審議結果報告書

令 和 3 年 4 月 21 日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レカルブリオ配合点滴静注用

[一般名] レレバクタム水和物/イミペネム水和物/シラスタチンナ

トリウム

[申請者名] MSD株式会社

「申請年月日 1 令和 2 年 6 月 17日

「審議結果]

令和3年4月21日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審查報告書

令和3年4月6日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] レカルブリオ配合点滴静注用

[一般名] レレバクタム水和物/イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム

[申 請 者] MSD 株式会社

[申請年月日] 令和2年6月17日

[剤形・含量] 1 バイアル中にレレバクタム水和物 263 mg(レレバクタムとして 250 mg)、イミペネム水和物 530 mg(イミペネムとして 500 mg)及びシラスタチンナトリウム 531 mg(シラスタチンとして 500 mg)を含有する用時溶解注射剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品、(2)新医療用配合剤

「化学構造]

<レレバクタム水和物>

分子式: C₁₂H₂₀N₄O₆S⋅H₂O

分子量: 366.39

化学名:

(日 本 名) 硫酸水素(1*R*,2*S*,5*R*)-7-オキソ-2-[(ピペリジン-4-イル)カルバモイル]-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル 一水和物

(英 名) (1*R*,2*S*,5*R*)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-yl)carbamoyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl hydrogen sulfate monohydrate

[特記事項] 希少疾病用医薬品(指定番号: (R2薬)第458号、令和2年3月17日付け薬生薬審 発0317第1号)

[審查担当部] 新薬審查第四部

「審査結果〕

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の各種感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<適応菌種>

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿 菌、アシネトバクター属

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る

<適応症>

各種感染症

「用法及び用量]

通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/ イミペネムとして <math>500 mg/ シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。

「承認条件〕

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが 集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の 背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の 適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和3年3月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] レカルブリオ配合点滴静注用

[一般名] レレバクタム水和物/イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム

[申 請 者] MSD 株式会社

[申請年月日] 令和2年6月17日

[剤形・含量] 1 バイアル中にレレバクタム水和物 263 mg(レレバクタムとして 250 mg)、イミペネム水和物 530 mg(イミペネムとして 500 mg)及びシラスタチンナトリウム 531 mg(シラスタチンとして 500 mg)を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果] <適応菌種>

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

<適応症>

各種感染症

[申請時の用法・用量] 通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/イミペネムとして 500 mg/シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	.24
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	.30
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	35
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	.48
8.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	.77
9.	審査報告(1)作成時における総合評価	.77

[略語等一覧] 別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌やカルバペネム耐性緑膿菌等のカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症は予後不良であり治療選択肢が限られていることから新たな抗菌薬の開発が求められている(Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis; WHO. 2017)。カルバペネム耐性機序として、 β -ラクタマーゼ産生やポーリン孔発現量低下等が知られており、 β -ラクタマーゼは、その活性にセリンが必須なもの[Ambler クラス A(TEM、SHV、CTX-M、GES、KPC等)、C(AmpC等)、D(OXA等)]と亜鉛イオンを要求する酵素(MBL)[Ambler クラス B(IMP、NDM、VIM等)]に大別される 11 。本邦においては Ambler クラス B の IMP の分離頻度が高く、米国においては Ambler クラス A の KPC、欧米では Ambler クラス D の OXA-48 の分離頻度が高いことが知られており、本邦においても、海外で入院歴のある患者等から KPC や OXA 等が分離された事例が報告されている 11 2)。本邦におけるカルバペネム耐性グラム陰性菌の患者数は正確には不明であるが、感染症法 5 類全数把握対象疾患のカルバペネム耐性 腸内細菌科細菌感染症の発症動向調査届出数は、2018 年に 2.289 人であった 31 6

本剤は、既承認のカルバペネム系抗菌薬であるイミペネム水和物とイミペネムが腎のデヒドロペプチダーゼ-I により代謝を受けて不活化されるのを抑制するシラスタチンナトリウム、並びに Ambler クラス A 及び C の β-ラクタマーゼ阻害薬である新規有効成分のレレバクタム水和物を配合した注射剤である。イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合剤(販売名:チエナム点滴静注用 0.5 g 他)は、本邦において 1987 年に承認されている。

今般、イミペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者を対象とした臨床試験成績等に基づき、本剤のカルバペネム耐性グラム陰性菌による各種感染症に係る製造販売承認申請が行われた。本剤は、米国で2019 年 7 月に治療選択肢が限られる又は代替治療のない本剤に感性のグラム陰性菌による成人の cUTI及び cIAI に対する治療薬として、2020 年 6 月に本剤に感性のグラム陰性菌による成人の HABP/VABPに対する治療薬として承認されている。また、欧州で 2020 年 2 月に治療選択肢が限られる好気性グラム陰性菌による成人の感染症に対する治療薬として、2020 年 11 月に成人の HAP/VAP 及び HAP/VAP 関連若しくは関連が疑われる菌血症に対する治療薬として承認される等、2020 年 12 月時点で 30 以上の国又は地域で承認されている。

なお、本剤は令和2年3月17日に本剤に感性のカルバペネム耐性グラム陰性菌における各種感染症として希少疾病用医薬品に指定されている「指定番号: (R2薬)第458号]。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬 (レレバクタム水和物)

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、熱分析、溶解性、旋光性、結晶多形、吸湿性、分配係数、pH及び解離定数について検討されている。原薬には、開発段階では4種類の結晶形(一水和物、 及び)が認められたが、実生産における製造方法では一水和物のみが生成される。また、固体状態では一水和物から 又は への転移が起こらないこと、一水和物は、 条件下で に転移するが、製剤の品質に影響を与えないことが確認されている。

¹⁾ 多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー第2版; 2017. 一般社団法人日本環境感染学会

²⁾ 病原微生物検出情報 Vol.39 No.9. 2018 年 9 月. 国立感染症研究所、厚生労働省健康局結核感染症課、カルバペネムに耐性化傾向を示す 腸内細菌科細菌の問題 (2017) 四学会連携提案

³⁾ 国立感染症研究所 HP: https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/9781-cre-191227.html(最終確認日: 2021 年 3 月 11 日)

原薬は3つの不斉中心を有し、その化学構造は、UV-VIS、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクト ル (1 H-、 13 C-)、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は おおり (本) を出発物質として合成される。なお、表1に示す重要品質 特性を特定し、品質リスクアセスメントに基づき品質の管理戦略が構築されている。

表1 原薬の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
	製造方法、規格及び試験方法

による による の生成工程、及び によるレレバクタム水和物の生成が が管理されている。

2.1.3 管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(赤外吸収スペクトル)、旋光度、純度試験 [類縁物質(HPLC)、残留溶媒(ガスクロマトグラフィー)]、水分、エンドトキシン、無菌及び定量 法(HPLC)が設定されている。

2.1.4 安定性

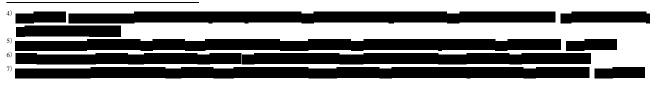
原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験 の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25℃	60%RH	アルミニウム缶+ 製	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	ゴム栓+ 製シール	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、アルミニウム缶に入れ、これを製ゴム栓及び

製シールで密栓して室温保存するとき、■ カ月と設定された。



2.2 原薬 (イミペネム水和物)

イミペネム水和物は、申請者が製造販売している「チエナム点滴静注用 0.5 g」の製造に使用している 原薬と同一である。

2.3 原薬 (シラスタチンナトリウム)

シラスタチンナトリウムは、申請者が製造販売している「チエナム点滴静注用 0.5 g」の製造に使用している原薬と同一である。

2.4 製剤

2.4.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中にレレバクタム水和物 263 mg (レレバクタムとして 250 mg)、イミペネム水和 物 530 mg (イミペネムとして 500 mg) 及びシラスタチンナトリウム 531 mg (シラスタチンとして 500 mg) を含有する用時溶解注射剤である。製剤には、無菌炭酸水素ナトリウムが添加剤として含まれる。

2.4.2 製造方法

製剤は混合、充てん、表示・包装及び試験・保管からなる工程により製造される。なお、 及び 工程が重要工程とされ、 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。 クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメント等に基づく重要工程パラメータの特定

重要品質特性	管理方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
	規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法

表3 製剤の管理戦略の概要

2.4.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(HPLC、UV-VIS)、pH、純度試験[調製溶液の溶状、類縁物質(HPLC)]、水分、エンドトキシン、製剤均一性[含量均一性試験(HPLC)]、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.4.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	30±2℃	75±5%RH	ガラスバイアル+ 製	36 カ月
加速試験	3 ロット	40±2℃	75±5%RH	ゴム栓+アルミニウム製キャップ	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんし、これを 製ゴム栓及びアルミニウム製キャップで密栓したものを、紙箱に入れて遮光し室温保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

イミペネム水和物及びシラスタチンナトリウムの薬理作用はチエナム点滴静注用 0.5 g 他の承認申請時に評価済みであるため、本申請に際しては、レレバクタム水和物並びにレレバクタム水和物及びイミペネム水和物の併用における薬理作用について、効力を裏付ける試験の成績が提出された。また、レレバクタム水和物について、安全性薬理試験が提出された。なお、以降の項で用いる菌種の略語一覧は表5のとおりである。

表 5 菌種略語一覧

m/z ⇒r	表 5
略語	学名
A. baumannii	Acinetobacter baumannii
A. calcoaceticus	Acinetobacter calcoaceticus
A. haemolyticus	Acinetobacter haemolyticus
A. lwoffii	Acinetobacter lwoffii
A. pitii	Acinetobacter pitii
A. ursingii	Acinetobacter ursingii
B. subtilis	Bacillus subtilis
B. caccae	Bacteroides caccae
B. distasonis	Bacteroides distasonis
(P. distasonis)	(Parabacteroides distasonis)
B. eggerthii	Bacteroides eggerthii
B. fragilis	Bacteroides fragilis
B. ovatus	Bacteroides ovatus
B. stercoris	Bacteroides stercoris
B. thetaiotaomicron	Bacteroides thetaiotaomicron
B. uniformis	Bacteroides uniformis
B. vulgatus	Bacteroides vulgatus
B.wadsworthia	Bilophila wadsworthia
C. albicans	Candida albicans
C. braakii	Citrobacter braakii
C. freundii	Citrobacter freundii
C. koseri	Citrobacter koseri
C. youngae	Citrobacter youngae
D. desulfuricans	Desulfovibrio desulfuricans
E. lenta	Eggerthella lenta
E. aerogenes	Enterobacter aerogenes
E. amnigenus	Enterobacter amnigenus
E. asburiae	Enterobacter asburiae
E. cancerogenus	Enterobacter cancerogenus
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. gergoviae	Enterobacter gergoviae
E. intermedius	Enterobacter intermedius
E. kobei	Enterobacter kobei
E. coli	Escherichia coli
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
E. avium	Enterococcus avium

略語	学名
F. magna	Finegoldia magna
F. mortiferum	Fusobacterium mortiferum
F. nucleatum	Fusobacterium nucleatum
F. varium	Fusobacterium varium
H. influenzae	Haemophilus influenzae
K. aerogenes	Klebsiella aerogenes
K. oxytaca	Klebsiella oxytaca
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
K. variicola	Klebsiella variicola
M. catarrhalis	Moraxella catarrhalis
M. morganii	Morganella morganii
P. agglomerams	Pantoea agglomerams
P. merdae	Parabacteroides merdae
P. micra	Parvimonas micra
P. harei	Peptoniphilus harei
P. anaerobius	Peptostreptococcus anaerobius
P. buccae	Prevotella buccae
P. disiens	Prevotella disiens
P. intermedia	Prevotella intermedia
P. loescheii	Prevotella loescheii
P. melaninogenica	Prevotella melaninogenica
P. oralis	Prevotella oralis
P. mirabilis	Proteus mirabilis
P. vulgaris	Proteus vulgaris
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
S. liquefaciens	Serratia liquefaciens
S. marcescens	Serratia marcescens
S. agalactiae	Streptococcus agalactiae
S. anginosus	Streptococcus anginosus
S. constellatus	Streptococcus constellatus
S. intermedius	Streptococcus intermedius
S. mitis	Streptococcus mitis
S. oralis	Streptococcus oralis
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
S. pyogenes	Streptococcus pyogenes
S. salivarius	Streptococcus salivarius
S. sanguinis	Streptococcus sanguinis

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗菌活性

3.1.1.1 レレバクタムの抗菌活性等(CTD 4.2.1.1.1、23)

標準菌株及び変異導入株に対する REL 及び各種抗菌薬の抗菌活性等が CLSI の標準法に準拠した微量 液体希釈法により検討され、結果は表 6 のとおりであった。

+ \ -\	培地		MIC (µ	ıg/mL)	
検討株	岩 地	REL	PCG	CAM	AMPH-B
MSSA EP-167 a)	САМНВ	>64	≤0.06	0.25	_
WISSA EP-107	Miller's Luria Broth	>64	≤0.06	0.25	_
	САМНВ	>64	≤0.06	0.12	_
MSSA Smith strain	Miller's Luria Broth	>64	≤0.06	0.12	_
	CAMHB+50% human serum	>64	0.12	0.12	_
MRSA COL	САМНВ	>64	32	0.25	_
WINSA COL	Miller's Luria Broth	>64	16	0.25	_
S. pneumoniae CL2883	CAMHB+2.5% lysed horse blood	>64	≤0.06	0.03	_
3. pheumoniae CL2663	Isosensitest	>64	≤0.06	0.03	_
E faccalia CI 9516	САМНВ	>64	0.5	1	_
E. faecalis CL8516	Miller's Luria Broth	>64	2	1	_
B. subtilis MB964	САМНВ	>64	≤0.06	0.25	_
B. Subitits MB904	Miller's Luria Broth	>64	0.12	0.12	_
E. coli MB2884	САМНВ	>64	32	>16	_
(野生型)	Miller's Luria Broth	>64	32	>16	_
E. coli MB5746	САМНВ	>64	16	0.12	_
(envA1 (lpxC)及びtolC発現K12C600株)	Miller's Luria Broth	>64	16	0.12	_
H. influenzae MB4572	Haemophilus Test Medium	>64	0.25	4	_
P. aeruginosa CL5701	САМНВ	>128	_	=	_
C. albicans MY1055	RPMI1640	>64	>64	>16	0.25

表 6 標準菌株に対する抗菌活性等

また、国内及び海外臨床分離株⁸⁾ (Enterobacteriaceae 149 株、P. aeruginosa 108 株及び嫌気性菌 415 株)に対する REL 単剤の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討された。 Enterobacteriaceae に対する REL の抗菌活性の検討において、113 株の MIC が 64 μg/mL 超であり、残り 36 株の MIC は 64 μg/mL であった。P. aeruginosa に対する REL の抗菌活性の検討では、検討したすべての菌株の MIC が 64 μg/mL 超であった。また、嫌気性菌⁹⁾ に対する REL の抗菌活性の検討において、REL の MIC が 4~32 μg/mL であった 22 株¹⁰⁾ を除き、MIC は 32 μg/mL 超であった。

ヒトに本剤の推奨用量を投与したときの REL の血漿中の非結合型濃度(C_{avg} : 約 4 $\mu g/mL$) $^{11)}$ を考慮すると、REL が抗菌活性を示すことはないと考えられた。

8) 分離年及び分離地域: Enterobacteriaceae 1946~2009 年(46 株は分離年不明)/すべて海外分離株、P. aeruginosa 1997~2006 年/国内分離株 6 株、海外分離株 102 株、嫌気性菌 1998 年~2016 年/すべて海外分離株。由来疾患: 不明

^{-:}該当なし

a) 標準菌株 MSSA RN450に MRSA 形質に関与する遺伝子 mecA 等を含まないベクター (pEPSA5) を導入した株

⁹⁾ Bacteroides spp. 131 株、Parabacteroides spp. 31 株、B.wadsworthia 10 株、D.desulfuricans 10 株、Veillonella spp. 10 株、Fusobacterium spp 40 株、Porphyromonas spp.10 株、Prevotella spp.41 株、Clostridium spp.69 株、F. magna 11 株、P. micra 11 株、P. harei 10 株、P. anaerobius 10 株、E. lenta 11 株、グラム陽性無芽胞桿菌 10 株

¹⁰⁾ Desulfovibrio spp. 4 株、Porphyromonas spp. 7 株、Prevotella spp. 1 株、Clostridium spp. 8 株、F. magna 1 株及び P. harei 1 株。なお、MIC が 4 µg/mL であったのは、F. magna 1 株。

