0	0	0	0	1 (1.5)	0
脳内動脈瘤手術	0	0	0	0	1 (1.5)	0
骨接合	0	0	0	0	0	0
外科的脊椎固定	0	0	0	0	0	0
気管切開	0	0	0	0	2 (3.0)	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
血管障害	3 (17.6)	4 (19.0)	0	0	4 (6.0)	9 (14.1)
空気塞栓症	0	0	0	0	1 (1.5)	0
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0
大動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	0	0	0
動脈血栓症	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (5.9)	0	0	0	0	2 (3.1)
血腫	1 (5.9)	0	0	0	0	0
血行動態不安定	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	2 (3.1)
低血圧	0	2 (9.5)	0	0	2 (3.0)	3 (4.7)
血液量減少性ショック	0	0	0	0	0	1 (1.6)
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
リンパうっ滞	0	0	0	0	0	0
神経原性ショック	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (1.6)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (4.8)	0	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	0	0	0	0	0
末梢血管塞栓症	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	0	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0
出血性ショック	0	1 (4.8)	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
血栓症	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	1 (5.9)	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	0

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific baseline creatinine clearance category. 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.
ESRD: end stage renal disease.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

付録 2.7.4-6　ベースラインの腎機能別の重篤な有害事象発現例数（%）（発現割合 0%超）（安全性解析集団）（008 試験）

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
Total Number of Serious Treatment Emergent Adverse Events	121	94	53	38	28	20
Number of Subjects with Any Serious Treatment Emergent Adverse Event	79 (34.8)	71 (30.2)	42 (51.2)	30 (39.0)	21 (60.0)	13 (50.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4)	0	1 (1 3)	0	0
貧血	0	0	0	1 (1 3)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心臓障害	17 (7.5)	20 (8.5)	9 (11.0)	11 (14.3)	7 (20.0)	3 (11.5)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.4)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (2.9)	0
不整脈	0	1 (0.4)	0	0	0	0
徐脈	1 (0.4)	0	0	1 (1 3)	0	0
心停止	5 (2.2)	4 (1.7)	2 (2.4)	0	1 (2.9)	1 (3.8)
心不全	4 (1.8)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1 3)	1 (2.9)	1 (3.8)
急性心不全	4 (1.8)	6 (2.6)	2 (2.4)	1 (1 3)	2 (5.7)	0
慢性心不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心肺停止	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	2 (2.6)	1 (2.9)	1 (3.8)
心原性ショック	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心肺不全	0	0	0	0	0	0
心血管不全	0	1 (0.4)	1 (1.2)	3 (3 9)	1 (2.9)	0
冠動脈閉塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	1 (1 3)	0	0
無脈性電気活動	0	1 (0.4)	0	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心室細動	1 (0.4)	0	1 (1.2)	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0
出血性脳動静脈奇形	0	0	1 (1.2)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.2)	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (1.2)	0	0	0
胃腸障害	9 (4.0)	2 (0.9)	3 (3.7)	2 (2.6)	3 (8.6)	3 (11.5)
腹痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0
胃出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0
胃十二指腸出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃腸出血	3 (1.3)	0	0	1 (1 3)	1 (2.9)	2 (7.7)
胃腸虚血	0	0	0	0	1 (2.9)	0
消化管壊死	0	0	0	1 (1 3)	0	0
吐血	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
出血性びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0
内臓ヘルニア	1 (0.4)	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	1 (1.2)	0	0	0
麻痺性イレウス	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腸管虚血	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0
気腹	1 (0.4)	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	1 (2.9)	0
上部消化管出血	0	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (4.8)	4 (1.7)	7 (8.5)	5 (6 5)	2 (5.7)	1 (3.8)
脳死	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0
心臓死	0	0	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
死亡	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1 3)	0	0
多臓器不全	6 (2.6)	1 (0.4)	5 (6.1)	4 (5 2)	2 (5.7)	1 (3.8)
発熱	0	1 (0.4)	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	14 (6.2)	18 (7.7)	10 (12.2)	6 (7.8)	5 (14.3)	5 (19.2)
腹部膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腹部感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	1 (1.2)	0	0	0
菌血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
気管支肺炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
中枢神経系脳室炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (1.3)	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	0	0	0	0	0
脳炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
心内膜炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
細菌性心内膜炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0
エンドトキシン血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
エンテロバクター性菌血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
壊疽	0	0	0	0	0	1 (3.8)
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
肺膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0
髄膜炎	0	2 (0.9)	0	0	0	0
腹膜炎	0	2 (0.9)	0	0	0	1 (3.8)
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.4)	1 (1 3)	0	1 (3.8)

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1 3)	0	0
敗血症	2 (0.9)	1 (0.4)	0	1 (1 3)	2 (5.7)	1 (3.8)
敗血症性脳症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	3 (1.3)	6 (2.6)	7 (8.5)	3 (3 9)	2 (5.7)	2 (7.7)
尿路感染	0	0	1 (1.2)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.6)	2 (0.9)	1 (1.2)	1 (1 3)	3 (8.6)	1 (3.8)
腹部創離開	0	0	0	0	1 (2.9)	0
膀胱損傷	0	0	0	0	1 (2.9)	0
脳ヘルニア	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	1 (3.8)
気管内挿管合併症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃腸吻合部漏出	1 (0.4)	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	0	0	1 (2.9)	0
処置による出血	0	0	0	1 (1 3)	0	0
脾臓損傷	0	0	0	0	1 (2.9)	0
硬膜下血腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0
気管出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
気管損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.4)	0	0	1 (1 3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	1 (1 3)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (0.9)	3 (1.3)	0	0	0	0
脱水	0	2 (0.9)	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
成長障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	2 (0.9)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腹膜の悪性新生物	0	0	0	0	0	0
腎癌	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経系障害	18 (7.9)	18 (7.7)	6 (7.3)	4 (5 2)	2 (5.7)	0
筋萎縮性側索硬化症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
失外套症候群	0	0	0	1 (1 3)	0	0
脳損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
脳正中線偏位	2 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0	0
脳浮腫	5 (2.2)	8 (3.4)	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0
小脳出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳血腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳出血	3 (1.3)	0	2 (2.4)	0	0	0
脳梗塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0
脳虚血	0	2 (0.9)	0	0	0	0
脳血管収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)	0
認知障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	1 (1 3)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
出血性卒中	2 (0.9)	0	1 (1.2)	1 (1 3)	0	0
水頭症	0	2 (0.9)	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脳室内出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0

Confidential

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
虚血性脳梗塞	0	0	1 (1.2)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	0	0	0	0
神経学的代償不全	0	0	1 (1.2)	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	1 (1 3)	0	0
脊髄浮腫	0	0	0	1 (1 3)	0	0
ウェルニッケ脳症	0	1 (0.4)	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (2.4)	0	2 (5.7)	1 (3.8)
水腎症	0	0	0	0	1 (2.9)	0
腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
急性腎不全	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (2.4)	0	1 (2.9)	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (9.7)	16 (6.8)	8 (9.8)	5 (6 5)	2 (5.7)	5 (19.2)
後天性気管食道瘻	3 (1.3)	0	0	0	0	0
急性肺損傷	0	0	0	0	0	1 (3.8)
急性肺水腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (1 3)	0	0
急性呼吸不全	0	3 (1.3)	1 (1.2)	0	0	2 (7.7)
誤嚥	0	1 (0.4)	0	0	0	0
無気肺	0	1 (0.4)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (0.9)	0	0	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.2)	0	0	0
肺障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
縦隔滲出液	0	0	1 (1.2)	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)
胸水	0	0	0	1 (1 3)	0	0
気縦隔症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	0	2 (2.4)	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=227) n (%)	Meropenem (N=235) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=82) n (%)	Meropenem (N=77) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=26) n (%)
気胸	2 (0.9)	0	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0
肺塞栓症	4 (1.8)	3 (1.3)	1 (1.2)	2 (2.6)	0	0
呼吸停止	0	1 (0.4)	0	0	0	0
呼吸窮迫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
呼吸不全	8 (3.5)	4 (1.7)	1 (1.2)	1 (1 3)	1 (2.9)	1 (3.8)
気管狭窄	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血管障害	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (2.4)	1 (1 3)	0	0
動脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血行動態不安定	1 (0.4)	0	0	0	0	0
低血圧	0	1 (0.4)	0	0	0	0
血液量減少性ショック	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	1 (1 3)	0	0
神経原性ショック	0	0	1 (1.2)	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.4)	0	0	0	0	0
出血性ショック	0	0	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
Total Number of Serious Treatment Emergent Adverse Events	15	22	0	0	30	19
Number of Subjects with Any Serious Treatment Emergent Adverse Event	10 (58.8)	15 (71.4)	0	0	20 (29.9)	15 (23.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (11.8)	3 (14.3)	0	0	6 (9.0)	3 (4.7)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0
心停止	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)
心不全	1 (5.9)	0	0	0	2 (3.0)	0
急性心不全	1 (5.9)	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)
慢性心不全	0	0	0	0	0	0
心肺停止	0	0	0	0	1 (1.5)	0
心原性ショック	0	0	0	0	0	0
心肺不全	0	1 (4.8)	0	0	0	0
心血管不全	0	0	0	0	0	0
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0
無脈性電気活動	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	1 (1.6)
心室細動	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	1 (4.8)	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0
出血性脳動静脈奇形	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (11.8)	2 (9.5)	0	0	2 (3.0)	0
腹痛	0	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (4.8)	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0
胃十二指腸出血	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	1 (1.5)	0
胃腸虚血	0	0	0	0	0	0
消化管壊死	0	0	0	0	0	0
吐血	0	0	0	0	0	0
出血性びらん性胃炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0
内臓ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.5)	0
イレウス	0	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	0	0	0	0	0	0
腸管虚血	1 (5.9)	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	1 (4.8)	0	0	0	0
気腹	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	6 (28.6)	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)
脳死	0	0	0	0	1 (1.5)	0
心臓死	0	1 (4.8)	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
死亡	0	2 (9.5)	0	0	0	1 (1.6)
多臓器不全	1 (5.9)	3 (14.3)	0	0	1 (1.5)	0
発熱	0	0	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (1.6)
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	2 (11.8)	5 (23.8)	0	0	5 (7.5)	3 (4.7)
腹部膿瘍	0	0	0	0	0	0
腹部感染	0	0	0	0	0	0
頚部膿瘍	0	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	1 (1.5)	0
気管支肺炎	0	0	0	0	0	0
中枢神経系脳室炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	2 (3.0)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0
医療機器関連敗血症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
脳炎	0	0	0	0	0	0
心内膜炎	0	0	0	0	0	0
細菌性心内膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.6)
エンドトキシン血症	0	0	0	0	0	0
エンテロバクター性菌血症	0	0	0	0	0	0
壊疽	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ性敗血症	0	0	0	0	0	0
肺膿瘍	0	0	0	0	0	0
髄膜炎	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
腹膜炎	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
敗血症	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.5)	0
敗血症性脳症	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (5.9)	3 (14.3)	0	0	1 (1.5)	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (5.9)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (1.5)	0
腹部創離開	0	0	0	0	0	0
膀胱損傷	0	0	0	0	0	0
脳ヘルニア	0	0	0	0	0	0
気管内挿管合併症	0	0	0	0	0	0
胃腸吻合部漏出	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	0	0	0	0
処置による出血	0	0	0	0	0	0
脾臓損傷	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0
気管出血	0	0	0	0	1 (1.5)	0
気管損傷	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.5)	2 (3.1)
脱水	0	0	0	0	0	2 (3.1)

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
成長障害	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (4.8)	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1 (1.5)	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）	0	1 (4.8)	0	0	0	0
腹膜の悪性新生物	0	1 (4.8)	0	0	0	0
腎癌	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (11.8)	1 (4.8)	0	0	3 (4.5)	5 (7.8)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	0	0	0
失外套症候群	0	0	0	0	0	0
脳損傷	0	0	0	0	0	0
脳正中線偏位	1 (5.9)	1 (4.8)	0	0	0	0
脳浮腫	1 (5.9)	0	0	0	0	2 (3.1)
小脳出血	0	0	0	0	0	0
脳血腫	0	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	0	0	1 (1.5)	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	0	0
脳血管収縮	0	0	0	0	1 (1.5)	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0
アルツハイマー型認知症	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
頭蓋内圧上昇	0	0	0	0	0	0
脳室内出血	0	0	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
虚血性脳梗塞	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1 (1.6)
神経学的代償不全	0	0	0	0	0	0
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0
脊髄浮腫	0	0	0	0	0	0
ウェルニッケ脳症	0	0	0	0	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	3 (17.6)	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
水腎症	0	0	0	0	0	0
腎不全	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (1.6)
急性腎不全	2 (11.8)	1 (4.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	1 (4.8)	0	0	7 (10.4)	2 (3.1)
後天性気管食道瘻	0	0	0	0	1 (1.5)	0
急性肺損傷	0	0	0	0	0	0
急性肺水腫	0	0	0	0	1 (1.5)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (4.8)	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0
誤嚥	0	0	0	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0
慢性呼吸不全	1 (5.9)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0	1 (1.5)	0
縦隔滲出液	0	0	0	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0
気縦隔症	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category (Safety Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=17) n (%)	Meropenem (N=21) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=67) n (%)	Meropenem (N=64) n (%)
気胸	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (1.6)
呼吸停止	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	1 (1.5)	0
呼吸不全	0	0	0	0	3 (4.5)	1 (1.6)
気管狭窄	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (1.6)
動脈血栓症	0	0	0	0	0	0
血行動態不安定	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0
血液量減少性ショック	0	0	0	0	0	1 (1.6)
神経原性ショック	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	0	0	0	0	0	0
出血性ショック	0	1 (4.8)	0	0	0	0

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific baseline creatinine clearance category. 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.
ESRD: end stage renal disease.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

付録 2.7.4-7　被験者の病歴（被験者の 10%以上）（ITT 集団）（008 試験）

Medical and Surgical History by System Organ Class and Preferred Term (>= 10% Subjects)

(ITT Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=362) n (%)	Meropenem (N=364) n (%)	Total (N=726) n (%)
Number of Subjects with Any Medical/Surgical History	361 (99.7)	362 (99.5)	723 (99.6)
血液およびリンパ系障害	110 (30.4)	112 (30.8)	222 (30.6)
貧血	74 (20.4)	80 (22.0)	154 (21.2)
心臓障害	196 (54.1)	186 (51.1)	382 (52.6)
心房細動	64 (17.7)	77 (21.2)	141 (19.4)
うっ血性心不全	55 (15.2)	61 (16.8)	116 (16.0)
心筋虚血	50 (13.8)	33 (9.1)	83 (11.4)
傷害、中毒および処置合併症	147 (40.6)	141 (38.7)	288 (39.7)
頭蓋脳損傷	42 (11.6)	36 (9.9)	78 (10.7)
代謝および栄養障害	194 (53.6)	183 (50.3)	377 (51.9)
糖尿病	88 (24.3)	69 (19.0)	157 (21.6)
低カリウム血症	57 (15.7)	44 (12.1)	101 (13.9)
神経系障害	244 (67.4)	234 (64.3)	478 (65.8)
脳浮腫	38 (10.5)	33 (9.1)	71 (9.8)
虚血性脳卒中	36 (9.9)	37 (10.2)	73 (10.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	163 (45.0)	182 (50.0)	345 (47.5)
慢性閉塞性肺疾患	40 (11.0)	48 (13.2)	88 (12.1)
胸水	40 (11.0)	48 (13.2)	88 (12.1)
外科および内科処置	243 (67.1)	252 (69.2)	495 (68.2)
気管切開	90 (24.9)	84 (23.1)	174 (24.0)
血管障害	256 (70.7)	246 (67.6)	502 (69.1)
高血圧	209 (57.7)	201 (55.2)	410 (56.5)

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

Medical and surgical history is coded using MedDRA version 17.0. For each system organ class and preferred term, subjects are counted only once.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admh]

CTD 第 2 部
2.7 臨床概要
2.7.5 参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[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: 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: 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: 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: 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: 073]	Adverse reactions to β-lactam antimicrobials.	Lagacé-Wiens P, Rubinstein E.	Export Opin Drug Saf. 2012; 11:381-399.
[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.
[資料5.4: 077]	Zosyn® 米国添付文書 Revised May, 2017.	Pfizer Inc.	—
[資料5.4: 078]	Safety,Tolerability, and Pharmacokinetics of 3 g of Ceftolozane/Tazobactam in Healthy Adults:A Randomized, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study.	Yu B, Adedoyin A, Hershberger E, et al.	Clin Pharmacol Drug Dev. 2018; 7: 382‐91.
[資料5.4: 079]	PRODUCT MONOGRAPH TAZOCIN® Piperacillin and Tazobactam powder for injection.	Pfizer Canada Inc	—
[資料5.4: 080]	Augmented Renal Clearance: Implications for Antibacterial Dosing in the Critically Ill.	Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al.	Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 1-16.
[資料5.4: 081]	Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy.	Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, et al.	J Crit Care. 2013; 28: 695‐700.
[資料5.4: 082]	Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics.	Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, et al.	Pharmacotherapy. 2015; 35: 1063‐75.
[資料5.4: 083]	In Vivo Activities of Ceftolozane, a New	Craig WA, Andes DR	Antimicrob Agents

	Cephalosporin, with and without Tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae, Including Strains with Extended-Spectrum β-Lactamases, in the Thighs of Neutropenic Mice.		Chemother. 2013; 57:1577-82.
[資料5.4: 084]	Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12) .	Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, et al.	J Antimicrob Chemother. 2014; 69:2713–22.

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 2
付録一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.7.6　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　臨床試験一覧表 5
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 7
2.7.6.2.1　非日本人細菌性肺炎患者を対象とした肺への移行性試験（007試験）［参考資料］ 7
2.7.6.2.1.1　試験方法 7
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景 10
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果 12
2.7.6.2.1.4　安全性の結果 16
2.7.6.2.1.5　結論 16
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ 18
2.7.6.3.1　第III相国際共同試験（008試験）［評価資料］ 18
2.7.6.3.1.1　概要（人工呼吸器を装着している院内肺炎）（全集団） 18
2.7.6.3.1.2　概要（敗血症） 28
2.7.6.3.1.3　日本人集団の結果（人工呼吸器を装着している院内肺炎及び敗血症） 36
2.7.6.3.1.4　付録 42

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧 6
表 2.7.6.2.1-1　MK-7625A の用法・用量（007試験） 9
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（007試験） 10
表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（007試験） 11
表 2.7.6.2.1-4　CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を8時間ごとに 60分かけて反復静脈内投与した際の血漿（初回及び最終投与日）及びELF（最終投与日）中セフトロザンの薬物動態パラメータの要約（グループ1、007試験） 13
表 2.7.6.2.1-5　CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を8時間ごとに 60分かけて反復静脈内投与した際の血漿（初回及び最終投与日）及びELF（最終投与日）中タゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（グループ1、007試験） 14
表 2.7.6.2.1-6　CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を8時間ごとに 60分かけて反復静脈内投与した際の血漿（初回及び最終投与日）及びELF（最終投与日）中セフトロザンの%*f*T>MIC（グループ1、007試験） 14
表 2.7.6.2.1-7　CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を8時間ごとに 60分かけて反復静脈内投与した際の血漿（初回及び最終投与日）及びELF（最終投与日）中タゾバクタムの%*f*T>C_T（グループ1、007試験） 15
表 2.7.6.2.1-8　MK-7625A 3 g を60分かけて単回静脈内投与した際の 血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の薬物動態パラメータの要約（グループ2、007試験） 15
表 2.7.6.2.1-9　MK-7625A 3 g を60分かけて単回静脈内投与した際の 血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC 及びタゾバクタムの%*f*T>C_T（グループ2、007試験） 16
表 2.7.6.3.1-1　主要評価項目及び重要な副次評価項目（全集団）（ITT 集団）（008試験） 23
表 2.7.6.3.1-2　有害事象の要約（全集団）（ASaT 集団）（008試験） 25
表 2.7.6.3.1-3　敗血症被験者の内訳（安全性解析対象集団）（008試験） 31
表 2.7.6.3.1-4　TOC 時点の敗血症に対する臨床効果 （敗血症評価対象集団）（008試験） 32
表 2.7.6.3.1-5　被験者別の TOC 時点の敗血症に対する細菌学的効果（敗血症評価対象集団）（008試験） 33
表 2.7.6.3.1-6　有害事象の要約（敗血症評価対象集団）（008試験） 34
表 2.7.6.3.1-7　被験者の内訳（日本人集団）（ITT 集団）（008試験） 37
表 2.7.6.3.1-8　主要評価項目及び重要な副次評価項目（日本人集団）（ITT 集団）（008試験） 38
表 2.7.6.3.1-9　有害事象の要約（日本人集団）（安全性解析対象集団）（008試験） 40

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.1-1　被験者の内訳（全集団）（ITT 集団）（008試験）.....42
付録 2.7.6.3.1-2　被験者背景（全集団）（ITT 集団）（008試験）.....43
付録 2.7.6.3.1-3　ベースライン時の下気道原因菌（10例以上検出）（全集団）（mITT 集団）（008試験）.....48
付録 2.7.6.3.1-4　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（全集団）（ASaT 集団）（008試験）.....52
付録 2.7.6.3.1-5　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（全集団）（ASaT集団）（008試験）.....66
付録 2.7.6.3.1-6　敗血症の臨床効果判定及び細菌学的効果判定の定義.....88
付録 2.7.6.3.1-7　敗血症被験者の背景（敗血症評価対象集団）（008試験）.....89
付録 2.7.6.3.1-8　ベースライン時の血液原因菌　（敗血症評価対象集団）（008試験）.....94
付録 2.7.6.3.1-9　TOC 時点の臨床効果（血液原因菌別）（敗血症評価対象集団）（008試験）.....96
付録 2.7.6.3.1-10 TOC 時点の細菌学的効果（血液原因菌別）（敗血症評価対象集団）（008試験）.....98
付録 2.7.6.3.1-11 有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（敗血症評価対象集団）（008試験）.....100
付録 2.7.6.3.1-12 副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（敗血症評価対象集団）（008試験）.....106
付録 2.7.6.3.1-13 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）（敗血症評価対象集団）（008試験）.....115
付録 2.7.6.3.1-14 ベースライン時のクレアチニンクリアランス別の有害事象発現割合（いずれかの投与群で発現割合0%超）（敗血症評価対象集団）（008試験）.....117
付録 2.7.6.3.1-15 被験者背景（日本人集団）（ITT 集団）（008試験）.....136
付録 2.7.6.3.1-16 有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（日本人集団）（安全性解析対象集団）（008試験）.....140
付録 2.7.6.3.1-17 副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（日本人集団）（安全性解析対象集団）（008試験）.....143
付録 2.7.6.3.1-18 重篤な有害事象の一覧（日本人集団）（安全性解析対象集団）（008試験）.....147

略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
%$fT>C_T$	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration remains above the threshold	遊離型薬物濃度が閾値濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
%$fT>MIC$	Time as percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the MIC	遊離型薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	－
ASaT	All subjects as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿又は ELF 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又は ELF 中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours postdose	投与後0から8時間までの血漿又は ELF 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又は ELF 中濃度－時間曲線下面積
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BMI	Body mass index	体格指数
CE	Clinically Evaluable	臨床評価可能
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{last}	Last quantifiable plasma or ELF drug concentration	最終測定可能時点の血漿又は ELF 中薬物濃度
C_{max}	Maximum plasma or ELF drug concentration	最高血漿又は ELF 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
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
C_t	Plasma or ELF concentration at time t after drug administration	投与後 t 時間の血漿又は ELF 中薬物濃度
C_T	Threshold concentration	閾値濃度
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
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ITT	Intent-to-Treat	－
LFU	Late follow-up	後期フォローアップ
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
ME	Microbiologically Evaluable	細菌学的評価可能
MK-7625A	Tazobactam/Ceftolozane	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
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	－
PK-PD	Pharmacokinetic-pharmacodynamic	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
$t_{1/2}$	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又は ELF 中薬物濃度到達時間
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿又は ELF 中濃度到達時間
TOC	Test of cure	治癒判定
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
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

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。

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

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）	P007 （海外）	[資料5.3.3.2: P007]	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	多施設共同、プロスペクティブ、非盲検試験	・グループ1：MK-7625A 0.75 g、1.5 g又は3 gを8時間ごとに60分かけて静脈内投与 ・グループ2：MK-7625A 3 gを60分かけて静脈内投与	・グループ1：26 ・グループ2：10	非日本人細菌性肺炎患者男女	・グループ1：8時間ごとに4～6回 ・グループ2：単回	完了 完全な報告書
Ⅰ （参考資料）	P028‡ （海外）	（eCTD 受付番号 300215001、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） 60分かけて反復静脈内投与	16	非日本人健康男性	10日	完了 完全な報告書
Ⅰ （参考資料）	P018‡ （海外）	（eCTD 受付番号 300215001、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 60分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
第Ⅲ相試験									
Ⅲ （評価資料）	P008 （国内／海外）	[資料5.3.5.1: P008]	有効性及び安全性の評価	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検比較試験	・MK-7625A 群： MK-7625A 3 gを8時間ごとに60分かけて静脈内投与 ・メロペネム群： メロペネム1000 mgを8時間ごとに60分かけて静脈内投与	726（MK-7625A 群362、メロペネム群364）	VNP 患者（Ventilated HABP 患者及び VABP 患者）	8～14日	完了 完全な報告書

† 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 3 g ：タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g

‡ 028試験（CXA-MD-11-07試験）及び018試験（CXA-EB-13-05試験）の結果は初回申請時に提出済み

MK-7625A=タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩

VNP=人工呼吸器を装着している院内肺炎、Ventilated HABP=院内肺炎発症後に人工呼吸器を装着した院内肺炎、VABP=人工呼吸器関連肺炎

2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　非日本人細菌性肺炎患者を対象とした肺への移行性試験（007試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.2: P007]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

人工呼吸器装着中の非日本人細菌性肺炎患者及び重症患者に MK-7625A を静脈内投与した際の血漿中薬物動態及び肺への移行性を評価する第 I 相、プロスペクティブ、非盲検、多施設共同試験／007試験

実施医療機関

6ヵ国、19施設［米国（プエルトリコ含む）：9施設、ベルギー：2施設、フランス：3施設、ドイツ：1施設、イタリア：2施設、スペイン：2施設］

治験期間

2015年5月19日～2017年6月16日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者に MK-7625A を反復静脈内投与した際の血漿中薬物動態及び肺上皮被覆液（ELF）中薬物濃度を測定し、肺への移行性を評価する。

【副次目的】

1) クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）（Cockcroft-Gault 計算式で算出）が180 mL/min 以上で Acute Physiology and Chronic Health Evaluation（APACHE）II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者に MK-7625A を単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態を評価する。
2) 人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者又は CL_{CR} が180 mL/min 以上で APACHE II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者に MK-7625A を反復又は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、人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者に

MK-7625A を反復静脈内投与した際の血漿中薬物動態及び肺への移行性を評価する（グループ1）、並びに CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）が180 mL/min 以上で APACHE II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者に MK-7625A を単回静脈内投与した際の血漿中薬物動態を評価する（グループ2）第 I 相、プロスペクティブ、非盲検、多施設共同試験であった。

グループ1では、血漿中薬物濃度の評価のため、初回及び最終投与日のそれぞれで、投与開始後8時間までの規定した6時点（合計12時点）で薬物動態解析用血液検体を採取した。また、ELF 中薬物濃度の評価のため、各被験者の反復投与の最終投与開始後1、2、4、6又は8時間のいずれかの1時点で気管支肺胞洗浄（BAL）により ELF を採取した。

グループ2では、薬物動態解析用血液検体を投与開始後8時間までの規定した6時点で採取した。なお、ELF の採取は行わなかった。

投与期間

グループ1

反復（8時間ごとの4～6回投与）

グループ2

単回

用法・用量

グループ1

腎機能障害重症度（CL_{CR}）に応じて、MK-7625A 0.75 g（タゾバクタム0.25 g／セフトロザン0.5 g）、1.5 g（タゾバクタム0.5 g／セフトロザン1 g）又は3 g（タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g）のいずれかを8時間（±1時間）ごとに60分（±10分）かけて4～6回静脈内反復投与した[表 2.7.6.2.1-1]。

グループ2

MK-7625A 3 g（タゾバクタム1 g／セフトロザン2 g）を60分（±10分）かけて単回静脈内投与した[表 2.7.6.2.1-1]。

表 2.7.6.2.1-1　MK-7625A の用法・用量（007 試験）

グループ	腎機能（CL_{CR}†）	用量	用法	投与回数
グループ1	50 mL/min 超‡	3 g （タゾバクタム1 g／ セフトロザン2 g）	8時間（±1時間）ごとに60分（±10分）かけて反復静脈内投与	4～6回
	30 mL/min 以上50 mL/min 以下	1.5 g （タゾバクタム0.5 g／ セフトロザン1 g）		
	15 mL/min 以上29 mL/min 以下	0.75 g （タゾバクタム0.25 g／ セフトロザン0.5 g）		6回
グループ2	180 mL/min 以上	3 g （タゾバクタム1 g／ セフトロザン2 g）	60分（±10分）かけて単回静脈内投与	単回