¹¹⁾ 健康成人を対象に、REL 250 mg 及び IPM/CS (500/500 mg) を 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与したときの REL の非結合型 Cavg (3.75 μg/mL)、PPK 解析 (6.2.5.1 参照) から感染症患者に本剤 (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) を 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与したときの定常状態における REL の非結合型 Cavg の推定値 (4.4 μg/mL) に基づく数値。

3.1.1.2 変異導入株 (β-ラクタマーゼ産生ポーリン欠損株) に対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1.1、13)

ポーリン(OmpK35 及び OmpK36)を欠損した K. pneumoniae にクラス A 又はクラス C の β -ラクタマーゼをコードするプラスミドを導入した菌株を用いて、ポーリン欠損かつ β -ラクタマーゼ産生菌に対する IPM(REL 存在下又は非存在下)の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討された。結果は表 7 のとおりであった。

表 7	β-ラク	タマーゼ産生ポーリン欠損株に対する抗菌活性
		100 (/ 1)

		MIC (μg/mL)							
菌種	β-ラクタマーゼ	IPM							
		IPIVI	REL 4 μg/mL	REL 8 μg/mL	REL 16 μg/mL	REL 32 μg/mL			
	FOX-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2			
	LAT-1	8	≤2	≤2	≤2	≤2			
	DHA-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2			
	MOX、SHV、CTX-M	8	≤2	≤2	≤2	≤2			
K. pneumoniae	DHA、SHV、TEM	16	4	≤2	≤2	≤2			
	ACT-1	64	4	≤2	≤2	≤2			
	ACC-1	8	≤2	≤2	≤2	≤2			
	MIR-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2			
	CMY-2	8	≤2	≤2	≤2	≤2			

3.1.1.3 臨床分離株に対する抗菌活性(CTD 4.2.1.1.1、13、14、18、23、25~28)

国内外の感染症患者由来¹²⁾の IPM に非感受性を示す¹³⁾ 臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌活性が、 CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法又は寒天平板希釈法¹⁴⁾ により検討され、結果は表 8 及び表 9 のとおりであった。

¹²⁾ 【由来疾患】国内臨床分離株:血流感染症、腹腔内感染症、呼吸器感染症、尿路感染症、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、膀胱炎、気管支炎、副鼻腔炎、中耳炎、扁桃炎、扁桃周囲膿瘍、膣炎、胆嚢炎、菌血症、尿道炎、蜂巣炎、歯性上顎洞炎、歯冠(智歯)周囲炎、顎炎及び歯周組織炎(不明あり)。海外臨床分離株:腹腔内感染症及び尿路感染症、呼吸器感染症、血流感染症

[【]分離年】国内臨床分離株:20 年 年~20 年(不明あり)。海外臨床分離株:1946 年~2018 年(不明あり)。

¹³⁾ CLSI の I: intermediate 又は R: resistant の判断基準 (CLSI M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing—29th Edition; CLSI; 2019) を参考とし、IPM の MIC 値が次の場合に IPM 非感受性株とした。 *Enterobacteriaceae* ≥2 μg/mL、*P. aeruginosa* ≥4 μg/mL、*Acinetobacter* spp. ≥4 μg/mL、*H. influenzae* >4 μg/mL、嫌気性菌 ≥8 μg/mL

¹⁴⁾ 国内分離株の嫌気性菌には、寒天平板希釈法を用いた。

表 8 IPM 非感受性 a) の国内臨床分離株(申請適応菌種)に対する抗菌活性

	液 δ IFM 升級文性 ・ の国内職体 (中間週心困性) に対りる机固治性 MIC ₅₀₉₀ (検討株数が 10 未満の場合は範囲 ο) (μg/mL) クラス A 又は C の										
	菌種 ^{b)}	株	MIC _{50/90} (1天司(不致)/1	リ个個ツ笏石	「(4年12月17日)	(μg/mL)	CTD	クノ ハA 又は し の β-ラクタマーゼの		
	困性 **	数	IPM	IPM/REL ^{d)}	CMS	PIPC/TAZe)	MEPM	CID	p-フクタマーセの 種類		
	全菌株	1	4	1	≤1	>64	>16	4.2.1.1.25	_		
E t	全菌株	4	2 - 8	0.25 - 0.5	1	128 -> 128	4 - 8		_		
E. coli	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	4	2-8	0.25 - 0.5	1	128 -> 128	4 – 8	4.2.1.1.28	CTX-M、CMY		
	全菌株	2	2	0.5 - 2	≤1 ->4	8 – 32	0.25 - 16		=		
C. freundii	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	1	2	2	>4	8	16	4.2.1.1.25	CMY		
	全菌株	4	2	1 - 2	≤1	≤2 − 8	≤0.12	4.2.1.1.25	_		
K. pneumoniae	全菌株	3	2 - 32	0.5 - 16	0.5 - 1	16->128	16		_		
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	3	2 – 32	0.5 – 16	0.5 – 1	16->128	16	4.2.1.1.28	GES、CTX-M、DHA		
	全菌株	13	2/2	0.25/1	≤1/≤1	4/8	≤0.12/≤0.12	4.2.1.1.25	_		
K. aerogenes	全菌株	33	2/2	0.5/ 1	1/1	2/ 16	≤0.06/≤0.06				
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	3	2	0.5	1	32 – 64	≤0.06 – 0.12	4.2.1.1.27	AmpC		
E. cloacae	全菌株	1	2	0.5	≤1	32	0.25	4.2.1.1.25	_		
E. cioacae	全菌株	2	2	0.25	>32	0.5 - 4	≤0.06	4.2.1.1.27	=		
Enterel meter	全菌株	3	8	0.5 - 2	1 – 16	16->128	4 –8		_		
Enterobacter spp. f)	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	2	8	0.5 - 2	1 – 16	16 – 128	4 -8	4.2.1.1.28	GES		
	全菌株	19	2/4	2/4	>4/>4	≤2/32	≤0.12/≤0.12	4.2.1.1.25	_		
S. marcescens	全菌株	2	2 – 16	1 - 2	1->32	8 – 16	$\leq 0.06 - 2$		_		
s. marcescens	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	1	16	2	1	16	2	4.2.1.1.27	AmpC		
	全菌株	68	8/ 32	1/4	≤1/≤1	8/>64	8/>16		_		
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	67	8/>8	1/4	≤1/≤1	8/>64	8/>8	4.2.1.1.25	PDC、TEM-1		
	全菌株	24	16/ 128	2/ 128	2/2	32/ 128	32/>128		=		
P. aeruginosa	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	5	8 – 32	1 – 4	1 – 2	0.5 ->128	2 – 32	4.2.1.1.27	AmpC		
	全菌株	100	16/ 128	2/ 128	_	32/>128	16/>128		_		
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	24	16/32	2/8	_	128/>128	16/32	4.2.1.1.26	AmpC		
A. baumannii	全菌株	1	32	32	≤1/≤1	>64	>16	4.2.1.1.25	_		
Bacteroides spp.	全菌株	1	16	8	>16	>128	1	4.2.1.1.27	_		

^{- :} 該当なし

- b) クラス A 又は C の β-ラクタマーゼのみを産生する株であることが判明している場合、その内訳を記載。
- c) 1株の場合は個別値。
- d)REL 濃度は 4 $\mu g/mL$ 。IPM の MIC。
- e) TAZ 濃度は 4 μg/mL。PIPC の MIC。
- f) K. aerogenes を含む。

表9 イミペネム非感受性 a) の海外臨床分離株 (申請適応菌種) に対する抗菌活性

			MIC _{50/90} (村	検討株数が 10	0 未満の場合	合は範囲 c))	(µg/mL)		クラスA又はCの
菌種 ^{b)}		株数	IPM	IPM/REL ^{d)}	CMS	PIPC/TAZ ^{e)}	MEPM	CTD	β-ラクタマーゼの 種類
	全菌株	5	2 - 64	0.125 - 1	1	_	_		
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	5	2 – 64	0.125 – 1	ı	_	_	4.2.1.1.1	KPC-2
	全菌株	118	>8/>8	_	l	>64/>64	_	4.2.1.1.14	ı
E. coli	全菌株	170	4/>32	2/>32	≤1/>8	4/>64	_		ı
E. con	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	23	4/8	0.25/ 0.5	≤1/≤1	>64/>64	-	4.2.1.1.18	KPC-2、KPC-3、 CTX-M-15
	全菌株	836	8/>8	4/>8	≤1/4	>64/>64	>8/>8		ı
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	116	4/>8	0.25/2	≤1/≤1	>64/>64	≤2/>8	4.2.1.1.25	KPC-2、CTX-M-15、 CMY-4

a) CLSI の I: intermediate 又は R: resistant の判断基準(CLSI M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing—29th Edition; CLSI; 2019)を参考とし、IPM の MIC 値が次の場合に IPM 非感受性株とした。*Enterobacteriaceae* ≥2 μg/mL、*P. aeruginosa* ≥4 μg/mL、*Acinetobacter* spp. ≥4 μg/mL、*H. influenzae* >4 μg/mL、嫌気性菌 ≥8 μg/mL。

			MIC _{50/90} (村	検討株数が 10) 未満の場合	(本)	(µg/mL)		クラス A 又は C の
-	菌種 ^{b)}	株数					10	CTD	β-ラクタマーゼの
·			IPM	IPM/REL ^{d)}	CMS	PIPC/TAZ ^{e)}	MEPM		種類
	全菌株	1	8	1	_	_	_		_
	クラスA又はCの	1	8	1	_	_	_	4.2.1.1.1	KPC
	β-ラクタマーゼ産生株								
	全菌株	74	2/2	- 0.25/2		≤2/>64		4.2.1.1.14	_
C. freundii	全菌株	22	2/8	0.25/ 2	≤1/2	16/>64	_	421110	
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	9	2 - > 32	0.06 - 1	$\leq 1-2$	≤2 ->64	_	4.2.1.1.18	KPC-2、KPC-3
	全菌株	118	2/>8	0.5/>8	≤1/≤1	>64/>64	≤2/>8		_
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	50	2/>8	0.25/ 0.5	≤1/≤1	32/>64	≤2/8	4.2.1.1.25	KPC-3、DHA-1、 CTX-M-9
	全菌株	2	2-8	_	_	4->64	_	4.2.1.1.14	-
	全菌株	10	2/8	0.25/ 1	≤1/≤1	16/>64	_	1.2.1.1.1	_
C. koseri	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	3	2-8	0.12 - 0.5	≤1	16 -> 64	_	4.2.1.1.18	KPC-2、KPC-3
C. KOSETT	全菌株	30	2/>8	0.5/4	≤1/≤1	4/>64	≤2/2		_
	クラスA又はCの							4.2.1.1.25	TIDG 4
	β-ラクタマーゼ産生株	2	2	$\leq 0.12 - 0.5$	≤1	>64	≤2		KPC-2
	全菌株	73	16/64	0.5/ 1	_	-	_		-
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	73	16/64	0.5/ 1	-	_	_	4.2.1.1.1	KPC-2、KPC-3
	全菌株	319	>8/>8	_	_	>64/>64	_	4.2.1.1.14	_
K. pneumoniae	全菌株	813	16/>32	1/>32	≤1/>8	>64/>64	_		_
<i>p</i>	クラス A 又は C の	291	16/>32	0.2/ 0.5	≤1/≤1	>64/>64	_	4.2.1.1.18	,,
	β-ラクタマーゼ産生株 全菌株	3,831	>8/>8	2/>8	≤1/>4	>64/>64	. 0/. 0	1	CTX-M-2
	<u>主国体</u> クラス A 又は C の			2/ >0	≥1/ ≥4	>04/ >04	>8/>8	4.2.1.1.25	KPC-2、DHA-1、
	β-ラクタマーゼ産生株	1,157		0.25/ 1	≤1/>4	>64/>64	>8/>8		CTX-M-2
	全菌株	5 12	$\frac{2-8}{4/32}$	0.5/ 32		2->64 >64/>64		4.2.1.1.14	
	全菌株クラスA又はCの	7	2 – 32	0.06 – 16	≤1/≤1 ≤1	>64/ >64 ≥64		4.2.1.1.18	FOX-5、CTX-M-15
K. oxytoca	β-ラクタマーゼ産生株 全菌株	70	>8/>8	2/>8	≤1/≤1	>64/>64	>8/>8		
	上国体 クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	19	4/>8	0.25/1	≤1/ ≤1 ≤1/ ≤1	>64/>64	8/>8	4.2.1.1.25	KPC-2、CTX-M-15
	全菌株	84	2/2	_		≤2/32		4.2.1.1.14	_
	全菌株	56	2/32	0.5/ 1	≤1/≤1	4/>64	_	7.2.1.1.17	_
K. aerogenes	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	7	2->32	0.25 – 1	≤1	4->64	_	4.2.1.1.18	KPC-2、CTX-M-15
K. derogenes	全菌株	414	2/>8	0.5/ 2	≤1/≤1	4/>64	≤2/>8		
	クラスA又はCの							4.2.1.1.25	KPC-3、CMY-4、
	β-ラクタマーゼ産生株	23	4/>8	0.5/4	≤1/≤1	>64/>64	≤2/>8		CTX-M-8
	全菌株	1	4	0.25	_	_	_		_
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	1	4	0.25	_	_	_	4.2.1.1.1	KPC
	全菌株	122	2/4	-		4/>64	_	4.2.1.1.14	_
E. cloacae	全菌株	123	4/ 32	2/ 16	≤1/8	>64/>64	_		_
E. croucuc	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	36	2/16	0.25/ 0.5	≤1/≤1	32/>64	_	4.2.1.1.18	KPC-3、KPC-5、 DHA
	全菌株	380	4/>8	2/>8	≤1/>4	>64/>64	4/>8		_
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	98	2/>8	0.25/1	≤1/>4	64/>64	≤2/>8	4.2.1.1.25	KPC-2、CTX-M-27
	全菌株	64	2/8	-	_	≤2/>64	_	4.2.1.1.14	_
	全菌株	269	2/4	1/2	>8/>8	≤2/32	_		_
S. marcescens	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	21	4/ 32	1/2	>8/>8	16/>64	_	4.2.1.1.18	KPC-2、CMY-16
	全菌株	1,064	2/>8	2/4	>4/>4	≤2/>64	≤2/≤2		
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	66	4/>8	2/4	>4/>4	>64/>64	≤2/>8	4.2.1.1.25	KPC-2、FOX-5、 CTX-M-59

			MIC _{50/90} (村	倹討株数が 10	0 未満の場合	合は範囲 ())	(µg/mL)		クラスA又はCの
Į.	菌種 ^{b)}	株数	IPM	IPM/REL ^{d)}	CMS	PIPC/TAZ ^{e)}	MEPM	CTD	β-ラクタマーゼの 種類
	全菌株	108	32/64	4/ 16		-	>8/>8	4.2.1.1.1	_
	全菌株	59	32/>64	8/>64	1	_	_	4.2.1.1.13	_
	全菌株	554	>8/>8	_	1	32/>64	_	4.2.1.1.14	_
	全菌株	1,761	16/>32	2/32	≤1/≤1	32/>64	_		-
P. aeruginosa	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	1,409	8/32	1/4	≤1/≤1	32/>64	_	4.2.1.1.18	GES-1、PER-1、 VEB-1A
	全菌株	7,354	16/>32	2/>32	≤1/2	2/>32	8/ 32		_
	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株	5,336	>8/>8	2/8	≤1/≤1	32/>64	8/>8	4.2.1.1.25	PDC、GES-5
	全菌株	518	>8/>8	_	=	>64/>64	=	4.2.1.1.14	_
A. baumannii	全菌株	1,560	32/>32	32/>32	≤1/≤1	>64/>64	_	4.2.1.1.18	_
	全菌株	6,112	>32/>32	>32/>32	≤1/≤1	32/>64	>16/>32	4.2.1.1.25	_
B. fragilis	全菌株	10	16/>32	16/>32	l	64/>64	_	4.2.1.1.23	_
B. caccae	全菌株	1	32	32	Ī	4	_	4.2.1.1.23	
B. ovatus	全菌株	1	8	0.5	l	>64	_	4.2.1.1.23	_
B. distasonis (P. distasonis)	全菌株	1	8	4		8	_	4.2.1.1.23	_
P. merdae	全菌株	2	8 – 16	4 – 16	1	8	_	4.2.1.1.23	_
F. varium	全菌株	6	16	4	_	1 – 4	-	4.2.1.1.23	

^{-:}該当なし

- b) クラス A 又は C の β-ラクタマーゼのみを産生する株であることが判明している場合、その内訳を記載。
- c) 1株の場合は個別値。
- d) REL 濃度は 4 μg/mL。IPM の MIC。
- e) TAZ 濃度は 4 µg/mL。PIPC の MIC。

3.1.1.4 臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性(CTD 5.3.5.1.1~4、5.3.5.2)

海外第Ⅱ相試験(003 試験及び004 試験)、国際共同第Ⅲ相試験(013 試験及び014 試験)及び国内第Ⅲ相試験(017 試験)の臨床分離株に対する REL 存在下の IPM の抗菌活性が、CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法(好気性菌)又は寒天平板希釈法(嫌気性菌)により検討された。結果は表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 国際共同第Ⅲ相試験 (013 試験) a) の臨床分離株 (申請適応菌種) に対する抗菌活性

	11. 44				\— LI				
	菌種								
疾患	(すべてクラス A 又はクラス C	株数	MIC _{50/90} b)	$(\mu g/mL)$	 クラス A 又はクラス C の β-ラクタマーゼの種類				
	の β-ラクタマーゼ産生株)	1个效	IPM	IPM/REL c)	ラフハイズはクラハビのp-フラグマービの種類				
HARD/WARD	P. aeruginosa	11	16/32	1/4	PDC-16、PDC-20、PDC-3、PDC-30、PDC-34、				
HADI/VADI	1. ueruginosu	11	10/ 32	1/ 4	PDC-35、PDC-39、PDC-41、PDC-8、TEM-1				
	K. oxytoca	1	4	0.12	KPC-2				
					CTX-M-15、CTX-M-9-GROUP、KPC-2、KPC-3、				
	K. pneumoniae	4	2 - 32	0.12 - 1	SHV-1、SHV-11、SHV-28、TEM-1、TEM-New				
cUTI					Variant				
CUII	E. cloacae	1	2	0.12	CTX-M-15、DHA-1、KPC-2、TEM-1				
					CTX-M-15、CTX-M-15-NV、CTX-M-2-GROUP、				
	P. aeruginosa	10	4/ 32	1/2	CTX-M-New Variant、PDC-1、PDC-16、PDC-3、				
					PDC-31、PDC-5、TEM-1				
cIAI	C. freundii	1	8	0.12	CMY-48、KPC-2、TEM-1				
CIAI	P. aeruginosa	3	16 - 32	1 – 4	PDC-1、PDC-30、PDC-39				

解析対象集団:mMITT集団

- b) 検討株数が10未満の場合は範囲。1株の場合は個別値。
- c) REL 濃度は4 µg/mL。IPM の MIC。

a) CLSI の I: intermediate 又は R: resistant の判断基準 (CLSI M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing – 29th Edition; CLSI; 2019) を参考とし、IPM の MIC 値が次の場合に IPM 非感受性株とした。 *Enterobacteriaceae* ≥2 μg/mL、*P. aeruginosa* ≥4 μg/mL、*Acinetobacter* spp. ≥4 μg/mL、*H. influenzae* >4 μg/mL、嫌気性菌 ≥8 μg/mL。

a) IPM 非感受性菌 (CLSI 又は EUCAST のブレイクポイントにおいて、I: intermediate 又は R: resistant に該当) による感染症患者を対象 に実施された。なお、日本人は組み入れられなかった。

表 11 国内外臨床試験 (003 試験、004 試験、014 試験、017 試験) a) の臨床分離株 (申請適応菌種) に対する抗菌活性

	表 11 国内外	臨床試験 (003 試験、0	04 超	、映、014 武勝	(、017 武)	" の臨床分離母	<u>' (</u>	· 請週心困種)	に対する抗	困估性
		++- c=		b)	国内	1		b)	海外	
疾患	(カラフ A T	菌種 ζは C の β-ラクタマー		MIC _{50/90} b)		クラス A 又は クラス C の		MIC _{50/90} b)	(µg/mL)	クラス A 又は クラス C の
疾忠		くは С の β-フクタマー 合、その内訳も記載)	株数	IPM	IPM/REL c)	クラス じ の β-ラクタマーゼ の種類 ^{d)}	株数	IPM	IPM/REL c)	クフスCの β-ラクタマーゼ の種類 ^{d)}
		全菌株	1	≤0.5	0.12	一	66	≤0.5/≤0.5	0.12/ 0.12	- 1±75
	E. coli	クラスA又はCの	_		-	_	1	2	0.06	CTX-M-15
		β-ラクタマーゼ産生菌 全菌株 ^{e)}	_	-0.5 -0.5	0.06 0.12		-	1	0.12	_
	C. C 1::		2	≤0.5 – ≤0.5	0.06 - 0.12	_	5	1	0.12	_
	C. freundii C. koseri	全菌株 全菌株		_		_	6	$\leq 0.5 - 1$ $\leq 0.5 - \leq 0.5$	0.06 - 0.25 0.06 - 0.12	
	C. Koseri	全菌株	1	≤0.5	0.12	_	8	$\leq 0.3 - \leq 0.3$ $\leq 0.5 - 4$	0.06 - 0.12	
	K. aerogenes	クラス A 又は C の	1	≥0.5	0.12		0	≥0.3 – 4	0.00 – 2	CTX-M-15
		β-ラクタマーゼ産生菌	_	_	_	_	1	4	0.25	KPC-2、TEM-1
	K. oxytoca	全菌株	_	_	_	_	4	$\leq 0.5 - \leq 0.5$	0.12 - 0.25	_
		全菌株	9	$\leq 0.5 - \leq 0.5$	0.06 - 0.5	_	102	≤0.5/8	0.12/ 1	_
	K. pneumoniae	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生菌	_	_	-	-	20	8/>32	1/ 16	CTX-M-15, CTX-M-55, KPC-2, SHV- 1, SHV-11, SHV-27, SHV- 28, TEM-1
		全菌株 e)	_	_		_	12	≤0.5/1	0.12/ 0.5	_
		クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ 産生菌 ^{e)}	1	_	ı	_	1	16	8	CTX-M-15、 SHV-ESBL、 TEM-1
	K. variicola	全菌株	-	-	_	_	4	$\leq 0.5 - \leq 0.5$	0.12 - 0.25	_
	Enterobacter	全菌株	_	_	_	_	1	≤0.5	0.25	_
II A DD	E. asburiae	全菌株	1	1	0.25	_	4	≤0.5 – 1	0.12 - 0.25	_
HABP/ VABP		全菌株	1	1	0.5	_	26	≤0.5/1	0.25/ 0.25	_
VADP	E. cloacae	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生菌	_	_	_	_	1	2	0.5	MIR-TYPE
		全菌株 e)		_	_	_	2	≤0.5 – 1	0.06 - 0.12	_
	S. marcescens	全菌株	5	$\leq 0.5 - 1$	0.25 - 1	_	12	≤0.5/ 2	0.5/ 1	_
	H. influenzae	全菌株	2	1 - 1	0.5 - 1	_	24	1/4	0.5/ 2	_
		全菌株	7	\leq 0.5 - 32	0.25 - 2	_	78	2/ 32	0.5/4	_
	P. aeruginosa	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生菌	6	1 – 32	0.25 – 2	PDC-11、PDC-19A、PDC-3、PDC-8	28	16/>32	2/>32	PDC-1、PDC- 11、PDC-12、 PDC-24、PDC- 3、PDC-35、 PDC-5、PDC- 56、PDC-8、 PDC-98、PER- 1、VEB-16、 VEB-1A、VEB- 9
	Acinetobacter	全菌株 ^{e)} 全菌株	_	_		_	1	≤0.5 ≤0.5	0.5 0.12	_
	Acineiobacier A. calcoaceticus-	全菌株	1	 ≤0.5	0.12		68	>32/>32	>32/>32	
	baumannii	全菌株。	_		— —	-	7	>32/ >32 1 ->32	>32/ >32 0.5 ->32	_
	complex A. haemolyticus	全菌株	_	_		_	2	≤0.5 ->32	0.25 ->32	_
	A. naemotyticus A. lwoffii	全菌株		_		_	1	≤0.5 ->32 ≤0.5	0.25 − >32 ≤0.03	_
	A. twojjii A. pitii	全菌株		_			4	≤0.5 ≤0.5 – ≤0.5	0.12 - 0.25	
	A. puu A. ursingii	全菌株		_			2	$\leq 0.5 - \leq 0.5$ $\leq 0.5 - \leq 0.5$	0.12 - 0.25 0.06 - 0.25	
	41. ursungu	全菌株	32	0.12/ 0.25	0.12/ 0.12	_	147	0.12/0.25	0.06 - 0.25 0.12/0.25	_
	E. coli	全菌株。	10	0.12/ 0.23	0.12/ 0.12	_	16	0.12/ 0.25	0.12/ 0.25	_
	C. freundii	全菌株	1	0.12/ 0.12	0.12/ 0.12	_	3	0.12/0.23 0.5 - 1	0.12/0.25 0.25 - 0.25	_
	K.oxytoca	全菌株	1	0.12	0.12	_	_	_		_
1		T. 1211/1N					34	0.25/ 0.5	0.25/ 0.5	_
CUTI			3	0.06 - 0.12	0.06 - 0.12	_	.74		(J.Z. 1/ 1/ 1	
cUTI	K. pneumoniae	全菌株	3	0.06 – 0.12	0.06 – 0.12	_	_			_
cUTI	K. pneumoniae	全菌株 全菌株 [©]	_	0.06 – 0.12 —	_		1	0.25	0.12	
cUTI		全菌株		_	0.06 – 0.12 – 0.25 0.12 – 0.5	_	1			_

	11.44				国内		海外			
		菌種		MIC _{50/90} b)	(µg/mL)	クラス A 又は		MIC _{50/90} b)) (μg/mL)	クラス A 又は
疾患		スは C の β-ラクタマー 合、その内訳も記載)	株数	IPM		クラス C の β-ラクタマーゼ の種類 ^{d)}	株数			クラス C の β-ラクタマーゼ の種類 ^{d)}
		全菌株	1	1	1	_	17	2/8	1/2	_
	P. aeruginosa	クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生菌	1	1	1	PDC-107	ĺ	_	_	_
	A. baumannii complex	全菌株	_	_	_	_	4	16->32	16->32	_
	E. coli	全菌株 全菌株 ^{e)}	21	0.12/ 0.25	0.12/ 0.25	_	183	0.12/0.25 0.12-0.25	0.12/0.25 0.12-0.25	_
	C. braakii	全菌株	1	1	0.25	_	2	0.25 - 1	0.25 - 0.5	_
	C. Draukii	全菌株	1	0.12	0.12	_	4	0.25 - 1	0.12 - 0.5	_
	C. freundii	全菌株。	_	-	-	_	1	1	0.12 0.3	_
	C. koseri	全菌株	_	_	_	_	1	0.12	0.12	_
	C. youngae	全菌株	_		_	_	2	0.25-0.25	0.12 - 0.25	_
		全菌株	1	0.25	0.25	_	14	0.25/ 0.5	0.25/ 0.5	_
	K. oxytoca	全菌株 e)	_	_	-	_	1	0.25	0.25	_
		全菌株	3	0.12 - 0.25	0.12 - 0.12	_	37	0.25/ 1	0.25/ 0.5	_
	K. pneumoniae	全菌株 $^{\circ}$	_	-	-	_	3	0.12 - 0.25	0.12 - 0.25	_
	E. aerogenes	全菌株	_	_	_	_	3	0.5 – 1	0.25 – 1	_
	E. cloacae	全菌株	1	0.25	0.25	_	15	0.5/ 1	0.25/ 0.5	_
	E. intermedius	全菌株	_		-	_	1	0.12	0.12	_
	S. liquefaciens	全菌株	_		_	_	1	1	1	_
	S. marcescens	全菌株	_	_	_	_	1	0.5	0.5	_
	P. aeruginosa	全菌株	3	1-1	0.25 - 0.5	_	40	2/4	0.5/ 1	_
	A. baumannii complex	全菌株	_	_	-	_	5	0.25 ->32	0.25 ->32	_
	A. lwoffii	全菌株	_	_	_	_	1	>32	>32	_
	Bacteroides	全菌株	5	0.12 - 1	0.12 - 1	_	_	_	_	_
		全菌株	1	0.12	0.12	_	4	0.12 - 1	0.06 - 0.5	_
	В. сассае	全菌株 e)	1	0.25	0.25	_	_	_	_	_
	B. eggerthii	全菌株	_	_	_	_	1	0.25	0.25	_
cIAI	B. fragilis group	全菌株	_	_	_	_	1	0.25	0.25	_
		全菌株	9	0.06 - 1	0.06 - 1	_	32	0.25/ 0.5	0.12/ 0.5	_
	B. fragilis	全菌株 e)	_	_	_	_	1	0.25	0.5	_
	B. ovatus	全菌株	_	_	_	_	13	0.25/ 0.5	0.25/ 0.5	_
	B. stercoris	全菌株	_	_	_	_	5	0.12 - 1	0.06 - 1	_
	В.	全菌株	3	0.25 - 0.25	0.25 - 0.25	_	22	0.5/ 1	0.5/ 1	_
	thetaiotaomicron	全菌株 e)	1	1	1	_	_	_	_	_
	B. uniformis	全菌株	_	_	_	_	13	0.25/1	0.25/ 0.5	_
	n 1 .	全菌株	4	0.12 - 0.5	0.12 - 0.5	_	12	0.25/ 0.5	0.25/ 0.5	_
	B. vulgatus	全菌株 e)	1	0.25	0.25	_	1	0.25	0.25	_
	B. distasonis (P. distasonis)	全菌株	1	1	1	_	9	0.25 – 1	0.12 - 1	-
	Prevotella	全菌株	1	0.03	0.03	_	_	_	_	_
	P. buccae	全菌株	_	_	_	_	2	0.06 - 0.25	0.06 - 0.06	_
	P. disiens	全菌株	_	_	_	_	1	0.03	0.0149	_
	P. intermedia	全菌株	2	0.03 - 0.03	0.03 - 0.03	_	4	0.0149 - 0.03	0.0149 - 0.03	_
	P. loescheii	全菌株	_	_	_	_	1	0.5	0.5	_
	P. melaninogenica	全菌株	_	_		_	7	0.0149 – 0.25	0.0149 – 0.25	_
	P. oralis	全菌株	_	_	_	_	1	0.06	0.06	_
	Fusobacterium	全菌株	1	>64	>64	_	_	_	_	_
	F. mortiferum	全菌株	2	1 – 1	1 – 1	_	1	1	1	_
		全菌株	2	0.03 - 0.03	0.03 - 0.03	_	5	0.0149 – 1	0.0149 - 1	_
	F. nucleatum	全菌株®	_	_	_	_	1	1	0.03	_
	F. varium	全菌株	2	0.03 ->64	0.03 ->64	_	_	_	_	_

- : 該当なし (データなし又は検出なし) 、解析対象集団は 003 試験: mITT 集団、004 試験: mITT 集団、014 試験: mMITT 集団、017 試験: MITT 集団。
- a) IPM 非感受性菌に限定せず、細菌による感染症患者 [HABP/VABP (014 試験) 、cUTI (003 試験、017 試験) 、cIAI (004 試験、017 試験)] を対象に実施された。
- b) 検討株数が10未満の場合は範囲。1株の場合は個別値。
- c) REL 濃度は4 μg/mL。IPM の MIC。
- d) cUTI 及び cIAI (003 試験、004 試験及び 017 試験) の臨床分離株については、クラス A 又は C の β -ラクタマーゼのみを持つ菌株に係るデータは取得していない。
- e) 血液検体から分離した菌株。

3.1.2 作用機序

3.1.2.1 レレバクタムの β-ラクタマーゼに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.2)

各種β-ラクタマーゼに対する各種薬剤の阻害作用が検討され、結果は表12のとおりであった。

表 12 β-ラクタマーゼに対する阻害作用 β-ラクタマーゼ IC₅₀ (µmol/L) クラス 酵素 由来 REL スルバクタム クラブラン酸 TAZ 1.125 0.026 0.012 TEM-1 E. coli 0.031 KPC-2 0.208 K. pneumoniae 33 5.1 43 KPC-3 K. pneumoniae 0.197 52 5.4 SHV-1 0.029 5.5 0.012 0.067 K. pneumoniae A SHV-5 K. pneumoniae 0.361 0.058 0.0012 0.007 CTX-M-15 E. coli K12 0.782 P. aeruginosa GES-2 0.087 IMP-1 P. aeruginosa >50 >200 >20 >200В NDM-1 K. pneumoniae >10VIM-1 K. pneumoniae >10ADC-1 A. baumannii 4.063 39 >500 18 \mathbf{C} PDC-1 P. aeruginosa 0.46514 >500 1.491 P99 0.134 2.7 >250 E. cloacae 12 OXA A. baumannii >50 >500 28 58 OXA-48 130.5 K. pneumoniae

一:未測定

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 AmpC の誘導 (CTD4.2.1.1.15)