グループ1：人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者
グループ2：CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）が180 mL/min 以上で APACHE II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者
APACHE：Acute Physiology and Chronic Health Evaluation、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
† Cockcroft-Gault 計算式より算出
‡ CL_{CR} 150 mL/min 以上の患者を約5例含める。

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 10-5、Table 10-6、16.2.4.5

診断／選択基準

グループ1

スクリーニング時に18歳以上で、人工呼吸器装着（組入れ前24時間以上、最終投与開始後8時間以上）及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）を有する男性又は女性。

グループ2

スクリーニング時に18歳以上54歳以下で、CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）が180 mL/min 以上（投与開始前24時間以内）、APACHE II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎を有する男性又は女性。

評価基準

【薬物動態】

グループ1

血漿中薬物動態（AUC 及び C_{max}）及び肺への移行性は、薬物動態解析用血液検体及び ELF から得られた血漿及び ELF 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（血漿に対する ELF の比を含む）から、MK-7625A を8時間ごとに反復静脈内投与した際の初回（血漿中薬物動態のみ）及び最終投与日で評価した。

グループ2

薬物動態解析用血液検体を用いてセフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1の血漿中薬物動態（AUC 及び C_{max}）を評価した。

【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、血液学的検査及び凝固検査）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】

血漿又はELF中薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、V_{SS}、全身血漿クリアランス（CL）、ELF中への移行率（ELF中$AUC_{0\text{-}t}$／平均血漿中$AUC_{0\text{-}t}$）及びELF中C_t／血漿中C_t］を、Phoenix WinNonlin version 6.3を用いて、ノンコンパートメント薬物動態解析により算出した。

血漿中薬物動態パラメータは、実際の検体採取時間を用いて算出した。定量下限（LLOQ）未満の投与前値には0をあてはめ、欠測値又は投与後最初に得られた値がLLOQの場合は欠測値として扱った。

ELF中薬物動態パラメータは、各被験者で1回のBALにより得られたELF中薬物濃度値の採取時点ごとの平均値を用いて算出した。なお、最終投与日には定常状態に到達したと仮定し、最終投与前値は、投与開始後8時間と同じ平均値を用いた。

【安全性】

有害事象は、MedDRAの器官別大分類及び基本語ごと並びに程度及び因果関係ごとに一覧に示し、グループごとに要約した。臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び凝固検査）及びバイタルサインをそれぞれ要約した。表には、各評価時点でのベースラインからの変化量も含めた。

2.7.6.2.1.2　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 2.7.6.2.1-2]及び[表 2.7.6.2.1-3]に示す。

表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（007 試験）

	グループ1		グループ2	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	26		10	
内訳				
完了	25	(96.2)	10	(100.0)
中止	1†	(3.8)	0	(0.0)

グループ1：人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者
グループ2：CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）が180 mL/min 以上で APACHE II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者
APACHE：Acute Physiology and Chronic Health Evaluation、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス
† 治験薬の4回目の投与前に人工呼吸器を抜管したため、投与回数が3回となった。

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 10-5、Table 10-6、10.1

表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（007 試験）

		グループ1 (N = 26)	グループ2 (N = 10)	全体 (N = 36)
年齢（歳）	n	26	10	36
	平均値	63.5	36.2	55.9
	標準偏差	15.85	9.65	18.90
	中央値	66.0	34.5	55.5
	最小値, 最大値	21, 88	20, 50	20, 88
性別［n（%）］	男性	16 (61.5)	4 (40.0)	20 (55.6)
	女性	10 (38.5)	6 (60.0)	16 (44.4)
人種［n（%）］	白人	19 (73.1)	9 (90.0)	28 (77.8)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (26.9)	1 (10.0)	8 (22.2)
民族［n（%）］	ヒスパニック系又はラテン系	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (8.3)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	23 (88.5)	10 (100.0)	33 (91.7)
身長（cm）†	n	25	10	35
	平均値	171.21	172.40	171.55
	標準偏差	7.928	8.885	8.097
	中央値	170.20	170.15	170.20
	最小値, 最大値	155.0, 188.0	162.6, 190.0	155.0, 190.0
体重（kg）	n	26	10	36
	平均値	88.30	95.30	90.24
	標準偏差	24.345	17.878	22.707
	中央値	85.02	104.30	95.55
	最小値, 最大値	46.0, 142.0	56.0, 110.0	46.0, 142.0
BMI（kg/m^2）†	n	25	10	35
	平均値	30.402	32.110	30.890
	標準偏差	9.0826	6.1591	8.2997
	中央値	28.840	33.525	31.470
	最小値, 最大値	13.77, 55.47	20.57, 39.71	13.77, 55.47
APACHE II スコア（疾患の重症度）‡	n	NA	10	NA
	平均値	NA	16.5	NA
	標準偏差	NA	2.51	NA
	中央値	NA	16.5	NA
	最小値, 最大値	NA	12, 20	NA
CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式より算出）（mL/min）	n	26	10	36
	平均値	123.271	282.136	167.400
	標準偏差	79.0161	68.2708	104.2404
	中央値	98.590	257.150	137.225
	最小値, 最大値	23.66, 355.60	207.25, 416.32	23.66, 416.32
	15 mL/min 以上29 mL/min 以下［n (%)］	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
	30 mL/min 以上50 mL/min 以下［n (%)］	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (5.6)
	50 mL/min 超［n（%）］	23 (88.5)	10 (100.0)	33 (91.7)
	180 mL/min 以上［n（%）］	5 (19.2)	10 (100.0)	15 (41.7)
CL_{CR}（8時間蓄尿より算出）§（mL/min）	n	23	10	33
	平均値	94.503	257.870	144.008
	標準偏差	51.8128	199.2093	137.1852
	中央値	80.760	214.640	115.140
	最小値, 最大値	23.26, 197.97	88.05, 789.06	23.26, 789.06
	15 mL/min 以上29 mL/min 以下［n (%)］	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
	30 mL/min 以上50 mL/min 以下［n (%)］	4 (15.4)	0 (0.0)	4 (11.1)
	50 mL/min 超［n（%）］	18 (69.2)	10 (100.0)	28 (77.8)
	180 mL/min 以上［n（%）］	2 (7.7)	6 (60.0)	8 (22.2)
	欠測値［n（%）］	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (8.3)
ピアソンの相関分析‖	R^2	0.57382	0.43204	0.50298
	相関係数	0.75751	0.65730	0.70921
	P 値	<0.0001	0.03890	<0.0001

表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（007 試験）（続き）

グループ1：人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者 グループ2：CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）が180 mL/min 以上で APACHE II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者 APACHE：Acute Physiology and Chronic Health Evaluation、BMI：体格指数、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、NA：該当なし † グループ1の1例でベースライン時の身長が収集できず、BMI が算出できなかった。 ‡ APACHE II スコアはグループ2のみで収集 § 3例の患者は、ベースライン時の24時間蓄尿のデータ（8時間蓄尿の代用）を用いた。 ‖ Cockcroft-Gault 計算式より算出した CL_{CR} と8時間蓄尿より算出した CL_{CR} 間のピアソンの相関分析

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 10-4

2.7.6.2.1.3　　薬物動態の結果

主要評価項目（グループ1）

人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者に CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を8時間ごとに60分かけて反復静脈内投与した際の血漿及び ELF 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 2.7.6.2.1-4]及び[表 2.7.6.2.1-5]に、血漿及び ELF 中のセフトロザンの遊離型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（%*f*T>MIC）及びタゾバクタムの遊離型薬物濃度が閾値濃度（C_T）を超えている時間の投与間隔に対する割合（%*f*T>C_T）をそれぞれ[表 2.7.6.2.1-6]及び[表 2.7.6.2.1-7]に示す。

- すべての患者において、血漿（反復投与の初回及び最終投与）及び ELF 中（反復投与の最終投与）での PK-PD パラメータのターゲット値［%*f*T>MIC：30%以上（MIC：4又は8 μg/mL）及び%*f*T>C_T：20%以上（C_T：1 μg/mL）］を達成した。血漿中セフトロザンの平均%*f*T>MIC は約90%超であり、タゾバクタムの平均%*f*T>C_T は約80%であった。ELF 中セフトロザンの平均%*f*T>MIC 及びタゾバクタムの%*f*T>C_T は、いずれも100%であった。
- 血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの T_{max} は、初回投与及び最終投与で類似していた。ELF 中の T_{max} は血漿中の T_{max} より遅かった。セフトロザン及びタゾバクタムの ELF 中への移行率は、それぞれ約50%及び約62%であり、健康被験者で検討した結果（セフトロザン及びタゾバクタムで、それぞれ約61%及び約63%）と類似していた。

表 2.7.6.2.1-4　CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5 又は 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与した際の血漿（初回及び最終投与日）及び ELF（最終投与日）中セフトロザンの薬物動態パラメータの要約（グループ 1、007 試験）

薬物動態パラメータ	血漿								ELF‡
	初回投与			最終投与			累積係数		最終投与
	n	幾何平均	95%信頼区間	n	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比†	90%信頼区間	
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	24	353	(269, 464)	23	605	(461, 795)	1.71	1.51, 1.95	NA
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	25	242	(199, 293)	24	390	(321, 473)	1.61	1.44, 1.81	154
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	24	248	(203, 301)	23	394	(323, 481)	1.59	1.43, 1.78	154
C_{max} (μg/mL)	25	73.0	(61.4, 86 9)	24	100	(84.2, 120)	1.38	1.21, 1.56	27.4
T_{max} (hr)§	25	1.00	(0.883, 2.00)	24	1.00	(0.917, 2.17)	NA	NA	6.00
T_{last} (hr)§	25	7.95	(5.77, 8.17)	24	7.98	(6.12, 8.33)	NA	NA	8.00
CL (L/hr)‖¶	24	4.90	(64.1)	23	4.52	(67.7)	NA	NA	NA
V_{SS} (L)‖	24	27 5	(29.9)	23	29.4	(45.5)	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (hr)‖	24	4.15	(56.1)	23	4.86	(61.5)	NA	NA	NA

不十分な濃度データのため適切に評価できなかった薬物動態パラメータ又は適切でないパラメータは要約に含めなかった。
MK-7625A 3 g を投与するところ、CL_{CR} の誤計算により 1.5 g が投与された1例のデータは、解析から除外した。
薬物動態パラメータは、自然対数変換値に対して患者を変量効果、投与時期を固定効果とした線形混合効果モデルで得た最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した値
グループ1：人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者
初回投与：3回反復投与で4回に満たなかった1例のデータを含めた。
最終投与：4回以上（MK-7625A 0.75 g 投与は6回）反復投与した際のデータを含めた。
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、ELF：肺上皮被覆液、NA：算出しなかった
† 最終投与／初回投与
‡ ELF 中薬物動態パラメータは、22例から得られた ELF 中薬物濃度を採取時点ごとに平均し薬物動態パラメータを推定した。
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均（変動係数%）。変動係数%は、$100\times\sqrt{\exp(s^2)-1}$ で算出した。ここで、s^2 は自然対数尺度上の被験者間変動の実現値である。
¶ 初回投与では血漿クリアランスの推定値、最終投与では定常状態における血漿クリアランスを示す。

Source: [資料5.3.3.2: P007] 10.3.1、Table 10-5、Table 11-1

表 2.7.6.2.1-5　CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5 又は 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与した際の血漿（初回及び最終投与日）及び ELF（最終投与日）中タゾバクタムの薬物動態パラメータの要約（グループ 1、007 試験）

薬物動態パラメータ	血漿								ELF‡
	初回投与			最終投与			累積係数		最終投与
	n	幾何平均	95%信頼区間	n	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比†	90%信頼区間	
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	25	58 1	(45 1, 74.7)	23	69.8	(54.1, 90.0)	1.20	1.09, 1.33	NA
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	25	50.7	(40.8, 63.0)	24	63.0	(50.6, 78.4)	1.24	1.11, 1.39	27.5
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ (μg·hr/mL)	25	51 3	(41 3, 63 9)	23	61 9	(49.6, 77.2)	1.21	1.08, 1.34	27.5
C_{max} (μg/mL)	25	22.6	(18 9, 27 1)	24	26 1	(21.8, 31.3)	1.15	1.03, 1.29	5.37
T_{max} (hr)§	25	1.00	(0.883, 1.12)	24	1.00	(0.917, 2.17)	NA	NA	2.00
T_{last} (hr)§	25	7.95	(5.77, 8.17)	24	7.98	(6.00, 8.33)	NA	NA	8.00
CL (L/hr)‖¶	25	15.0	(68.5)	23	14 1	(75.6)	NA	NA	NA
V_{SS} (L)‖	25	39 9	(28.9)	23	40.4	(38.8)	NA	NA	NA
$t_{1/2}$ (hr)‖	25	2.15	(56.4)	23	2.33	(49.7)	NA	NA	NA

不十分な濃度データのため適切に評価できなかった薬物動態パラメータ又は適切でないパラメータは要約に含めなかった。
MK-7625A 3 g を投与するところ、CL_{CR} の誤計算により 1.5 g が投与された1例のデータは、解析から除外した。
薬物動態パラメータは、自然対数変換値に対して患者を変量効果、投与時期を固定効果とした線形混合効果モデルで得た最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した値
グループ1：人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者
初回投与：3回反復投与で4回に満たなかった1例のデータを含めた。
最終投与：4回以上（MK-7625A 0.75 g 投与は6回）反復投与した際のデータを含めた。
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、ELF：肺上皮被覆液、NA：算出しなかった
† 最終投与／初回投与
‡ ELF 中薬物動態パラメータは、22例から得られた ELF 中薬物濃度を採取時点ごとに平均し薬物動態パラメータを推定した。
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均（変動係数%）。変動係数%は、$100\times\sqrt{\exp(s^2)-1}$ で算出した。ここで、s^2 は自然対数尺度上の被験者間変動の実現値である。
¶ 初回投与では血漿クリアランスの推定値、最終投与では定常状態における血漿クリアランスを示す。

Source: [資料5.3.3.2: P007] 10.3.1、Table 10-5、Table 11-3

表 2.7.6.2.1-6　CL_{CR} に応じて MK-7625A 0.75、1.5 又は 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与した際の血漿（初回及び最終投与日）及び ELF（最終投与日）中セフトロザンの%*f*T>MIC（グループ 1、007 試験）

PK-PD ターゲット	血漿（遊離型）		ELF（最終投与）(N=22)
	初回投与 (N=25)	最終投与 (N=24)	
	平均値（範囲）	平均値（範囲）	
%*f*T>MIC of 4 μg/mL	98.1 (85.6, 99.5)	99.9 (98.1, 100)	100
%*f*T>MIC of 8 μg/mL	89.8 (55.0, 99.1)	96.1 (63.8, 100)	100

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、ELF：肺上皮被覆液、%*f*T>MIC：遊離型薬物濃度が最小発育阻止濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 14 2-2

表 2.7.6.2.1-7　CL_{CR}に応じて MK-7625A 0.75、1.5 又は 3 g を 8 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与した際の血漿（初回及び最終投与日）及び ELF（最終投与日）中タゾバクタムの%$fT>C_T$

（グループ 1、007 試験）

PK-PD ターゲット	血漿（遊離型） 初回投与 (N=25) 平均値（範囲）	血漿（遊離型） 最終投与 (N=24) 平均値（範囲）	ELF （最終投与） (N=22)
%$fT>C_T$ of 1 µg/mL	80.1 (45.1, 99.5)	85.6 (35.1, 100)	100

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、ELF：肺上皮被覆液、%$fT>C_T$：遊離型薬物濃度が閾値濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 14 2-9

副次評価項目（グループ2）

CL_{CR}が180 mL/min以上でAPACHE IIスコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者にMK-7625A 3 gを60分かけて単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物M1の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.1-8]に、血漿中セフトロザンの%$fT>$MIC及びタゾバクタムの%$fT>C_T$を[表 2.7.6.2.1-9]に示す。

- 血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの$t_{1/2}$は、CL_{CR}が高値（180 mL/min以上）であったため、グループ1より短縮した。
- すべての患者で、血漿中セフトロザン及びタゾバクタム濃度のPK-PDパラメータ（セフトロザン：%$fT>$MIC、タゾバクタム：%$fT>C_T$）は、ターゲット値を超えており、その平均値はそれぞれ70%超及び約60%であった。

表 2.7.6.2.1-8　MK-7625A 3 g を 60 分かけて単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザン、タゾバクタム及びタゾバクタム代謝物 M1 の薬物動態パラメータの要約

（グループ 2、007 試験）

薬物動態パラメータ	セフトロザン n	セフトロザン 幾何平均	セフトロザン 95%信頼区間	タゾバクタム n	タゾバクタム 幾何平均	タゾバクタム 95%信頼区間	タゾバクタム代謝物 M1 n	タゾバクタム代謝物 M1 幾何平均	タゾバクタム代謝物 M1 95%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	10	223	(152, 327)	9	34.8	(21.7, 55.9)	2	4.13	(0.00923, 1850)
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·hr/mL)	10	188	(139, 255)	10	31.0	(20.3, 47.5)	10	4.46	(2.22, 8.94)
$AUC_{0\text{-8 hr}}$ (µg·hr/mL)	10	188	(139, 256)	10	31.1	(20.3, 47.6)	5	3.16	(1.18, 8.49)
C_{max} (µg/mL)	10	68.9	(55.0, 86.5)	10	17.4	(13.5, 22.5)	10	0.832	(0 390, 1.78)
T_{max} (hr)†	10	1.02	(0.983, 1.07)	10	1.02	(0.983, 1.07)	10	4.06	(0 983, 7.93)
T_{last} (hr)†	10	7.95	(7.72, 8.15)	10	7.85	(4.07, 8.15)	10	7.95	(7.72, 8.15)
CL (L/hr)‡	10	8.98	(57.6)	9	28.7	(67.9)	0	NA	NA
V_{SS} (L)‡	10	30.2	(41.1)	9	51.6	(41.1)	0	NA	NA
$t_{1/2}$ (hr)‡	10	2.59	(51.1)	9	1.47	(43.5)	2	2.74	(102.1)

不十分な濃度データのため適切に評価できなかった薬物動態パラメータ又は適切でないパラメータは要約に含めなかった。
信頼区間は、自然対数変換値のt分布に基づいた信頼区間を逆変換した値
グループ2：CL_{CR}（Cockcroft-Gault計算式で算出）が180 mL/min以上でAPACHE IIスコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者
APACHE：Acute Physiology and Chronic Health Evaluation、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、NA：算出しなかった
† 中央値（最小値, 最大値）
‡ 幾何平均（変動係数%）。変動係数%は、100×sqrt(exp(s^2)-1)で算出した。ここで、s^2は自然対数尺度上の被験者間変動の実現値である。

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 11-6

表 2.7.6.2.1-9　MK-7625A 3 g を 60 分かけて単回静脈内投与した際の血漿中セフトロザンの%*f*T>MIC 及びタゾバクタムの%*f*T>C_T（グループ 2、007 試験）

測定対象	PK-PD ターゲット	N	平均値（範囲）
セフトロザン	%*f*T>MIC of 4 μg/mL	10	86.5 (63.0, 99.5)
	%*f*T>MIC of 8 μg/mL	10	71.0 (45.2, 98.2)
タゾバクタム	%*f*T>C_T of 1 μg/mL	10	60.4 (31.5, 99.1)

%*f*T>MIC：遊離型薬物濃度が最小発育阻止濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
%*f*T>C_T：遊離型薬物濃度が閾値濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合

Source: [資料5.3.3.2: P007] Table 14.2-20

2.7.6.2.1.4　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36例（グループ1及び2、それぞれ26例及び10例）を安全性解析対象集団とした。グループ1では、人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者を対象に腎機能障害の重症度［CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）］に応じて MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を8時間ごとに60分かけて3～6回反復静脈内投与、グループ2では、CL_{CR} が180 mL/min 以上で APACHE II スコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者を対象に MK-7625A 3 g を60分かけて単回静脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。

有害事象は22例にみられ、発現頻度はグループ1及びグループ2で類似していた。また、重篤な有害事象、死亡、妊娠及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

グループ1では、MK-7625A 3、1.5及び0.75 g を投与した際の有害事象の発現頻度は、それぞれ21例中14例、4例中1例及び1例中1例であった。副作用は MK-7625A 3 g を投与した2例で認められ、1例で中等度の血小板減少症が、他の1例で中等度の下痢（いずれも治験薬投与の変更なく事後検査時に回復が確認された）がみられた。有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

グループ2では、10例中6例に有害事象が発現し、副作用はみられなかった。有害事象の程度は、重度の1例［医療機器閉塞（治験薬との因果関係なし）］を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

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一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.1.5　結論

1) 人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者に CL_{CR}（Cockcroft-Gault 計算式で算出）に応じて MK-7625A 0.75、1.5又は3 g を8時間ごとに60分かけて反復静脈内投与した際、
   - ELF 中セフトロザン及びタゾバクタム濃度により評価した肺への移行率は、それぞれ約50%及び約62%であり、健康被験者での結果（セフトロザン：約61%、タゾバクタム：約63%）と概して類似していた。
   - PK-PD パラメータのセフトロザンのターゲット値［%*f*T>MIC：30%以上（MIC：4又は8 μg/mL）］及びタゾバクタムのターゲット値［%*f*T>C_T：20%以上（C_T：1 μg/mL）］は、

血漿（初回及び最終投与日）及びELF中（最終投与日）いずれにおいてもすべての被験者で達成した。

2) 腎クリアランスが増大した（CL_{CR}が180 mL/min以上）APACHE IIスコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者にMK-7625A 3 gを60分かけて単回静脈内投与した際、血漿中セフトロザン及びタゾバクタムの$t_{1/2}$が短縮したが、血漿中セフトロザン及びタゾバクタム濃度はいずれもすべての被験者でPK-PDパラメータのターゲット値を達成した。

3) CL_{CR}が180 mL/min以上でAPACHE IIスコアが12以上35以下の重症細菌性肺炎患者にMK-7625A 3 gを単回静脈内投与又は、人工呼吸器装着及び標準的な抗菌薬投与下の細菌性肺炎（確定又は疑い）患者にCL_{CR}に応じてMK-7625A 0.75、1.5又は3 gを8時間ごとに反復静脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。

2.7.6.3　　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　　第Ⅲ相国際共同試験（008試験）［評価資料］

008試験は、人工呼吸器を装着している院内肺炎（VNP）に対する MK-7625A の安全性及び有効性についての評価のみを計画していたが、日本においては、008試験に組み入れられた患者を対象に敗血症に対しても評価を行うこととしたため、日本特有の治験実施計画書の改訂を行った。VNP（全集団）に対する概要を[2.7.6.3.1.1 項]、敗血症に対する概要を[2.7.6.3.1.2 項]、日本人患者における VNP 及び敗血症に対する概要を[2.7.6.3.1.3項]に示す。

2.7.6.3.1.1　　概要（人工呼吸器を装着している院内肺炎）（全集団）

以下に008試験の治験総括報告書の概要を示す[資料5.3.5.1: P008]。

2.7.6.3.1.1.1　　試験の概要（全集団）

治験依頼者

Cubist Pharmaceuticals LLC, an indirect wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA
（ただし、日本における治験依頼者は MSD 株式会社である）

製剤名

タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩（MK-7625A）

治験実施計画書標題

人工呼吸器を装着している院内肺炎患者を対象とした MK-7625A の静脈内投与による安全性及び有効性についてメロペネムと比較する、多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験

治験識別情報

IND: 104,490
EudraCT: 2012-002862-11
WHO: N/A
NCT: NCT02070757
Other: N/A

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

院内肺炎

実施医療機関

29ヵ国、119施設

治験の状態

本試験は完了している。本報告書は最終解析に基づく。

最初の被験者の初回来院日	最終被験者の最終来院日	データベースロック
2015年1月16日	2018年6月6日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験デザイン及び用法・用量

本治験は、VNP 患者［人工呼吸器関連肺炎（VABP）患者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）患者］を対象として、MK-7625A 3 g（タゾバクタム1 g 及びセフトロザン2 g）を8時間ごとに静脈内投与したときの安全性及び有効性を、メロペネム1000 mg を8時間ごとに静脈内投与したときと比較して評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験である。治験薬の投与期間は最短8日間、最長14日間である。MK-7625A 群又はメロペネム群に1：1比で無作為化する。診断（VABP 患者又は Ventilated HABP 患者）及び年齢（65歳以上又は65歳未満）で層別し、2群間で高リスク被験者が均衡に分布するように無作為化することとした。VABP 患者の登録数は、無作為化した被験者の50%以上とすることとした。

投与群	用法用量	投与経路
MK-7625A	3000 mg（タゾバクタム1000 mg 及びセフトロザン2000 mg）を8時間ごとに投与	60分（±10分）かけて静脈内投与
メロペネム	1000 mg を8時間ごとに投与	60分（±10分）かけて静脈内投与

主な選択基準

- 気管内チューブが挿管され、人工呼吸器を装着していること（VABP 患者又は Ventilated HABP 患者）。
- 治験薬の初回投与前24時間以内に実施された胸部 X 線検査で細菌性肺炎が疑われる新規又は進行性の浸潤影が確認されている。
- 治験薬の初回投与前24時間以内に膿性の気道分泌物が認められている。
- 臨床基準［発熱（体温が38°C 以上）、低体温（体温が35°C 以下）、白血球数が10,000/mm^3 以上若しくは4,500/mm^3以下又は未熟好中球が15%以上］のうち1つ以上が認められている。
- 治験薬の初回投与前36時間以内にベースライン時のグラム染色及び定量培養用の下気道検体の採取を実施している。
- 18歳以上の男女

目的及び評価項目

本試験では、申請する規制当局により主要目的及び重要な副次目的が異なった。日本では欧州医薬品庁（EMA）に対する目的及び評価項目を用いた。

米国食品医薬品局（FDA）に対する目的及び評価項目	
主要目的	主要評価項目
VNP 被験者を対象として、Intent-to-Treat（ITT）集団における Day 28の全死亡率の差について、非劣性マージン10%を用いて、MK-7625A がメロペネムに対して非劣性であることを示す。	ITT 集団における Day 28の全死亡率
重要な副次目的	重要な副次評価項目
VNP 被験者を対象として、ITT 集団における治癒判定（TOC）時点［治療終了（EOT）後7～14日］の臨床効果の有効率の差について、非劣性マージン12.5%を用いて、MK-7625A がメロペネムに対して非劣性であることを示す。	ITT 集団における TOC 時点の臨床効果
EMA 及び独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）に対する目的及び評価項目	
主要目的	主要評価項目
VNP 被験者を対象として、ITT 集団における TOC 時点（EOT 後7～14日）の臨床効果の有効率の差について、非劣性マージン12.5%を用いて、MK-7625A がメロペネムに対して非劣性であることを示す。	ITT 集団における TOC 時点の臨床効果
重要な副次目的	重要な副次評価項目
ITT 集団における Day 28の全死亡率の差について、非劣性マージン12.5%を用いて、MK-7625A がメロペネムに対して非劣性であることを示す。	ITT 集団における Day 28の全死亡率

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計画目標症例数は、726例で MK-7625A 群又はメロペネム群に1 : 1に無作為に割り付けることとした。実際に、726例（MK-7625A 群362例、メロペネム群364例）が無作為化された。

統計計画及び解析

日本では EMA に対する統計計画及び解析を用いた。

(1)　FDA に対する統計計画及び解析

2値の評価項目の解析は、層別因子で調整した MK-7625A とメロペネム間の割合の差の両側95%信頼区間を算出した。全体の割合の推定値は、Mehrotra-Railkar continuity-corrected minimum-risk（MRc）stratum weight を用いて、すべての層の加重平均として算出した。投与群の割合及び群間差の両側95%信頼区間は、MRc weight を用いて、層別した Newcombe に

よる信頼区間を算出した。

連続量の測定値は、共分散分析モデルを用いて群間比較した。

Time to event の評価項目は、診断及び年齢で層別した Kaplan-Meier 曲線を、全体の Kaplan-Meier 曲線とともに作成した。生存曲線の群間比較には、層別 log-rank 検定を実施した。検定はすべて両側有意水準0.05で実施した。

カテゴリデータの要約統計量として、各カテゴリの頻度及び割合、さらに必要に応じて割合の95%信頼区間を算出した。

Time to event の評価項目の要約は、被験者数、関心のある事象を発現した被験者数、打ち切られた被験者数及び四分位数を要約した。イベントまでの時間の中央値の95%信頼区間も算出した。

ITT 集団の主要及び重要な副次評価項目間での全体の第一種の過誤の確率を片側0.025に保つため、逐次検定法を用いた。

(2)　EMA 及び PMDA に対する統計計画及び解析

「(1) FDA に対する統計計画及び解析」の項に詳述した方法と同様の手法を用いた。ただし、両側95%信頼区間ではなく両側97.5%信頼区間を用いた。ITT 集団の主要及び重要な副次評価項目間での全体の第一種の過誤の確率を片側0.0125に保つために、逐次検定法を用いた。

2.7.6.3.1.1.2　　結果（全集団）

2.7.6.3.1.1.2.1　　内訳及び背景（全集団）

- 被験者の内訳

MK-7625A 群に割り付けられた362例のうち245例（67.7%）が試験を完了し、117例（32.3%）が試験を中止した。治験薬を投与された被験者は361例（99.7%）で、このうち263例（72.7%）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98例（27.1%）であった[付録 2.7.6.3.1-1]。

メロペネム群に割り付けられた364例のうち250例（68.7%）が試験を完了し、114例（31.3%）が試験を中止した。治験薬を投与された被験者は359例（98.6%）で、このうち271例（74.5%）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88例（24.2%）であった[付録 2.7.6.3.1-1]。

- 被験者背景

被験者全体では、人種は白人（82.8%）、性別は男性（71.2%）、年齢では65歳未満（55.9%）がそれぞれ過半数を占めていた。また、被験者は重症患者であり、ベースライン時の Acute Physiology and Chronic Health Evaluation（APACHE）II スコアの中央値は17.0で、APACHE II スコアが20以上の被験者は32.9%であった。無作為化前の平均入院期間は10.4日間で、無作為化前に5日間以上人工呼吸器を装着していた被験者は49.3%であった。ベースライン時に腎機能障害を有していた被験者は35.7%で、75歳以上の被験者は21.9%であった。VNP に対する前治療が無効であった被験者は12.8%であった。全被験者の71.5%は VABP と診断された。ベースライン時に菌血症であった被験

者は14.5%であった。ベースライン時の主な合併症（慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、うっ血性心不全等）は投与群間で類似していた[付録 2.7.6.3.1-2]。被験者の下気道検体から検出された原因菌の一覧を[付録 2.7.6.3.1-3]に示す。

2.7.6.3.1.1.2.2　　有効性の結果（全集団）

＜FDA に対する主要及び重要な副次評価項目＞

本試験では、FDA に対する主要及び重要な副次評価項目を満たした。結果の概略を以下に示す。

1)　主要評価項目

ITT 集団における Day 28の全死亡率は、MK-7625A 群で24.0%、メロペネム群で25.3%であり、群間差（メロペネム群－MK-7625A 群）（層別因子で調整した両側95%信頼区間）は1.1%（-5.13%、7.39%）であった。Day 28の全死亡率の群間差の両側95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-10%を上回っていたことから、ITT 集団における Day 28の全死亡率について、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であることが示された[表2.7.3-1]。

2)　重要な副次評価項目

ITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A 群で54.4%、メロペネム群で53.3%であり、群間差（MK-7625A 群－メロペネム群）（層別因子で調整した両側95%信頼区間）は1.1%（-6.17%、8.29%）であった。TOC 時点の臨床効果の有効率の群間差の両側95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-12.5%を上回っていたことから、ITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率について、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であることが示された[表2.7.3-2]。

＜EMA 及び PMDA に対する主要及び重要な副次評価項目＞

本試験では、EMA 及び PMDA に対する主要及び重要な副次評価項目を満たした。結果の概略を[表 2.7.6.3.1-1]及び以下に示す。

表 2.7.6.3.1-1 主要評価項目及び重要な副次評価項目（全集団）（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; adef1]

1)　主要評価項目

ITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率は MK-7625A 群で54.4%、メロペネム群で53.3%であり、群間差（MK-7625A 群－メロペネム群）（層別因子で調整した両側97.5%信頼区間）は1.1%（-7.20%、9.31%）であった。TOC 時点の臨床効果の群間差の両側97.5%信頼区間の下限が非劣性マージンの-12.5%を上回っていたことから、ITT 集団における TOC 時点の臨床効果の有効率について、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であることが示された[表2.7.3-4]。

2)　重要な副次評価項目

ITT 集団における Day 28の全死亡率は、MK-7625A 群で24.0%、メロペネム群で25.3%であり、群間差（メロペネム群－MK-7625A 群）（層別因子で調整した両側97.5%信頼区間）は1.1%（-6.03%、8.28%）であった。Day 28の全死亡率の群間差の両側97.5%信頼区間の下限が非劣性マージンの-12.5%を上回っていたことから、ITT 集団における Day 28の全死亡率について、MK-7625A はメロペネムに対して非劣性であることが示された[表2.7.3-5]。

- その他の副次評価項目

臨床評価可能（CE）集団において、TOC 時点の臨床効果の有効率は投与群間で同程度であり（MK-7625A 群63.8%、メロペネム群64.7%）、ITT 集団における有効性の主要評価項目の結果を支持するものであった。

Microbiological Intent-to-Treat（mITT）集団及び細菌学的評価可能（ME）集団において、ベースライン時に下気道検体から *P. aeruginosa* が分離された被験者の TOC 時点の臨床効果の有効率は、投与群間で同程度（mITT 集団：MK-7625A 群57.1%、メロペネム群60.0%、ME 集団：MK-7625A 群79.3%、メロペネム群73.7%）であり、両投与群とも ITT 集団における臨床効果の有効率よりも高かった。

mITT 集団及び ME 集団において、ベースライン時に下気道検体から Enterobacteriaceae が分離された被験者の TOC 時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A 群の方がメロペネム群よりも高く（mITT 集団：MK-7625A 群61.5%、メロペネム群56.8%、ME 集団：MK-7625A 群74.7%、メロペネム群64.4%）、また、両投与群とも ITT 集団における臨床効果の有効率よりも高かった。

EOT 時点（ITT 集団及び CE 集団）及び後期フォローアップ（LFU）時点（CE 集団）における臨床効果の有効率は投与群間で同程度であり、有効性の主要評価項目の結果と一貫していた。

ME 集団における TOC 時点の被験者別の細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群の方がメロペネム群よりも高かった（MK-7625A 群70.4%、メロペネム群62.7%）。

mITT 集団における主に分離された原因菌別の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、両投与群とも高かった（*P. aeruginosa*：MK-7625A 群74.6%、メロペネム群63.1%、Enterobacteriaceae：MK-7625A 群74.4%、メロペネム群69.7%、*H. influenzae*：MK-7625A 群90.9%、メロペネム群68.8%）。

2.7.6.3.1.1.2.3　　安全性の結果（全集団）

有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-2]に示し、有害事象及び副作用（発現割合0%超）をそれぞれ[付録 2.7.6.3.1-4]及び[付録 2.7.6.3.1-5]に示す。死亡に至った有害事象の一覧及び重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.7.4: ae_death_lists]及び[資料5.3.7.3: sae_lists]に示し、これらの個別症例の叙述を[資料5.3.5.1: P008] 16.2.7.2項に示す。本試験において有害事象は MedDRA ver.17.0を使用して集計した。

表 2.7.6.3.1-2 有害事象の要約（全集団）（ASaT 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]

本試験に組み入れられたVNP患者は重症であることから、いずれの投与群においても有害事象の発現割合は高く、全体での有害事象の発現割合は84.6%であった。しかし、有害事象の大半は、軽度又は中等度で治験薬との因果関係は否定された。有害事象の種類、発現割合及び程度は投与群間で同程度であった。

両投与群でよくみられた有害事象（全体での発現割合5%超）は、貧血、尿路感染、下痢及び褥瘡性潰瘍であり、各事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

MK-7625A群で発現割合が5%超であった有害事象は、貧血、褥瘡性潰瘍、尿路感染、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。一方、メロペネム群で発現割合が5%超であった有害事象は、貧血、尿路感染、下痢、胸水症及び低血圧であった。

いずれかの投与群で発現割合が10%超であった有害事象は、メロペネム群で報告された貧血のみであった。

副作用の発現割合（MK-7625A群10.5%、メロペネム群7.5%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（MK-7625A群10.2%、メロペネム群11.7%）は、投与群間で同程度であった。

本試験に組み入れられたVNP患者は重症であることから、重篤な有害事象の発現割合は高く（MK-7625A群42.1%、メロペネム群35.9%）、全体で発現割合が3%超であった重篤な有害事象は敗血症性ショック及び多臓器不全であった。各事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（MK-7625A群29.1%、メロペネム群28.1%）。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

両投与群でのクロストリジウム関連の有害事象（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及びクロストリジウム・ディフィシレ感染）の発現割合は低く、集中治療室で治療を受けている患者で報告されている発現割合と同程度であった。

MK-7625A群では、薬物過敏症又はアナフィラキシーの発現はなく、メロペネム群では薬物過敏症が1例に発現した。

全体での腎機能の有害事象（腎機能障害、腎不全及び急性腎障害）の発現割合は6.3%であった（MK-7625A群8.0%、メロペネム群4.8%）。

2.7.6.3.1.1.2.4　　結論（全集団）

成人VNP被験者を対象としてMK-7625A 3 gを8時間ごとに最長14日間静脈内投与した際のTOC時点の臨床効果の有効率（EMA及びPMDAに対する主要評価項目）及びDay 28の全死亡率（FDAに対する主要評価項目）の結果から、MK-7625Aの有効性がメロペネムに対して非劣性であることが示された。

MK-7625A 3 gの8時間ごとの投与は、概して忍容性が良好であり、安全であった。

公表文献

現時点では、本試験に関する公表文献はない。

治験総括報告書の完成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.1.2　　概要（敗血症）

008試験における VNP 患者（全集団）のうち、敗血症の診断基準に合致する被験者（敗血症評価対象集団）における評価の概要を以下に示す。結果の詳細は[資料5.3.5.4.15: sepsis_lists]に示す。

2.7.6.3.1.2.1　　試験の概要（敗血症）

008試験の日本特有の改訂として、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した（Amendment Number : MK-7625A-008-10、Protocol Version 7.0 – SS2 Japan）。

敗血症評価対象集団

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とした。

＜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。

目的及び評価項目

PMDA に対する目的及び評価項目	
主要目的	主要評価項目
・　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を評価する。 ・　敗血症評価対象集団における、MK-7625A の安全性及び忍容性を評価する。	・　敗血症評価対象集団における TOC 時点の敗血症の臨床効果 ・　敗血症評価対象集団における有害事象
副次目的	副次評価項目
・　敗血症評価対象集団における、TOC 時点の敗血症の細菌学的効果を評価する。	・　敗血症評価対象集団における TOC 時点の敗血症の細菌学的効果

統計計画及び解析（敗血症）

敗血症評価対象集団は、投与量にかかわらず（すなわち、全投与又は一部の投与）、治験薬を投与され、敗血症の診断基準に合致した被験者とし、無作為化による投与群割付けにかかわらず、実際に治験薬を投与されたことに基づいて分類した。

敗血症評価対象集団における TOC 時点の敗血症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%信頼区間を投与群ごとに計算した。また、有効率の差及び差の95%信頼区間を Meittinen & Nurminen（M&N）法で算出した。敗血症の臨床効果の有効率は、敗血症の臨床効果が「治癒」（敗血症関連の臨床症状が、TOC 時点ですべて消失した。すなわち、敗血症の診断基準 1）の項目のデータがすべてあり、いずれの項目も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。

敗血症評価対象集団における TOC 時点の敗血症の細菌学的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%信頼区間を投与群ごとに計算した。また、有効率の差及び差の95%信頼区間を M&N 法で算出した。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。敗血症の臨床効果判定及び細菌学的効果判定の定義を[付録 2.7.6.3.1-6]に示す。

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。

・ Treatment Failure Approach（TFA）：TOC 時点で有効性評価判定が判定不能の被験者は、無効と分類する。敗血症評価対象集団の TOC 時点で有効性評価判定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。

2.7.6.3.1.2.2　　結果（敗血症）

敗血症評価対象集団についての結果の概要を以下に示す。結果の詳細は[資料5.3.5.4.15: sepsis_lists]及び[資料5.3.5.1: P008]（16.1.9.4 項）に示す。

2.7.6.3.1.2.2.1　　内訳及び背景（敗血症）

008試験に組み入れられ、1回以上治験薬を投与された VNP 患者720例のうち、ベースライン時の血液培養検査が陽性であった被験者は14.6%（計105例、MK-7625A 群：64例、メロペネム群：41例）であり、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[表 2.7.6.3.1-3]。敗血症の診断基準のうち該当が多かった臨床所見は、PaO_2/FiO_2（76.0%）、脈拍数（56.0%）及び体温（53.0%）であり、収縮期血圧の基準に該当した被験者はいなかった。

敗血症評価対象集団の背景一覧を[付録 2.7.6.3.1-7]に示す。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%）の被験者の割合が高かったが、その他の被験者背景因子は、投与群間で類似していた。敗血症被験者において、ベースライン時の血液培養でグラム陰性菌が分離された割合は44.0%（MK-7625A 群：41.0%、メロペネム群：48.7%）であり、主なグラム陰性菌は *Klebsiella pneumoniae*（19.0%）、次い

で *Acinetobacter baumannii*（11.0%）であった。ベースライン時の血液培養でグラム陽性菌の *Staphylococcus epidermidis* が分離された被験者は24.0%であった[付録 2.7.6.3.1-8]。

表 2.7.6.3.1-3 敗血症被験者の内訳（安全性解析対象集団）（008 試験）
Number of Subjects with Sepsis
(Safety Population)

Population	Ceftolozane/ Tazobactam (N=361)	Meropenem (N=359)	Total (N=720)
Number of subjects with bacteremia at baseline	64 (17.7)	41 (11.4)	105 (14.6)
Number of subjects who met clinical sepsis criteria with bacteremia at baseline	61 (16.9)	39 (10.9)	100 (13.9)
Temperature >38°C (100.4°F) or <36°C (96.8°F)	30 (49.2)	23 (59.0)	53 (53.0)
WBC count >12,000 cells/mm3, <4,000cells/mm3 or >10% immature neutrophils	25 (41.0)	17 (43.6)	42 (42.0)
Pulse rate (heart rate) >90 beats per minute	31 (50.8)	25 (64.1)	56 (56.0)
PaO2/FiO2 ≤240 mmHg	42 (68.9)	34 (87.2)	76 (76.0)
Systolic blood pressure <90 mmHg	0	0	0
CRP ≥20mg/dL	22 (36.1)	18 (46.2)	40 (40.0)
If a subject met multiple criteria, the subject is counted to all clinical sepsis criteria. For the percentages of each clinical sepsis criteria, number of subjects who met clinical sepsis criteria with bacteremia at baseline is used as denominator.			

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl]

2.7.6.3.1.2.2.2　有効性の結果（敗血症）

2.7.6.3.1.2.2.2.1　臨床効果（敗血症）

敗血症被験者の臨床効果を[表 2.7.6.3.1-4]に示す。TOC 時点の敗血症に対する臨床効果の有効率（敗血症の臨床効果が「治癒」と判定された被験者の割合）は、MK-7625A 群で24.6%（15/61例）、メロペネム群では17.9%（7/39例）であり、MK-7625A 群の敗血症の臨床効果の有効率はメロペネム群と同程度であった。TOC 時点の臨床評価項目（体温、白血球数、脈拍数、PaO_2/FiO_2、収縮期血圧、CRP のいずれか1つ以上）が欠測しているため「判定不能」と判定された被験者の割合はMK-7625A 群で36.1%（22/61例）、メロペネム群で41.0%（16/39例）であり、これらはすべて「無効」とされた。TOC 時点の敗血症の臨床効果が「治癒せず」と判定された被験者の割合は MK-7625A 群で39.3%（24/61例）、メロペネム群で41.0%（16/39例）であり、投与群間で同程度であった。

ベースライン時の血液培養結果に基づく TOC 時点の敗血症に対する臨床効果（原因菌別）の有効率を[付録 2.7.6.3.1-9]に示す。グラム陰性菌が分離された被験者における TOC 時点の敗血症の臨床効果の有効率は MK-7625A 群で24.0%（6/25例）、メロペネム群で10.5%（2/19例）であり、MK-7625A 群で数値的に高かった。

表 2.7.6.3.1-4 TOC 時点の敗血症に対する臨床効果
（敗血症評価対象集団）（008 試験）
Clinical Response Categories for Sepsis at Test of Cure (TOC) Visit
(Sepsis Population)

Outcome	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Cure	n/N (%) 95% CI	15/61 (24.6) (14.46, 37.29)	7/39 (17.9) (7.54, 33.53)	6.6 (-10.86, 22.24)
Failure	n/N (%)	24/61 (39.3)	16/39 (41.0)	
Indeterminate	n/N (%)	22/61 (36.1)	16/39 (41.0)	

Notes: n=Number of subject in specific category. N=Number of subjects in specific population. Percents are calculated as 100 x (n/N). Subjects whose outcomes are indeterminate are analysed as failure.
The 95% CIs of % difference are based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CIs of each treatment are based on Clopper-Pearson method.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

2.7.6.3.1.2.2.2.2　細菌学的効果（敗血症）

敗血症被験者の血液培養結果に基づく TOC 時点の敗血症に対する細菌学的効果（被験者別）の有効率を[表 2.7.6.3.1-5]に示す。敗血症被験者での細菌学的効果の有効率は、MK-7625A 群で49.2%（30/61例）、メロペネム群では41.0%（16/39例）であり、MK-7625A 群の敗血症の細菌学的効果の有効率はメロペネム群と同程度であった。

ベースライン時の血液培養結果に基づく TOC 時点の敗血症に対する細菌学的効果（原因菌別）の有効率を[付録 2.7.6.3.1-10]に示す。グラム陰性菌が分離された被験者における TOC 時点の細菌学的効果の有効率は MK-7625A 群で56.0%（14/25例）、メロペネム群で26.3%（5/19例）であり、MK-7625A 群で数値的に高かった。グラム陰性菌の主な原因菌ごとの細菌学的効果の有効率（MK-7625A 群、メロペネム群）は、*Acinetobacter baumanii*［0%（0/6例）、0%（0/5例）］、*Enterobacter cloacae*［100.0%（1/1例）、50.0%（1/2例）］、*Escherichia coli*［100.0%（1/1例）、0%（0/1例）］、*Klebsiella oxytoca*［100.0%（3/3例）、NA）］、*Klebsiella pneumoniae*［60.0%（6/10例）、22.2%（2/9例）］、*Proteus vulgaris*［100.0%（1/1例）、NA］、*Serratia marcescens*［0%（0/1例）、0%（0/1例）］及び *Pseudomonas aeruginosa*［50.0%（1/2例）、100.0%（1/1例）］であった。

表 2.7.6.3.1-5 被験者別の TOC 時点の敗血症に対する細菌学的効果
（敗血症評価対象集団）（008 試験）
Per-Subject Microbiological Response Categories for Sepsis at Test of Cure (TOC) Visit
(Sepsis Population)

Outcome	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference (Ceftolozane/Tazobactam minus Meropenem)
Eradication or Presumed eradication	n/N (%)	30/61 (49.2)	16/39 (41.0)	8.2
	95% CI	(36.14, 62.30)	(25.57, 57.90)	(-11.90, 27.26)
Eradication	n/N (%)	29/61 (47.5)	12/39 (30.8)	
Presumed Eradication	n/N (%)	1/61 (1.6)	4/39 (10.3)	
Persistence / New Pathogen	n/N (%)	11/61 (18.0)	6/39 (15.4)	
Indeterminate	n/N (%)	20/61 (32.8)	17/39 (43.6)	

Notes: n=Number of subject in specific category. N=Number of subjects in specific population. Percents are calculated as 100 x (n/N). Subjects whose outcomes are persistence / new pathogen or indeterminate are analysed as failure.
The 95% CIs of % difference are based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CIs of each treatment are based on Clopper-Pearson method.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

2.7.6.3.1.2.2.3　安全性の結果（敗血症）

敗血症評価対象集団において認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-6]に示す。有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現例数（発現割合0%超）をそれぞれ[付録 2.7.6.3.1-11]、[付録 2.7.6.3.1-12]及び[付録 2.7.6.3.1-13]に示す。

有害事象の発現割合は MK-7625A 群で93.4%（57/61例）、メロペネム群で84.6%（33/39例）であり、数値的に MK-7625A 群で発現割合が高かった。副作用の発現割合（MK-7625A 群：6.6%、メロペネム群：5.1%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（MK-7625A 群：16.4%、メロペネム群：17.9%）は投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも2例以上に発現した副作用はみられなかった。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。これらの事象は数値的に MK-7625A 群で発現割合が高かったものの、これらの事象で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なかった。また、MK-7625A 群で発現した尿路感染及び下痢の程度はいずれも軽度又は中等度であった。これらの事象のうち治験薬の投与中止に至った有害事象は、多臓器不全（MK-7625A 群：1.6%、メロペネム群：2.6%）のみであった。メロペネム群で発現割合が8%超であった有害事象は、貧血（MK-7625A 群：6.6%、メロペネム群：12.8%）のみであった。

重篤な有害事象の発現割合は MK-7625A 群で49.2%、メロペネム群で41.0%と両投与群で同程度であった。MK-7625A 群で発現割合が5%以上であった重篤な有害事象は、多臓器不全（MK-7625A 群：8.2%、メロペネム群：2.6%）及び急性心不全（MK-7625A 群：6.6%、メロペネム群：5.1%）であった。重篤な有害事象のうち MK-7625A 群で報告されたイレウスの1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。

死亡に至った有害事象の発現割合は投与群間で同定度であった［MK-7625A 群：41.0%（25/61例）、メロペネム群：35.9%（14/39例）］。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

ベースライン時の CL_{CR} 別（Part 1として、CL_{CR} ≥80 mL/min 、>50 ～ <80 mL/min 及び≥30 ～ ≤50 mL/min、Part 2として≥15 ～ <30 mL/min、<15 mL/min 及び≥150 mL/min）の有害事象発現割合を[付録 2.7.6.3.1-14]に示す。CL_{CR} が80 mL/min 未満の症例数は少ないものの（MK-7625A 群：26例、メロペネム群：9例）、腎機能の程度による有害事象の発現割合に明確な差は認められなかった。

表 2.7.6.3.1-6 有害事象の要約（敗血症評価対象集団）（008 試験）

Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events

(Sepsis Population)

Adverse Event Category	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
Number of Subjects with Any TEAEs	57 (93.4)	33 (84.6)	90 (90.0)
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Severity [1]			
Mild	11 (18.0)	5 (12.8)	16 (16.0)
Moderate	16 (26.2)	12 (30.8)	28 (28.0)
Severe	30 (49.2)	16 (41.0)	46 (46.0)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE [2]	4 (6.6)	2 (5.1)	6 (6.0)
Number of Subjects with Any Serious TEAE	30 (49.2)	16 (41.0)	46 (46.0)
Number of Subjects with Any Treatment-Related Serious TEAE [2]	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Number of Subjects with Any TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	10 (16.4)	7 (17.9)	17 (17.0)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug [2]	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
Number of Subjects with Any TEAE which Resulted in Death	25 (41.0)	14 (35.9)	39 (39.0)
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 Sepsis 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 (or missing), moderate, and mild.
[2] If the relationship to study drug of an adverse event is missing, then it is considered to be related to study drug (worst case scenario).

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

2.7.6.3.1.2.2.4　　結論（敗血症）

008試験の敗血症評価対象集団において、MK-7625A の敗血症に対する有効性及び安全性を評価した。その結果、MK-7625A の敗血症に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率はメロペネムと同程度であった。さらにベースライン時の血液検体からグラム陰性菌が分離された敗血症評価対象集団では、MK-7625A の敗血症に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率はメロペネムと比べて数値的に高かった。

有害事象の発現割合が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、副作用の発現割合は両投与群で同程度であり、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投与中止に至った有害事象の発現割合はメロペネム群と同程度であった。MK-7625A 群で発現頻度の高い有害事象で、数値的に発現割合がメロペネム群に比べて高い事象もあったものの、それらの MK-7625A 群の事象は、いずれも因果関係はなく、ほとんどの事象は軽度又は中等度で投与中止に至る事象ではなかった。敗血症評価対象集団における MK-7625A の忍容性は良好であった。

2.7.6.3.1.3　　日本人集団の結果（人工呼吸器を装着している院内肺炎及び敗血症）

008試験の日本人集団の結果の概要を以下に示す。結果の詳細は[資料5.3.5.4.16: japanese_lists]に示す。

2.7.6.3.1.3.1　　内訳及び背景（日本人集団）

008試験では、日本人 VNP 被験者13例が MK-7625A 群（5例）又はメロペネム群（8例）に無作為に割り付けられ、全例が ITT 集団に含まれた。全例に治験薬が投与され、MK-7625A 群の5例（100.0%）、メロペネム群の6例（75.0%）が試験を完了した[表 2.7.6.3.1-7]。

いずれの投与群でも80%以上の被験者が人工呼吸器関連肺炎であり、APACHE II スコアの平均値は MK-7625A 群で17.6、メロペネム群で15.3であった。平均年齢は、MK-7625A 群で79歳、メロペネム群で66歳であった。CL_{CR} が50 mL/min 以下であった被験者の割合は、MK-7625A 群で20%（1/5例）、メロペネム群で12.5%（1/8例）であった[付録 2.7.6.3.1-15]。

なお、本試験に組み入れられた日本人 VNP 被験者のうち敗血症評価対象集団に該当した被験者は対照群（メロペネム群）の1例のみであったため、本項では主に VNP に対する有効性及び安全性結果を示す。

表 2.7.6.3.1-7 被験者の内訳（日本人集団）（ITT 集団）（008 試験）
Disposition of Subjects
(ITT Population – Japanese Subgroup)

	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)	Meropenem (N=8)	Total (N=13)
Number of Subjects Randomized but Did Not Receive Study Drug [1]	0	0	0
Number of Subjects Completing Study Drug [1]	4 (80.0)	5 (62.5)	9 (69.2)
Number of Subjects Prematurely Discontinuing Study Drug, N1 [1]	1 (20.0)	3 (37.5)	4 (30.8)
Reasons for Premature Discontinuation of Study Drug [2]			
All baseline LRT pathogens resistant to both study drugs	0	0	0
Gram-negative adjunctive therapy continued/started beyond 72 h or study treatment regimen changed	1 (100)	0	1 (25.0)
Investigator decision based on no growth or only S. aureus isolated on baseline LRT culture	0	0	0
Development of ESRD [CLCR <15 mL/min], oliguria [<20 mL/h urine output over 24 hours], or requirement for dialysis or hemofiltration	0	0	0
Adverse event	0	3 (100)	3 (75.0)
Suspected or confirmed pregnancy or nursing	0	0	0
Insufficient therapeutic effect	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Other	0	0	0
Number of Subjects Completing Study [1]	5 (100)	6 (75.0)	11 (84.6)
Number of Subjects Prematurely Withdrawing from Study, N2 [1]	0	2 (25.0)	2 (15.4)
Reasons for Premature Withdrawal from Study [3]			
Lost to Follow Up	0	0	0(0)
Adverse Event	0	2 (100)	0(0)
Protocol Deviation	0	0	0(0)
Withdrawal by Subject, Decline Follow up	0	0	0(0)
Investigator Decision	0	0	0(0)
Other	0	0	0(0)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in ITT population. N1=Number of subjects prematurely discontinuing study drug in ITT population. N2=Number of subjects prematurely withdrawing from study in ITT population.
ESRD: end stage renal disease. Premature discontinuation or withdrawal due to adverse event includes death.
[1] Percents are calculated as 100 x (n/N).
[2] Percents are calculated as 100 x (n/N1).
[3] Percents are calculated as 100 x (n/N2).