 $E.\ cloacae$ 、 $C.\ freundii$ 及び $P.\ aeruginosa$ を REL(1、4 及び 32 μ g/mL)存在下で培養し、培養開始 30 分、60 分、120 分及び 240 分後の ampC 発現量を逆転写 PCR で測定することにより、AmpC 誘導活性が検討された。REL 濃度と ampC 発現量に一貫した傾向は認められなかった。

3.1.3.2 薬剤排出 (CTD 4.2.1.1.5)

野生株と同じ排出ポンプをもつ P. aeruginosa (MB6477) 及び排出ポンプ (MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexXY、MexJK-OprL、MexHI-OpmD 及び OpmH) 欠損株 (MB6476) を用いて、IPM¹⁵⁾の MIC¹⁶⁾が 4 μ g/mL¹⁷⁾を下回るのに必要な REL の濃度を比較した。その結果、REL の濃度は MB6477 株で 6.25 μ g/mL、MB6476 株で 3.125 μ g/mL であった¹⁸⁾。

¹⁵⁾ IPM は、*Pseudomonas* spp.において薬剤排出ポンプによって排出されないことが知られている(Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3322-7、J Infect Chemother 2002; 8: 371-3)。

¹⁶⁾ CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により測定された。

¹⁷⁾ 試験実施当時(平成 ■ 月 ■ 日付け統括報告書作成)の IPM のブレイクポイント(CLSI M100-S ■ Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; ■ th Informational Supplement; CLSI; 20 ■)

¹⁸⁾ 申請者は、濃度の差が 2 倍程度であり、微量液体希釈法の再現性の許容範囲内 (CLSI M07-A10 Methods for Dulution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bactera That Grow Aerobically; Approved Standard – 10th Edition; CLSI; 2015) であること等から、REL は排出ポンプ(MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexXY、MexJK-OprL、MexHI-OpmD 及び OpmH)の基質ではないと考察している。

3.1.3.3 耐性選択試験(CTD 4.2.1.1.4、16、17)

KPC 産生 K. pneumoniae 及び Opr 欠損、PDC 産生 P. aeruginosa を IPM 及び REL 存在下で培養したときの低感受性株出現頻度(被験薬存在下で培養後の生菌数/被験薬非存在下で培養後の生菌数)が検討された。

KPC 産生 K. pneumoniae CL6339¹⁹⁾ 及び CL6569²⁰⁾ 並びに Opr 欠損、PDC 産生 P. aeruginosa CL5701²¹⁾ を、IPM 4~16 μ g/mL、REL1~32 μ g/mL 存在下²²⁾ で 24 時間培養したとき、検討した 3 種類の菌株のうち IPM への感受性が最も低い K. pneumoniae CL6569 株(IPM の MIC:256 μ g/mL)における低感受性株出現頻度が最も高く、その平均値は 2.74×10^7 であった。選択された低感受性株において、IPM の MICを 4 μ g/mL²³⁾ まで低下させるのに必要な REL 濃度は、K. pneumoniae では親株の $2\sim8$ 倍、P. aeruginosa では親株の $2\sim4$ 倍であった。

また、KPC 産生 *K. pneumoniae* CL6339¹⁹⁾、MB10540²⁴⁾、MB10541²⁵⁾ 及び CLB24920²⁶⁾ 並びに OprD 欠損、PDC 産生 *P. aeruginosa* CL5701²¹⁾、CL5835²⁷⁾ 及び CLB24433²⁸⁾ を、IPM 0.25~16 μ g/mL²⁹⁾、REL 4 μ g/mL 存在下で 24 時間又は 48 時間培養したときの低感受性株出現頻度及び選択された低感受性株における IPM の感受性は、表 13 のとおりであった。

¹⁹⁾ KPC、TEM 及び SHV 産生株。IPM の MIC 値が 64 µg/mL、REL 4 µg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 1 µg/mL。

²⁰⁾ KPC 産生株。IPM の MIC 値が 256 µg/mL、REL 4 µg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 4 µg/mL。

²¹⁾ IPM の MIC 値が 16 μg/mL、REL 4 μg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 2 μg/mL。

²²⁾ IPM と REL の濃度が、ともにそれぞれ以下の基準濃度の 2 倍となる条件又は一方が基準濃度と同一で他方が基準濃度の 4 倍となる条件で培養。

<基準濃度>IPM:試験実施当時の IPM のブレイクポイント [4 μg/mL (CLSI M100-S■ Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; ■th Informational Supplement; CLSI; 20■)]、REL:IPM の MIC をブレイクポイント(4 μg/mL)まで低下させるのに必要な REL 濃度(CL6339 株:1 μg/mL、CL6569 株:4 μg/mL、CL5701 株:2 μg/mL)

²³⁾ 試験実施当時の IPM のブレイクポイント (CLSI M100-S Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; th Informational Supplement; CLSI; 20 (■)

²⁴⁾ KPC 産生株。IPM の MIC 値が 128 μg/mL、REL 4 μg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 0.5 μg/mL。

²⁵⁾ KPC 産生株。IPM の MIC 値が 8 μg/mL、REL 4 μg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 0.25 μg/mL。

²⁶⁾ KPC 産生株。IPM の MIC 値が 16 μg/mL、REL 4 μg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 0.25 μg/mL。

 $^{^{27)}}$ IPM の MIC 値が 32 μg/mL、REL 4 μg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 2 μg/mL。

²⁸⁾ IPM の MIC 値が 16 µg/mL、REL 4 µg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 4 µg/mL。

²⁹⁾ 試験実施当時のそれぞれの菌種に対する IPM のブレイクポイント (K. pneumoniae: 1 μg/mL、P. aeruginosa: 2 μg/mL) の 4 倍の濃度と、REL 4 μg/mL 存在下における各菌株に対する IPM の MIC 値(寒天平板機釈法で測定、CL6339 株: 0.5 μg/mL、MB10540 株: 0.25 μg/mL、MB10541 株: 0.0625 μg/mL、CLB24920 株: 0.25 μg/mL、CL5701 株: 4 μg/mL、CL5835 株: 4 μg/mL、CLB24433 株: 4 μg/mL)の 4 倍の濃度の間。

表 13 REL (4 µg/mL) 存在下の低感受性株出現頻度

		, ,		山田底庄a)	低感受性株における IPM の MIC
菌種	菌株	IPM 濃度	低感受性株		
四年	MAK	$(\mu g/mL)$	24 時間培養	48 時間培養	(親株の MIC からの変化)
	CL6339	2	8.10×10^{-7}	8.10×10^{-7}	IPM : 1 - ≥4 倍に上昇
	CL0559	4	2.0×10^{-8}	2.0×10^{-8}	IPM/REL: 4 - 32 倍に上昇
		1	$\sim 1.97 \times 10^{-5}$	$\sim 1.97 \times 10^{-5}$	IPM : 1 - ≥2 倍に上昇
	MB10540	2	$\sim 7.89 \times 10^{-6}$	$\sim 7.89 \times 10^{-6}$	
		4	1.32×10^{-8}	2.19×10^{-8}	IPM/REL: 4 - 16 倍に上昇
K. pneumoniae		0.25	$\sim 2.14 \times 10^{-5}$	$\sim 2.14 \times 10^{-5}$	IPM : 2 - 4 倍に上昇
(KPC 産生)	MB10541	0.5	$\sim 8.57 \times 10^{-6}$	$\sim 8.57 \times 10^{-6}$	IPM/REL: 8 - 16 倍に上昇
		1	2.14×10^{-7}	2.14×10^{-7}	IPM/REL . 8 - 10 信に工弁
		4	$<4.76 \times 10^{-9}$	$<4.76 \times 10^{-9}$	_
	CLB24920	1	7.69×10^{-6}	$\sim 7.69 \times 10^{-6}$	IPM : 1 - ≥16 倍に上昇
		2	$<4.27 \times 10^{-9}$	5.13×10^{-8}	IPM/REL: 2-4 倍に上昇
		4	$<4.27 \times 10^{-9}$	$<4.27 \times 10^{-9}$	_
	CL5701	8	$<2.00 \times 10^{-9}$	$<2.00 \times 10^{-9}$	_
P. aeruginosa	CL3701	16	$<2.00 \times 10^{-9}$	$<2.00 \times 10^{-9}$	_
(OprD 欠損、	CL5835	8	<1.43 × 10 ⁻⁹	<1.43 × 10 ⁻⁹	
PDC 産生)	CL3833	16	<1.43 × 10 ⁻⁹	<1.43 × 10 ⁻⁹	_
100年工)	CLB24433	8	<3.58 × 10 ⁻⁹	3.58×10^{-9}	IPM : 1 - 2 倍に上昇
	CLD24433	16	<3.58 × 10 ⁻⁹	3.58×10^{-9}	IPM/REL: 4倍に上昇

^{-:}該当なし

ヒトに IPM 500 mg 及び REL 250 mg を 6 時間毎に反復経口投与した際の血漿中濃度と同じ濃度の推移となるように CAMHB 培地へ薬剤を灌流しながら E. coli、K. pneumoniae 及び P. aeruginosa を培養したときの生菌数が経時的に評価され、その結果は表 14 のとおりであり、検討した菌株のうち 168 時間後までの生菌数の増加幅が最大となった P. aeruginosa(菌株: 47235)において 14 日目まで薬剤を灌流し培養したときの娘株 6 株中 3 株で MIC が 32 倍超に上昇した。

表 14 反復経口投与時の血漿中濃度再現モデルにおける抗菌活性の推移

	衣 14 「 又復経口女子時の血薬中辰及丹克モデルにおりる抗菌哲性の推修								
菌種	菌株			lo	gCFU(cfu/mL)			
	国 体	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	144 時間	168 時間	
E. coli	46961 (野生型)	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	
	47929 (AmpC 産生、 ポーリン欠損)	-3.89 ± 0.50	-3.94 ± 0.46	-4.16 ± 0.56	-4.48 ± 0.04	-4.48 ± 0.04	-4.48 ± 0.04	-4.48 ± 0.04	
K. pneumoniae	42421 (KPC 産生)	-4.32 ± 0.05	-4.32 ± 0.05	-4.32 ± 0.05	-4.32 ± 0.05	-4.32 ± 0.05	-4.32 ± 0.05	-4.32 ± 0.05	
	CL6339 (KPC 産生)	-4.64 ± 0.11	-4.64 ± 0.11	-4.64 ± 0.11	-4.64 ± 0.11	-4.64 ± 0.11	-4.64 ± 0.11	-4.64 ± 0.11	
	38475 (野生株)	-4.13 ± 0.50	-3.88 ± 0.44	-4.40 ± 0.04	-3.80 ± 0.52	-3.70 ± 0.63	-3.99 ± 0.67	-3.21 ± 0.51	
	17286 (カルバペネム 低感受性 ^{a)})	-4.38 ± 0.13	-4.08 ± 0.47	-4.38 ± 0.13	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	-4.14 ± 0.03	
P. aeruginosa	CL5701 (OprD 欠損 PDC 産生)	-4.20 ± 0.33	-3.09 ± 0.94	-3.23 ± 0.45	-3.10 ± 0.52	-3.08 ± 0.65	-2.49 ± 0.10	-3.49 ± 0.10	
	47235 (OprD 変異、 AmpC 過剰発現)	-4.46 ± 0.05	-3.46 ± 0.44	-3.47 ± 0.88	-2.21 ± 0.64	-2.68 ± 0.49	-2.19 ± 0.57	-2.52 ± 0.06	

a) MEPM 存在下の連続継代培養により得られた変異株。MEPM の MIC が 6 μg/mL。

ヒトに IPM 500 mg 及び REL 250 mg を 6 時間毎に 30 分かけて静脈内投与したときの非結合型血漿中 濃度と同じ濃度推移となるように CAMHB 培地へ薬剤を灌流しながら CTX-M 及び CMY 産生 E. coli(2株)、KPC 産生 K. pneumoniae(6 株)、CTX-M 及び DHA 産生 K. pneumoniae(1 株)、KPC 産生 K. oxytoca(1 株)、CTX-M 産生 S. marcescens(1 株)並びに PDC 産生 P. aeruginosa(4 株)を培養したときの生

^{~:} 培地上の連続した複数のコロニーより推定した頻度

a) 被験薬存在下で培養後の生菌数/被験薬非存在下で培養後の生菌数

菌数が経時的に評価された。生菌数が検出限界未満となるまでに要した時間は、Enterobacteriaceae で 3 \sim 30 時間、P. aeruginosa で $12\sim$ 54 時間であり、いずれの菌株でも再増殖は認められなかった。同様に、REL の投与量を 125 mg とした場合の生菌数を KPC 産生 K. pneumoniae (1 K) 及び PDC 産生 P. aeruginosa (4 K) を用いて評価した結果、P. aeruginosa (菌株:CLB24354 30) で再増殖が認められた。

3.1.3.4 耐性の機序 (CTD 4.2.1.1.7)

KPC 産生 K. pneumoniae CL6339¹⁹⁾、CL6569²⁰⁾ 及び Opr 欠損、PDC 産生 P. aeruginosa CL5701²¹⁾ について、親株と耐性選択試験(3.1.3.3 項参照)で選択された低感受性株の β-ラクタマーゼ活性、外膜タンパク質(OmpA、OmpK35 及び OmpK36)の発現状況並びに各種阻害薬(REL、クロキサシリン、エデト酸ナトリウム又はクラブラン酸)による β-ラクタマーゼ阻害作用が検討された。β-ラクタマーゼ活性は、β-ラクタマーゼが加水分解した nitrocefin の量を測定することにより確認し、β-ラクタマーゼ阻害作用は、阻害薬による処理後に残存した酵素の活性を測定することにより確認された。また、外膜タンパク質の発現状況は、SDS-PAGE により確認された。β-ラクタマーゼ活性、外膜タンパク質の発現状況及び β-ラクタマーゼ阻害作用のいずれも、親株とその耐性株で差異は認められなかった。

3.1.4 *in vivo* 抗菌活性

3.1.4.1 播種性感染モデルマウスに対する抗菌活性(CTD 4.2.1.1.6)

好中球減少症モデルマウス³¹⁾(各群 5 例)に IPM 耐性の菌株(PDC 産生 P. aeruginosa CLB24228³²⁾ 又は KPC、TEM 及び SHV 産生 K. pneumoniae CL6339¹⁹⁾)を腹腔内接種し、菌接種 30 分後から 6 時間毎に IPM/CS 及び REL を 1 時間かけて静脈内投与したときの、投与開始 24 時間後の脾臓中の生菌数が測定された。結果は表 15 のとおりであり、いずれの菌株においても IPM 5 mg/kg³³⁾ 及び REL 20 mg/kg の投与で対照群と比較して生菌数が 2 log₁₀ 以上少なかった。 IPM 5 mg/kg 及び REL 20 mg/kg を投与したときの REL の AUC_{0-24 h} の平均値は、P. aeruginosa CLB24228 接種時で 57.1 mg·h/L(164 μ mol·h/L)、K. pneumoniae CL6339 接種時で 36.2 mg·h/L(104 μ mol·h/L)であった。

表 15 IPM 耐性菌播種性感染モデルマウスにおける IPM 及び REL 投与 24 時間後の脾臓中の生菌数

1161 1-red 1161 1-rs 1-rs/		, (C401) & II		
菌種及び菌株	接種生菌数	被験薬濃度	(mg/kg)	脾臓中の生菌数
困性及い困体	(CFU)	IPM	REL	(log ₁₀ CFU/mL)
		0	0	6.78 ± 0.83
		5	0	6.33 ± 0.69
P. aeruginosa CLB24228	2.2×10^{6}	5	40	3.05 ± 0.77
CLB24220		5	20	3.65 ± 0.84
		5	10	5.06 ± 0.47
		0	0	6.15 ± 0.37
		5	0	6.67 ± 1.20
K. pneumoniae CL6339	5.5×10^{5}	5	80	3.79 ± 0.83
CE033)		5	40	3.09 ± 0.44
		5	20	3.86 ± 0.43

平均値±標準偏差 -:該当なし

³⁰⁾ PDC 産生株。IPM の MIC 値が 64 µg/mL、REL 4 µg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 16 µg/mL。

³¹⁾ 菌株接種の4日前にシクロホスファミドを腹腔内投与することにより作製。

³²⁾ IPM の MIC 値が 32 µg/mL、REL 4 µg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 8 µg/mL。

³³⁾ IPM のマウスにおける fAUC 換算の臨床用量相当量 (64 mg/kg を 6 時間毎に投与) の約 13 分の 1。IPM のマウスにおける fAUC 換算 の臨床用量相当量では、REL を併用しない条件下でも生菌数の減少が認められたため、生菌数の減少を期待できない低用量の IPM を用いて REL の併用効果を検討することとされた。

3.1.4.2 呼吸器感染モデルマウスに対する抗菌活性(CTD 4.2.1.1.6)

好中球減少症モデルマウス $^{31)}$ (各群 5 例) に IPM 耐性の菌株 (PDC 産生 P. aeruginosa CLB24228 $^{32)}$)を鼻腔内接種し、菌接種 30 分後から 6 時間毎に IPM/CS 及び REL を 1 時間かけて静脈内投与したときの、投与開始 24 時間後又は 48 時間後の肺中の生菌数が測定された。結果は表 16 のとおりであり、IPM 5 mg/kg $^{33)}$ 及び REL 20 mg/kg の投与で、対照群と比較して生菌数が $2\log_{10}$ 以上少なかった。IPM 5 mg/kg 及び REL 20 mg/kg を投与したときの REL の $AUC_{0.24\,h}$ の平均値は、37.0 mg·h/L(106 μ mol·h/L)であった。

表 16 呼吸器感染モデルマウスにおける IPM 及び REL 投与後の肺中の生菌数(菌接種 30 分後に投与開始)

菌種及び菌株	接種生菌数	薬剤濃度	(mg/kg)	投与開始から検体採取	肺中の生菌数
困性及び困休	(CFU)	IPM	REL	までの経過時間 (h)	$(\log_{10} CFU/mL)$
		0	0		6.59 ± 0.47
		5	0		6.70 ± 0.49
	1.4×10^{5}	5	80	24	2.00 ± 0.33
		5	40		3.00 ± 1.52
		5	20		4.22 ± 0.19
D		0	0	24	6.22 ± 0.30
P. aeruginosa CLB24228		U	U	48	a)
CLBZ+ZZ0		5	0	24	6.10 ± 0.37
	3.5×10^{5}	3	U	48	7.57 ± 0.26
	3.3 × 10	5	40	24	2.91 ± 1.09
		3	40	48	3.00 ± 0.71
		5	20	24	4.08 ± 1.43
		3	20	48	4.59 ± 0.94

平均値±標準偏差

好中球減少症モデルマウス $^{31)}$ (各群 5 例) に、約 $^{10^{5}}$ CFU の IPM 耐性の菌株 (PDC 産生 $^{P.}$ aeruginosa CLB24228 $^{32)}$)を鼻腔内接種し、肺中の生菌数が 4 log $_{10}$ CFU/g まで増殖した菌接種 16 時間後から 6 時間毎に IPM/CS 及び REL を 1 時間かけて静脈内投与したときの、投与開始 24 時間後の肺中の生菌数が測定された。結果は表 17 のとおりであり、いずれの試験においても IPM 5 mg/kg $^{33)}$ 及び REL 20 mg/kg の投与で、対照群と比較して生菌数が 2 log $_{10}$ 以上少なく、その値は投与開始直後(投与開始 $^{0.5}$ 時間後)と同程度であった。IPM 5 mg/kg 及び REL 20 mg/kg を投与したときの REL の AUC $^{0.24}$ h の平均値は、 $^{48.4}$ mg·h/L (140 40

^{- :} 測定せず

a) 全個体が死亡

表 17 呼吸器感染モデルマウスにおける IPM 及び REL 投与後の肺中の生菌数(菌接種 16 時間後に投与開始)

		薬剤濃度		投与開始から	工四数(四级温10年	
菌種及び菌株	試験番号	IPM	REL	検体採取までの 経過時間 (h)	REL \mathcal{O} C_{max} ($\mu mol/L$)	肺中の生菌数 (log ₁₀ CFU/mL)
		0	0	0.5	_	5.04 ± 0.556
		0	0	8	_	5.99 ± 0.478
		0	0		_	7.92 ± 0.472
	PATOLA-04-08	5	0			7.14 ± 0.800
		5	80	24	217.5	5.80 ± 0.775
		5	40		121.1	5.86±0.186 a)
		5	20		37.8	4.98 ± 0.802
		0	0	0.5	_	4.91 ± 0.736
P. aeruginosa		0	0	8	_	5.84 ± 0.930
CLB24228		0	0		_	6.96 ± 0.358
	PATOLA-05-08	5	0			7.11 ± 0.501
		5	40	24	65.0	5.09 ± 0.355
		5	20		44.3	4.99 ± 0.596
		5	10		23.3	6.46 ± 0.772
		0	0	0.5	_	4.71
	BLI-PA-14	0	0	8	_	7.92
	DLI-1 A-14	5	0	24	_	7.36
		5	20	27	32.77	5.20

平均値±標準偏差

3.1.5 その他検討

3.1.5.1 殺菌作用 (CTD 4.2.1.1.3)

IPM 及び REL の存在下で IPM 耐性の菌株(PDC 産生 P. aeruginosa CL5701²¹⁾ 又は CLB24228³²⁾)を培養したときの、生菌数の減少量を指標に、REL 存在下及び非存在下における IPM の殺菌作用が検討された³⁴⁾。 結果は表 18 のとおりであった。

表 18 生菌数の経時変化

菌種及び菌株		mL)	生菌数の減少量(log CFU/mL)						
	IPM	REL	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	24 時間		
ъ .	64	0	2.53	4.12	_	3.78	4.73		
P. aeruginosa CL5701	8	4	2.76	3.82	1	4.69	4.35		
CL3701	4	8	2.55	3.73	1	4.48	3.38		
	4	32	3.34	2.56	2.94	3.04	4.04		
P. aeruginosa	4	64	3.34	2.11	2.91	4.34	3.64		
CLB24228	4	128	3.34	2.74	2.8	3.34	4.34		
	4	256	3.34	2.59	3.02	3.34	4.34		

3.1.5.2 抗菌作用持続効果(CTD4.2.1.1.11、12)

IPM 耐性の菌株(Opr 欠損、PDC 産生 P. aeruginosa CL5701 21))を IPM 又は IPM 及び REL 存在下で 1 時間培養し、新鮮培地へ移植した菌が $1\log_{10}$ CFU/mL 以上増殖するまでの時間を指標に、IPM の抗菌作用持続効果(PAE 35))及び REL の β -ラクタマーゼ阻害作用持続効果(PIE 36))が検討された。結果は表 19 のとおりであった。

34) CLSI (CLSI M26-A Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents; CLSI; 1999.) で推奨されている Time-kill 法に準拠して実施された。曝露開始からの菌の減少量が 3 log₁₀CFU/mL 以上の場合に殺菌作用が、2 log₁₀CFU/mL 以上の場合に静菌作用があると判定された。

a) 1群3例

 $^{^{35)}}$ [IPM 又は REL 曝露後の菌が、被験薬を含まない新鮮培地で $1\log_{10}$ CFU/mL 以上増殖するまでの時間] - [被験薬非曝露の菌が、被験薬を含まない新鮮培地で $1\log_{10}$ CFU/mL 以上増殖するまでの時間]

³⁶⁾ [IPM 及び REL 曝露後の菌が、IPM 含有の新鮮培地で $1\log_{10}$ CFU/mL 以上増殖するまでの時間] — [IPM 曝露後の菌が、IPM 含有の新鮮培地で $1\log_{10}$ CFU/mL 以上増殖するまでの時間]

表 19 P. aeruginosa (CL5701 株) に対する IPM の PAE 及び REL の PIE

薬剤曝	露濃度	新鮮培地の薬剤濃度		
(μg/	mL)	$(\mu g/mL)$	PAE (h)	PIE (h)
IPM	REL	IPM		
4	0	0	-0.1	_
8	0	0	0.0	_
16	0	0	1.8	_
32	0	0	1.8	_
64	0	0	1.5	_
4	2	0	1.1	_
4	4	0	2.0	_
4	8	0	1.4	_
4	16	0	1.8	_
4	0	4	0.6	_
4	2	4	4.7	4.1
4	4	4	5.2	4.6
4	8	4	5.3	4.7
4	16	4	5.3	4.7

3.1.5.3 PK/PD 指標の検討

3.1.5.3.1 in vivo PK/PD 指標の検討(参考: CTD5.3.5.3.4、5.3.5.3.5)

クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生株(KPC、TEM 及び SHV 産生 $\it K.$ pneumoniae CL6755³⁷⁾ 又は CL6339¹⁹⁾ 若しくは PDC 産生 $\it P.$ aeruginosa CLB24226³⁸⁾、CLB24227³⁹⁾、CLB24354³⁰⁾ 又は CLB24228³²⁾)(約 $\it 5 \times 10^6$ CFU)を大腿部に接種した好中球減少症モデルマウス $\it 31$)(各群 2 例)に、菌接種 2 時間後から 2 時間毎に IPM 濃度 8 mg/kg 又は 15.9 mg/kg⁴⁰⁾ の IPM/CS 及び様々な濃度条件の REL を腹腔内投与したときの、投与開始 24 時間後における大腿部の生菌数と REL の $\it fAUC_{0.24~h}$ 、 $\it fC_{max}$ 及び% $\it fT>C_{t}$ との関係が検討された。生菌数と各指標との相関係数(表 20)及びシグモイド $\it E_{max}$ モデルからの実測値のばらつきを目視判定した結果を総合し、いずれの菌種についても REL の $\it fAUC_{0.24~h}$ を各菌株における REL 4 $\it \mu$ g/mL 存在下の IPM の MIC で除した $\it fAUC_{0.24~h}$ /MIC が投与開始 24 時間後における大腿部の生菌数と最もよく相関し、REL の $\it β$ -ラクタマーゼ阻害活性と最も関連する指標であると申請者は説明している。静菌作用、1 $\it log_{10}$ 殺菌作用及び 2 $\it log_{10}$ 殺菌作用に必要な $\it fAUC_{0.24~h}$ /MIC はそれぞれ 3.3、4.3 及び 7.0 であった。

表 20 大腿部感染モデルにおける PK/PD 指標と REL の阻害作用との関係(相関係数)

菌種	fAUC _{0-24 h}	CALIC (MICa)	arc.	fC _{max} /MIC a)	%fT>C _t					
图1里	JAUC _{0-24 h}	fAUC _{0-24 h} /MIC ^{a)}	JCmax	JC _{max} /IVIIC	$C_t = 1 \mu g/mL$	$C_t = 2 \mu g/mL$	$C_t = 4 \mu g/mL$			
K. pneumoniae	0.63	0.69	_	_	0.73	0.71	0.58			
P. aeruginosa	0.72	0.80	=	=	0.69	0.75	0.43			

^{- :} 関係性なし

a) 各菌株における REL 4 μ g/mL 存在下の IPM の MIC 値が用いられた。

また、PDC 産生 P. aeruginosa CL5701 $^{21)}$ 、CLB 24228 $^{32)}$ 、CLB 24385B $^{41)}$ 、CLB 24427 $^{42)}$ 、CLB 25005A $^{43)}$ 、CLB 25649 $^{41)}$ 、CLB 25677 $^{44)}$ 、CLB 26735 $^{41)}$ 又は CLB 25893 $^{41)}$ を鼻腔内に接種した好中球減少症モデルマウス $^{31)}$ (各群 5 例) に、P. aeruginosa 接種 17 時間後から 6 時間毎に IPM 濃度 5 mg/kg $^{33)}$ の IPM/CS 及び REL を 1 時間かけて静脈内投与したときの、投与開始 24 時間後の肺中の生菌数と REL の

³⁷⁾ KPC、TEM 及び SHV 産生株。IPM の MIC 値が 2 μg/mL、REL 4 μg/mL 存在下の IPM の MIC 値が≤1 μg/mL。

³⁸⁾ PDC 産生株。IPM の MIC 値が 32 µg/mL、REL 4 µg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 4 µg/mL。

³⁹⁾ PDC 産生株。IPM の MIC 値が 16 μg/mL、REL 4 μg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 2 μg/mL。

 $^{^{40)}}$ マウスに 16 mg/kg の IPM を 2 時間毎に投与した時の f AUC $_{0.24h}$ はヒトに IPM 500 mg を 6 時間毎に投与した時の f AUC $_{0.24h}$ に相当する。

 $^{^{41)}}$ PDC 産生株。IPM の MIC 値が 64 μ g/mL、REL 4 μ g/mL 存在下の IPM の MIC 値が 16 μ g/mL。

⁴²⁾ PDC 産生株。IPM の MIC 値が 16 µg/mL、REL 4 µg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 8 µg/mL。

 $^{^{43)}}$ PDC 産生株。IPM の MIC 値が 32 μ g/mL、REL 4 μ g/mL 存在下の IPM の MIC 値が 8 μ g/mL。

⁴⁴⁾ PDC 産生株。IPM の MIC 値が 64 μg/mL、REL 4 μg/mL 存在下の IPM の MIC 値が 8 μg/mL。

 $fAUC_{0-24\,h}/MIC$ から、 $fAUC_{0-24\,h}/MIC$ の目標値が検討された。静菌作用、 $1\log_{10}$ 殺菌作用及び $2\log_{10}$ 殺菌作用に必要な $fAUC_{0-24\,h}/MIC$ はそれぞれ 0.1、0.3 及び 8.0 であった。

3.2 副次的薬理試験(CTD4.2.1.2.1)

163 種類の標的外の受容体又は酵素に及ぼす REL ($10\sim100~\mu mol/L$) の影響が検討され、いずれの受容体又は酵素においても REL による結合阻害率は 50%未満であった。

3.3 安全性薬理試験(CTD 4.2.1.3.1~4、4.2.3.2.2)

REL について、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響が検討された(表 21)。

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は 曝露濃度	投与 経路	特記所見
中枢 神経系	Wistar ラット (各群雄 6 例)	FOB 法	0 ^{a)} 、50、150、 450 mg/kg	静注	なし
	チャイニーズハムスター 卵巣細胞又はヒト胎児由 来腎臓細胞 (各群 4~7 標本)	hERG 電流、hKCNQ1/hKCNE1 電流、hNav1.5 電流	0、3、10、 30 μmol/L	in vitro	30 μmol/L の hERG 電流抑 制率は 2±3%(平均値± 標準偏差)
心血管系	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (各群1又は4標本)	hERG 電流	0 ^{b)} 、32、 318 μmol/L	in vitro	32,318 µmol/L の hERG 電流抑制率はそれぞれ 0.9 (個別値)及び-0.6±7.0%(平均値±標準偏差)
	麻酔イヌ [©] [溶媒 [®] 群 4 例(雄 3 例、雌 1 例)、REL 群各 投与量雌 1 例ずつ)]	心拍数、平均動脈血圧及び心電図	0 ^{d)} , 3 , 7 , 20 mg/kg	静注	なし
呼吸系	覚醒アカゲザル (各群雄 1 例)	心拍数、動脈血圧(収縮期、拡張 期及び平均血圧)、心電図 呼吸数、呼吸深度、体温	0 ^{a)} 、25、75、 225 mg/kg	静注	なし

表 21 REL の安全性薬理試験成績の概略

申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する REL の影響について、以下のように説明している。

中枢神経系について、ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験の投与 1 日目に実施した FOB 評価において、REL の最高用量(450 mg/kg)まで神経行動学的変化は認められなかった。一方で、当該試験の雌 2 匹及びラットを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験において、REL 450 mg/kg の初回投与後に活動性低下、腹臥位、痙攣様症状等が認められた。ラットに REL 450 mg/kg 投与したときの C_{max} (6,480 μ mol/L)は、ヒトにおける本剤静脈内投与時の C_{max} (55.1 μ mol/L) ⁴⁵⁾ と比較して約 118 倍であったことから、本剤臨床使用時に REL が中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

心血管系について、検討した REL の最高用量(318 μ mol/L)まで hERG 電流への影響は認められず(p ≤ 0.05)、当該濃度はヒトにおける本剤静脈内投与時の非結合型の C_{max}^{46} (43.0 μ mol/L)の約 7 倍であった。また、麻酔イヌ及び覚醒アカゲザルにおいて検討した REL の最高用量(イヌ: 20 μ mg/kg、サル: 225 μ mg/kg)まで心拍数、動脈血圧及び心電図への影響は認められず、このときの μ mg/kg

a) 0.9% (w/v) 塩化ナトリウム

b) 0.3% Dimethyl Sulfoxide (DMSO) に溶解した HEPES 緩衝液

c) 非 GLP 試験

d) 100%脱イオン水

⁴⁵⁾ 日本人 HABP/VABP 患者に本剤を申請用法・用量にて投与したときの定常状態における REL の C_{max} (幾何平均) の推定値 (6.2.5.3 参照)

 $^{^{46)}}$ 日本人 HABP/VABP 患者に本剤を申請用法・用量にて投与したときの定常状態における REL の C_{max} (幾何平均) の推定値 $55.1~\mu mol/L$ にヒト血漿におけるタンパク非結合率(78%、4.2.2~参照)を乗じた数値

29 μ mol/L、サル: 4,460 μ mol/L)は、ヒトにおける本剤静脈内投与時の C_{max} (55.1 μ mol/L)のそれぞれ約4 倍及び約81 倍であった。