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl]

2.7.6.3.1.3.2　有効性の結果（日本人集団）

VNP に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の日本人集団における結果を[表 2.7.6.3.1-8]に示す。

主要評価項目である、TOC 時点の臨床効果の有効率は、MK-7625A 群で40.0%（2/5例）及びメロペネム群で50.0%（4/8例）と同程度であった。また、重要な副次評価項目である、Day 28の全

死亡率は、MK-7625A 群及びメロペネム群でそれぞれ0%（0/5例）、25.0%（2/8例）であった。

その他の副次評価項目の結果は[資料5.3.5.4.16: japanese_lists]に示した。

表 2.7.6.3.1-8 主要評価項目及び重要な副次評価項目（日本人集団）（ITT 集団）（008 試験）

Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints – EMA Analysis
(ITT Population – Japanese Subgroup)

Endpoint	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam	Meropenem	% Difference
Primary Efficacy Endpoint				
Clinical Response at TOC Visit				
Cure	n/N (%)[1]	2/5 (40.0)	4/8 (50.0)	-10.0
	Unstratified 97.5% CI [2]	(9.97, 80.05)	(18.95, 81.05)	(-53.20, 40.68)
Failure	n/N (%)	3/5 (60.0)	4/8 (50.0)	
Key Secondary Efficacy Endpoint				
Day 28 All-cause Mortality	n/N (%)[1]	0/5 (0)	2/8 (25.0)	25.0
	Unstratified 97.5% CI [2]	(0.00, 50 12)	(6.07, 63.21)	(-28.57, 63.21)

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 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 unstratified Newcombe CIs. The 97 5% CIs of each treatment are unstratified Wilson CIs.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adef1]

2.7.6.3.1.3.3　安全性の結果（日本人集団）

日本人集団の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-9]に示す。

有害事象は MK-7625A 群及びメロペネム群の全被験者で認められた。副作用の発現割合はMK-7625A 群では40.0%（2/5例）及びメロペネム群で25.0%（2/8例）であった。重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象はメロペネム群の25.0%（2/8例）の被験者で認められた。

2.7.6.3.1.3.3.1　有害事象及び副作用（日本人集団）

有害事象及び副作用の発現例数（発現割合0%超）をそれぞれ[付録 2.7.6.3.1-16]及び[付録 2.7.6.3.1-17]に示す。

各投与群で2例以上に発現した有害事象は、MK-7625A 群で肝機能検査異常が3例（60.0%）、下痢及び脱水が各2例（40.0%）、メロペネム群では貧血、口内炎、褥瘡性潰瘍及び紅斑が各2例（25.0%）であった。全集団でも貧血、褥瘡性潰瘍、下痢及び肝機能検査値関連の異常は多くみられた事象であった[付録 2.7.6.3.1-4]。

日本人集団の例数は少ないものの、日本人 VNP 被験者における安全性プロファイルは全集団と

全般的に類似しており、日本人に特有の有害事象は認められなかった。

敗血症評価対象集団の日本人はメロペネム群の1例のみであった。この1例は、6件の有害事象（いずれも非重篤）を発現した。このうち3件が副作用であった[資料5.3.5.4.16: japanese_lists]。

表 2.7.6.3.1-9 有害事象の要約（日本人集団）（安全性解析対象集団）（008 試験）

Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events
(Safety Population – Japanese Subgroup)

Adverse Event Category	Ceftolozane/Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=8) n (%)	Total (N=13) n (%)
Number of Subjects with Any TEAEs	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Severity [1]			
Mild	1 (20.0)	4 (50.0)	5 (38.5)
Moderate	4 (80.0)	2 (25.0)	6 (46.2)
Severe	0	2 (25.0)	2 (15.4)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE [2]	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (30.8)
Number of Subjects with Any Serious TEAE	0	2 (25.0)	2 (15.4)
Number of Subjects with Any Treatment-Related Serious TEAE [2]	0	0	0
Number of Subjects with Any TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	0	2 (25.0)	2 (15.4)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug [2]	0	2 (25.0)	2 (15.4)
Number of Subjects with Any TEAE which Resulted in Death	0	2 (25.0)	2 (15.4)
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]

2.7.6.3.1.3.3.2　　重篤な有害事象及びその他の重要な事象（日本人集団）

日本人集団における重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.1-18]に、叙述を[資料5.3.5.1: P008]に示す。

MK-7625A 群では重篤な有害事象は認められなかったが、メロペネム群で2例（上部消化管出血及び消化管壊死が各1例）に認められ、いずれも死亡した。これらの事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は MK-7625A 群では認められなかったが、メロペネム群で2例（汎血球減少症及び好酸球増加症が1例、肝酵素上昇が1例）に認められた。これらの事象と治験薬との因果関係はいずれも治験担当医師により関連ありと判定された。

敗血症評価対象集団の日本人被験者はメロペネム群の1例のみであった。この1例では重篤な有害事象は認められなかった。本被験者は有害事象（汎血球減少症及び好酸球増加症）により治験薬の投与を中止した[資料5.3.5.4.16: japanese_lists]。

2.7.6.3.1.3.4　　日本人集団の結論

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。全般的に日本人集団における MK-7625A の忍容性は良好で、安全性の結果は全集団と類似していた。

2.7.6.3.1.4　　付録

付録 2.7.6.3.1-1　　被験者の内訳（全集団）（ITT 集団）（008 試験）

Disposition of Subjects
(ITT Population)

	Ceftolozane/Tazobactam (N=362)	Meropenem (N=364)	Total (N=726)
Number of Subjects Randomized but Did Not Receive Study Drug [1]	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (0.8)
Number of Subjects Completing Study Drug [1]	263 (72.7)	271 (74.5)	534 (73.6)
Number of Subjects Prematurely Discontinuing Study Drug, N1 [1]	98 (27 1)	88 (24.2)	186 (25.6)
Reasons for Premature Discontinuation of Study Drug [2]			
All baseline LRT pathogens resistant to both study drugs	13 (13 3)	11 (12.5)	24 (12.9)
Gram-negative adjunctive therapy continued/started beyond 72 h or study treatment regimen changed	4 (4.1)	2 (2.3)	6 (3.2)
Investigator decision based on no growth or only S. aureus isolated on baseline LRT culture	4 (4.1)	4 (4.5)	8 (4.3)
Development of ESRD [CLCR <15 mL/min], oliguria [<20 mL/h urine output over 24 hours], or requirement for dialysis or hemofiltration	3 (3.1)	0	3 (1.6)
Adverse event	36 (36.7)	42 (47.7)	78 (41.9)
Suspected or confirmed pregnancy or nursing	0	0	0
Insufficient therapeutic effect	23 (23 5)	15 (17.0)	38 (20.4)
Lost to follow-up	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Withdrawal by subject	2 (2.0)	1 (1.1)	3 (1.6)
Investigator decision	8 (8.2)	7 (8.0)	15 (8.1)
Protocol deviation	2 (2.0)	1 (1 1)	3 (1.6)
Other	2 (2.0)	5 (5.7)	7 (3.8)
Number of Subjects Completing Study [1]	245 (67.7)	250 (68.7)	495 (68.2)
Number of Subjects Prematurely Withdrawing from Study, N2 [1]	117 (32.3)	114 (31.3)	231 (31.8)
Reasons for Premature Withdrawal from Study [3]			
Lost to Follow Up	7 (6.0)	4 (3.5)	11 (4.8)
Adverse Event	107 (91.5)	99 (86.8)	206 (89.2)
Protocol Deviation	0	4 (3.5)	4 (1.7)
Withdrawal by Subject, Decline Follow up	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.7)
Investigator Decision	0	2 (1.8)	2 (0.9)
Other	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.7)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in ITT population. N1=Number of subjects prematurely discontinuing study drug in ITT population. N2=Number of subjects prematurely withdrawing from study in ITT population.
ESRD: end stage renal disease. Premature discontinuation or withdrawal due to adverse event includes death.
[1] Percents are calculated as 100 x (n/N).
[2] Percents are calculated as 100 x (n/N1).
[3] Percents are calculated as 100 x (n/N2).

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl]

付録 2.7.6.3.1-2　被験者背景（全集団）（ITT 集団）（008 試験）

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				
18-44 years	n (%)	64 (17.7)	76 (20.9)	140 (19.3)
45-64 years	n (%)	138 (38.1)	128 (35.2)	266 (36.6)
65-74 years	n (%)	77 (21.3)	84 (23.1)	161 (22.2)
>= 75 years	n (%)	83 (22.9)	76 (20.9)	159 (21.9)
< 65 years	n (%)	202 (55.8)	204 (56.0)	406 (55.9)
>= 65 years	n (%)	160 (44.2)	160 (44.0)	320 (44.1)
< 75 years	n (%)	279 (77.1)	288 (79.1)	567 (78.1)
>= 75 years	n (%)	83 (22.9)	76 (20.9)	159 (21.9)
Age (years)				
	n	362	364	726
	Mean (SD)	60 5 (16.7)	59.5 (17.2)	60.0 (16.9)
	Median	62.5	62.0	62.0
	Q1, Q3	50.0, 72.0	49.0, 73.0	50.0, 73.0
	Min, Max	18, 98	18, 92	18, 98
Sex				
Male	n (%)	262 (72.4)	255 (70.1)	517 (71.2)
Female	n (%)	100 (27.6)	109 (29.9)	209 (28.8)
Race				
Asian	n (%)	27 (7.5)	23 (6 3)	50 (6 9)
Black Or African American	n (%)	10 (2.8)	4 (1 1)	14 (1 9)
White	n (%)	301 (83.1)	300 (82.4)	601 (82.8)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	n (%)	1 (0.3)	0	1 (0 1)
American Indian Or Alaska Native	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)
Other	n (%)	4 (1.1)	7 (1 9)	11 (1 5)
Not Reported	n (%)	19 (5.2)	27 (7.4)	46 (6 3)
Missing	n (%)	0	2 (0 5)	2 (0 3)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	n (%)	25 (6.9)	24 (6.6)	49 (6.7)
Not Hispanic Or Latino	n (%)	305 (84.3)	278 (76.4)	583 (80.3)
Not Reported	n (%)	29 (8.0)	56 (15.4)	85 (11.7)
Unknown	n (%)	3 (0.8)	4 (1 1)	7 (1.0)
Missing	n (%)	0	2 (0 5)	2 (0 3)
Weight (kg)				
	n	359	360	719
	Mean (SD)	80 9 (17.3)	81.9 (20.8)	81.4 (19.2)
	Median	80.0	80.0	80.0
	Q1, Q3	70.0, 90.0	69.7, 90.0	70.0, 90.0
	Min, Max	34.0, 150.1	40.0, 225.0	34.0, 225.0

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=362)	Meropenem (N=364)	Total (N=726)
Height (cm)				
	n	351	350	701
	Mean (SD)	171.2 (8.7)	171.8 (9.1)	171.5 (8.9)
	Median	172.0	172.0	172.0
	Q1, Q3	165.0, 177.8	165.0, 178.0	165.0, 178.0
	Min, Max	146.0, 200.7	147.0, 195.0	146.0, 200.7
BMI (kg/m²) [1]				
	n	351	350	701
	Mean (SD)	27.6 (5.5)	27.8 (6.8)	27.7 (6.1)
	Median	26.8	26.3	26.6
	Q1, Q3	24.2, 29.7	23.9, 30.1	24.0, 29.9
	Min, Max	15.1, 49.3	15.5, 67.2	15.1, 67.2
APACHE II Score				
	n	361	362	723
	Mean (SD)	17.5 (5.2)	17.4 (5.7)	17.5 (5.5)
	Median	17.0	17.0	17.0
	Q1, Q3	15.0, 21.0	14.0, 21.0	14.0, 21.0
	Min, Max	2, 33	2, 39	2, 39
APACHE II Score Grouping				
< 10	n (%)	19 (5.2)	30 (8 2)	49 (6.7)
10-14	n (%)	70 (19.3)	63 (17.3)	133 (18.3)
15-19	n (%)	148 (40.9)	154 (42.3)	302 (41.6)
20-24	n (%)	87 (24.0)	81 (22.3)	168 (23.1)
25-35	n (%)	37 (10.2)	31 (8 5)	68 (9.4)
> 35	n (%)	0	3 (0.8)	3 (0.4)
Missing	n (%)	1 (0.3)	2 (0 5)	3 (0.4)
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)				
	n	361	361	722
	Mean (SD)	105.0 (59 3)	109.3 (62.4)	107.1 (60.8)
	Median	95.0	100.0	96.7
	Q1, Q3	62.6, 133.8	67.0, 137.1	63.3, 136.9
	Min, Max	16.0, 427 9	10.9, 415.0	10.9, 427.9
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)
Missing	n (%)	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
CLCR >= 150 mL/min (hyperclearance)	n (%)	67 (18.5)	64 (17.6)	131 (18.0)

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=362)	Meropenem (N=364)	Total (N=726)
Failed Prior Antibiotic Therapy for VNP				
Yes	n (%)	53 (14.6)	40 (11.0)	93 (12.8)
No	n (%)	309 (85.4)	323 (88.7)	632 (87.1)
Missing	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)
Prior Antibiotic Use				
Yes	n (%)	318 (87.8)	323 (88.7)	641 (88.3)
No	n (%)	44 (12.2)	41 (11.3)	85 (11.7)
Bacteremic at Baseline (Any Pathogen)				
Yes	n (%)	64 (17.7)	41 (11.3)	105 (14.5)
No	n (%)	298 (82.3)	323 (88.7)	621 (85.5)
Bacteremic at Baseline (All Respiratory Pathogens)				
Yes	n (%)	29 (8.0)	21 (5.8)	50 (6 9)
No	n (%)	333 (92.0)	343 (94.2)	676 (93.1)
Bacteremic at Baseline (All Gram Negative Respiratory Pathogens)				
Yes	n (%)	25 (6.9)	19 (5 2)	44 (6 1)
No	n (%)	337 (93.1)	345 (94.8)	682 (93.9)
Baseline Gram-Negative Adjunctive Therapy				
Yes	n (%)	103 (28.5)	112 (30.8)	215 (29.6)
No	n (%)	258 (71.3)	246 (67.6)	504 (69.4)
Missing	n (%)	1 (0.3)	6 (1.6)	7 (1.0)
Baseline Gram-Positive Adjunctive Therapy				
Yes	n (%)	350 (96.7)	349 (95.9)	699 (96.3)
No	n (%)	11 (3.0)	12 (3 3)	23 (3 2)
Missing	n (%)	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
SOFA Score at Baseline				
<= 7	n (%)	261 (72.1)	237 (65.1)	498 (68.6)
> 7	n (%)	101 (27.9)	125 (34.3)	226 (31.1)
Missing	n (%)	0	2 (0 5)	2 (0 3)
PaO_2/FiO_2 (mmHg) at Baseline				
<= 240	n (%)	266 (73.5)	265 (72.8)	531 (73.1)
> 240	n (%)	93 (25.7)	96 (26.4)	189 (26.0)
Missing	n (%)	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
CPIS at Baseline				
<= 6	n (%)	25 (6.9)	32 (8.8)	57 (7 9)
= 7	n (%)	29 (8.0)	35 (9.6)	64 (8.8)
= 8	n (%)	45 (12.4)	42 (11.5)	87 (12.0)
> 8	n (%)	263 (72.7)	254 (69.8)	517 (71.2)
Missing	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=362)	Meropenem (N=364)	Total (N=726)
Diabetes				
Yes	n (%)	88 (24.3)	69 (19.0)	157 (21.6)
No	n (%)	274 (75.7)	294 (80.8)	568 (78.2)
Missing	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)
Congestive Heart Failure				
Yes	n (%)	55 (15.2)	61 (16.8)	116 (16.0)
No	n (%)	307 (84.8)	302 (83.0)	609 (83.9)
Missing	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)
COPD				
Yes	n (%)	40 (11.0)	47 (12.9)	87 (12.0)
No	n (%)	322 (89.0)	316 (86.8)	638 (87.9)
Missing	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)
Empyema				
Yes	n (%)	1 (0.3)	2 (0 5)	3 (0.4)
No	n (%)	361 (99.7)	361 (99.2)	722 (99.4)
Missing	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)
Pleural Effusion				
Yes	n (%)	39 (10.8)	46 (12.6)	85 (11.7)
No	n (%)	323 (89.2)	317 (87.1)	640 (88.2)
Missing	n (%)	0	1 (0 3)	1 (0 1)
Duration of Mechanical Ventilation Prior to Randomization				
	n	360	360	720
	Mean (SD)	10 33 (51.75)	6.95 (9.01)	8.64 (37.16)
	Median	5.04	4.89	4.95
	Q1, Q3	2.80, 8.23	2 50, 8 50	2.70, 8.41
	Min, Max	0.02, 767.40	0.04, 107.47	0.02, 767.40
< 5 days	n (%)	178 (49.2)	184 (50.5)	362 (49.9)
>= 5 days	n (%)	182 (50.3)	176 (48.4)	358 (49.3)
Missing	n (%)	2 (0.6)	4 (1 1)	6 (0.8)
Duration of Hospitalization Prior to Randomization				
	n	358	360	718
	Mean (SD)	10 9 (23.1)	9.9 (10.5)	10.4 (17.9)
	Median	8.0	7.0	7.0
	Q1, Q3	5.0, 12.0	5.0, 12.0	5.0, 12.0
	Min, Max	1, 418	1, 116	1, 418
< 5 days	n (%)	80 (22.1)	81 (22.3)	161 (22.2)
>= 5 days	n (%)	278 (76.8)	279 (76.6)	557 (76.7)
Missing	n (%)	4 (1.1)	4 (1 1)	8 (1 1)

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=362)	Meropenem (N=364)	Total (N=726)
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).
[1] BMI is calculated as Weight (kg)/(Height (m))^2.
ESRD: end stage renal disease.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl]

付録 2.7.6.3.1-3　ベースライン時の下気道原因菌（10 例以上検出）（全集団）（mITT 集団）（008 試験）

Baseline LRT Microbiological Assessment (>= 10 Isolates) (mITT Population)

Characteristic	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)	Meropenem (N=247)	Total (N=511)
Number of Baseline LRT Pathogens			
Monomicrobial	164 (62.1)	158 (64.0)	322 (63.0)
Polymicrobial	100 (37.9)	89 (36.0)	189 (37.0)
Baseline LRT Pathogen(s) [1]			
Gram-Negative Pathogens	259 (98.1)	240 (97.2)	499 (97.7)
Pseudomonas aeruginosa	63 (23.9)	65 (26.3)	128 (25.0)
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa	9 (3.4)	6 (2.4)	15 (2.9)
Enterobacteriaceae	195 (73.9)	185 (74.9)	380 (74.4)
ESBL+ Enterobacteriaceae	84 (31.8)	73 (29.6)	157 (30.7)
Enterobacter cloacae	17 (6.4)	16 (6.5)	33 (6.5)
ESBL+ Enterobacter cloacae	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Escherichia coli	51 (19.3)	42 (17.0)	93 (18.2)
ESBL+ Escherichia coli	20 (7.6)	10 (4.0)	30 (5.9)
Klebsiella oxytoca	14 (5.3)	12 (4.9)	26 (5.1)
ESBL+ Klebsiella oxytoca	0	3 (1.2)	3 (0.6)
Klebsiella pneumoniae	86 (32.6)	91 (36.8)	177 (34.6)
ESBL+ Klebsiella pneumoniae	53 (20.1)	52 (21.1)	105 (20.5)
Proteus mirabilis	24 (9.1)	20 (8.1)	44 (8.6)
ESBL+ Proteus mirabilis	10 (3.8)	11 (4.5)	21 (4.1)
Serratia marcescens	18 (6.8)	12 (4.9)	30 (5.9)
ESBL+ Serratia marcescens	6 (2.3)	2 (0.8)	8 (1.6)
Acinetobacter baumannii	24 (9.1)	14 (5.7)	38 (7.4)
Haemophilus influenzae	22 (8.3)	16 (6.5)	38 (7.4)
Relative Frequency of Different Methods of Baseline LRT Specimen Collection			
ETA	134 (50.8)	130 (52.6)	264 (51.7)
BAL	89 (33.7)	73 (29.6)	162 (31.7)
mini-BAL	39 (14.8)	40 (16.2)	79 (15.5)
PBS	3 (1.1)	4 (1.6)	7 (1.4)
Number of Infecting LRT Pathogen(s) Identified at Baseline			
1	164 (62.1)	158 (64.0)	322 (63.0)
2	84 (31.8)	68 (27.5)	152 (29.7)
3	14 (5.3)	18 (7.3)	32 (6.3)
>3	2 (0.8)	3 (1.2)	5 (1.0)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in mITT population. Percents are calculated as 100 x (n/N).
LRT=Lower Respiratory Tract, BAL=Bronchoalveolar Lavage, PBS=Protected Brush Specimen, ETA=Endotracheal Aspirate.
ESBL+ includes any ESBL enzyme.
[1] Subjects with more than 1 pathogen isolated at baseline are counted only once within each pathogen category (i,e, Gram-negative or Gram-positive), once within organism/group (e.g. Enterobacteriaceae) and once for each pathogen (e.g. Escherichia coli).

Baseline LRT Microbiological Assessment (>= 10 Isolates) (mITT Population)

Pathogen Category Pathogen	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)	Meropenem N=(247)
Gram-Negative Pathogens	N1	699	698
	MIC Range	<0.064->=256	<0.064->=256
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	16	1
Pseudomonas aeruginosa	N1	127	127
	MIC Range	0.125->=256	<0.064-128
	MIC50	1	0.5
	MIC90	2	8
AmpC Overexpressing Pseudomonas aeruginosa	N1	15	15
	MIC Range	1-8	0.25-32
	MIC50	2	8
	MIC90	4	32
Enterobacteriaceae	N1	456	457
	MIC Range	<0.064->=256	<0.064-16
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	16	0 125
ESBL+ Enterobacteriaceae	N1	171	171
	MIC Range	0.25->=256	<0.064-1
	MIC50	2	<0.064
	MIC90	128	1
Klebsiella pneumoniae	N1	175	176
	MIC Range	0.125->=256	<0.064-16
	MIC50	2	<0.064
	MIC90	128	1
ESBL+ Klebsiella pneumoniae	N1	105	105
	MIC Range	0.25->=256	<0.064-1
	MIC50	8	<0.064
	MIC90	128	1
Escherichia coli	N1	93	93
	MIC Range	0.125-64	<0.064-0.125
	MIC50	0.25	<0.064
	MIC90	1	<0.064
ESBL+ Escherichia coli	N1	30	30
	MIC Range	0.25-64	<0.064-<0.064
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	1	<0.064
Proteus mirabilis	N1	43	43
	MIC Range	0.25-8	<0.064-0.125
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	4	0 125

Baseline LRT Microbiological Assessment (>= 10 Isolates) (mITT Population)

Pathogen Category Pathogen	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)	Meropenem N=(247)
ESBL+ Proteus mirabilis	N1	21	21
	MIC Range	0 5-8	<0.064-0.125
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	4	0 125
Enterobacter cloacae	N1	33	33
	MIC Range	0.125-8	<0.064-0.125
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	8	<0.064
ESBL+ Enterobacter cloacae	N1	2	2
	MIC Range	0 5-8	<0.064-<0.064
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	8	<0.064
Serratia marcescens	N1	29	29
	MIC Range	0.25-16	<0.064-0.5
	MIC50	1	<0.064
	MIC90	8	<0.064
ESBL+ Serratia marcescens	N1	8	8
	MIC Range	0.5-16	<0.064-0.125
	MIC50	4	<0.064
	MIC90	16	0 125
Klebsiella oxytoca	N1	26	26
	MIC Range	0.125-2	<0.064-<0.064
	MIC50	0.25	<0.064
	MIC90	0.5	<0.064
ESBL+ Klebsiella oxytoca	N1	3	3
	MIC Range	0.25-1	<0.064-<0.064
	MIC50	0.5	<0.064
	MIC90	1	<0.064
Acinetobacter baumannii	N1	38	38
	MIC Range	<0.064->=256	<0.064->=256
	MIC50	4	1
	MIC90	>=256	128
Haemophilus influenzae	N1	37	35
	MIC Range	<0.064-8	<0.064-0.25
	MIC50	0.125	<0.064

Baseline LRT Microbiological Assessment (>= 10 Isolates) (mITT Population)

Pathogen Category Pathogen	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=264)	Meropenem N=(247)
	MIC90	0.5	0 125

Notes: N=Number of subjects in mITT population. N1=Number of pathogens with baseline MIC data available. MIC=Minimum inhibitory concentration in ug/mL. MIC50=Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of organisms. MIC90=Minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of organisms.
The MIC ranges are for the respective drugs. LRT=Lower Respiratory Tract. Each pathogen is counted once per subject and where there are multiple values, the pathogen with highest MIC is used for summaries.
ESBL+ includes any ESBL enzyme.

P008MK7625A: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb]

付録 2.7.6.3.1-4　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（全集団）（ASaT 集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	310 (85.9)	299 (83.3)	609 (84.6)
貧血	32 (8.9)	38 (10.6)	70 (9.7)
褥瘡性潰瘍	25 (6.9)	17 (4.7)	42 (5.8)
尿路感染	24 (6.6)	25 (7.0)	49 (6.8)
下痢	23 (6.4)	25 (7.0)	48 (6.7)
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)
急性腎不全	17 (4.7)	13 (3.6)	30 (4.2)
胸水症	16 (4.4)	20 (5.6)	36 (5.0)
低血圧	15 (4.2)	18 (5.0)	33 (4.6)
多臓器不全	14 (3.9)	10 (2.8)	24 (3.3)
敗血症性ショック	13 (3.6)	17 (4.7)	30 (4.2)
低カリウム血症	12 (3.3)	16 (4.5)	28 (3.9)
発熱	12 (3.3)	8 (2.2)	20 (2.8)
嘔吐	12 (3.3)	10 (2.8)	22 (3.1)
トランスアミナーゼ上昇	11 (3.0)	10 (2.8)	21 (2.9)
肝酵素上昇	10 (2.8)	7 (1.9)	17 (2.4)
呼吸不全	10 (2.8)	9 (2.5)	19 (2.6)
敗血症	10 (2.8)	4 (1.1)	14 (1.9)
心房細動	9 (2.5)	16 (4.5)	25 (3.5)
脳浮腫	9 (2.5)	11 (3.1)	20 (2.8)
急性心不全	9 (2.5)	8 (2.2)	17 (2.4)
心停止	8 (2.2)	6 (1.7)	14 (1.9)
心不全	8 (2.2)	3 (0.8)	11 (1.5)
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)
便秘	8 (2.2)	11 (3.1)	19 (2.6)
胸水	8 (2.2)	10 (2.8)	18 (2.5)
気胸	8 (2.2)	7 (1.9)	15 (2.1)
多尿	8 (2.2)	5 (1.4)	13 (1.8)
譫妄	7 (1.9)	6 (1.7)	13 (1.8)
胃腸出血	7 (1.9)	6 (1.7)	13 (1.8)
低アルブミン血症	7 (1.9)	5 (1.4)	12 (1.7)
肝機能検査異常	7 (1.9)	2 (0.6)	9 (1.3)
肺炎	7 (1.9)	6 (1.7)	13 (1.8)
肺塞栓症	7 (1.9)	5 (1.4)	12 (1.7)
腎不全	7 (1.9)	2 (0.6)	9 (1.3)
皮膚潰瘍	7 (1.9)	8 (2.2)	15 (2.1)
頻脈	7 (1.9)	9 (2.5)	16 (2.2)
気管切開	7 (1.9)	3 (0.8)	10 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.7)	0	6 (0.8)
脳症	6 (1.7)	2 (0.6)	8 (1.1)
びらん性胃炎	6 (1.7)	3 (0.8)	9 (1.3)
高ナトリウム血症	6 (1.7)	10 (2.8)	16 (2.2)
副鼻腔炎	6 (1.7)	4 (1.1)	10 (1.4)
真菌性尿路感染	6 (1.7)	4 (1.1)	10 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	5 (1.4)	3 (0.8)	8 (1.1)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