呼吸器系について、サルにおいて検討した REL の最高用量(225 mg/kg)まで影響は認められず、このときの C_{max} (4,460 μ mol/L) は、ヒトにおける本剤静脈内投与時の C_{max} (55.1 μ mol/L) の約 81 倍であった。

以上より、本剤臨床使用時に REL が中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に影響を及ぼす可能性は低い と考える。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD4.2.1.1.20)

E. coli 1 株 (ESBL 産生株)、K. pneumoniae 7 株 (うち、ESBL 産生株 1 株、KPC 産生株 3 株、KPC、TEM 及び SHV 共産生株 1 株、GES 産生株 1 株)、E. cloacae 1 株(IMP 産生株)、S. marcescens 1 株 (ESBL 産生株)及び P. aeruginosa 6 株 (うち、KPC 産生株 1 株、PDC 産生株 2 株、多剤耐性⁴⁷⁾ 株 1 株)を用いて、イミペネム及びレレバクタム併用に他の抗菌薬(アミカシン、アジスロマイシン、アズトレオナム、コリスチン、ゲンタマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、チゲサイクリン、トブラマイシン及びバンコマイシン)を加えたときの併用効果が検討された⁴⁸⁾。検討された 160 通りの組合せにおいて MIC が検討濃度範囲⁴⁹⁾ 内であった 53 通りのうち、4 通りが相乗作用、48 通りが不関(Indifference)であり、K. pneumoniae(KPC、TEM 及び SHV 共産生株)におけるアミカシンとの組合せは拮抗作用であった。

申請者は、拮抗作用であった組合せについて、以下のように説明している。

アミカシンとの併用効果の検討において、K. pneumoniae (KPC、TEM 及び SHV 共産生株) に対する IPM 及び REL 併用の MIC は $0.12\,\mu g/mL$ であった一方、他の抗菌薬との併用効果の検討では、 $0.25\,\mu g/mL$ (3 通り) 又は $0.5\,\mu g/mL$ (2 通り) であった。したがって、アミカシンとの併用が拮抗作用と判断され たのは、IPM 及び REL 併用の MIC が低かったことによる見かけ上のものであり、臨床上の懸念とはならないと考える。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 イミペネム及びレレバクタム併用時の抗菌活性について

申請者は、REL 存在下における IPM の抗菌活性について、以下のように説明している。

REL は、Ambler クラス A 及び C の β -ラクタマーゼに対する阻害作用を有し(3.1.2.1 参照)、Ambler クラス A 又は C の β -ラクタマーゼを産生する菌株を含む IPM 非感受性 の臨床分離株における感受性 の検討結果(3.1.1.3 及び 3.1.1.4 参照)から、申請適応菌種のうち、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属及び緑膿菌に対する REL 存在下における IPM の抗菌活性

45

⁴⁷⁾ アミカシン、アズトレオナム、CFPM、シプロフロキサシン、コリスチン、IPM 及び PIPC/TAZ のうち 3 つ以上に非感受性 (CLSI の ブレイクポイントにおいて、I: intermediate 又は R: resistant に該当)。

⁴⁸⁾ FIC(fractional inhibitory concentration) 値が次の計算式から算出され、FIC 値が 0.5 以下の場合に「相乗作用」、0.5 超 4.0 以下の場合に「不関」、4.0 超の場合に「拮抗作用」と判断された。

FIC 値= (併用時薬物 A の MIC/単独時薬物 A の MIC) + (併用時薬物 B の MIC/単独時薬物 B の MIC)

⁴⁹⁾ 各薬剤の検討濃度範囲は以下のとおり。

IPM/REL 併用(IPM の濃度): $0.03-16\,\mu\text{g/mL}$ 、アミカシン: $1-64\,\mu\text{g/mL}$ 、アジスロマイシン: $0.25-16\,\mu\text{g/mL}$ 、アズトレオナム: $0.12-8\,\mu\text{g/mL}$ 、コリスチン: $0.12-8\,\mu\text{g/mL}$ 、ゲンタマイシン: $0.25-16\,\mu\text{g/mL}$ 、レボフロキサシン: $0.25-16\,\mu\text{g/mL}$ 、リネゾリド: $0.25-16\,\mu\text{g/mL}$ 、チゲサイクリン: $0.12-8\,\mu\text{g/mL}$ 、トブラマイシン: $0.25-16\,\mu\text{g/mL}$ 、バンコマイシン: $0.12-8\,\mu\text{g/mL}$

⁵⁰⁰ CLSI の I: intermediate 又は R: resistant の判断基準 (CLSI M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing—29th Edition; CLSI; 2019) を参考とし、IPM の MIC 値が次の場合に IPM 非感受性株とした。Enterobacteriaceae ≥2 μg/mL、P. aeruginosa ≥4 μg/mL、Acinetobacter spp. ≥4 μg/mL、H. influenzae >4 μg/mL、嫌気性菌 ≥8 μg/mL

の回復が認められている。また、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属及びフソバクテリウム属については、IPM 非感受性の臨床分離株において、REL 存在下で IPM の抗菌活性の回復が認められた株が認められている(表 22)ことから、抗菌活性が確認できたと考える。プレボテラ属については、IPM 非感受性の臨床分離株を取得することができなかったため、REL 存在下における IPM の抗菌活性の回復に関する情報は得られていない。

表 22	IPM ?	非感受性 "	の臨床分離を	Rにおける	REL 存在	トでの IPM	の抗菌活性
			43 144 144				/ / / HTT

	臨床	分離株	臨床試験 (3.1.1.4 参照)						
菌種	(3.1.1.	3 参照)	HABP	/VABP	cUTI		cIAI		
	国内	海外	国内	海外	国内	海外	国内	海外	
H. influenzae	_	_	=	1/1	_	_	_	=	
A. baumannii	0/1	49/7,672		_	_	_	_		
A. baumannii complex	_	_	l	_	_	0/4	_	0/3	
A. calcoaceticus-baumannii complex	_	_	l	1/60	_	_	_		
A. haemolyticus	_	_	l	0/1	_	_	_		
A. lwoffii	_	_	l	_	_	_	_	0/1	
Bacteroides spp.	0/1	_	l	_	_	_	_		
B. caccae	_	0/1	l	_	_	_	_		
B. fragilis	_	1/10	l	_	_	_	_		
B. ovatus	_	1/1	l	_	_	_	_	ı	
P. merdae	_	1/2	l	_	_	_	_		
B. distasonis (P. distasonis)	_	1/1	_	_	_	_	_	_	
Fusobacterium	_	_	_	_	_	_	0/1	_	
F. varium	_	6/6	_	_	_	_	0/1	_	

REL 存在下で IPM の抗菌活性が CLSI の S: susceptible の判断基準 (CLSI M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing – 29th Edition; CLSI; 2019)であった株数/ 検討した IPM 非感受性の株数

機構は、REL 存在下における IPM の抗菌活性について、以下のように考える。

REL は、Ambler クラス A 及び C の β -ラクタマーゼに対する阻害作用を有することが確認され(3.1.2.1 参照)、Ambler クラス A 又は C の β -ラクタマーゼを産生する菌株を含む IPM 非感受性の臨床分離株における感受性の検討結果(3.1.1.3 及び 3.1.1.4 参照)から、申請適応菌種のうち、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属及び緑膿菌に対する REL 存在下における IPM の抗菌活性の回復が認められている。

インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属及びフソバクテリウム属については、Ambler クラス A 又は C の β -ラクタマーゼを産生する菌株が得られておらず、当該菌株における抗菌活性の検討は行われていない。また、非感受性である理由が不明な IPM 非感受性株における感受性の検討においても明確な抗菌活性の回復が認められていない(3.1.1.3 及び3.1.1.4 参照)。一方、IPM 非感受性の臨床分離株で、IPM/REL により抗菌活性が得られた菌株(MIC 値が CLSI のブレイクポイントを下回った株)は表 22 のとおり認められているが、抗菌活性が得られた株数は限られていること、検討された株の β -ラクタマーゼの産生に係る情報がなく IPM 非感受性である理由が不明であること、アシネトバクター属を除き、カルバペネム耐性機序が不明又は REL の活性が期待できない β -ラクタマーゼ産生であると報告されていること(7.R.2.3 参照)から、結果の解釈には留意が必要であり、REL存在下における IPM の抗菌活性の回復が明確に認められたとは判断できない。

プレボテラ属については、REL 存在下における IPM の抗菌活性の回復の情報は得られていない(3.1.1.4 参照)。

^{- :} 該当なし

a) CLSI の I: intermediate 又は R: resistant の判断基準(CLSI M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing—29th Edition; CLSI; 2019)を参考とし、IPM の MIC 値が次の場合に IPM 非感受性株とした。Enterobacteriaceae ≥2 μg/mL、P. aeruginosa ≥4 μg/mL、Acinetobacter spp. ≥4 μg/mL、H. influenzae >4 μg/mL、嫌気性菌 ≥8 μg/mL

なお、本剤の臨床使用時の有効性及び本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.2.3 及び7.R.5.2 に記載する。

3.R.2 イミペネム/レレバクタム併用時の耐性プロファイルについて

申請者は、耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

IPM の耐性の機序を参考に、REL の AmpC 誘導活性及び薬剤排出ポンプへの影響を検討したが、REL の耐性化につながる性質は確認されなかった(3.1.3.1 及び 3.1.3.2 参照)。

耐性選択試験では、緑膿菌に対して IPM 及び REL を長時間曝露した場合に、再増殖及び MIC が上昇した菌株が認められたが(3.1.3.3 参照)、その機序は解明できなかった(3.1.3.4 参照)。当該実験系には免疫細胞が存在しないこと及び菌体の接種密度が高いことから、耐性出現リスクが最大化されたと考えており、低感受性株出現頻度は低い(3.1.3.3 参照)ことから、臨床での使用において同様の耐性が自然発生する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断するが、本剤の感受性に関する情報は本剤の有効性に関する重要な情報であることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、ウサギ及びサルに REL 単独投与 (3 H 標識体、 14 C 標識体又は非標識体) 又は REL と IPM/CS 併用投与時の REL、IPM 及び CS の PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、 REL の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に関する検討が行われた。

血漿中 REL、IPM 又は CS の濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 [定量下限 REL:マウス $30 \, \text{ng/mL}$ 、ラット $10 \, \text{c} 20.1 \, \text{又は} 30 \, \text{ng/mL}$ 、ウサギ $10 \, \text{ng/mL}$ 、サル $20.1 \, \text{又は} 30.0 \, \text{ng/mL}$ 、IPM 及び CS: $99.8 \, \text{ng/mL}$] が用いられた。生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法、組織中放射能濃度の測定には全身オートラジオグラフィー法が用いられた。

なお、IPM 及び CS について、既承認の IPM/CS (静注) と同じ投与経路、用量の範囲内であることから、各成分の単独投与又は両成分のみを併用投与した場合の新たな試験成績は提出されていない。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 レレバクタム (CTD 4.2.2.2.1、4.2.3.1.1)

マウス、ラット、イヌ及びサルに REL を単回静脈内投与したときの血漿中の REL の PK パラメータは、表 23 のとおりであった。

表 23 REL を単回静脈内投与したときの血漿中 REL の PK パラメータ

				- C Mil Mil 101	, O.C.C. C. 小皿次	, REDE *> I II. >					
動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max}^{a} ($\mu mol/L$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu mol \cdot h/L$)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	CL _p (mL/min/kg)			
マウス	2.5	雄	3/時点	_	19.4	0.9	0.3	6.2			
	1	雄	2	_	3.64, 4.06	0.5, 0.5	0.4, 0.4	11.8, 13.1			
ラット	80		3	839 ± 236	581 ±83.8 ^{b)}	_	_	_			
ノット	200	雌	3	$3,807 \pm 2,621$	$2,235\pm1,179^{b)}$	_	ı	_			
	450						3	$5,703\pm2,269$	$3,859 \pm 1,472^{\text{b}}$	_	
イヌ	1	雄	2		13.7, 14.9	1.2, 1.2	0.2, 0.3	3.2, 3.5			
サル	1	雄	2	_	8.19, 10.3	0.7, 1.0	0.3, 0.4	4.7, 5.8			

平均値又は平均値 生標準偏差 (例数が 2 例の場合は個々の値)、一:算出せず

 Vd_{ss} : 定常状態時の分布容積、 CL_p : 血漿クリアランス

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 レレバクタム (CTD 4.2.3.2.2~5、4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.5、4.2.3.5.2.7)

マウス、ラット、ウサギ及びサルに REL を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中の REL の PK パラメータは、表 24 のとおりであった。

a) 約2分かけて投与され、3分時点における血漿中濃度を C_{max} とした

b) AUC_{0-24 h}

表 24 REL を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中 REL の PK パラメータ

	表 24 REL を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中 REL の PK バラメータ							
動物種	用量 (mg/kg)	投与 経路	性別	例数	測定日	C_{max} ($\mu mol/L$)	AUC _{0-24 h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)
	80					297 ± 20.1	493±27.9	0.33 ^{b)}
妊娠	200	皮下	雌	3 又は 4/時点	8 日目	654±45.2	$1,070\pm58.5$	0.083 ^{b)}
マウス	450	7			. , , .	1,500±112	2,220±89.7	0.083 ^{b)}
			雄	3 又は 4/時点	5 週目	579±15.9	263 ± 14.5	0.050 ^{b)}
	50		雌	3 又は 4/時点	5週目	511 ± 15.0	211±7.16	0.050 ^{b)}
		1	雄	3 又は 4/時点	5週目	$2,050\pm88.6$	850 ± 22.3	0.050 ^{b)}
	150	静脈内	雌	3 又は 4/時点	5週目	$2,140\pm98.9$	747 ± 30.4	0.050 ^{b)}
		1	雄	5/時点	5週目	$6,440\pm249$	$3,040\pm113$	0.050 ^{b)}
	450		雌	4 又は 5/時点	5週目	$6,530\pm77.7$	$2,640\pm106$	0.050 ^{b)}
ラット			雄	3/時点	13 週目	783±75.0	449 ± 14.3	0.080 ^{b)}
	65		雌	3/時点	13 週目	744 ± 44.3	377 ± 14.9	0.080 ^{b)}
		-						0.080 ^b
	150	静脈内	雄	3/時点 3/時点	13 週目	$1,850 \pm 79.7$	$1,020 \pm 15.4$	0.080 ^b
		-			13 週目	$1,540 \pm 44.7$	825±57.7	0.080 ^b
	300 ^{a)}		雄	3/時点	13 週目	$3,540\pm430$	2,220±86.1	
	50		歫	3/時点	13 週目	3,640±158	1,810±41.0	0.080 ^{b)}
妊娠	50	## BIG .L.	.11.24	2 7 11 4 mt F	40 8 8	420±116	255±9.08	0.050 ^{b)}
ラット	150	静脈内	雌	3 又は 4/時点	10 日目	1,590±101	761 ± 62.0	0.050 ^{b)}
	450					5,440±402	$2,800 \pm 161$	0.050 ^{b)}
妊娠	35			4		560±33.8	427 ± 16.0	0.050 ± 0.0
ウサギ	275	静脈内	雌	4	9 日目	$3,910\pm77.0$	$4,540 \pm 329$	0.050 ± 0.0
	450			4		$7,200 \pm 302$	$9,490\pm610$	0.050 ± 0.0
			雄	3	1月目	470 ± 17.1	300 ± 14.8	0.017 ± 0.0
	25		雌	3	1 11 11	475±7.83	276±5.88	0.017 ± 0.0
	23		雄	3	4週目 1日目	394 ± 13.5	237 ± 17.0	0.017 ± 0.0
			雌	3		289 ± 40.4	188 ± 8.87	0.017 ± 0.0
			雄	3		$1,310\pm120$	915 ± 102	0.017 ± 0.0
	75	静脈内	雌	3	тнн	$1,250\pm258$	889 ± 39.1	0.094 ± 0.078
	/3	H1.\1\1/L 1	雄	3	4週目	$1,180\pm61.3$	671 ± 55.5	0.017 ± 0.0
			雌	3	子 / 20 日	$1,130\pm83.7$	661 ± 34.0	0.017 ± 0.0
			雄	5	1 月 目	$4,460\pm209$	$4,480\pm1,310$	0.017 ± 0.0
	225		雌	5	тнн	$4,540\pm119$	$3,680\pm178$	0.017 ± 0.0
	223		雄	5	4週目	$3,650\pm53.0$	$2,610\pm148$	0.017 ± 0.0
サル			雌	5	4 2回 口	$3,480\pm132$	$2,620 \pm 54.0$	0.017 ± 0.0
9 /			雄	4	1月目	373 ± 30.4	277 ± 15.3	0.017 ± 0.0
	25		雌	4	1 11 11	320 ± 23.6	254 ± 9.25	0.017 ± 0.0
	25		雄	4	13 週目	369±25.6	191±5.20	0.017 ± 0.0
			雌	4	13 週日	392 ± 37.1	264 ± 46.0	0.017 ± 0.0
			雄	4	1月目	654±62.2	581±47.0	0.017 ± 0.0
	50	静脈内	雌	4	1 11 11	675±74.9	549±39.6	0.017 ± 0.0
	50	日子がバトカ	雄	4	13 週目	734±41.8	399 ± 12.0	0.017 ± 0.0
			雌	4	13 週日	765±45.3	373±11.3	0.017 ± 0.0
	_		雄	4	1	$2,100\pm200$	$1,720 \pm 78.8$	0.017 ± 0.0
	150		雌	4	1日目	1,980±112	$1,770\pm23.7$	0.075 ± 0.058
	150		雄	4	13 週日	2,310±53.3	1,250±115	0.017 ± 0.0
			雌	4	13 週目	$2,380\pm76.3$	$1,350\pm60.9$	0.017 ± 0.0
	E 344-3-0-3-4-							