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)
慢性疾患の貧血	5 (1.4)	2 (0.6)	7 (1.0)
無気肺	5 (1.4)	5 (1.4)	10 (1.4)
徐脈	5 (1.4)	7 (1.9)	12 (1.7)
心肺停止	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (1.3)
脳出血	5 (1.4)	0	5 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.4)	0	5 (0.7)
代謝性アシドーシス	5 (1.4)	0	5 (0.7)
腎機能障害	5 (1.4)	2 (0.6)	7 (1.0)
血小板増加症	5 (1.4)	7 (1.9)	12 (1.7)
気管気管支炎	5 (1.4)	3 (0.8)	8 (1.1)
腹部膨満	4 (1.1)	2 (0.6)	6 (0.8)
高窒素血症	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
菌血症	4 (1.1)	6 (1.7)	10 (1.4)
血中ビリルビン増加	4 (1.1)	2 (0.6)	6 (0.8)
血中クレアチニン増加	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.0)
脳正中線偏位	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
痙攣	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.0)
膀胱炎	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)
泌尿生殖器感染	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)
高血糖	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.0)
高カリウム血症	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)
高血圧	4 (1.1)	10 (2.8)	14 (1.9)
低血糖症	4 (1.1)	9 (2.5)	13 (1.8)
低ナトリウム血症	4 (1.1)	10 (2.8)	14 (1.9)
胃排出不全	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.0)
悪心	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.3)
誤嚥性肺炎	4 (1.1)	0	4 (0.6)
処置後出血	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)
皮下気腫	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
細菌性尿路感染	4 (1.1)	0	4 (0.6)
蕁麻疹	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.0)
後天性気管食道瘻	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
誤嚥	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)
血中尿素増加	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
脳死	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
脳ヘルニア	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (0.8)	0	3 (0.4)
カンジダ尿	3 (0.8)	0	3 (0.4)
錯乱状態	3 (0.8)	7 (1.9)	10 (1.4)
死亡	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)
脱水	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
十二指腸潰瘍	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
紅斑	3 (0.8)	6 (1.7)	9 (1.3)
期外収縮	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
胃食道逆流性疾患	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
全身性浮腫	3 (0.8)	8 (2.2)	11 (1.5)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
出血性卒中	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
高熱	3 (0.8)	8 (2.2)	11 (1.5)
低蛋白血症	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
低体温	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
白血球増加症	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.6)
末梢性浮腫	3 (0.8)	8 (2.2)	11 (1.5)
口腔カンジダ症	3 (0.8)	5 (1.4)	8 (1.1)
静脈炎	3 (0.8)	0	3 (0.4)
精神運動亢進	3 (0.8)	0	3 (0.4)
四肢不全麻痺	3 (0.8)	0	3 (0.4)
発疹	3 (0.8)	5 (1.4)	8 (1.1)
直腸出血	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
上部消化管出血	3 (0.8)	2 (0.6)	5 (0.7)
尿閉	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
腹部膿瘍	2 (0.6)	0	2 (0.3)
腹痛	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
腹部創離開	2 (0.6)	0	2 (0.3)
急性心筋梗塞	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
急性呼吸不全	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.0)
急性副鼻腔炎	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
腹水	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
心血管不全	2 (0.6)	6 (1.7)	8 (1.1)
脳血腫	2 (0.6)	0	2 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
昏睡	2 (0.6)	0	2 (0.3)
咳嗽	2 (0.6)	0	2 (0.3)
感音性難聴	2 (0.6)	0	2 (0.3)
深部静脈血栓症	2 (0.6)	8 (2.2)	10 (1.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.6)	0	2 (0.3)
眼乾燥	2 (0.6)	0	2 (0.3)
嚥下障害	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
腸炎	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
好酸球増加症	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
鼻出血	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
食物アレルギー	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
皮膚真菌感染	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
消化管ストーマ合併症	2 (0.6)	0	2 (0.3)
吐血	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
血腫	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
幻覚	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
頭痛	2 (0.6)	6 (1.7)	8 (1.1)
不全片麻痺	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
肝不全	2 (0.6)	0	2 (0.3)
帯状疱疹	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
水頭症	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
多汗症	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
高血圧クリーゼ	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.0)
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
低リン酸血症	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.0)
血液量減少性ショック	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
イレウス	2 (0.6)	0	2 (0.3)
麻痺性イレウス	2 (0.6)	0	2 (0.3)
抗利尿ホルモン不適合分泌	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
感染性皮膚潰瘍	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
国際標準比増加	2 (0.6)	0	2 (0.3)
頭蓋内圧上昇	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
鉄欠乏性貧血	2 (0.6)	0	2 (0.3)
虚血性脳梗塞	2 (0.6)	0	2 (0.3)
頚静脈血栓症	2 (0.6)	0	2 (0.3)
クレブシエラ性菌血症	2 (0.6)	0	2 (0.3)
肺膿瘍	2 (0.6)	0	2 (0.3)
メレナ	2 (0.6)	0	2 (0.3)
細菌性髄膜炎	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
食道炎	2 (0.6)	0	2 (0.3)
膵仮性嚢胞	2 (0.6)	0	2 (0.3)
慢性膵炎	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
末梢血管塞栓症	2 (0.6)	0	2 (0.3)
腹膜炎	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
血小板数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
血小板数増加	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
細菌性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
ブドウ球菌性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
プロカルシトニン増加	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
前立腺炎	2 (0.6)	0	2 (0.3)
肺水腫	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
腎嚢胞	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
上室性頻脈性不整脈	2 (0.6)	0	2 (0.3)
上室性頻脈	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
全身性カンジダ	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
血小板減少症	2 (0.6)	17 (4.7)	19 (2.6)
気管切開部位感染	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
尿道炎	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
腸球菌性尿路感染	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
心室細動	2 (0.6)	0	2 (0.3)
心室性頻脈	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
声帯麻痺	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
腹部感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腹壁膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
四肢膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
頚部膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
アシネトバクター検査陽性	1 (0.3)	0	1 (0.1)
聴神経炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
急性肺水腫	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
空気塞栓症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
アレルギー性輸血反応	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
不安	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
大動脈弁石灰化	1 (0.3)	0	1 (0.1)
失外套症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
動脈血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
反応性関節炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
無力症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
心房粗動	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
第一度房室ブロック	1 (0.3)	0	1 (0.1)
背部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
細菌検査陽性	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
亀頭包皮炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0	1 (0.1)
膀胱拡大	1 (0.3)	0	1 (0.1)
膀胱損傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
膀胱穿孔	1 (0.3)	0	1 (0.1)
膀胱タンポナーデ	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血中アルブミン減少	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血中カルシウム減少	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血中鉄減少	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血中リン増加	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脳圧迫	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脳挫傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脳損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
気管支閉塞	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
気管支炎	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
気管支肺炎	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
気管支肺症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
気管支痙攣	1 (0.3)	7 (1.9)	8 (1.1)
球麻痺	1 (0.3)	0	1 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
カテーテル留置部位出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
中心静脈圧上昇	1 (0.3)	0	1 (0.1)
出血性脳動静脈奇形	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脳ヒグローマ	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脳虚血	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
脳血管収縮	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脳脊髄液漏	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
脳血管発作	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
脳血管障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
チェーン・ストークス呼吸	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胆嚢炎	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
胆石症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
胆汁うっ滞	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
慢性呼吸不全	1 (0.3)	0	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
間代	1 (0.3)	0	1 (0.1)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
凝血異常	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
認知障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
結腸瘻	1 (0.3)	0	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
結膜炎	1 (0.3)	6 (1.7)	7 (1.0)
直接クームス試験陽性	1 (0.3)	0	1 (0.1)
頭蓋脳損傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
難聴	1 (0.3)	0	1 (0.1)
両耳難聴	1 (0.3)	0	1 (0.1)
妄想	1 (0.3)	0	1 (0.1)
意識レベルの低下	1 (0.3)	0	1 (0.1)
うつ病	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
接触性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
医療機器破損	1 (0.3)	0	1 (0.1)
医療機器関連感染	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
尿崩症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.1)
拡張機能障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胸骨脱臼	1 (0.3)	0	1 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
十二指腸胃逆流	1 (0.3)	0	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
耳閉	1 (0.3)	0	1 (0.1)
心電図再分極異常	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肺気腫	1 (0.3)	0	1 (0.1)
細菌性心内膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
気管内挿管合併症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
エンテロバクター性菌血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腸球菌感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
上強膜炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
びらん性食道炎	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
大腸菌性菌血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
眼感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
吐糞症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
疲労	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
フィブリン分解産物増加	1 (0.3)	0	1 (0.1)
放屁	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
真菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
真菌検査陽性	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胃障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胃出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
胃十二指腸出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胃腸吻合部漏出	1 (0.3)	0	1 (0.1)
消化管運動低下	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
胃腸虚血	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
消化管壊死	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
胃瘻造設術	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血便排泄	1 (0.3)	0	1 (0.1)
血尿	1 (0.3)	7 (1.9)	8 (1.1)
血行動態不安定	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
頭蓋内出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
出血性貧血	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
出血性びらん性胃炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肝機能異常	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
中毒性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
肝腫大	1 (0.3)	0	1 (0.1)
内臓ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
水腎症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
高クロール血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
高マグネシウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
高リン酸塩血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
緊張性膀胱	1 (0.3)	0	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
過換気	1 (0.3)	0	1 (0.1)
低カルシウム血症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
低クロール血症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
血液量減少症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
低酸素症	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
切開部位炎症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
感染性胸水	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
不眠症	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腸管虚血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
穿孔性腸潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脳内動脈瘤手術	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脳室内出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
クレブシエラ検査陽性	1 (0.3)	0	1 (0.1)
大腸穿孔	1 (0.3)	0	1 (0.1)
喉頭の炎症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
喉頭浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.1)
喉頭痙攣	1 (0.3)	0	1 (0.1)
白血球尿	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肝膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肺障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
栄養障害	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
乳様突起炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
縦隔滲出液	1 (0.3)	0	1 (0.1)
身体疾患による精神障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
代謝性アルカローシス	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
口腔内出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
筋攣縮	1 (0.3)	0	1 (0.1)
心筋虚血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
鼻中隔弯曲	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
頚部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
神経原性ショック	1 (0.3)	0	1 (0.1)
神経学的代償不全	1 (0.3)	0	1 (0.1)
好中球数増加	1 (0.3)	0	1 (0.1)
正色素性正球性貧血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
閉塞性気道障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
高眼圧症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
食道穿孔	1 (0.3)	0	1 (0.1)
乏尿	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
口腔真菌感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
骨壊死	1 (0.3)	0	1 (0.1)
耳管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
酸素飽和度低下	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
疼痛	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
膵瘻	1 (0.3)	0	1 (0.1)
膵石症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
耳下腺炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
発作性不整脈	1 (0.3)	0	1 (0.1)
陰茎出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肛門周囲紅斑	1 (0.3)	0	1 (0.1)
心嚢液貯留	1 (0.3)	0	1 (0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
末梢動脈血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
末梢性虚血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.1)
咽喉頭膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胸膜線維症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胸膜炎	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
気縦隔症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
気腹	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
自然気胸	1 (0.3)	0	1 (0.1)
多発性漿膜炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
処置後炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
心的外傷後ストレス障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
術後創合併症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
処置による出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
肛門周囲痛	1 (0.3)	0	1 (0.1)
製品の微生物汚染	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
前立腺感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
プロトロンビン時間延長	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
そう痒症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
肺うっ血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
瞳孔不同	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
慢性腎盂腎炎	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.1)
呼吸性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
呼吸窮迫	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
細菌性気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
網膜症	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
陰嚢浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.1)
敗血症性脳症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
洞性徐脈	1 (0.3)	0	1 (0.1)
洞性頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.1)
皮膚障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
皮膚剥脱	1 (0.3)	0	1 (0.1)
皮膚病変	1 (0.3)	0	1 (0.1)
皮膚軟化	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
皮膚壊死	1 (0.3)	0	1 (0.1)
頭蓋底骨折	1 (0.3)	0	1 (0.1)
小腸閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.1)
軟部組織壊死	1 (0.3)	0	1 (0.1)
傾眠	1 (0.3)	0	1 (0.1)
脾臓損傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
膿性痰	1 (0.3)	0	1 (0.1)
痰貯留	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ストーマ部潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
硬膜下ヒグローマ	1 (0.3)	0	1 (0.1)
全身性炎症反応症候群	1 (0.3)	0	1 (0.1)
頻呼吸	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (0.8)
血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
股部白癬	1 (0.3)	0	1 (0.1)
舌損傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
中毒性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.1)
気管出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
気管損傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
気管狭窄	1 (0.3)	0	1 (0.1)
外傷性血胸	1 (0.3)	0	1 (0.1)
振戦	1 (0.3)	0	1 (0.1)
尿管炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
尿路性敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
第６脳神経不全麻痺	1 (0.3)	0	1 (0.1)
静脈瘤	1 (0.3)	0	1 (0.1)
声帯不全麻痺	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
外陰腟真菌感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
ベンチレータ離脱不成功	1 (0.3)	0	1 (0.1)
創傷	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
創傷感染	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
乾燥症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
上腹部痛	0	1 (0.3)	1 (0.1)
唾液腺膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	1 (0.1)
急性肺損傷	0	1 (0.3)	1 (0.1)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.3)	1 (0.1)
素行障害を伴う適応障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
攻撃性	0	1 (0.3)	1 (0.1)
意識変容状態	0	2 (0.6)	2 (0.3)
筋萎縮性側索硬化症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
無尿	0	2 (0.6)	2 (0.3)
大動脈瘤	0	1 (0.3)	1 (0.1)
大動脈硬化症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
大動脈解離	0	1 (0.3)	1 (0.1)
失語症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
無呼吸	0	2 (0.6)	2 (0.3)
不整脈	0	1 (0.3)	1 (0.1)
関節痛	0	3 (0.8)	3 (0.4)
房室ブロック	0	1 (0.3)	1 (0.1)
異型肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
自律神経失調	0	1 (0.3)	1 (0.1)
細菌尿	0	1 (0.3)	1 (0.1)
胆管閉塞	0	1 (0.3)	1 (0.1)
水疱	0	2 (0.6)	2 (0.3)
血中β－Ｄ－グルカン増加	0	1 (0.3)	1 (0.1)
血中リン減少	0	1 (0.3)	1 (0.1)
血中カリウム増加	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脳膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)
気管支出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
細菌性気管支炎	0	6 (1.7)	6 (0.8)
左脚ブロック	0	2 (0.6)	2 (0.3)
中枢神経系脳室炎	0	2 (0.6)	2 (0.3)
カンジダ性眼内炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
カンジダ感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
カンジダ性敗血症	0	2 (0.6)	2 (0.3)
心臓死	0	1 (0.3)	1 (0.1)
慢性心不全	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心原性ショック	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心筋症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心肺不全	0	1 (0.3)	1 (0.1)
白内障	0	1 (0.3)	1 (0.1)
カテーテル留置部位炎症	0	2 (0.6)	2 (0.3)
カテーテル留置部位蕁麻疹	0	1 (0.3)	1 (0.1)
小脳出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
脳梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脳室拡張	0	1 (0.3)	1 (0.1)
悪寒	0	1 (0.3)	1 (0.1)
急性胆嚢炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (0.6)	2 (0.3)
凝固因子欠乏症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
尾骨痛	0	1 (0.3)	1 (0.1)
虚血性大腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
細菌性結膜炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
挫傷	0	1 (0.3)	1 (0.1)
冠動脈閉塞	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.3)	1 (0.1)
重症疾患多発ニューロパチー	0	1 (0.3)	1 (0.1)
チアノーゼ	0	1 (0.3)	1 (0.1)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
サイトメガロウイルス感染	0	2 (0.6)	2 (0.3)
デブリードマン	0	1 (0.3)	1 (0.1)
アルツハイマー型認知症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
医療機器関連敗血症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
糖尿病網膜症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
失見当識	0	1 (0.3)	1 (0.1)
播種性血管内凝固	0	1 (0.3)	1 (0.1)
出血性腸憩室	0	1 (0.3)	1 (0.1)
薬物過敏症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
十二指腸炎	0	2 (0.6)	2 (0.3)
ジスキネジア	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脂質異常症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
耳感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
斑状出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
湿疹	0	1 (0.3)	1 (0.1)
蓄膿	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脳炎	0	2 (0.6)	2 (0.3)
心内膜炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
眼内炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
エンドトキシン血症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腸管皮膚瘻	0	1 (0.3)	1 (0.1)
精巣上体炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
びらん性十二指腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
丹毒	0	1 (0.3)	1 (0.1)
焼痂	0	2 (0.6)	2 (0.3)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
顔面浮腫	0	1 (0.3)	1 (0.1)
糞塊	0	1 (0.3)	1 (0.1)
成長障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
転倒	0	1 (0.3)	1 (0.1)
異常感	0	1 (0.3)	1 (0.1)
水分過負荷	0	3 (0.8)	3 (0.4)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
壊疽	0	1 (0.3)	1 (0.1)
胃アトニー	0	1 (0.3)	1 (0.1)
胃炎	0	2 (0.6)	2 (0.3)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)
胃十二指腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
消化器カンジダ症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
歯肉出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
緑内障	0	1 (0.3)	1 (0.1)
痛風	0	1 (0.3)	1 (0.1)
鼓室内出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
ヘモグロビン尿	0	1 (0.3)	1 (0.1)
喀血	0	4 (1.1)	4 (0.6)
卒中の出血性変化	0	1 (0.3)	1 (0.1)
片麻痺	0	2 (0.6)	2 (0.3)
肝炎	0	2 (0.6)	2 (0.3)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.3)	1 (0.1)
しゃっくり	0	1 (0.3)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	0	3 (0.8)	3 (0.4)
高炭酸ガス血症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
高乳酸血症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
高脂血症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
凝固低下状態	0	2 (0.6)	2 (0.3)
筋緊張低下	0	1 (0.3)	1 (0.1)
気管支分泌増加	0	2 (0.6)	2 (0.3)
感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
伝染病病原体キャリアー	0	1 (0.3)	1 (0.1)
炎症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
インフルエンザ	0	2 (0.6)	2 (0.3)
注入部位膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)
注射部位静脈炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
間擦疹	0	1 (0.3)	1 (0.1)
虚血性ニューロパチー	0	1 (0.3)	1 (0.1)
黄疸	0	1 (0.3)	1 (0.1)
白血球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
口唇乾燥	0	1 (0.3)	1 (0.1)
肝障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
縦隔リンパ節腫脹	0	1 (0.3)	1 (0.1)
リンパうっ滞	0	2 (0.6)	2 (0.3)
腹膜の悪性新生物	0	1 (0.3)	1 (0.1)
縦隔血腫	0	1 (0.3)	1 (0.1)
髄膜炎	0	3 (0.8)	3 (0.4)
筋力低下	0	1 (0.3)	1 (0.1)
筋骨格痛	0	2 (0.6)	2 (0.3)
心筋梗塞	0	3 (0.8)	3 (0.4)
ミオクロニーてんかん	0	1 (0.3)	1 (0.1)
近視	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎結石症	0	2 (0.6)	2 (0.3)
腎症	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
神経因性膀胱	0	3 (0.8)	3 (0.4)
ニューロミオパチー	0	1 (0.3)	1 (0.1)
食道出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	0	2 (0.6)	2 (0.3)
精巣炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
器質化肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
起立性低血圧	0	1 (0.3)	1 (0.1)
骨接合	0	1 (0.3)	1 (0.1)
中耳炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
過量投与	0	1 (0.3)	1 (0.1)
四肢痛	0	1 (0.3)	1 (0.1)
汎血球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
錯感覚	0	1 (0.3)	1 (0.1)
パーキンソン病	0	1 (0.3)	1 (0.1)
消化性潰瘍	0	3 (0.8)	3 (0.4)
咽頭炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
多発ニューロパチー	0	1 (0.3)	1 (0.1)
末梢循環不良	0	1 (0.3)	1 (0.1)
門脈血栓症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
処置後浮腫	0	1 (0.3)	1 (0.1)
術後創感染	0	2 (0.6)	2 (0.3)
処置による疼痛	0	2 (0.6)	2 (0.3)
精神病性障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
肺動脈性肺高血圧症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
肺線維症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
無脈性電気活動	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎盂腎杯拡張症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
急性腎盂腎炎	0	2 (0.6)	2 (0.3)
四肢麻痺	0	1 (0.3)	1 (0.1)
膿疱性皮疹	0	3 (0.8)	3 (0.4)
逆流性胃炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎萎縮	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎癌	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
慢性腎不全	0	2 (0.6)	2 (0.3)
呼吸停止	0	1 (0.3)	1 (0.1)
呼吸器モニリア症	0	2 (0.6)	2 (0.3)
気道うっ血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
肋骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
流涎過多	0	2 (0.6)	2 (0.3)
陰嚢潰瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)
感覚消失	0	1 (0.3)	1 (0.1)
出血性ショック	0	1 (0.3)	1 (0.1)
短腸症候群	0	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚刺激	0	1 (0.3)	1 (0.1)
出血性皮膚潰瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Treatment Emergent Adverse Events by Preferred Term
(Safety Population)

Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361) n (%)	Meropenem (N=359) n (%)	Total (N=720) n (%)
会話障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脊髄浮腫	0	1 (0.3)	1 (0.1)
外科的脊椎固定	0	1 (0.3)	1 (0.1)
うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
ストーマ部炎症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
口内炎	0	2 (0.6)	2 (0.3)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
上室性期外収縮	0	1 (0.3)	1 (0.1)
頻脈性不整脈	0	1 (0.3)	1 (0.1)
タキフィラキシー	0	1 (0.3)	1 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
舌出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
気管炎	0	3 (0.8)	3 (0.4)
２型糖尿病	0	1 (0.3)	1 (0.1)
尿道潰瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)
尿量減少	0	1 (0.3)	1 (0.1)
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
第７脳神経麻痺	0	1 (0.3)	1 (0.1)
食道静脈瘤	0	1 (0.3)	1 (0.1)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
硝子体変性	0	1 (0.3)	1 (0.1)
ウェルニッケ脳症	0	1 (0.3)	1 (0.1)

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 preferred term, subjects are counted only once, even if they experienced multiple events in the preferred term.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-5　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（全集団）（ASaT 集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug　(Safety Population)