平均値±標準誤差

4.1.2.2 レレバクタム/イミペネム/シラスタチン (CTD 4.2.3.2.6、4.2.3.2.7)

サルに REL 単独又は REL 及び IPM/CS を併用にて 1 日 1 回反復投与したときの血漿中の REL、IPM 及び CS の PK パラメータは、表 25 及び表 26 のとおりであった。

a) 1日目は 450 mg/kg の用量で静脈内投与されたが、死亡例が認められたため、2日目以降は 300 mg/kg の用量で投与された

b) 標準誤差は算出せず

表 25 サルに REL (37.5 mg/kg) a) 及び IPM/CS (150/150 mg/kg) b) を 1 日 1 回反復投与したときの血漿中の PK パラメータ

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		, 		** '	
測定対象	パラメータ	1 5	目目	4 週目		
側足刈豕	ハノメータ	雄 (3 例)	雌 (3 例)	雄 (3 例)	雌 (3 例)	
	C _{max} (µmol/L)	635 ± 2.94	749±9.91	721 ± 135	606±43.2	
REL	$AUC_{0\text{-}24h}\ (\mu mol \cdot h/L)$	476±45.3	673±112	438±47.9	455±46.9	
	t_{max} (h)	0.017 ± 0.0	0.017 ± 0.0	0.017 ± 0.0	0.017 ± 0.0	
	C _{max} (µmol/L)	916±32.5	981±85.8	$1,020 \pm 63.2$	$1,150\pm85.1$	
IPM	$AUC_{0\text{-}24h}\ (\mu mol \cdot h/L)$	$1,430\pm163$	$1,930\pm302$	$1,480\pm95.3$	$1,690 \pm 141$	
	t_{max} (h)	0.094 ± 0.078	0.017 ± 0.0	0.17 ± 0.078	0.25 ± 0.0	
	C_{max} (µmol/L)	669 ± 18.5	774±77.3	753 ± 42.0	759 ± 67.1	
CS	$AUC_{0\text{-}24h}\ (\mu mol \cdot h/L)$	748 ± 85.5	$1,160\pm238$	723 ± 43.8	772±89.4	
	t_{max} (h)	0.017 ± 0.0	0.017 ± 0.0	0.017 ± 0.0	0.017 ± 0.0	

平均値±標準誤差

- a) 静脈内投与
- b) IPM/CS(150/150 mg/kg)は、120 mg/kg を急速皮下投与され、その直後に残りの 30 mg/kg が REL(37.5 mg/kg)と併用に て静脈内投与された。

表 26 サルに REL 単独又は IPM/CS を 3 日間、1 日 1 回反復併用投与したときの血漿中の PK パラメータ

				測定対象: REL			測定対象: IPM		
用量	性別	例数	測定日	$C_{max} \ (\mu mol/L)$	AUC _{0-24 h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	$C_{max} \ (\mu mol/L)$	AUC _{0-24 h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)
REL 37.5 mg/kg ^{a)}		3c)		525±45.4	271 ± 95.3	0.02 ± 0.00	_	_	_
REL 37.5 mg/kg ^{a)} + IPM/CS (150/150 mg/kg) ^{b)}	雌雄	3 ^{c)}	3 日目	366±188	447±85.9	0.02 ± 0.00	750±38.5	$1,640 \pm 183.3$	0.17 ± 0.13

平均値±標準偏差、一:該当せず

- a) 静脈内投与
- b) IPM/CS (150/150 mg/kg) は、120 mg/kg を急速皮下投与され、その直後に残りの 30 mg/kg が REL (37.5 mg/kg) と併用にて静脈内投与された。
- c) 雄1例、雌2例

4.2 分布

4.2.1 組織内分布(CTD 4.2.2.3.1)

自色ラット(雄 9 例、1 例/時点)に REL の ¹⁴C 標識体 28 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの放射能の組織分布が、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて検討された。ほとんどの組織で投与 30 分後に最高値を示したが、肝臓及び胃内容物では投与 1 時間後、小腸内容物では投与 4 時間後、盲腸内容物及び結腸内容物では投与 8 時間後に最高値を示した。その後、経時的な放射能濃度の減少傾向が認められ、投与 168 時間後には腎皮質、肝臓、腎髄質及び褐色脂肪を除き、すべての組織で定量下限未満となった。最高放射能濃度が血液中(41.831 μg eq/g、投与 30 分後)と比較して特に高値を示した組織は、腎皮質(315.004 μg eq/g、投与 30 分後)、腎髄質(276.140 μg eq/g、投与 30 分後)、膀胱内容物(931.676 μg eq/g、投与 30 分後)であった。

有色ラット(雄 5 例、1 例/時点)に本薬の ¹⁴C 標識体 28 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの放射能の組織分布は、白色ラットと同様であり、眼や有色皮膚等のメラニン含有組織に対する特異的な分布は認められなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性(CTD 4.2.2.4.1)

マウス、ラット、サル及びヒト血漿における REL の 3 H 標識体(5 又は 50 μ mol/L)のタンパク結合率(検討濃度における平均値)は、それぞれ 17.4~24.2%、15.2~19.3%、9.5~9.7%及び 21.7~22.5%であった。

マウス、ラット、サル及びヒト血液に、REL の 3 H 標識体(5 又は 50 μ mol/L)を添加したときの血液 / 血漿濃度比(検討濃度における平均値)は、それぞれ $0.59\sim0.63$ 、 $0.58\sim0.67$ 、 $0.57\sim0.61$ 及び $0.61\sim0.65$ であった。

4.2.3 胎盤通過性(CTD 4.2.2.3.2~3)

妊娠ラット(妊娠 6 日目、4 例/時点)又は妊娠ウサギ(妊娠 7 日目、8 例、4 例/時点)に REL 450 mg/kg を妊娠 20 日目まで 1 日 1 回反復静脈内投与したときの、母動物及び胎児における血漿中 REL 濃度が測定された 51 。その結果、胎児への REL の移行が認められ、ラット及びウサギにおける胎児中 REL 濃度は、母体の血漿中 REL 濃度の 0.05 倍 52 及び $0.03\sim0.06$ 倍 53 であった。

4.3 代謝

4.3.1 in vitro 代謝 (CTD 4.2.2.4.1)

ラット、サル又はヒトの肝細胞と REL の 3 H 標識体 10 $^{\mu}$ mol/L を 2 時間インキュベートし、REL の代謝が検討された。その結果、いずれの動物種でも REL はほとんど代謝されず、代謝される割合は $^{3\%}$ 以下であった。

マウス、ラット、サル又はヒトの血漿と REL の 3 H 標識体 $10 \, \mu mol/L$ を 4 時間インキュベートし、REL の分解及び代謝が検討された。その結果、いずれの動物種でも REL の分解及び代謝率は 10%未満であった。

4.3.2 in vivo 代謝 (CTD 4.2.2.4.2~3)

ラット(雄 3 例)に REL(4 mg/kg)を単回静脈内投与したときの尿中の代謝物が検討された。その結果、大部分が未変化体として検出され(投与量の 62.1%)、その他、代謝物として M1 及び M2 が認められた(それぞれ投与量の 4.9% 及び 4.1%)。

ラット(雄 4 例)に REL の 14 C 標識体(20 mg/kg)を単回静脈内投与したときの血漿、尿又は糞中の代謝物が検討された。尿中では、大部分(投与放射能の 81%)が未変化体として検出され、その他、M1がわずかに検出された(投与放射能の 1.1%未満)。糞中では、未変化体及び M1 が検出された(それぞれ投与放射能の 7.0%及び 0.3%未満)。

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄 (CTD 4.2.2.4.2、4.2.2.5.1)

ラット(雄3例)にREL(4 mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与48時間後までに投与量の71.2%(平均値)がRELの未変化体及び代謝物として尿中に排泄された。

ラット(雄 4 例)に REL の 14 C 標識体(20 mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与放射能の 71.7% は投与 4 時間後までに尿中から排泄され、投与 72 時間後までの累積で、投与放射能の 84.7%が尿中、 7.8%が糞中、2.4%がケージ洗浄液中に排泄された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3.2)

ラット (4 例) に REL (450 mg/kg) を妊娠 6 日目から授乳 14 日目まで 1 日 1 回反復静脈内投与したときの、授乳 14 日目の母体血漿中 REL の濃度に対する乳汁中 REL の濃度の比(平均値)は、0.05 であった。

⁵¹⁾ ラットでは妊娠 20 日目の REL 投与 0.25 時間後、ウサギでは妊娠 20 日目の REL 投与 0.33 及び 0.75 時間後に測定した。

⁵²⁾ REL 投与 0.25 時間後における平均値

⁵³⁾ REL 投与 0.33 及び 0.75 時間後における平均値

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6.7~9)

CYP 分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4)の基質 54)の代謝に対する REL(2.58 \sim 2,000 μ mol/L)の可逆的又は時間依存的な阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。REL は 2,000 μ mol/L(検討された最高濃度)で CYP2C9 以外の CYP 分子種を 2 \sim 26%阻害したが、IC $_{50}$ はいずれ も 2,000 μ mol/L 超であった。また、いずれの CYP 分子種でも REL による時間依存的な阻害作用は認められなかった。

CYP 分子種(CYP1A2、2B6 及び 3A4)に対する REL(8~2,000 μ mol/L)による誘導作用がヒト初代 肝細胞を用い、mRNA 発現量及び酵素活性を指標として検討された結果、いずれの CYP 分子種でも REL による誘導作用は認められなかった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性(CTD 4.2.2.6.1~4)

LLC-PK1 及び MDCKII 細胞を用いて REL (最終濃度 1 μ mol/L) の輸送が検討されたが、見かけの透過係数が低く、適切な評価が困難であった。P-gp、BCRP、MRP2 又は MRP4 を発現させた膜ベシクルを用いて REL の 14 C 標識体(10μ mol/L)の輸送が検討された。その結果、REL の取込み量は、トランスポーター含有膜ベシクルと対照の膜ベシクルで類似していたことから、REL は P-gp、BCRP、MRP2 及び MRP4の基質ではないことが示唆された。

ヒト MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞及びヒト MATE2-K を発現させた MDCKII 細胞を用いて REL の 14 C 標識体($10~\mu$ mol/L)の輸送が検討された。その結果、REL の細胞内への取込みに対する活性は、非発現細胞と比較して時間依存的に増加したことから、REL は MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示唆された。

ヒト OAT1 若しくは OAT3 を発現させた MDCKII 細胞、又はヒト OCT2 を発現させた CHO-K1 細胞を用いて REL (最終濃度 2 μ mol/L) の輸送が検討された。その結果、REL の細胞内への取込みに対する活性は、OAT1 発現細胞及び OCT2 発現細胞では、非発現細胞と同程度であったが、OAT3 発現細胞では、非発現細胞と比較して時間依存的に増加した。OAT3 による REL の取込みについて、濃度依存性が検討され、最高濃度(REL 100 μ mol/L)においても飽和が認められなかったことから、REL は OAT3 の基質であることが示唆された。また、ヒト OAT4 を発現させた HEK293 細胞を用いて REL の 14 C 標識体(10 μ mol/L)の輸送が検討された。その結果、時間依存的な REL の取込みが認められたことから、REL は OAT4 の基質であることが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6.3、4.2.2.6.5~6)

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞、OCT2 又は MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞、ヒト BCRP 又は BSEP を発

⁵⁴⁾ CYP1A2: フェナセチン、2B6: bupropion、エファビレンツ、2C8: amodiaquine、2C9: ジクロフェナク、2C19: S-Mephenytoin、2D6: デキストロメトルファン、bufuralol、3A4: ミダゾラム、テストステロン

現させた Sf9 細胞から調整した膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質55 の輸送に対する REL56 の阻害作用が検討され、IC50はいずれに対しても500 μmol/L超であった。

4.5.4 レレバクタムとイミペネム/シラスタチン併用時の相互作用(CTD 4.2.3.2.6)

サルに REL 及び IPM/CS を反復併用投与したとき、REL の PK は、単独投与したときと比較してやや 高値を示したが(4.1.2.2 参照)、ヒトにおいては併用投与による PK への影響は認められておらず(6.2.1.2 参照)、REL 及び IPM/CS の間に薬物動態学的な相互作用は生じないと考える旨、申請者は説明してい る。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された REL、IPM/CS に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、本剤の臨床使用に あたり特段の問題は認められていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

REL について、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激 性試験、皮膚感作性試験、不純物の毒性評価及び幼若動物を用いた試験の成績が提出された。また、REL 及び IPM/CS を併用投与した場合の反復投与毒性試験の成績が提出された。IPM 及び CS について、既 承認の IPM/CS(静注)と同じ投与経路、用量の範囲内であることから、各成分の単独投与又は両成分の みを併用投与した場合の新たな試験成績は提出されていない。なお、特記しない限り、溶媒として0.9% (w/v) 塩化ナトリウム水溶液が用いられた。

5.1 单回投与毒性試験

REL について、ラット及びサルを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施され、最高用量(ラット: 450 mg/kg、サル: 225 mg/kg) まで死亡例及び急性症状は認められなかった(表 27)。

また、ラットを用いた1カ月間反復静脈内投与毒性試験(5.2 参照)で、最高用量(450 mg/kg/日)の 初回投与後に、死亡例及び急性症状(痙攣様症状、振戦、腹臥位等の異常所見)が認められ、ラットに おける概略の致死量は450 mg/kg と判断されている。

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌ラット (Wistar)	静脈内	80、200、450	なし	>450	4.2.3.1.1
雌雄アカゲザル	静脈内	225	なし	>225	4.2.3.1.2

表 27 REL の単回投与毒性試験成績の概略

5.2 反復投与毒性試験

REL について、ラット及びサルを用いた最長3カ月間の反復投与毒性試験が実施された(表28)。ラ ットの死亡例では、神経系への影響を示唆する臨床症状並びに血球・凝固系及び腎・肝機能パラメータ 一に対する異常が認められた。神経系への影響を示唆する所見について、ヒトに臨床用量を投与した際

BCRP、BSEP、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2:0~500 μmol/L、P-gp:0~2,000 μmol/L

⁵⁵⁾ P-gp: ジゴキシンの ³H 標識体、BCRP: メトトレキサートの ³H 標識体、BSEP: Taurocholic acid の ³H 標識体、OATP1B1: ピタバスタ チンの ³H 標識体、OAT91B3: CCK-8 の ³H 標識体、OAT1: Cidofovir の ³H 標識体、OAT3: Estrone-3-sulfate の ³H 標識体、OCT2、 MATE1 及び MATE2-K: メトホルミンの ¹⁴C 標識体

⁵⁶⁾ **REL** 濃度は以下のとおり。

の C_{max} (55.1 μ mol/L) と比較して高曝露条件下で認められたこと (4.1.2.1 参照)、及び REL の血液脳関門通過性は低い⁵⁷⁾ ことから、ヒト投与における安全性上の懸念は低いと判断されている。また、ラット及びサルに共通した主な全身毒性所見として、腎尿細管上皮への顆粒状物質の沈着が認められた。さらに、サルでは主に血球パラメーターの異常、腎尿細管上皮変性が認められ、腎尿細管上皮変性が認められた動物の一部では、尿中の顆粒状及び硝子様円柱の発現、尿中腎障害分子-1 (KIM-1) の高値が認められた。

ラット及びサルを用いた 3 カ月間反復静脈内投与投与毒性試験における REL の無毒性量は、共に 150 mg/kg/日と判断され、このときの REL の曝露量 [AUC_{0-24 h} (以下、雌雄での平均値)、ラット: 923 μ mol·h/L、サル: 1,300 μ mol·h/L] は、ヒトにおける本剤静脈内投与時の REL の曝露量⁵⁸⁾ (AUC_{0-24 h}: 581.0 μ mol·h/L) と比較して、ラットでは約 1.6 倍及びサルでは約 2.2 倍であった。