	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
System Organ Class Preferred Term	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	38 (10 5)	272 (75.3)	27 (7 5)	272 (75.8)	65 (9.0)	544 (75.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	51 (14.1)	2 (0.6)	67 (18.7)	3 (0.4)	118 (16.4)
貧血	0	32 (8.9)	0	38 (10.6)	0	70 (9.7)
慢性疾患の貧血	0	5 (1.4)	0	2 (0.6)	0	7 (1.0)
凝固因子欠乏症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
凝血異常	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
播種性血管内凝固	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
好酸球増加症	0	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.6)
出血性貧血	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.6)
凝固低下状態	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
白血球増加症	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	4 (0.6)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
縦隔リンパ節腫脹	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
汎血球減少症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血小板減少症	0	2 (0.6)	0	17 (4.7)	0	19 (2.6)
血小板増加症	1 (0.3)	4 (1.1)	0	7 (1.9)	1 (0.1)	11 (1.5)
心臓障害	4 (1.1)	56 (15.5)	0	72 (20.1)	4 (0.6)	128 (17.8)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
急性心筋梗塞	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	4 (0.6)
大動脈弁石灰化	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
不整脈	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
心房細動	2 (0.6)	7 (1.9)	0	16 (4.5)	2 (0.3)	23 (3.2)
心房粗動	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
房室ブロック	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
第一度房室ブロック	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
徐脈	1 (0.3)	4 (1.1)	0	7 (1.9)	1 (0.1)	11 (1.5)
左脚ブロック	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
心停止	0	8 (2.2)	0	6 (1.7)	0	14 (1.9)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
心不全	0	8 (2.2)	0	3 (0.8)	0	11 (1.5)
急性心不全	0	9 (2.5)	0	8 (2.2)	0	17 (2.4)
慢性心不全	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
うっ血性心不全	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
心肺停止	0	5 (1.4)	0	4 (1.1)	0	9 (1 3)
心原性ショック	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
心筋症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
心肺不全	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
心血管不全	0	2 (0.6)	0	6 (1.7)	0	8 (1 1)
冠動脈閉塞	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
チアノーゼ	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
拡張機能障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
期外収縮	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.4)
心筋梗塞	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
心筋虚血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
発作性不整脈	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
心嚢液貯留	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
無脈性電気活動	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
洞性徐脈	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
洞性頻脈	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
上室性頻脈性不整脈	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
上室性頻脈	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
頻脈性不整脈	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
頻脈	0	7 (1.9)	0	9 (2.5)	0	16 (2.2)
心室細動	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
心室性頻脈	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	4 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
出血性脳動静脈奇形	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
耳および迷路障害	1 (0.3)	4 (1.1)	0	1 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.7)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug　(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
難聴	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
両耳難聴	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
感音性難聴	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	1 (0 1)
耳閉	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
鼓室内出血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
内分泌障害	0	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0	5 (0.7)
尿崩症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
原発性甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
眼障害	0	7 (1.9)	0	5 (1.4)	0	12 (1.7)
白内障	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
結膜出血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
糖尿病網膜症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
眼乾燥	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
上強膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
緑内障	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
近視	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
高眼圧症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
瞳孔不同	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
網膜症	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.6)
硝子体変性	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃腸障害	6 (1.7)	82 (22.7)	7 (1.9)	82 (22.8)	13 (1.8)	164 (22.8)
腹部膨満	0	4 (1.1)	0	2 (0.6)	0	6 (0.8)
腹痛	0	2 (0.6)	0	3 (0.8)	0	5 (0.7)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腹水	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	4 (0.6)
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
結腸瘻	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
便秘	0	8 (2.2)	0	11 (3.1)	0	19 (2.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
下痢	4 (1.1)	19 (5.3)	6 (1.7)	19 (5.3)	10 (1.4)	38 (5.3)
出血性腸憩室	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
十二指腸潰瘍	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	4 (0.6)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
十二指腸炎	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
十二指腸胃逆流	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
嚥下障害	0	2 (0.6)	0	4 (1.1)	0	6 (0.8)
腸炎	0	2 (0.6)	0	4 (1.1)	0	6 (0.8)
腸管皮膚瘻	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
びらん性十二指腸炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
びらん性食道炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
吐糞症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
糞塊	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
放屁	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
胃アトニー	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
胃出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
胃潰瘍	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
胃炎	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
びらん性胃炎	0	6 (1.7)	0	3 (0.8)	0	9 (1 3)
胃十二指腸出血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
胃十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃十二指腸炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃腸出血	0	7 (1.9)	0	6 (1.7)	0	13 (1.8)
消化管運動低下	0	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	5 (0.7)
胃腸虚血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
消化管壊死	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
胃食道逆流性疾患	0	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0	5 (0.7)
歯肉出血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
吐血	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
出血性びらん性胃炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
内臓ヘルニア	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	1 (0 1)
麻痺性イレウス	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
胃排出不全	0	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0	7 (1.0)
腸管虚血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
穿孔性腸潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
大腸穿孔	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
口唇乾燥	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
メレナ	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
口腔内出血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
悪心	0	4 (1.1)	0	5 (1.4)	0	9 (1 3)
食道出血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
食道穿孔	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
食道炎	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
膵瘻	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
膵仮性嚢胞	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
慢性膵炎	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
膵石症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
消化性潰瘍	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
肛門周囲紅斑	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
気腹	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
肛門周囲痛	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
直腸出血	0	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0	5 (0.7)
逆流性胃炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
流涎過多	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
短腸症候群	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
小腸閉塞	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
口内炎	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
舌出血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
上部消化管出血	0	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0	5 (0.7)
食道静脈瘤	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
嘔吐	2 (0.6)	10 (2.8)	1 (0.3)	9 (2.5)	3 (0.4)	19 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	49 (13.6)	0	51 (14.2)	0	100 (13.9)
無力症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
脳死	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	4 (0.6)
心臓死	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
カテーテル留置部位出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
カテーテル留置部位炎症	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
カテーテル留置部位蕁麻疹	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
悪寒	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
死亡	0	3 (0.8)	0	4 (1.1)	0	7 (1.0)
医療機器破損	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
顔面浮腫	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
疲労	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
異常感	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
全身性浮腫	0	3 (0.8)	0	8 (2.2)	0	11 (1.5)
高熱	0	3 (0.8)	0	8 (2.2)	0	11 (1.5)
低体温	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	6 (0.8)
炎症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
注射部位静脈炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
多臓器不全	0	14 (3.9)	0	10 (2.8)	0	24 (3.3)
末梢性浮腫	0	3 (0.8)	0	8 (2.2)	0	11 (1.5)
疼痛	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
多発性漿膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
製品の微生物汚染	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
発熱	0	12 (3.3)	0	8 (2.2)	0	20 (2.8)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
タキフィラキシー	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
乾燥症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
肝胆道系障害	3 (0.8)	8 (2.2)	2 (0.6)	18 (5.0)	5 (0.7)	26 (3.6)
胆管閉塞	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
胆嚢炎	0	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	5 (0.7)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
慢性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胆石症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
胆汁うっ滞	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	1 (0 1)
肝機能異常	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
肝炎	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0 1)
中毒性肝炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0 1)
肝腫大	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
高ビリルビン血症	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0 3)
黄疸	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
肝障害	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
門脈血栓症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
免疫系障害	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0 3)
薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
食物アレルギー	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
感染症および寄生虫症	10 (2.8)	114 (31.6)	5 (1.4)	125 (34.8)	15 (2.1)	239 (33.2)
腹部膿瘍	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
腹部感染	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
腹壁膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
四肢膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
頚部膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
唾液腺膿瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
急性副鼻腔炎	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
異型肺炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
菌血症	0	4 (1.1)	0	6 (1.7)	0	10 (1.4)
細菌尿	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
脳膿瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
気管支炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
細菌性気管支炎	0	0	0	6 (1.7)	0	6 (0.8)
気管支肺炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
中枢神経系脳室炎	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
カンジダ性眼内炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
カンジダ性敗血症	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
カンジダ尿	0	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.4)
蜂巣炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	4 (1.1)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	5 (0.7)	4 (0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)	0
結膜炎	0	1 (0.3)	0	6 (1.7)	0	7 (1.0)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
膀胱炎	0	4 (1.1)	0	5 (1.4)	0	9 (1 3)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
医療機器関連感染	0	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	5 (0.7)
医療機器関連敗血症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
耳感染	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
蓄膿	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳炎	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
心内膜炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
細菌性心内膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
眼内炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
エンドトキシン血症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
エンテロバクター性菌血症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
腸球菌感染	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
精巣上体炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
丹毒	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
大腸菌性菌血症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
眼感染	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
真菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
皮膚真菌感染	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	4 (0.6)
壊疽	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
消化器カンジダ症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
泌尿生殖器感染	0	4 (1.1)	0	5 (1.4)	0	9 (1 3)
帯状疱疹	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
感染性皮膚潰瘍	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
感染	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
伝染病病原体キャリアー	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
感染性胸水	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
インフルエンザ	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
注入部位膿瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
クレブシエラ性菌血症	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
クレブシエラ性敗血症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
肝膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
肺膿瘍	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
乳様突起炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
髄膜炎	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
細菌性髄膜炎	0	2 (0.6)	0	3 (0.8)	0	5 (0.7)
口腔カンジダ症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)	2 (0.6)	4 (0.6)	4 (0.6)
口腔真菌感染	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
精巣炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
中耳炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
耳管炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
耳下腺炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
腹膜炎	0	2 (0.6)	0	3 (0.8)	0	5 (0.7)
咽頭炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
咽喉頭膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
肺炎	0	7 (1.9)	0	6 (1.7)	0	13 (1.8)
細菌性肺炎	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
ブドウ球菌性肺炎	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
術後創感染	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
前立腺感染	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
急性腎盂腎炎	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
膿疱性皮疹	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
呼吸器モニリア症	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
気道感染	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
細菌性気道感染	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
敗血症	0	10 (2.8)	0	4 (1.1)	0	14 (1.9)
敗血症性脳症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
敗血症性ショック	0	13 (3.6)	0	17 (4.7)	0	30 (4.2)
副鼻腔炎	0	6 (1.7)	0	4 (1.1)	0	10 (1.4)
膿性痰	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
レンサ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
全身性カンジダ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (0.8)	1 (0.1)	4 (0.6)
股部白癬	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
気管炎	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
気管気管支炎	0	5 (1.4)	0	3 (0.8)	0	8 (1 1)
気管切開部位感染	0	2 (0.6)	0	4 (1.1)	0	6 (0.8)
尿管炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
尿道炎	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
尿路感染	0	24 (6.6)	0	25 (7.0)	0	49 (6.8)
細菌性尿路感染	0	4 (1.1)	0	0	0	4 (0.6)
腸球菌性尿路感染	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	4 (0.6)
真菌性尿路感染	1 (0.3)	5 (1.4)	0	4 (1.1)	1 (0.1)	9 (1 3)
泌尿生殖器真菌感染	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
尿路性敗血症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
創傷感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	26 (7.2)	0	23 (6.4)	0	49 (6.8)
腹部創離開	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
膀胱損傷	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
脳挫傷	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
脳ヘルニア	0	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0	5 (0.7)
挫傷	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
頭蓋脳損傷	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
胸骨脱臼	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
気管内挿管合併症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
焼痂	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
転倒	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃腸吻合部漏出	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
消化管ストーマ合併症	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
切開部位炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
過量投与	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
処置後出血	0	4 (1.1)	0	4 (1.1)	0	8 (1 1)
処置後炎症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
処置後浮腫	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
術後創合併症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
処置による出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
処置による疼痛	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
頭蓋底骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
脾臓損傷	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
ストーマ部炎症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
ストーマ部潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
硬膜下血腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
舌損傷	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
気管出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
気管損傷	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
外傷性血胸	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
ベンチレータ離脱不成功	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
創傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
臨床検査	15 (4.2)	57 (15.8)	7 (1.9)	45 (12.5)	22 (3.1)	102 (14.2)
アシネトバクター検査陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	19 (5.3)	4 (1.1)	10 (2.8)	6 (0.8)	29 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.8)	16 (4.4)	3 (0.8)	11 (3.1)	6 (0.8)	27 (3.8)
細菌検査陽性	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
血中アルブミン減少	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	6 (1.7)	0	0	0	6 (0.8)
血中β－Ｄ－グルカン増加	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.6)
血中カルシウム減少	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
血中クレアチニン増加	0	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0	7 (1.0)
血中鉄減少	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
血中リン減少	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
血中リン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
血中カリウム増加	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
血中尿素増加	0	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0	5 (0.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.4)
中心静脈圧上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
直接クームス試験陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
心電図再分極異常	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
フィブリン分解産物増加	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
真菌検査陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.8)	2 (0.6)	0	0	3 (0.4)	2 (0 3)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
肝酵素上昇	4 (1.1)	6 (1.7)	2 (0.6)	5 (1.4)	6 (0.8)	11 (1.5)
国際標準比増加	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
クレブシエラ検査陽性	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0
肝機能検査異常	4 (1.1)	3 (0.8)	0	2 (0.6)	4 (0.6)	5 (0.7)
好中球数増加	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
酸素飽和度低下	0	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	5 (0.7)
血小板数減少	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
血小板数増加	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
プロカルシトニン増加	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
トランスアミナーゼ上昇	0	11 (3.0)	0	10 (2.8)	0	21 (2.9)
尿量減少	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
代謝および栄養障害	2 (0.6)	45 (12.5)	5 (1.4)	54 (15.0)	7 (1.0)	99 (13.8)
脱水	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	6 (0.8)
糖尿病	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
脂質異常症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
成長障害	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
水分過負荷	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
痛風	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
高クロール血症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
高血糖	0	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0	7 (1.0)
高カリウム血症	0	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.1)	8 (1 1)
高乳酸血症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
高脂血症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
高マグネシウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
高ナトリウム血症	1 (0.3)	5 (1.4)	3 (0.8)	7 (1.9)	4 (0.6)	12 (1.7)
高リン酸塩血症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
低アルブミン血症	0	7 (1.9)	0	5 (1.4)	0	12 (1.7)
低カルシウム血症	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
低クロール血症	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
System Organ Class Preferred Term	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
低血糖症	0	4 (1.1)	1 (0.3)	8 (2.2)	1 (0.1)	12 (1.7)
低カリウム血症	1 (0.3)	11 (3.0)	3 (0.8)	13 (3.6)	4 (0.6)	24 (3.3)
低マグネシウム血症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
低ナトリウム血症	0	4 (1.1)	0	10 (2.8)	0	14 (1.9)
低リン酸血症	0	2 (0.6)	0	5 (1.4)	0	7 (1.0)
低蛋白血症	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	6 (0.8)
血液量減少症	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
栄養障害	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
代謝性アシドーシス	0	5 (1.4)	0	0	0	5 (0.7)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.6)
２型糖尿病	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
筋骨格系および結合組織障害	0	6 (1.7)	0	7 (1.9)	0	13 (1.8)
関節痛	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
反応性関節炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
背部痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
尾骨痛	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
筋攣縮	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
筋力低下	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
筋骨格痛	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
頚部痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
骨壊死	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
四肢痛	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
軟部組織壊死	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
脳ヒグローマ	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
腹膜の悪性新生物	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腎癌	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
神経系障害	0	66 (18.3)	0	56 (15.6)	0	122 (16.9)
聴神経炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
意識変容状態	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
筋萎縮性側索硬化症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
失外套症候群	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
失語症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
自律神経失調	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳圧迫	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
脳損傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
脳正中線偏位	0	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0	5 (0.7)
脳浮腫	0	9 (2.5)	0	11 (3.1)	0	20 (2.8)
球麻痺	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
小脳出血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳血腫	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
脳出血	0	5 (1.4)	0	0	0	5 (0.7)
脳梗塞	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳虚血	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
脳血管収縮	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
脳室拡張	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳脊髄液漏	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
脳血管発作	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
脳血管障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
間代	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
認知障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
昏睡	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
痙攣	0	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0	7 (1.0)
重症疾患多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
アルツハイマー型認知症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
意識レベルの低下	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
ジスキネジア	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脳症	0	6 (1.7)	0	2 (0.6)	0	8 (1 1)
頭蓋内出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
出血性卒中	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	4 (0.6)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
卒中の出血性変化	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
頭痛	0	2 (0.6)	0	6 (1.7)	0	8 (1 1)
不全片麻痺	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
片麻痺	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
水頭症	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	4 (0.6)
筋緊張低下	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
頭蓋内圧上昇	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
脳室内出血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
虚血性脳梗塞	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
虚血性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
ミオクロニーてんかん	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
神経学的代償不全	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
ニューロミオパチー	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
錯感覚	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
パーキンソン病	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
精神運動亢進	0	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.4)
四肢不全麻痺	0	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.4)
四肢麻痺	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
感覚消失	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
傾眠	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
会話障害	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
脊髄浮腫	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
くも膜下出血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
硬膜下ヒグローマ	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
振戦	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
第７脳神経麻痺	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
第６脳神経不全麻痺	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
声帯麻痺	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
声帯不全麻痺	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
ウェルニッケ脳症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
精神障害	0	22 (6.1)	1 (0.3)	30 (8.4)	1 (0.1)	52 (7.2)
素行障害を伴う適応障害	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
攻撃性	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
激越	0	5 (1.4)	0	11 (3.1)	0	16 (2.2)
不安	0	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	5 (0.7)
錯乱状態	0	3 (0.8)	1 (0.3)	6 (1.7)	1 (0.1)	9 (1 3)
譫妄	0	7 (1.9)	0	6 (1.7)	0	13 (1.8)
妄想	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
うつ病	0	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	5 (0.7)
失見当識	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
幻覚	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0 3)
不眠症	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.6)
身体疾患による精神障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
精神病性障害	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
落ち着きのなさ	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
腎および尿路障害	1 (0.3)	48 (13.3)	2 (0.6)	38 (10.6)	3 (0.4)	86 (11.9)
急性腎前性腎不全	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
無尿	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0 1)
高窒素血症	0	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0	5 (0.7)
膀胱拡大	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
膀胱穿孔	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
膀胱タンポナーデ	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
非感染性膀胱炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
血尿	0	1 (0.3)	0	7 (1.9)	0	8 (1 1)
ヘモグロビン尿	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
水腎症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
緊張性膀胱	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
白血球尿	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
腎結石症	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
腎症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
神経因性膀胱	0	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.4)
乏尿	0	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	5 (0.7)
多尿	0	8 (2.2)	0	5 (1.4)	0	13 (1.8)
腎盂腎杯拡張症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腎萎縮	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腎嚢胞	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
腎障害	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
腎不全	0	7 (1.9)	0	2 (0.6)	0	9 (1 3)
急性腎不全	0	17 (4.7)	2 (0.6)	11 (3.1)	2 (0.3)	28 (3.9)
慢性腎不全	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
腎機能障害	1 (0.3)	4 (1.1)	0	2 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.8)
尿道潰瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
尿閉	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	6 (0.8)
生殖系および乳房障害	0	4 (1.1)	0	3 (0.8)	0	7 (1.0)
亀頭包皮炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
陰茎出血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
前立腺炎	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
陰嚢浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
陰嚢潰瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	75 (20.8)	0	83 (23.1)	1 (0.1)	158 (21.9)
後天性気管食道瘻	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	4 (0.6)
急性肺損傷	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
急性肺水腫	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
急性呼吸窮迫症候群	0	5 (1.4)	0	3 (0.8)	0	8 (1 1)
急性呼吸不全	0	2 (0.6)	0	5 (1.4)	0	7 (1.0)
無呼吸	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
誤嚥	0	3 (0.8)	0	4 (1.1)	0	7 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
無気肺	0	5 (1.4)	0	5 (1.4)	0	10 (1.4)
気管支出血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
気管支閉塞	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.6)
気管支肺症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	7 (1.9)	1 (0.1)	7 (1.0)
チェーン・ストークス呼吸	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
慢性呼吸不全	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
咳嗽	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
呼吸困難	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
肺気腫	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
鼻出血	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
喀血	0	0	0	4 (1.1)	0	4 (0.6)
しゃっくり	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胸水症	0	16 (4.4)	0	20 (5.6)	0	36 (5.0)
高炭酸ガス血症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
過換気	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
低酸素症	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (0.6)
気管支分泌増加	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
間質性肺疾患	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
喉頭の炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
喉頭浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
喉頭痙攣	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
肺障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
縦隔滲出液	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
縦隔血腫	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
鼻中隔弯曲	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
閉塞性気道障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胸水	0	8 (2.2)	0	10 (2.8)	0	18 (2.5)
胸膜線維症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
胸膜炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
気縦隔症	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)
誤嚥性肺炎	0	4 (1.1)	0	0	0	4 (0.6)
気胸	0	8 (2.2)	0	7 (1.9)	0	15 (2.1)
自然気胸	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
肺うっ血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
肺塞栓症	0	7 (1.9)	0	5 (1.4)	0	12 (1.7)
肺線維症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
肺水腫	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
呼吸停止	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
呼吸窮迫	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
呼吸不全	0	10 (2.8)	0	9 (2.5)	0	19 (2.6)
気道うっ血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
痰貯留	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
頻呼吸	0	1 (0.3)	0	5 (1.4)	0	6 (0.8)
気管狭窄	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	52 (14.4)	3 (0.8)	47 (13.1)	5 (0.7)	99 (13.8)
水疱	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
褥瘡性潰瘍	0	25 (6.9)	0	17 (4.7)	0	42 (5.8)
皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
アレルギー性皮膚炎	0	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0	5 (0.7)
接触性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
斑状出血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
湿疹	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
紅斑	2 (0.6)	1 (0.3)	0	6 (1.7)	2 (0.3)	7 (1.0)
多汗症	0	2 (0.6)	0	3 (0.8)	0	5 (0.7)
間擦疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0
そう痒症	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	3 (0.4)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
発疹	0	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)	1 (0.1)	7 (1.0)
紅斑性皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
皮膚障害	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
皮膚剥脱	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
皮膚刺激	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
皮膚病変	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
皮膚軟化	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
皮膚壊死	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
皮膚潰瘍	0	7 (1.9)	0	8 (2.2)	0	15 (2.1)
出血性皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
皮下気腫	0	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0	5 (0.7)
中毒性皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
蕁麻疹	0	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.8)
外科および内科処置	0	9 (2.5)	0	5 (1.4)	0	14 (1.9)
デブリードマン	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
胃瘻造設術	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
脳内動脈瘤手術	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
骨接合	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
外科的脊椎固定	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
気管切開	0	7 (1.9)	0	3 (0.8)	0	10 (1.4)
血管障害	0	35 (9.7)	1 (0.3)	45 (12.5)	1 (0.1)	80 (11.1)
空気塞栓症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
大動脈硬化症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
大動脈解離	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
動脈血栓症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
深部静脈血栓症	0	2 (0.6)	0	8 (2.2)	0	10 (1.4)
血腫	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	3 (0.4)
血行動態不安定	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=361)		Meropenem (N=359)		Total (N=720)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
高血圧	0	4 (1.1)	1 (0.3)	9 (2.5)	1 (0.1)	13 (1.8)
高血圧クリーゼ	0	2 (0.6)	0	5 (1.4)	0	7 (1.0)
低血圧	0	15 (4.2)	0	18 (5.0)	0	33 (4.6)
血液量減少性ショック	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	4 (0.6)
頚静脈血栓症	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
リンパうっ滞	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0 3)
神経原性ショック	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0 3)
末梢動脈血栓症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
末梢血管塞栓症	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0 3)
末梢性虚血	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
静脈炎	0	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.4)
末梢循環不良	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
出血性ショック	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)
血栓症	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
静脈瘤	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0 1)
四肢静脈血栓症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0 1)

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. Subjects are counted at the strongest relationship to study drug within each system organ class and preferred term. If the relationship to study drug of an adverse event is missing, then it is considered to be related to study drug (worst case scenario).

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-6　　敗血症の臨床効果判定及び細菌学的効果判定の定義

- 敗血症の臨床効果判定

TOC 時点の敗血症の臨床効果を、「治癒」、「治癒せず」、又は「判定不能」に分類する。

TOC 時点の敗血症の臨床効果の分類

転帰	定義
治癒	敗血症関連の臨床症状が、TOC 時点ですべて消失した。すなわち、敗血症の診断基準 1）の項目のデータがすべてあり、いずれの項目も診断基準に該当しない。
治癒せず	敗血症関連の臨床症状が、TOC 時点ですべて消失していない。すなわち、利用可能な敗血症の診断基準 1）の項目のデータがあり、そのうち1つ以上が診断基準に該当する。
判定不能	利用可能なデータがないため、臨床効果判定ができない。すなわち、敗血症の診断基準 1）の項目のデータが1つ以上欠測しており、他の項目が診断基準のいずれにも該当しない。

- 敗血症の細菌学的効果判定

TOC 時点の敗血症の細菌学的効果を、被験者ごとに「消失」、「推定消失」、「存続／新規感染」又は「判定不能」に分類する。

TOC 時点の敗血症の細菌学的効果の分類

転帰	定義
消失	治験薬投与開始以降、TOC 時点までの最終の血液培養検査が陰性であった。
推定消失	治験薬投与開始以降、血液培養検査が実施されず、かつ TOC 時点の敗血症の臨床効果が治癒であった。
存続／新規感染	治験薬投与開始以降、TOC 時点までの最終の血液培養検査で陽性であった（ベースライン時の菌及び／又はベースライン時以外の菌が分離された）。
判定不能	治験薬投与開始以降、血液培養検査が実施されず、かつ TOC 時点の敗血症の臨床効果が治癒以外であった。

付録 2.7.6.3.1-7　敗血症被験者の背景（敗血症評価対象集団）（008 試験）
Demographic and Baseline Characteristics
(Sepsis Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61)	Meropenem (N=39)	Total (N=100)
Primary Diagnosis				
VABP	n (%)	48 (78.7)	28 (71.8)	76 (76.0)
Ventilated HABP	n (%)	13 (21.3)	11 (28.2)	24 (24.0)
Age Groups				
18-44 years	n (%)	7 (11.5)	10 (25.6)	17 (17.0)
45-64 years	n (%)	20 (32.8)	15 (38.5)	35 (35.0)
65-74 years	n (%)	15 (24.6)	8 (20.5)	23 (23.0)
>= 75 years	n (%)	19 (31.1)	6 (15.4)	25 (25.0)
< 65 years	n (%)	27 (44.3)	25 (64.1)	52 (52.0)
>= 65 years	n (%)	34 (55.7)	14 (35.9)	48 (48.0)
< 75 years	n (%)	42 (68.9)	33 (84.6)	75 (75.0)
>= 75 years	n (%)	19 (31.1)	6 (15.4)	25 (25.0)
Age (years)				
	n	61	39	100
	Mean (SD)	65.1 (15.1)	56.7 (17.5)	61.8 (16.5)
	Median	67.0	61.0	64.0
	Q1, Q3	58.0, 78.0	42.0, 69.0	52.0, 74.5
	Min, Max	23, 88	22, 87	22, 88
Sex				
Male	n (%)	40 (65.6)	31 (79.5)	71 (71.0)
Female	n (%)	21 (34.4)	8 (20.5)	29 (29.0)
Race				
Asian	n (%)	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
Black Or African American	n (%)	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
White	n (%)	56 (91.8)	33 (84.6)	89 (89.0)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
Not Reported	n (%)	1 (1.6)	3 (7.7)	4 (4.0)
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	n (%)	6 (9.8)	4 (10.3)	10 (10.0)
Not Hispanic Or Latino	n (%)	53 (86.9)	31 (79.5)	84 (84.0)
Not Reported	n (%)	2 (3.3)	4 (10.3)	6 (6.0)
Weight (kg)				
	n	60	39	99
	Mean (SD)	81.3 (17.4)	86.9 (28.6)	83.5 (22.5)

Demographic and Baseline Characteristics
(Sepsis Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61)	Meropenem (N=39)	Total (N=100)
	Median	80.0	81.0	80.0
	Q1, Q3	70.0, 89.0	70.0, 90.0	70.0, 90.0
	Min, Max	48.9, 140.5	55.0, 225.0	48.9, 225.0
Height (cm)				
	n	59	38	97
	Mean (SD)	170.0 (8.3)	174.6 (9.7)	171.8 (9.1)
	Median	170.0	175.0	173.0
	Q1, Q3	165.0, 175.0	167.0, 182.0	165.0, 179.0
	Min, Max	146.0, 185.0	147.0, 190.0	146.0, 190.0
BMI (kg/m²) [1]				
	n	59	38	97
	Mean (SD)	28.0 (5.0)	28.5 (8.4)	28.2 (6.5)
	Median	27.5	26.1	26.3
	Q1, Q3	23.9, 31.3	24.1, 30.5	24.1, 31.1
	Min, Max	21.0, 43.4	18.8, 67.2	18.8, 67.2
APACHE II Score				
	n	61	39	100
	Mean (SD)	18.1 (5.0)	18.4 (5.5)	18.2 (5.1)
	Median	17.0	17.0	17.0
	Q1, Q3	15.0, 22.0	15.0, 22.0	15.0, 22.0
	Min, Max	4, 27	7, 30	4, 30
APACHE II Score Grouping				
< 10	n (%)	3 (4.9)	3 (7.7)	6 (6.0)
10-14	n (%)	7 (11.5)	3 (7.7)	10 (10.0)
15-19	n (%)	28 (45.9)	18 (46.2)	46 (46.0)
20-24	n (%)	16 (26.2)	10 (25.6)	26 (26.0)
25-35	n (%)	7 (11.5)	5 (12.8)	12 (12.0)
> 35	n (%)	0	0	0
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)				
	n	61	39	100
	Mean (SD)	101.8 (60.0)	122.0 (66.7)	109.7 (63.1)
	Median	85.0	121.1	96.3
	Q1, Q3	57.0, 136.9	83.9, 154.7	62.4, 142.3
	Min, Max	22.9, 291.0	19.0, 401.0	19.0, 401.0
Creatinine Clearance (CLCR) (mL/min)				
CLCR >= 80 mL/min (normal)	n (%)	35 (57.4)	30 (76.9)	65 (65.0)
CLCR > 50 - < 80 mL/min (mild impairment)	n (%)	16 (26.2)	6 (15.4)	22 (22.0)

Demographic and Baseline Characteristics
(Sepsis Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61)	Meropenem (N=39)	Total (N=100)
CLCR >= 30 - <= 50 mL/min (moderate impairment)	n (%)	5 (8.2)	1 (2.6)	6 (6.0)
CLCR >= 15 - < 30 mL/min (severe impairment)	n (%)	5 (8.2)	2 (5.1)	7 (7.0)
CLCR < 15 mL/min (ESRD)	n (%)	0	0	0
CLCR > = 150 mL/min (hyperclearance)	n (%)	14 (23.0)	10 (25.6)	24 (24.0)
Failed Prior Antibiotic Therapy for VNP				
Yes	n (%)	2 (3.3)	5 (12.8)	7 (7.0)
No	n (%)	59 (96.7)	34 (87.2)	93 (93.0)
Prior Antibiotic Use				
Yes	n (%)	50 (82.0)	38 (97.4)	88 (88.0)
No	n (%)	11 (18.0)	1 (2.6)	12 (12.0)
Bacteremic at Baseline (Any Pathogen)				
Yes	n (%)	61 (100)	39 (100)	100 (100)
Bacteremic at Baseline (All Respiratory Pathogens)				
Yes	n (%)	28 (45.9)	21 (53.8)	49 (49.0)
No	n (%)	33 (54.1)	18 (46.2)	51 (51.0)
Bacteremic at Baseline (All Gram Negative Respiratory Pathogens)				
Yes	n (%)	25 (41.0)	19 (48.7)	44 (44.0)
No	n (%)	36 (59.0)	20 (51.3)	56 (56.0)
Baseline Gram-Negative Adjunctive Therapy				
Yes	n (%)	16 (26.2)	10 (25.6)	26 (26.0)
No	n (%)	45 (73.8)	29 (74.4)	74 (74.0)
Baseline Gram-Positive Adjunctive Therapy				
Yes	n (%)	60 (98.4)	37 (94.9)	97 (97.0)
No	n (%)	1 (1.6)	2 (5.1)	3 (3.0)
SOFA Score at Baseline				
<= 7	n (%)	42 (68.9)	26 (66.7)	68 (68.0)
> 7	n (%)	19 (31.1)	13 (33.3)	32 (32.0)
PaO_2/FiO_2 (mmHg) at Baseline				
<= 240	n (%)	42 (68.9)	34 (87.2)	76 (76.0)
> 240	n (%)	19 (31.1)	5 (12.8)	24 (24.0)

Demographic and Baseline Characteristics
(Sepsis Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61)	Meropenem (N=39)	Total (N=100)
CPIS at Baseline				
<= 6	n (%)	2 (3.3)	4 (10.3)	6 (6.0)
= 7	n (%)	6 (9.8)	4 (10.3)	10 (10.0)
= 8	n (%)	7 (11.5)	5 (12.8)	12 (12.0)
> 8	n (%)	46 (75.4)	26 (66.7)	72 (72.0)
Diabetes				
Yes	n (%)	19 (31.1)	5 (12.8)	24 (24.0)
No	n (%)	42 (68.9)	34 (87.2)	76 (76.0)
Congestive Heart Failure				
Yes	n (%)	13 (21.3)	3 (7.7)	16 (16.0)
No	n (%)	48 (78.7)	36 (92.3)	84 (84.0)
COPD				
Yes	n (%)	7 (11.5)	3 (7.7)	10 (10.0)
No	n (%)	54 (88.5)	36 (92.3)	90 (90.0)
Empyema				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	61 (100)	39 (100)	100 (100)
Pleural Effusion				
Yes	n (%)	11 (18.0)	6 (15.4)	17 (17.0)
No	n (%)	50 (82.0)	33 (84.6)	83 (83.0)
Duration of Mechanical Ventilation Prior to Randomization				
	n	60	39	99
	Mean (SD)	8.78 (11.59)	6.91 (5.77)	8.04 (9.73)
	Median	5.45	5.81	5.67
	Q1, Q3	2.93, 9.13	2.82, 8.31	2.90, 8.82
	Min, Max	0.22, 75.52	0.09, 23.37	0.09, 75.52
< 5 days	n (%)	27 (44.3)	17 (43.6)	44 (44.0)
>= 5 days	n (%)	33 (54.1)	22 (56.4)	55 (55.0)
Missing	n (%)	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Duration of Hospitalization Prior to Randomization				
	n	61	38	99
	Mean (SD)	18.2 (53.3)	9.4 (7.0)	14.8 (42.1)
	Median	8.0	7.0	8.0
	Q1, Q3	6.0, 13.0	5.0, 12.0	6.0, 13.0

Demographic and Baseline Characteristics
(Sepsis Population)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61)	Meropenem (N=39)	Total (N=100)
	Min, Max	1, 418	1, 28	1, 418
< 5 days	n (%)	9 (14.8)	8 (20.5)	17 (17.0)
>= 5 days	n (%)	52 (85.2)	30 (76.9)	82 (82.0)
Missing	n (%)	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Randomized while in ICU	n (%)	56 (91.8)	36 (92.3)	92 (92.0)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in Sepsis population. Percents are calculated as 100 x (n/N).

[1] BMI is calculated as Weight (kg)/(Height (m))^2.

ESRD: end stage renal disease.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl]

付録 2.7.6.3.1-8　ベースライン時の血液原因菌
（敗血症評価対象集団）（008 試験）
Baseline Blood Isolates
(Sepsis Population)

Pathogen Category Pathogen	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)	Meropenem (N=39)	Total (N=100)
Number of Subjects with at Least 1 Blood Isolate	61 (100)	39 (100)	100 (100)
Gram-Negative Pathogens	25 (41.0)	19 (48.7)	44 (44.0)
Acinetobacter baumannii	6 (9.8)	5 (12.8)	11 (11.0)
Acinetobacter sp	1 (1.6)	3 (7.7)	4 (4.0)
Chryseobacterium indologenes	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Enterobacter cloacae	1 (1.6)	2 (5.1)	3 (3.0)
Escherichia coli	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
Klebsiella oxytoca	3 (4.9)	0	3 (3.0)
Klebsiella pneumoniae	10 (16.4)	9 (23.1)	19 (19.0)
Morganella morganii	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Proteus mirabilis	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Proteus vulgaris	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Pseudomonas aeruginosa	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
Pseudomonas fluorescens	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Pseudomonas sp	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Serratia marcescens	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
Gram-Positive Pathogens	38 (62.3)	20 (51.3)	58 (58.0)
Bacillus sp	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Brevibacterium casei	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Coagulase negative staphylococcus	3 (4.9)	1 (2.6)	4 (4.0)
Corynebacterium pseudodiphtheria	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Corynebacterium striatum	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Enterococcus faecalis	3 (4.9)	0	3 (3.0)
Lactobacillus rhamnosus	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Micrococcus luteus	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Staphylococcus aureus	4 (6.6)	1 (2.6)	5 (5.0)
Staphylococcus capitis	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
Staphylococcus chromogenes	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Staphylococcus cohnii	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Staphylococcus epidermidis	18 (29.5)	6 (15.4)	24 (24.0)
Staphylococcus haemolyticus	5 (8.2)	5 (12.8)	10 (10.0)
Staphylococcus hominis	8 (13.1)	5 (12.8)	13 (13.0)
Staphylococcus hyicus	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Staphylococcus lentus	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
Staphylococcus sciuri	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Staphylococcus sp	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
Staphylococcus warneri	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Staphylococcus xylosus	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Streptococcus anginosus	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Streptococcus sp, non hemolytic	2 (3.3)	0	2 (2.0)
Other	0	1 (2.6)	1 (1.0)

Baseline Blood Isolates
(Sepsis Population)

Pathogen Category Pathogen	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)	Meropenem (N=39)	Total (N=100)
Candida parapsilosis	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in Sepsis population. Percents are calculated as 100 x (n/N).			

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb]

付録 2.7.6.3.1-9　TOC 時点の臨床効果（血液原因菌別）（敗血症評価対象集団）（008 試験）

Favorable Clinical Response for Sepsis at Test of Cure (TOC) Visit
by Baseline Blood Isolates
(Sepsis Population)

Pathogen Category Pathogen	Ceftolozane/Tazobactam n/N(%)	Meropenem n/N(%)
Gram-Negative Pathogens	6/25 (24.0)	2/19 (10.5)
Acinetobacter baumannii	1/6 (16.7)	0/5
Acinetobacter sp	0/1	0/3
Chryseobacterium indologenes	0/1	-
Enterobacter cloacae	0/1	0/2
Escherichia coli	0/1	0/1
Klebsiella oxytoca	0/3	-
Klebsiella pneumoniae	2/10 (20.0)	1/9 (11.1)
Morganella morganii	-	0/1
Proteus mirabilis	0/1	-
Proteus vulgaris	1/1 (100.0)	-
Pseudomonas aeruginosa	1/2 (50.0)	1/1 (100.0)
Pseudomonas fluorescens	-	0/1
Pseudomonas sp	0/1	-
Serratia marcescens	1/1 (100.0)	0/1
Gram-Positive Pathogens	10/38 (26.3)	5/20 (25.0)
Bacillus sp	0/1	-
Brevibacterium casei	-	1/1 (100.0)
Coagulase negative staphylococcus	0/3	0/1
Corynebacterium pseudodiphtheria	0/1	-
Corynebacterium striatum	0/1	-
Enterococcus faecalis	0/3	-
Lactobacillus rhamnosus	0/1	-
Micrococcus luteus	0/1	-
Staphylococcus aureus	3/4 (75.0)	0/1
Staphylococcus capitis	0/1	0/1
Staphylococcus chromogenes	-	1/1 (100.0)
Staphylococcus cohnii	1/1 (100.0)	-
Staphylococcus epidermidis	4/18 (22.2)	1/6 (16.7)
Staphylococcus haemolyticus	2/5 (40.0)	1/5 (20.0)
Staphylococcus hominis	2/8 (25.0)	1/5 (20.0)
Staphylococcus hyicus	0/1	-
Staphylococcus lentus	0/1	0/1
Staphylococcus sciuri	1/1 (100.0)	-
Staphylococcus sp	0/1	0/1
Staphylococcus warneri	0/1	-
Staphylococcus xylosus	-	0/1
Streptococcus anginosus	-	1/1 (100.0)
Streptococcus sp, non hemolytic	0/2	-
Other	-	0/1

Favorable Clinical Response for Sepsis at Test of Cure (TOC) Visit
by Baseline Blood Isolates
(Sepsis Population)

Pathogen Category Pathogen	Ceftolozane/Tazobactam n/N(%)	Meropenem n/N(%)
Candida parapsilosis	-	0/1
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 outcomes are indeterminate are analysed as failure.		

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb; adefl]

付録 2.7.6.3.1-10　TOC 時点の細菌学的効果（血液原因菌別）（敗血症評価対象集団）（008 試験）

Per-Subject Favorable Microbiological Response for Sepsis at Test of Cure (TOC) Visit by Baseline Blood Isolates (Sepsis Population)

Pathogen Category Pathogen	Ceftolozane/Tazobactam n/N(%)	Meropenem n/N(%)
Gram-Negative Pathogens	14/25 (56.0)	5/19 (26.3)
Acinetobacter baumannii	0/6	0/5
Acinetobacter sp	0/1	0/3
Chryseobacterium indologenes	1/1 (100.0)	-
Enterobacter cloacae	1/1 (100.0)	1/2 (50.0)
Escherichia coli	1/1 (100.0)	0/1
Klebsiella oxytoca	3/3 (100.0)	-
Klebsiella pneumoniae	6/10 (60.0)	2/9 (22.2)
Morganella morganii	-	1/1 (100.0)
Proteus mirabilis	0/1	-
Proteus vulgaris	1/1 (100.0)	-
Pseudomonas aeruginosa	1/2 (50.0)	1/1 (100.0)
Pseudomonas fluorescens	-	1/1 (100.0)
Pseudomonas sp	1/1 (100.0)	-
Serratia marcescens	0/1	0/1
Gram-Positive Pathogens	16/38 (42.1)	12/20 (60.0)
Bacillus sp	0/1	-
Brevibacterium casei	-	1/1 (100.0)
Coagulase negative staphylococcus	0/3	1/1 (100.0)
Corynebacterium pseudodiphtheria	0/1	-
Corynebacterium striatum	0/1	-
Enterococcus faecalis	2/3 (66.7)	-
Lactobacillus rhamnosus	1/1 (100.0)	-
Micrococcus luteus	1/1 (100.0)	-
Staphylococcus aureus	2/4 (50.0)	0/1
Staphylococcus capitis	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Staphylococcus chromogenes	-	1/1 (100.0)
Staphylococcus cohnii	1/1 (100.0)	-
Staphylococcus epidermidis	6/18 (33.3)	4/6 (66.7)
Staphylococcus haemolyticus	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)
Staphylococcus hominis	3/8 (37.5)	2/5 (40.0)
Staphylococcus hyicus	1/1 (100.0)	-
Staphylococcus lentus	0/1	0/1
Staphylococcus sciuri	1/1 (100.0)	-
Staphylococcus sp	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
Staphylococcus warneri	1/1 (100.0)	-
Staphylococcus xylosus	-	0/1
Streptococcus anginosus	-	1/1 (100.0)
Streptococcus sp, non hemolytic	1/2 (50.0)	-
Other	-	0/1

Per-Subject Favorable Microbiological Response for Sepsis at Test of Cure (TOC) Visit by Baseline Blood Isolates
(Sepsis Population)

Pathogen Category Pathogen	Ceftolozane/Tazobactam n/N(%)	Meropenem n/N(%)
Candida parapsilosis	-	0/1
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 outcomes are indeterminate are analysed as failure.		

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; admb; adefl]

付録 2.7.6.3.1-11　有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（敗血症評価対象集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events	183	113	296
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	57 (93.4)	33 (84.6)	90 (90.0)
血液およびリンパ系障害	9 (14.8)	7 (17.9)	16 (16.0)
貧血	4 (6.6)	5 (12.8)	9 (9.0)
慢性疾患の貧血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
好酸球増加症	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
鉄欠乏性貧血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
白血球減少症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
正色素性正球性貧血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
汎血球減少症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
血小板増加症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
心臓障害	11 (18.0)	7 (17.9)	18 (18.0)
急性心筋梗塞	1 (1.6)	0	1 (1.0)
心房細動	1 (1.6)	3 (7.7)	4 (4.0)
第一度房室ブロック	1 (1.6)	0	1 (1.0)
徐脈	0	1 (2.6)	1 (1.0)
心停止	2 (3.3)	2 (5.1)	4 (4.0)
急性心不全	4 (6.6)	2 (5.1)	6 (6.0)
慢性心不全	0	1 (2.6)	1 (1.0)
心肺停止	1 (1.6)	0	1 (1.0)
心血管不全	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
洞性徐脈	1 (1.6)	0	1 (1.0)
上室性頻脈性不整脈	1 (1.6)	0	1 (1.0)
頻脈	1 (1.6)	0	1 (1.0)
眼障害	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
眼乾燥	1 (1.6)	0	1 (1.0)
上強膜炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
瞳孔不同	0	1 (2.6)	1 (1.0)
胃腸障害	20 (32.8)	7 (17.9)	27 (27.0)
腹部膨満	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
便秘	2 (3.3)	0	2 (2.0)
下痢	6 (9.8)	0	6 (6.0)
十二指腸潰瘍	2 (3.3)	0	2 (2.0)
出血性十二指腸潰瘍	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腸管皮膚瘻	0	1 (2.6)	1 (1.0)
放屁	0	1 (2.6)	1 (1.0)
胃腸出血	2 (3.3)	0	2 (2.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
消化管運動低下	0	2 (5.1)	2 (2.0)
出血性びらん性胃炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
内臓ヘルニア	1 (1.6)	0	1 (1.0)
イレウス	1 (1.6)	0	1 (1.0)
麻痺性イレウス	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胃排出不全	3 (4.9)	1 (2.6)	4 (4.0)
悪心	1 (1.6)	0	1 (1.0)
膵仮性嚢胞	2 (3.3)	0	2 (2.0)
慢性膵炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
膵石症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
消化性潰瘍	0	1 (2.6)	1 (1.0)
上部消化管出血	1 (1.6)	0	1 (1.0)
嘔吐	1 (1.6)	3 (7.7)	4 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (16.4)	4 (10.3)	14 (14.0)
脳死	1 (1.6)	0	1 (1.0)
死亡	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
全身性浮腫	1 (1.6)	0	1 (1.0)
低体温	0	1 (2.6)	1 (1.0)
多臓器不全	5 (8.2)	1 (2.6)	6 (6.0)
疼痛	1 (1.6)	0	1 (1.0)
発熱	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
肝胆道系障害	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
胆嚢炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
胆汁うっ滞	1 (1.6)	0	1 (1.0)
肝不全	1 (1.6)	0	1 (1.0)
免疫系障害	1 (1.6)	0	1 (1.0)
食物アレルギー	1 (1.6)	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	21 (34.4)	15 (38.5)	36 (36.0)
腹壁膿瘍	1 (1.6)	0	1 (1.0)
菌血症	1 (1.6)	3 (7.7)	4 (4.0)
細菌性気管支炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
カンジダ感染	0	1 (2.6)	1 (1.0)
カンジダ尿	1 (1.6)	0	1 (1.0)
蜂巣炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
結膜炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
膀胱炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
医療機器関連感染	0	2 (5.1)	2 (2.0)
耳感染	0	1 (2.6)	1 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
蓄膿	0	1 (2.6)	1 (1.0)
泌尿生殖器感染	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
クレブシエラ性菌血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
髄膜炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
口腔カンジダ症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
口腔真菌感染	1 (1.6)	0	1 (1.0)
口腔ヘルペス	0	1 (2.6)	1 (1.0)
腹膜炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
肺炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
呼吸器モニリア症	0	2 (5.1)	2 (2.0)
敗血症	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
敗血症性ショック	3 (4.9)	2 (5.1)	5 (5.0)
副鼻腔炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
股部白癬	1 (1.6)	0	1 (1.0)
尿路感染	7 (11.5)	1 (2.6)	8 (8.0)
細菌性尿路感染	1 (1.6)	0	1 (1.0)
尿路性敗血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.3)	0	2 (2.0)
頭蓋脳損傷	1 (1.6)	0	1 (1.0)
気管内挿管合併症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
硬膜下血腫	1 (1.6)	0	1 (1.0)
臨床検査	6 (9.8)	5 (12.8)	11 (11.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.3)	0	2 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (2.6)	1 (1.0)
血中リン減少	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肝酵素上昇	1 (1.6)	0	1 (1.0)
国際標準比増加	1 (1.6)	0	1 (1.0)
好中球数増加	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血小板数増加	1 (1.6)	0	1 (1.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
尿量減少	0	1 (2.6)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	11 (18.0)	6 (15.4)	17 (17.0)
脱水	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.6)	0	1 (1.0)
水分過負荷	0	1 (2.6)	1 (1.0)
高血糖	1 (1.6)	0	1 (1.0)
高カリウム血症	2 (3.3)	0	2 (2.0)
高ナトリウム血症	0	1 (2.6)	1 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
低アルブミン血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
低クロール血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
低血糖症	3 (4.9)	1 (2.6)	4 (4.0)
低カリウム血症	4 (6.6)	2 (5.1)	6 (6.0)
低マグネシウム血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
低ナトリウム血症	2 (3.3)	0	2 (2.0)
低リン酸血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
栄養障害	0	1 (2.6)	1 (1.0)
代謝性アルカローシス	0	1 (2.6)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (5.1)	2 (2.0)
関節痛	0	1 (2.6)	1 (1.0)
背部痛	0	1 (2.6)	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）	0	1 (2.6)	1 (1.0)
腹膜の悪性新生物	0	1 (2.6)	1 (1.0)
神経系障害	11 (18.0)	6 (15.4)	17 (17.0)
脳損傷	1 (1.6)	0	1 (1.0)
脳浮腫	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
脳虚血	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
痙攣	1 (1.6)	0	1 (1.0)
ジスキネジア	0	1 (2.6)	1 (1.0)
脳症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
出血性卒中	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
卒中の出血性変化	0	1 (2.6)	1 (1.0)
不全片麻痺	0	1 (2.6)	1 (1.0)
水頭症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
頭蓋内圧上昇	1 (1.6)	0	1 (1.0)
虚血性脳卒中	1 (1.6)	0	1 (1.0)
神経学的代償不全	1 (1.6)	0	1 (1.0)
精神運動亢進	2 (3.3)	0	2 (2.0)
会話障害	0	1 (2.6)	1 (1.0)
声帯麻痺	0	1 (2.6)	1 (1.0)
精神障害	3 (4.9)	5 (12.8)	8 (8.0)
激越	0	2 (5.1)	2 (2.0)
錯乱状態	0	2 (5.1)	2 (2.0)
譫妄	1 (1.6)	0	1 (1.0)
うつ病	0	1 (2.6)	1 (1.0)
心的外傷後ストレス障害	1 (1.6)	0	1 (1.0)
落ち着きのなさ	1 (1.6)	0	1 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
腎および尿路障害	8 (13.1)	4 (10.3)	12 (12.0)
高窒素血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血尿	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腎不全	1 (1.6)	2 (5.1)	3 (3.0)
急性腎不全	4 (6.6)	2 (5.1)	6 (6.0)
尿閉	1 (1.6)	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (16.4)	11 (28.2)	21 (21.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
無気肺	1 (1.6)	0	1 (1.0)
気管支痙攣	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
喀血	0	1 (2.6)	1 (1.0)
胸水症	3 (4.9)	2 (5.1)	5 (5.0)
器質化肺炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
胸水	3 (4.9)	1 (2.6)	4 (4.0)
誤嚥性肺炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
気胸	2 (3.3)	2 (5.1)	4 (4.0)
自然気胸	1 (1.6)	0	1 (1.0)
肺塞栓症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
肺水腫	0	1 (2.6)	1 (1.0)
呼吸窮迫	0	1 (2.6)	1 (1.0)
呼吸不全	0	1 (2.6)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (8.2)	5 (12.8)	10 (10.0)
水疱	0	1 (2.6)	1 (1.0)
褥瘡性潰瘍	3 (4.9)	1 (2.6)	4 (4.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
紅斑	0	1 (2.6)	1 (1.0)
発疹	0	1 (2.6)	1 (1.0)
皮膚壊死	1 (1.6)	0	1 (1.0)
うっ滞性皮膚炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
皮下気腫	1 (1.6)	0	1 (1.0)
外科および内科処置	2 (3.3)	0	2 (2.0)
胃瘻造設術	1 (1.6)	0	1 (1.0)
気管切開	1 (1.6)	0	1 (1.0)
血管障害	6 (9.8)	6 (15.4)	12 (12.0)
大動脈硬化症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
深部静脈血栓症	0	1 (2.6)	1 (1.0)
血腫	1 (1.6)	0	1 (1.0)
高血圧	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
低血圧	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
血液量減少性ショック	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.6)	0	1 (1.0)
末梢動脈血栓症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
末梢循環不良	0	1 (2.6)	1 (1.0)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in Sepsis 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]

付録 2.7.6.3.1-12　副作用発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（敗血症評価対象集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	4 (6.6)	53 (86.9)	2 (5.1)	31 (79.5)	6 (6.0)	84 (84.0)
血液およびリンパ系障害	0	9 (14.8)	1 (2.6)	6 (15.4)	1 (1.0)	15 (15.0)
貧血	0	4 (6.6)	0	5 (12.8)	0	9 (9.0)
慢性疾患の貧血	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
好酸球増加症	0	1 (1.6)	1 (2.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
白血球減少症	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
正色素性正球性貧血	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
汎血球減少症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)	0
血小板増加症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
心臓障害	0	11 (18.0)	0	7 (17.9)	0	18 (18.0)
急性心筋梗塞	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
心房細動	0	1 (1.6)	0	3 (7.7)	0	4 (4.0)
第一度房室ブロック	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
徐脈	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
心停止	0	2 (3.3)	0	2 (5.1)	0	4 (4.0)
急性心不全	0	4 (6.6)	0	2 (5.1)	0	6 (6.0)
慢性心不全	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
心肺停止	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
心血管不全	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
洞性徐脈	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
上室性頻脈性不整脈	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
頻脈	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
眼障害	0	2 (3.3)	0	1 (2.6)	0	3 (3.0)
眼乾燥	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
上強膜炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
瞳孔不同	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
胃腸障害	1 (1.6)	19 (31.1)	1 (2.6)	6 (15.4)	2 (2.0)	25 (25.0)
腹部膨満	0	2 (3.3)	0	1 (2.6)	0	3 (3.0)
便秘	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
下痢	0	6 (9.8)	0	0	0	6 (6.0)
十二指腸潰瘍	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
腸管皮膚瘻	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
放屁	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
胃腸出血	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
消化管運動低下	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (2.0)
出血性びらん性胃炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
内臓ヘルニア	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
イレウス	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)	0
麻痺性イレウス	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
胃排出不全	0	3 (4.9)	0	1 (2.6)	0	4 (4.0)
悪心	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
膵仮性嚢胞	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
慢性膵炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
膵石症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
消化性潰瘍	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
上部消化管出血	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
嘔吐	0	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (1.0)	3 (3.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	10 (16.4)	0	4 (10.3)	0	14 (14.0)
脳死	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
死亡	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
全身性浮腫	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
低体温	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
多臓器不全	0	5 (8.2)	0	1 (2.6)	0	6 (6.0)
疼痛	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
発熱	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
肝胆道系障害	0	2 (3.3)	0	1 (2.6)	0	3 (3.0)
胆嚢炎	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
胆汁うっ滞	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
肝不全	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
免疫系障害	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
食物アレルギー	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	20 (32.8)	0	15 (38.5)	1 (1.0)	35 (35.0)
腹壁膿瘍	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
菌血症	0	1 (1.6)	0	3 (7.7)	0	4 (4.0)
細菌性気管支炎	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
カンジダ感染	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
カンジダ尿	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
蜂巣炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)	0
結膜炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
膀胱炎	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
医療機器関連感染	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (2.0)
耳感染	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
蓄膿	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
泌尿生殖器感染	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
クレブシエラ性菌血症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
髄膜炎	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
口腔カンジダ症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
口腔真菌感染	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
腹膜炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
肺炎	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
呼吸器モニリア症	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (2.0)
敗血症	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
敗血症性ショック	0	3 (4.9)	0	2 (5.1)	0	5 (5.0)
副鼻腔炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
股部白癬	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
尿路感染	0	7 (11.5)	0	1 (2.6)	0	8 (8.0)
細菌性尿路感染	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
尿路性敗血症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
頭蓋脳損傷	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
気管内挿管合併症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
硬膜下血腫	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
臨床検査	1 (1.6)	5 (8.2)	1 (2.6)	4 (10.3)	2 (2.0)	9 (9.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	0	1 (2.6)	0	3 (3.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
血中リン減少	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)	0
肝酵素上昇	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)	0
国際標準比増加	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
好中球数増加	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
血小板数増加	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
尿量減少	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	0	11 (18.0)	0	6 (15.4)	0	17 (17.0)
脱水	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
水分過負荷	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
高血糖	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
高カリウム血症	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
低アルブミン血症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
低クロール血症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
低血糖症	0	3 (4.9)	0	1 (2.6)	0	4 (4.0)
低カリウム血症	0	4 (6.6)	0	2 (5.1)	0	6 (6.0)
低マグネシウム血症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
低ナトリウム血症	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
低リン酸血症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
栄養障害	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
代謝性アルカローシス	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (2.0)
関節痛	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
背部痛	0	0	0	1 (2.6)	0	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）	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
腹膜の悪性新生物	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
神経系障害	0	11 (18.0)	0	6 (15.4)	0	17 (17.0)
脳損傷	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
脳浮腫	0	2 (3.3)	0	1 (2.6)	0	3 (3.0)
脳虚血	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
痙攣	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
ジスキネジア	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
脳症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
出血性卒中	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
卒中の出血性変化	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
不全片麻痺	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
水頭症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
頭蓋内圧上昇	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
虚血性脳卒中	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
神経学的代償不全	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
精神運動亢進	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
会話障害	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
声帯麻痺	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
精神障害	0	3 (4.9)	0	5 (12.8)	0	8 (8.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
激越	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (2.0)
錯乱状態	0	0	0	2 (5.1)	0	2 (2.0)
譫妄	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
うつ病	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
心的外傷後ストレス障害	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
落ち着きのなさ	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
腎および尿路障害	0	8 (13.1)	0	4 (10.3)	0	12 (12.0)
高窒素血症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
血尿	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
腎不全	0	1 (1.6)	0	2 (5.1)	0	3 (3.0)
急性腎不全	0	4 (6.6)	0	2 (5.1)	0	6 (6.0)
尿閉	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	9 (14.8)	0	11 (28.2)	1 (1.0)	20 (20.0)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
無気肺	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
気管支痙攣	1 (1.6)	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.0)
喀血	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
胸水症	0	3 (4.9)	0	2 (5.1)	0	5 (5.0)
器質化肺炎	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
胸水	0	3 (4.9)	0	1 (2.6)	0	4 (4.0)
誤嚥性肺炎	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
気胸	0	2 (3.3)	0	2 (5.1)	0	4 (4.0)
自然気胸	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
肺塞栓症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
肺水腫	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
呼吸窮迫	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
呼吸不全	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	0	5 (8.2)	0	5 (12.8)	0	10 (10.0)
水疱	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
褥瘡性潰瘍	0	3 (4.9)	0	1 (2.6)	0	4 (4.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
紅斑	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
発疹	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
皮膚壊死	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
皮下気腫	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
外科および内科処置	0	2 (3.3)	0	0	0	2 (2.0)
胃瘻造設術	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
気管切開	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
血管障害	0	6 (9.8)	0	6 (15.4)	0	12 (12.0)
大動脈硬化症	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)
血腫	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
高血圧	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
低血圧	0	2 (3.3)	0	1 (2.6)	0	3 (3.0)
血液量減少性ショック	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	2 (2.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)
末梢動脈血栓症	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.0)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug
(Sepsis Population)

	Ceftolozane/Tazobactam (N=61)		Meropenem (N=39)		Total (N=100)	
System Organ Class Preferred Term	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
末梢循環不良	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.0)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in Sepsis 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.

Subjects are counted at the strongest relationship to study drug within each system organ class and preferred term.

If the relationship to study drug of an adverse event is missing, then it is considered to be related to study drug (worst case scenario).

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-13　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）（敗血症評価対象集団）（008 試験）

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
Total Number of Serious Treatment Emergent Adverse Events	41	24	65
Number of Subjects with Any Serious Treatment Emergent Adverse Event	30 (49.2)	16 (41.0)	46 (46.0)
心臓障害	8 (13.1)	4 (10.3)	12 (12.0)
急性心筋梗塞	1 (1.6)	0	1 (1.0)
心停止	2 (3.3)	2 (5.1)	4 (4.0)
急性心不全	4 (6.6)	2 (5.1)	6 (6.0)
慢性心不全	0	1 (2.6)	1 (1.0)
心血管不全	1 (1.6)	0	1 (1.0)
胃腸障害	5 (8.2)	1 (2.6)	6 (6.0)
胃腸出血	2 (3.3)	0	2 (2.0)
出血性びらん性胃炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
内臓ヘルニア	1 (1.6)	0	1 (1.0)
イレウス	1 (1.6)	0	1 (1.0)
消化性潰瘍	0	1 (2.6)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (11.5)	2 (5.1)	9 (9.0)
脳死	1 (1.6)	0	1 (1.0)
死亡	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
多臓器不全	5 (8.2)	1 (2.6)	6 (6.0)
感染症および寄生虫症	4 (6.6)	4 (10.3)	8 (8.0)
髄膜炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
肺炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
敗血症	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
敗血症性ショック	3 (4.9)	2 (5.1)	5 (5.0)
尿路性敗血症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
気管内挿管合併症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	0	1 (2.6)	1 (1.0)
脱水	0	1 (2.6)	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）	0	1 (2.6)	1 (1.0)
腹膜の悪性新生物	0	1 (2.6)	1 (1.0)

Serious Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Sepsis Population)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=61) n (%)	Meropenem (N=39) n (%)	Total (N=100) n (%)
神経系障害	5 (8.2)	3 (7.7)	8 (8.0)
脳損傷	1 (1.6)	0	1 (1.0)
脳浮腫	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
脳虚血	0	1 (2.6)	1 (1.0)
出血性卒中	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
神経学的代償不全	1 (1.6)	0	1 (1.0)
腎および尿路障害	2 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.0)
腎不全	0	1 (2.6)	1 (1.0)
急性腎不全	2 (3.3)	0	2 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.2)	4 (10.3)	9 (9.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
器質化肺炎	0	1 (2.6)	1 (1.0)
誤嚥性肺炎	1 (1.6)	0	1 (1.0)
気胸	2 (3.3)	0	2 (2.0)
肺塞栓症	1 (1.6)	0	1 (1.0)
呼吸窮迫	0	1 (2.6)	1 (1.0)
呼吸不全	0	1 (2.6)	1 (1.0)
血管障害	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)
血液量減少性ショック	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (2.0)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in Sepsis 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]

付録 2.7.6.3.1-14　ベースライン時のクレアチニンクリアランス別の有害事象発現割合（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（敗血症評価対象集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events	105	87	48	16	13	3
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	32 (91.4)	25 (83.3)	15 (93.8)	5 (83.3)	5 (100.0)	1 (100.0)
血液およびリンパ系障害	5 (14.3)	6 (20.0)	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (20.0)	0
貧血	1 (2.9)	5 (16.7)	2 (12.5)	0	1 (20.0)	0
慢性疾患の貧血	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	1 (2.9)	1 (3.3)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (2.9)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	1 (16.7)	0	0
正色素性正球性貧血	1 (2.9)	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	1 (3.3)	0	0	0	0
血小板増加症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
心臓障害	4 (11.4)	5 (16.7)	3 (18.8)	2 (33.3)	3 (60.0)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (20.0)	0
心房細動	0	1 (3.3)	0	2 (33.3)	0	0
第一度房室ブロック	1 (2.9)	0	0	0	0	0
徐脈	0	1 (3.3)	0	0	0	0
心停止	0	2 (6.7)	1 (6.3)	0	1 (20.0)	0
急性心不全	2 (5.7)	2 (6.7)	0	0	1 (20.0)	0
慢性心不全	0	1 (3.3)	0	0	0	0
心肺停止	1 (2.9)	0	0	0	0	0
心血管不全	0	1 (3.3)	1 (6.3)	0	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
洞性徐脈	1 (2.9)	0	0	0	0	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	1 (6.3)	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (20.0)	0
眼障害	1 (2.9)	1 (3.3)	1 (6.3)	0	0	0
眼乾燥	0	0	1 (6.3)	0	0	0
上強膜炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
瞳孔不同	0	1 (3.3)	0	0	0	0
胃腸障害	13 (37.1)	5 (16.7)	4 (25.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	0
腹部膨満	2 (5.7)	0	0	1 (16.7)	0	0
便秘	1 (2.9)	0	1 (6.3)	0	0	0
下痢	4 (11.4)	0	0	0	1 (20.0)	0
十二指腸潰瘍	2 (5.7)	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (2.9)	0	0	0	0	0
腸管皮膚瘻	0	0	0	0	0	0
放屁	0	1 (3.3)	0	0	0	0
胃腸出血	2 (5.7)	0	0	0	0	0
消化管運動低下	0	2 (6.7)	0	0	0	0
出血性びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0
内臓ヘルニア	1 (2.9)	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	1 (6.3)	0	0	0
麻痺性イレウス	1 (2.9)	0	0	0	0	0
胃排出不全	0	1 (3.3)	2 (12.5)	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
悪心	1 (2.9)	0	0	0	0	0
膵仮性嚢胞	2 (5.7)	0	0	0	0	0
慢性膵炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
膵石症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (2.9)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	3 (10.0)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.6)	2 (6.7)	4 (25.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	0
脳死	0	0	1 (6.3)	0	0	0
死亡	1 (2.9)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	1 (6.3)	0	0	0
低体温	0	1 (3.3)	0	0	0	0
多臓器不全	2 (5.7)	0	2 (12.5)	1 (16.7)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0
発熱	0	1 (3.3)	0	0	1 (20.0)	0
肝胆道系障害	1 (2.9)	0	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0
胆嚢炎	0	0	0	1 (16.7)	0	0
胆汁うっ滞	1 (2.9)	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	1 (6.3)	0	0	0
免疫系障害	1 (2.9)	0	0	0	0	0
食物アレルギー	1 (2.9)	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
感染症および寄生虫症	12 (34.3)	12 (40.0)	5 (31.3)	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (100.0)
腹壁膿瘍	1 (2.9)	0	0	0	0	0
菌血症	0	3 (10.0)	1 (6.3)	0	0	0
細菌性気管支炎	0	0	0	1 (16.7)	0	0
カンジダ感染	0	1 (3.3)	0	0	0	0
カンジダ尿	0	0	0	0	1 (20.0)	0
蜂巣炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	1 (3.3)	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	2 (6.7)	0	0	0	0
耳感染	0	1 (3.3)	0	0	0	0
蓄膿	0	1 (3.3)	0	0	0	0
泌尿生殖器感染	0	1 (3.3)	1 (6.3)	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (6.3)	0	0	0
髄膜炎	0	1 (3.3)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (2.9)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (3.3)	0	0	0	0
腹膜炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (100.0)
呼吸器モニリア症	0	2 (6.7)	0	0	0	0
敗血症	0	1 (3.3)	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (2.9)	1 (3.3)	2 (12.5)	0	0	1 (100.0)

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
副鼻腔炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	0
尿路感染	5 (14.3)	0	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0
細菌性尿路感染	0	0	1 (6.3)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (5.7)	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	1 (2.9)	0	0	0	0	0
気管内挿管合併症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (2.9)	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (11.4)	5 (16.7)	1 (6.3)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	1 (3.3)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.9)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (3.3)	0	0	0	0
血中リン減少	0	1 (3.3)	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	1 (6.3)	0	0	0
好中球数増加	1 (2.9)	0	0	0	0	0
血小板数増加	1 (2.9)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.9)	1 (3.3)	0	0	0	0
尿量減少	0	1 (3.3)	0	0	0	0

C Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
代謝および栄養障害	5 (14.3)	5 (16.7)	5 (31.3)	0	0	0
脱水	0	1 (3.3)	1 (6.3)	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	0
水分過負荷	0	1 (3.3)	0	0	0	0
高血糖	1 (2.9)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	2 (12.5)	0	0	0
高ナトリウム血症	0	1 (3.3)	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	1 (6.3)	0	0	0
低クロール血症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
低血糖症	1 (2.9)	0	2 (12.5)	0	0	0
低カリウム血症	3 (8.6)	2 (6.7)	1 (6.3)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (5.7)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
栄養障害	0	1 (3.3)	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	1 (3.3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (6.7)	0	0	0	0
関節痛	0	1 (3.3)	0	0	0	0
背部痛	0	1 (3.3)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0
腹膜の悪性新生物	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
神経系障害	7 (20.0)	4 (13.3)	2 (12.5)	2 (33.3)	1 (20.0)	0
脳損傷	1 (2.9)	0	0	0	0	0
脳浮腫	1 (2.9)	1 (3.3)	0	0	0	0
脳虚血	1 (2.9)	1 (3.3)	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	0	1 (20.0)	0
ジスキネジア	0	1 (3.3)	0	0	0	0
脳症	0	0	1 (6.3)	0	0	0
出血性卒中	1 (2.9)	0	0	1 (16.7)	0	0
卒中の出血性変化	0	1 (3.3)	0	0	0	0
不全片麻痺	0	1 (3.3)	0	0	0	0
水頭症	1 (2.9)	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	1 (2.9)	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (2.9)	0	0	0	0	0
神経学的代償不全	0	0	1 (6.3)	0	0	0
精神運動亢進	2 (5.7)	0	0	0	0	0
会話障害	0	1 (3.3)	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	0	1 (16.7)	0	0
精神障害	3 (8.6)	4 (13.3)	0	1 (16.7)	0	0
激越	0	1 (3.3)	0	1 (16.7)	0	0
錯乱状態	0	2 (6.7)	0	0	0	0
譫妄	1 (2.9)	0	0	0	0	0
うつ病	0	1 (3.3)	0	0	0	0
心的外傷後ストレス障害	1 (2.9)	0	0	0	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
落ち着きのなさ	1 (2.9)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (8.6)	4 (13.3)	4 (25.0)	0	1 (20.0)	0
高窒素血症	0	0	0	0	1 (20.0)	0
血尿	1 (2.9)	0	0	0	0	0
腎不全	0	2 (6.7)	1 (6.3)	0	0	0
急性腎不全	2 (5.7)	2 (6.7)	2 (12.5)	0	0	0
尿閉	0	0	1 (6.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (11.4)	7 (23.3)	4 (25.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (100.0)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (6.3)	0	0	0
無気肺	0	0	1 (6.3)	0	0	0
気管支痙攣	1 (2.9)	1 (3.3)	0	0	0	0
喀血	0	1 (3.3)	0	0	0	0
胸水症	1 (2.9)	1 (3.3)	2 (12.5)	1 (16.7)	0	0
器質化肺炎	0	0	0	0	0	1 (100.0)
胸水	1 (2.9)	0	2 (12.5)	1 (16.7)	0	0
誤嚥性肺炎	1 (2.9)	0	0	0	0	0
気胸	0	2 (6.7)	1 (6.3)	0	1 (20.0)	0
自然気胸	0	0	1 (6.3)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	1 (16.7)	0	0
呼吸窮迫	0	1 (3.3)	0	0	0	0
呼吸不全	0	1 (3.3)	0	0	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 1

System Organ Class Preferred Term	>= 80 mL/min (normal)		>50 - <80 mL/min (mild)		>=30 - <=50 mL/min (moderate)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=35) n (%)	Meropenem (N=30) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=16) n (%)	Meropenem (N=6) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=1) n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (11.4)	3 (10.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0
水疱	0	1 (3.3)	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	3 (8.6)	1 (3.3)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (16.7)	0	0
紅斑	0	1 (3.3)	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0
皮膚壊死	1 (2.9)	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎	0	1 (3.3)	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	1 (6.3)	0	0	0
外科および内科処置	2 (5.7)	0	0	0	0	0
胃瘻造設術	1 (2.9)	0	0	0	0	0
気管切開	1 (2.9)	0	0	0	0	0
血管障害	4 (11.4)	5 (16.7)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	0
大動脈硬化症	0	1 (3.3)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	1 (3.3)	0	0	0	0
血腫	1 (2.9)	0	0	0	0	0
高血圧	1 (2.9)	1 (3.3)	0	0	0	0
低血圧	1 (2.9)	1 (3.3)	0	0	1 (20.0)	0
血液量減少性ショック	1 (2.9)	1 (3.3)	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (6.3)	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	0	1 (6.3)	0	0	0
末梢循環不良	0	0	0	1 (16.7)	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events	17	7	0	0	47	25
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	5 (100.0)	2 (100.0)	0	0	13 (92.9)	7 (70.0)
血液およびリンパ系障害	1 (20.0)	0	0	0	0	3 (30.0)
貧血	0	0	0	0	0	3 (30.0)
慢性疾患の貧血	1 (20.0)	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (20.0)	0	0	0	4 (28.6)	3 (30.0)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (20.0)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (7.1)	0
徐脈	0	0	0	0	0	1 (10.0)
心停止	0	0	0	0	0	1 (10.0)
急性心不全	1 (20.0)	0	0	0	2 (14.3)	1 (10.0)
慢性心不全	0	0	0	0	0	0
心肺停止	0	0	0	0	1 (7.1)	0
心血管不全	0	0	0	0	0	1 (10.0)

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (7.1)	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (7.1)	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0
上強膜炎	0	0	0	0	1 (7.1)	0
瞳孔不同	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (40.0)	1 (50.0)	0	0	6 (42.9)	0
腹部膨満	0	0	0	0	2 (14.3)	0
便秘	0	0	0	0	1 (7.1)	0
下痢	1 (20.0)	0	0	0	2 (14.3)	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (7.1)	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0
腸管皮膚瘻	0	1 (50.0)	0	0	0	0
放屁	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	1 (7.1)	0
消化管運動低下	0	0	0	0	0	0
出血性びらん性胃炎	1 (20.0)	0	0	0	0	0
内臓ヘルニア	0	0	0	0	1 (7.1)	0
イレウス	0	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	0	0	0	0	1 (7.1)	0
胃排出不全	1 (20.0)	0	0	0	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
悪心	0	0	0	0	1 (7.1)	0
膵仮性嚢胞	0	0	0	0	0	0
慢性膵炎	0	0	0	0	0	0
膵石症	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	0	1 (50.0)	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (20.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0)	1 (50.0)	0	0	1 (7.1)	1 (10.0)
脳死	0	0	0	0	0	0
死亡	0	1 (50.0)	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0
低体温	0	0	0	0	0	0
多臓器不全	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
疼痛	1 (20.0)	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (10.0)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	0	0	0	7 (50.0)	3 (30.0)
腹壁膿瘍	0	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	0	1 (10.0)
細菌性気管支炎	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0
カンジダ尿	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (7.1)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (7.1)	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (7.1)	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0
蓄膿	0	0	0	0	0	0
泌尿生殖器感染	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	0	0	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (7.1)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	1 (7.1)	0
肺炎	0	0	0	0	0	0
呼吸器モニリア症	0	0	0	0	0	1 (10.0)
敗血症	1 (20.0)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (7.1)	0
股部白癬	1 (20.0)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (20.0)	0	0	0	2 (14.3)	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (20.0)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	0
気管内挿管合併症	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (20.0)	0	0	0	2 (14.3)	2 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (7.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (7.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (7.1)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)
血中リン減少	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (20.0)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	1 (7.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (10.0)
尿量減少	0	0	0	0	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
代謝および栄養障害	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0	2 (14.3)	2 (20.0)
脱水	0	0	0	0	0	1 (10.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (20.0)	0	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0	0	1 (10.0)
高血糖	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (10.0)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0	1 (7.1)	0
低血糖症	0	1 (50.0)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (7.1)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (7.1)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (14.3)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (7.1)	0
栄養障害	0	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)
関節痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	1 (10.0)
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）	0	1 (50.0)	0	0	0	0
腹膜の悪性新生物	0	1 (50.0)	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
神経系障害	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.1)	1 (10.0)
脳損傷	0	0	0	0	0	0
脳浮腫	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
脳虚血	0	0	0	0	1 (7.1)	0
痙攣	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0
脳症	0	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0
卒中の出血性変化	0	0	0	0	0	0
不全片麻痺	0	0	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	0	1 (7.1)	0
頭蓋内圧上昇	0	0	0	0	1 (7.1)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0
神経学的代償不全	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0
会話障害	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (7.1)	0
激越	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	1 (7.1)	0
うつ病	0	0	0	0	0	0
心的外傷後ストレス障害	0	0	0	0	0	0

Confidential

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)
高窒素血症	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	1 (10.0)
急性腎不全	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	1 (50.0)	0	0	1 (7.1)	2 (20.0)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (50.0)	0	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0	0	1 (10.0)
胸水症	0	0	0	0	1 (7.1)	0
器質化肺炎	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	1 (10.0)
自然気胸	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (20.0)	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

System Organ Class Preferred Term	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (50.0)	0	0	1 (7.1)	1 (10.0)
水疱	0	0	0	0	0	1 (10.0)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (10.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0
発疹	0	1 (50.0)	0	0	0	0
皮膚壊死	0	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	2 (14.3)	0
胃瘻造設術	0	0	0	0	1 (7.1)	0
気管切開	0	0	0	0	1 (7.1)	0
血管障害	0	0	0	0	0	2 (20.0)
大動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	1 (10.0)
血液量減少性ショック	0	0	0	0	0	1 (10.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	0	0	0	0	0

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Creatinine Clearance (mL/min) Category
(Sepsis Population)

Part 2

	>=15 - <30 mL/min (severe)		< 15 mL/min (ESRD)		>= 150 mL/min (hyperclearence)	
System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/ Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=2) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=0) n (%)	Meropenem (N=0) n (%)	Ceftolozane/ Tazobactam (N=14) n (%)	Meropenem (N=10) n (%)
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in specific baseline creatinine clearance category. 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.

ESRD: end stage renal disease.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-15　被験者背景（日本人集団）（ITT 集団）（008 試験）

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population – Japanese Subgroup)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)	Meropenem (N=8)	Total (N=13)
Primary Diagnosis				
VABP	n (%)	4 (80.0)	7 (87 5)	11 (84.6)
Ventilated HABP	n (%)	1 (20.0)	1 (12 5)	2 (15.4)
Age Groups				
18-44 years	n (%)	0	1 (12 5)	1 (7.7)
45-64 years	n (%)	0	1 (12 5)	1 (7.7)
65-74 years	n (%)	1 (20.0)	3 (37 5)	4 (30.8)
>= 75 years	n (%)	4 (80.0)	3 (37 5)	7 (53.8)
< 65 years	n (%)	0	2 (25.0)	2 (15.4)
>= 65 years	n (%)	5 (100)	6 (75.0)	11 (84.6)
< 75 years	n (%)	1 (20.0)	5 (62 5)	6 (46 2)
>= 75 years	n (%)	4 (80.0)	3 (37 5)	7 (53.8)
Age (years)				
	n	5	8	13
	Mean (SD)	79.4 (7.37)	66.1 (14.77)	71.2 (13.80)
	Median	82.0	68.5	76.0
	Q1, Q3	79.0, 83.0	60 5, 77 5	67.0, 80.0
	Min, Max	67, 86	36, 80	36, 86
Sex				
Male	n (%)	5 (100)	7 (87 5)	12 (92.3)
Female	n (%)	0	1 (12 5)	1 (7.7)
Race				
White	n (%)	0	0	0
Black or African American	n (%)	0	0	0
Asian	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	0	0	0
Not Hispanic Or Latino	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
Not Reported	n (%)	0	0	0
Weight (kg)				
	n	5	8	13
	Mean (SD)	60 96 (13.300)	62.76 (11.893)	62.07 (11.929)
	Median	61.40	61 50	61.40
	Q1, Q3	54.60, 63.00	54.90, 71 10	54.80, 70 20
	Min, Max	44.8, 81.0	45.1, 82.0	44.8, 82.0
Height (cm)				
	n	5	8	13
	Mean (SD)	165.76 (3.632)	168.75 (7.869)	167.60 (6.543)

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population – Japanese Subgroup)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)	Meropenem (N=8)	Total (N=13)
	Median	165.00	170.00	169.00
	Q1, Q3	163.00, 168.00	168.50, 172.00	165.00, 170.00
	Min, Max	162.0, 170.8	151.0, 178.0	151.0, 178.0
BMI (kg/m²) [1]				
	n	5	8	13
	Mean (SD)	22.134 (4.4694)	22.303 (5.4448)	22.238 (4.8948)
	Median	21.047	21.162	21.047
	Q1, Q3	20.055, 24.005	18.061, 26.791	18.827, 25.209
	Min, Max	16.86, 28.70	15.61, 30.79	15.61, 30.79
APACHE II Score				
	n	5	8	13
	Mean (SD)	17.6 (8.56)	15.3 (7 38)	16.2 (7 59)
	Median	13.0	15.5	15.0
	Q1, Q3	12.0, 19.0	9.5, 21.0	12.0, 20.0
	Min, Max	12, 32	4, 26	4, 32
APACHE II Score Grouping				
< 10	n (%)	0	2 (25.0)	2 (15.4)
10-14	n (%)	3 (60.0)	1 (12 5)	4 (30.8)
15-19	n (%)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (23 1)
20-24	n (%)	0	2 (25.0)	2 (15.4)
25-35	n (%)	1 (20.0)	1 (12 5)	2 (15.4)
> 35	n (%)	0	0	0
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)				
	n	5	8	13
	Mean (SD)	68 144 (22.2668)	96.811 (58.7634)	85.785 (48.8909)
	Median	57.120	84.420	77.820
	Q1, Q3	56.680, 77.820	58 195, 109.405	56.680, 94.510
	Min, Max	46.67, 102.43	42.67, 227.78	42.67, 227.78
Creatinine Clearance (CLCR) (mL/min)				
CLCR >= 80 mL/min (normal)	n (%)	1 (20.0)	5 (62 5)	6 (46 2)
CLCR > 50 - < 80 mL/min (mild impairment)	n (%)	3 (60.0)	2 (25.0)	5 (38 5)
CLCR >= 30 - <= 50 mL/min (moderate impairment)	n (%)	1 (20.0)	1 (12 5)	2 (15.4)
CLCR >= 15 - < 30 mL/min (severe impairment)	n (%)	0	0	0
CLCR < 15 mL/min (ESRD)	n (%)	0	0	0
CLCR >= 150 mL/min (hyperclearance)	n (%)	0	1 (12 5)	1 (7.7)
Failed Prior Antibiotic Therapy for VNP				
Yes	n (%)	3 (60.0)	3 (37 5)	6 (46 2)
No	n (%)	2 (40.0)	5 (62 5)	7 (53.8)
Prior Antibiotic Use				

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population – Japanese Subgroup)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)	Meropenem (N=8)	Total (N=13)
Yes	n (%)	4 (80.0)	8 (100)	12 (92.3)
No	n (%)	1 (20.0)	0	1 (7.7)
Bacteremic at Baseline (Any Pathogen)				
Yes	n (%)	0	1 (12 5)	1 (7.7)
No	n (%)	5 (100)	7 (87 5)	12 (92.3)
Bacteremic at Baseline (All Respiratory Pathogens)				
No	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
Bacteremic at Baseline (All Gram Negative Respiratory Pathogens)				
No	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
Baseline Gram-Negative Adjunctive Therapy				
No	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
Baseline Gram-Positive Adjunctive Therapy				
Yes	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
SOFA Score at Baseline				
<= 7	n (%)	3 (60.0)	6 (75.0)	9 (69 2)
> 7	n (%)	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (30.8)
PaO_2/FiO_2 (mmHg) at Baseline				
<= 240	n (%)	2 (40.0)	3 (37 5)	5 (38 5)
> 240	n (%)	3 (60.0)	5 (62 5)	8 (61 5)
CPIS at Baseline				
= 7	n (%)	0	2 (25.0)	2 (15.4)
= 8	n (%)	3 (60.0)	2 (25.0)	5 (38 5)
> 8	n (%)	2 (40.0)	4 (50.0)	6 (46 2)
Diabetes				
Yes	n (%)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (23 1)
No	n (%)	4 (80.0)	6 (75.0)	10 (76.9)
Congestive Heart Failure				
No	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
COPD				
Yes	n (%)	1 (20.0)	1 (12 5)	2 (15.4)
No	n (%)	4 (80.0)	7 (87 5)	11 (84.6)
Empyema				
Yes	n (%)	0	0	0
No	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)
Pleural Effusion				

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population – Japanese Subgroup)

Characteristic	Statistic	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)	Meropenem (N=8)	Total (N=13)
Yes	n (%)	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (30.8)
No	n (%)	3 (60.0)	6 (75.0)	9 (69 2)
Duration of Mechanical Ventilation Prior to Randomization				
	n	5	8	13
	Mean (SD)	6.029 (2.3574)	10.987 (5.9673)	9.080 (5.3783)
	Median	6.955	11.922	8.085
	Q1, Q3	3.593, 8.085	6.718, 16.409	6 150, 13.672
	Min, Max	3.40, 8.11	0.64, 17.16	0.64, 17.16
< 5 days	n (%)	2 (40.0)	1 (12 5)	3 (23 1)
>= 5 days	n (%)	3 (60.0)	7 (87 5)	10 (76.9)
Duration of Hospitalization Prior to Randomization				
	n	5	8	13
	Mean (SD)	9.4 (4.28)	14.6 (5.80)	12.6 (5.72)
	Median	8.0	16.0	14.0
	Q1, Q3	7.0, 8.0	10 5, 17.0	7.0, 17.0
	Min, Max	7, 17	6, 24	6, 24
>= 5 days	n (%)	5 (100)	8 (100)	13 (100)

Notes: n=Number of subjects in specific category. N=Number of subjects in ITT population. Percents are calculated as 100 x (n/N).
[1] BMI is calculated as Weight (kg)/(Height (m))^2.
ESRD: end stage renal disease.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl]

付録 2.7.6.3.1-16　有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（日本人集団）（安全性解析対象集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Population – Japanese Subgroup)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=8) n (%)	Total (N=13) n (%)
Total Number of Treatment Emergent Adverse Events	25	48	73
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	3 (37.5)	3 (23.1)
貧血	0	2 (25.0)	2 (15.4)
好酸球増加症	0	1 (12.5)	1 (7.7)
汎血球減少症	0	1 (12.5)	1 (7.7)
血小板減少症	0	1 (12.5)	1 (7.7)
心臓障害	0	1 (12.5)	1 (7.7)
徐脈	0	1 (12.5)	1 (7.7)
眼障害	1 (20.0)	0	1 (7.7)
眼乾燥	1 (20.0)	0	1 (7.7)
胃腸障害	2 (40.0)	6 (75.0)	8 (61.5)
便秘	0	1 (12.5)	1 (7.7)
下痢	2 (40.0)	0	2 (15.4)
消化管壊死	0	1 (12.5)	1 (7.7)
口唇乾燥	0	1 (12.5)	1 (7.7)
口腔内出血	1 (20.0)	0	1 (7.7)
肛門周囲紅斑	1 (20.0)	0	1 (7.7)
口内炎	0	2 (25.0)	2 (15.4)
上部消化管出血	0	1 (12.5)	1 (7.7)
嘔吐	0	1 (12.5)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0)	3 (37.5)	5 (38.5)
カテーテル留置部位出血	0	1 (12.5)	1 (7.7)
異常感	0	1 (12.5)	1 (7.7)
全身性浮腫	1 (20.0)	0	1 (7.7)
発熱	0	1 (12.5)	1 (7.7)
乾燥症	1 (20.0)	0	1 (7.7)
肝胆道系障害	1 (20.0)	0	1 (7.7)
肝機能異常	1 (20.0)	0	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	3 (37.5)	5 (38.5)
カンジダ性眼内炎	0	1 (12.5)	1 (7.7)
カンジダ性敗血症	0	1 (12.5)	1 (7.7)
皮膚真菌感染	1 (20.0)	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	1 (7.7)
尿路感染	0	1 (12.5)	1 (7.7)
外陰腟真菌感染	1 (20.0)	0	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)	0	1 (7.7)
ストーマ部潰瘍	1 (20.0)	0	1 (7.7)
臨床検査	3 (60.0)	3 (37.5)	6 (46.2)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Population – Japanese Subgroup)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=8) n (%)	Total (N=13) n (%)
血中β－D－グルカン増加	0	1 (12.5)	1 (7.7)
血中リン減少	0	1 (12.5)	1 (7.7)
直接クームス試験陽性	1 (20.0)	0	1 (7.7)
フィブリン分解産物増加	1 (20.0)	0	1 (7.7)
肝酵素上昇	0	1 (12.5)	1 (7.7)
肝機能検査異常	3 (60.0)	0	3 (23.1)
代謝および栄養障害	2 (40.0)	0	2 (15.4)
脱水	2 (40.0)	0	2 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (25.0)	2 (15.4)
関節痛	0	1 (12.5)	1 (7.7)
筋骨格痛	0	1 (12.5)	1 (7.7)
神経系障害	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (23.1)
脳室拡張	0	1 (12.5)	1 (7.7)
脳脊髄液漏	0	1 (12.5)	1 (7.7)
痙攣	1 (20.0)	0	1 (7.7)
精神障害	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (23.1)
譫妄	0	1 (12.5)	1 (7.7)
不眠症	1 (20.0)	0	1 (7.7)
落ち着きのなさ	0	1 (12.5)	1 (7.7)
腎および尿路障害	0	2 (25.0)	2 (15.4)
ヘモグロビン尿	0	1 (12.5)	1 (7.7)
腎障害	0	1 (12.5)	1 (7.7)
腎機能障害	0	1 (12.5)	1 (7.7)
尿道潰瘍	0	1 (12.5)	1 (7.7)
生殖系および乳房障害	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)
陰茎出血	1 (20.0)	0	1 (7.7)
陰嚢潰瘍	0	1 (12.5)	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)
急性呼吸窮迫症候群	1 (20.0)	0	1 (7.7)
しゃっくり	0	1 (12.5)	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	6 (75.0)	7 (53.8)
水疱	0	1 (12.5)	1 (7.7)
褥瘡性潰瘍	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (23.1)
湿疹	0	1 (12.5)	1 (7.7)
紅斑	0	2 (25.0)	2 (15.4)
発疹	0	1 (12.5)	1 (7.7)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Population – Japanese Subgroup)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=5) n (%)	Meropenem (N=8) n (%)	Total (N=13) n (%)
蕁麻疹	1 (20.0)	0	1 (7.7)

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]

付録 2.7.6.3.1-17　副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（日本人集団）（安全性解析対象集団）（008 試験）

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population – Japanese Subgroup)

	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)		Meropenem (N=8)		Total (N=13)	
System Organ Class Preferred Term	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
Number of Subjects with Any Treatment Emergent Adverse Event	2 (40.0)	3 (60.0)	2 (25.0)	6 (75.0)	4 (30.8)	9 (69.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (12 5)	2 (25.0)	1 (7.7)	2 (15.4)
貧血	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (15.4)
好酸球増加症	0	0	1 (12 5)	0	1 (7.7)	0
汎血球減少症	0	0	1 (12 5)	0	1 (7.7)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
心臓障害	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
徐脈	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
眼障害	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
眼乾燥	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
胃腸障害	0	2 (40.0)	0	6 (75.0)	0	8 (61.5)
便秘	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
下痢	0	2 (40.0)	0	0	0	2 (15.4)
消化管壊死	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
口唇乾燥	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
口腔内出血	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
肛門周囲紅斑	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
口内炎	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (15.4)
上部消化管出血	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
嘔吐	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (40.0)	0	3 (37.5)	0	5 (38.5)
カテーテル留置部位出血	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
異常感	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
全身性浮腫	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
発熱	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
乾燥症	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population – Japanese Subgroup)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)		Meropenem (N=8)		Total (N=13)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
肝胆道系障害	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
肝機能異常	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	0	2 (40.0)	0	3 (37.5)	0	5 (38.5)
カンジダ性眼内炎	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
カンジダ性敗血症	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
皮膚真菌感染	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
尿路感染	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
外陰腟真菌感染	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
ストーマ部潰瘍	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
臨床検査	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (30.8)	2 (15.4)
血中β－D－グルカン増加	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
血中リン減少	0	0	1 (12 5)	0	1 (7.7)	0
直接クームス試験陽性	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
フィブリン分解産物増加	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
肝酵素上昇	0	0	1 (12 5)	0	1 (7.7)	0
肝機能検査異常	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)
代謝および栄養障害	0	2 (40.0)	0	0	0	2 (15.4)
脱水	0	2 (40.0)	0	0	0	2 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (15.4)
関節痛	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
筋骨格痛	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
神経系障害	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0	3 (23.1)
脳室拡張	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
脳脊髄液漏	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug　(Safety Population – Japanese Subgroup)

System Organ Class Preferred Term	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)		Meropenem (N=8)		Total (N=13)	
	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
痙攣	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
精神障害	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0	3 (23.1)
譫妄	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
不眠症	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
腎および尿路障害	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (15.4)
ヘモグロビン尿	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
腎障害	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
腎機能障害	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
尿道潰瘍	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
生殖系および乳房障害	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0	2 (15.4)
陰茎出血	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
陰嚢潰瘍	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0	2 (15.4)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)
しゃっくり	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (20.0)	0	6 (75.0)	0	7 (53.8)
水疱	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
褥瘡性潰瘍	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0	3 (23.1)
湿疹	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)
紅斑	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (15.4)
発疹	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (7.7)

Treatment Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship to Study Drug (Safety Population – Japanese Subgroup)

	Ceftolozane/Tazobactam (N=5)		Meropenem (N=8)		Total (N=13)	
System Organ Class Preferred Term	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
蕁麻疹	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (7.7)

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. Subjects are counted at the strongest relationship to study drug within each system organ class and preferred term. If the relationship to study drug of an adverse event is missing, then it is considered to be related to study drug (worst case scenario).

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-18　重篤な有害事象の一覧（日本人集団）（安全性解析対象集団）（008 試験）

Subjects who Experienced Serious Treatment Emergent Adverse Events　(Safety Population – Japanese Subgroup)

Actual Treatment Group: Meropenem

Subject ID/ Age/Sex/ Race	Verbatim Term	System Organ Class [Preferred Term]	Start Date (RelDay) Start Time	Stop Date (RelDay)	S: Severity F: Frequency R: Relationship	O: Outcome A: Action Taken	Reason Serious	Concomitant or Additional Treatment?
81054-2096 /[redacted]/A	Upper gastrointestinal bleeding	胃腸障害 [上部消化管出血]	[redacted] (14) 15:00	[redacted] (14)	S: Severe F: Single Event R: Not Related	O: Fatal A: Not Applicable	Death	None
81054-2143 /[redacted]/A	Intestinal necrosis	胃腸障害 [消化管壊死]	[redacted] (21) 09:56	[redacted] (21)	S: Severe F: Continuous R: Not Related	O: Fatal A: Not Applicable	Death	None

Note: Sex: M=Male, F=Female; Race: W=White, B=Black or African American, I=American Indian or Alaska Native, A=Asian, P=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, O=Other, Unk=Unknown.

RelDay calculated as date of the event - first date of study medication + 1. Adverse events are coded using MedDRA version 17.0.

Source: [P008MK7625A: analysis-adsl; adae]