表 28	REL Ø	反復投与毒性試験成績の概	來

試験系	投与	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料
D- 100/2/11	経路	12 7 791161	(mg/kg/目)		(mg/kg/目)	CTD
雌雄 ラット (Wistar)	静脈内	1 カ月間 (1 日 1 回) +回復 4 週間	0, 50, 150, 450	死亡例:450 (雌:2/15 例) 痙攣様症状、振戦、腹臥位、ピンク色から赤色の 尿による被毛汚れ 生存例 所見なし	150	4.2.3.2.2
雌雄 ラット (Wistar)	静脈内	3カ月間 (1日1回)	0 、65 、150 、 450/300 ^{a)}	死亡例:450/300 (雌:2/16例) 活動性低下、腹臥位、歩行失調、横転、前肢水掻き動作、頭部痙攣、呼吸促迫、耳赤色化、自傷、間欠性全身性振戦、間欠性の喘ぎ呼吸、平均赤血球容積高値、平均赤血球へモグロビン量・平均赤血球へモグロビン濃度低値、網状赤血球数高値、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、リンパ球数・単球数高値、血清尿素窒素・クレアチニン・カリウム・リン・AST・ALT・ALP高値生存例 ≧65:腎尿細管上皮顆粒状細胞質≥150:耳赤色化(雄) 450/300:歩行失調、活動性低下、腹臥位、耳赤色化(雌雄)、喘ぎ呼吸、間欠性の異常発声(雌)	150	4.2.3.2.3
雌雄 アカゲザル	静脈内	1 カ月間 (1 日 1 回) +回復 4 週間	0、25、75、225	≥75: 腎尿細管上皮顆粒状細胞質(雄) 225: 腎重量増加、腎尿細管上皮顆粒状細胞質、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値(雌雄)、糞便減少、嘔吐、食欲不振、活動性低下、円背位、全身性間欠性振戦、皮膚弾力低下、体重減少(雄)、腎尿細管上皮変性、血清尿素窒素・クレアチニン高値、尿中微細顆粒円柱・硝子様円柱、尿中腎障害分子-1(KIM-1)高値(雌) 回復性:あり	75	4.2.3.2.4
雌雄 アカゲザル	静脈内	3 カ月間 (1 日 1 回)	0, 25, 50, 150	150: 腎尿細管上皮顆粒状細胞質(雌雄)	150	4.2.3.2.5

a) 投与1日目に被験物質を450 mg/kg/日で投与し、投与2及び3日目に300 mg/kg/日を投与、投与4及び5日目に投与を中止、投与6日目から300 mg/kg/日で投与を再開した。

REL、IPM 及び CS の併用投与により、サルを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験が実施された(表 29)。 REL に IPM 及び CS を併用投与したことによる新たな毒性所見は認められなかった。主な異常所見とし

 577 REL の 14 C 標識体 28 mg/kg (約 100 μ Ci/kg) をラットに単回静脈内投与した際、 t_{max} において放射能濃度が高値であった腎皮質 (315 μ g eq/g) 及び腎髄質(276 μ g eq/g)並びに血液(41 μ g eq/g)と比較して、脳における放射能濃度は低値(0.7 μ g equiv/g 以下)であった。

31

⁵⁸⁾ 日本人 HABP/VABP 患者に本剤を申請用法・用量にて投与したときの定常状態における REL の曝露量(AUC_{0-24h})の幾何平均の推定 値(6.2.5.3 参照)

て、腎重量の高値及び尿検査パラメーターの異常が認められたが、関連する変化が認められず毒性学的 意義は低いと判断されている。

表 29	REL.	IPM 及代 CS	併用投与における反復投与毒性試験成績の概略	

試験系	投与 経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 アカゲザル	静脈内 及び 皮下	1 カ月間 (1 日 1 回)	0/0/0、37.5/150/150 ^{b)}	37.5/150/150:無形及び液状便、尿着色、尿中トリコモナス、尿中総蛋白濃度高値、腎重量高値(雌雄)、投与後の流涎、尿中結晶(雄)、マイクロアルブミン高値(雌)	REL: 37.5 ^{c)}	4.2.3.2.7

a) REL/IPM/CS

5.3 遺伝毒性試験

REL について、細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames 試験)、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄小核試験が実施され(表 30)、いずれの試験においても結果が陰性であったことから、REL が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。

表 30 REL の遺伝素性試験成績の概略

及 30 KEL ♥/ 這四母IEN®/ 从例 ♥ 例 M							
試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD	
	Ames 試験	ネズミチフス菌: TA97a、TA98、 TA100、TA1535	S9-/+	0 ^{a)} 、30、100、300、1,000、3,000 μg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1	
in vitro		大腸菌:WP2 <i>uvrA</i> pKM101	S9-/+	0 ^{a)} , 30, 100, 300, 1,000, 3,000 μg/plate			
	ほ乳類細胞を用いた 染色体異常試験	チャイニーズハムス ター卵巣由来細胞	S9- (20 時間)	0 ^{a)} 、6、7、8、9、10 mmol/L	陰性	4.2.3.3.1.2	
			S9-/+ (3 時間)	0 ^{a)} 、6、7、8、9、10 mmol/L	陰性		
in vivo	ラット 骨髄小核試験	雌雄ラット(Wistar) 骨髄		0、50、150、450 mg/kg/日 (1日1回、1カ月間静脈内投与)	陰性	4.2.3.3.2.1	

a) 溶媒: Dimethyl Sulfoxide (DMSO)

5.4 がん原性試験

申請者は、本剤の投与期間は通常は2週間以下であること、期間を置いて頻回投与される予定はないこと、及びRELの遺伝毒性の懸念は低いことから(5.3参照)、RELのがん原性試験は実施しなかったと説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

REL について、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験が実施された(表 31)。REL を投与したウサギにおいて、尿の着色が認められたが、尿中の血液及び腎臓の病理組織学的所見は認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと判断されている。

b) IPM 及び CS 各 150 mg/kg/日は、30 mg/kg/日を REL 37.5 mg/kg/日とともに静脈内投与、残り 120 mg/kg/日を皮下投与とされた。

c) 本試験で認められた所見は IPM 及び CS に起因すると考えられ、REL と IPM 及び CS の併用投与時に新たな毒性が認められなかったことから、REL の無毒性量は 37.5 mg/kg/日と判断されている。

表 31 REL の生殖発生毒性試験成績の概略

→ TVEN → TVEN → TVEN → MILLI							
試験の種類	試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着	雌 ラット (SD)	静脈内	雌:交配15日前 ~妊娠7日目 (1回/日)	0、50、 150、450	なし	親動物 (一般毒性):450 親動物 (生殖能、初期胚 発生):450	4.2.3.5.1.1
床までの初期 胚発生試験	雄 ラット (SD)	静脈内	雄:交配 15 日前 ~剖検前日 (1 回/日)	0、50、 150、450	親動物 450:平均体重増加量低値 a)	親動物 (一般毒性):450 親動物 (生殖能、初期胚 発生):450	4.2.3.5.1.2
	雌 マウス (ICR)	皮下	妊娠 6~17 日目 (1 回/日) 帝王切開:妊娠 18 日	0、80、 200、450	なし	母動物 (一般毒性):450 胚・胎児発生:450	4.2.3.5.2.3
胚・胎児発生 試験	雌 ラット (SD)	静脈内	妊娠 6~20 日目 (1回/日) 帝王切開:妊娠 21日	0、50、 150、450	なし	母動物 (一般毒性):450 胚・胎児発生:450	4.2.3.5.2.5
	雌 ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 7~20 日 (1回/日) 帝王切開:妊娠 28日	0、35、 275、450	母動物 ≥35: 尿の着色 (オレンジ 色) 胚・胎児: なし	母動物 (一般毒性):450 胚・胎児発生:450	4.2.3.5.2.7
出生前及び出 生後の発生並 びに母体の機 能試験	雌 ラット (SD)	静脈内	母動物: 妊娠 6 日~分娩 後 20 日(1 回/日)	0、65、 200、450	なし	母動物 (一般毒性):450 F ₁ 出生児の発生:450	4.2.3.5.3.1

a) 一過性の減少であり、有害ではないと判断された。

5.6 局所刺激性試験

REL について、ウシ摘出角膜を用いた混濁度、及び透過性試験及びウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施され、刺激性は認められなかった(表 32)。REL、IPM 及び CS 併用投与時の局所刺激性試験は実施されていないが、併用投与におけるサルを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験(5.2 参照)において、投与部位に刺激性を示唆する所見は認められなかった。

表 32 REL の局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ウシ摘出角膜混濁及び 透過性試験(BCOP)	ウシ摘出角膜	REL の 20% 懸濁液を、ウシ角膜上皮に 32℃で 4 時間適用し、角膜混濁度及び透過性を評価	刺激性スコアー0.12 非刺激物と判断された	参考 4.2.3.6.1
皮膚刺激性試験	雌雄ウサギ (NZW)	0.5gを背部皮膚に4時間閉塞塗布	刺激性なし	参考 4.2.3.6.2

5.7 その他の試験

5.7.1 皮膚感作性試験

REL について、マウスを用いた局所リンパ節試験(LLNA)が実施され、皮膚感作性は認められなかった(表 33)。

表 33 REL の皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所リンパ 節試験	雌マウス (CBA/J)	両耳介背部に 5%、10%及び 25%溶液、陽性対照 [25% (v/v) ヘキシルシンナムアルデヒド] 又は溶媒対照 (DMSO) を 1 日 1 回、3 日間塗布	皮膚感作性なしと判断された	参考 4.2.3.7.2.1

DMSO: Dimethyl Sulfoxide

5.7.2 不純物の毒性評価

投与液中に REL の分解生成物である REL 不純物A* が含まれることから、ラットを用いた 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験の REL 投与群において、その安全性が評価された(5.2 参照)。なお、当該試験における無毒性量(150 mg/kg)投与時の REL 投与液中の REL 不純物A* の含有量は mg/kg であり、ヒトにおける本剤の 1 日最大投与量中の REL 不純物A* の含有量 (mg/kg) の ffeであった。また、REL 不純物A* の遺伝毒性について、REL 不純物A* と類似構造を持つ、REL 及び

の遺伝毒性試験の結果(5.3 参照、表 34)は陰性であり遺伝毒性の懸念は低いこと、(Q)SAR を用いて REL 不純物A*の を評価した結果、変異原性アラートは認められないこと並びに本剤は臨床使用において 1 カ月間以下の投与が想定されることから、本剤に含まれる REL 不純物A* がヒトで遺伝毒性を示す懸念は低いと判断されている。

	表 34			■ の遺伝毒性試験成績の概略		
試験の	の種類	試験系 代謝活性化 (処置)		濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌: TA97a、TA98、 TA100、TA1535	S9-/+	0 ^{a)} 、30、100、300、1,000、3,000、5,000 μg/plate	陰性	4.2.3.7.6.6
		大腸菌:WP2uvrA pKM101	S9-/+	0 ^{a)} 、30、100、300、1,000、3,000、5,000 µg/plate		

a) 溶媒:蒸留水

5.7.3 幼若動物を用いた試験

REL について、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施され(表 35)、毒性所見は認められなかった。

無毒性量 添付資料 用量 試験系 投与経路 投与期間 主な所見 (mg/kg/日) (mg/kg/日) CTD 6週間 雌雄ラット 皮下(生後14~34日目) なし 450 4.2.3.5.4.2 (1日1回) 0, 65, 200, 450 (Wistar) 静脈内(生後35~56又は57日目) +回復4週間

表 35 REL の幼若動物を用いた試験成績の概略

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 腎尿細管への影響について

ラット及びサルを用いた REL の反復投与毒性試験において認められた腎尿細管上皮の顆粒状物質沈着の毒性学的意義について、申請者は以下のように説明している。

ラット及びサルにおいて認められた腎尿細管上皮の顆粒状物質沈着は、サルを用いた検討により電子顕微鏡検査において同心円状多層板輪状構造物を含むリソソーム数及びサイズの増加と同定され、当該所見は腎より排泄される抗生物質を動物に投与した際に腎尿細管上皮に認められる顆粒状細胞質と一致していること(Acta Pathol Jpn 1978; 28: 867-89、Chemotherapy 1980; 28:189-219 等)から、被験物質のリソソームを介した排泄を示唆する適応的変化と考えられた。また、顆粒状物質沈着が認められた腎尿細管細胞の核、核小体、ミトコンドリア及び小胞体に異常は認められず、当該所見が認められた個体では腎毒性を示唆する所見又は異常値変化は認められなかったことから、尿細管に対して変性等の有害性を示す可能は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、REL 投与による腎尿細管上皮の顆粒状物質沈着の毒性学的意義は低いと考える。ただし、REL をサルヘ反復投与した場合に、腎尿細管に対して毒性を示唆する所見・異常

値が認められた個体も存在することから、本剤の臨床使用時の腎機能への影響については、7.R.3.2 で引き続き議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発において、第Ⅲ相試験 (013、014 及び 017 試験) では、申請製剤が使用された。 ヒト血漿、尿、透析液及び肺上皮被覆液 (ELF) 中の REL、IPM 及び CS の濃度測定には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限 REL、IPM 及び CS: いずれも血漿 0.25 μg/mL、尿 0.25 μg/mL、透析液 0.01 μg/mL、ELF⁵⁹⁾ 0.005 μg/mL)が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、日本人を対象とした臨床薬理試験(健康被験者を対象とした PK 試験)、外国人を対象とした臨床薬理試験(健康被験者を対象とした PK 試験、腎機能障害被験者を対象とした PK 試験、高齢被験者を対象とした PK 試験、肺への移行性試験、薬物相互作用試験及び QT/QTc 評価試験)、PPK 解析及び曝露一応答解析の結果が提出された。なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 4.2.2 及び 4.3.1 項に記載する。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験(CTD 5.3.3.3.3:012 試験<20 年 月~ 月>)

日本人健康成人被験者を対象に、REL 及び IPM/CS を 30 分かけて単回静脈内投与又は 6 時間毎に 14 日間反復静脈内投与したときの REL、IPM 及び CS の PK が検討された。結果は表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36 日本人健康被験者に REL 及び IPM/CS を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

X 30 HAY CENTRAL TO HIM OF E THE MINING TO THE YYYY									
石川米ケ	C_{eoi}	$AUC_{0-\infty}$	t _{1/2}	$V_{\rm d}$	CL				
77リ女人	(µmol/L)	(μmol⋅h/L)	(h)	(L)	(mL/min)				
-	測	定対象:REL							
6	21.0 ± 3.28	41.3 ± 2.20	1.55 ± 0.227	19.4 ± 2.27	145 ± 7.99				
6	43.3 ± 3.65	85.5 ± 9.74	1.71 ± 0.194	21.0 ± 3.75	142 ± 18.2				
6	94.1 ± 11.2	184 ± 25.4	1.72 ± 0.202	19.5 ± 1.80	133 ± 19.8				
測定対象: IPM									
6	108 ± 19.1	156 ± 7.40	1.09 ± 0.132	15.9 ± 2.17	168 ± 7.96				
6	115 ± 9.15	164 ± 13.6	1.11 ± 0.105	15.4 ± 1.39	161 ± 14.7				
6	130 ± 14.4	186 ± 21.3	1.11 ± 0.108	13.6 ± 0.756	143 ± 16.8				
	浿	则定対象: CS							
6	100 ± 17.1	113 ± 14.0	0.920 ± 0.181	15.7 ± 4.22	196±24.8				
6	102 ± 10.6	113 ± 18.9	0.865 ± 0.102	14.7 ± 2.00	199 ± 38.2				
6	106 ± 8.91	119 ± 14.2	0.921 ± 0.152	14.7 ± 2.11	187 ± 22.4				
	例数 6 6 6 6 6	例数 C _{eoi} (μmol/L) 6 21.0±3.28 6 43.3±3.65 6 94.1±11.2 6 108±19.1 6 115±9.15 6 130±14.4 6 100±17.1 6 102±10.6	例数 $\frac{C_{eoi}}{(\mu mol/L)}$ $\frac{AUC_{0-\infty}}{(\mu mol \cdot h/L)}$ 測定対象: REL 6 21.0±3.28 41.3±2.20 6 43.3±3.65 85.5±9.74 6 94.1±11.2 184±25.4 測定対象: IPM 6 108±19.1 156±7.40 6 115±9.15 164±13.6 6 130±14.4 186±21.3 測定対象: CS 6 100±17.1 113±14.0 6 102±10.6 113±18.9	例数 C_{eoi} $(\mu mol/L)$ $(\mu mol \cdot h/L)$ (h) $\mu mol/h/L)$ (h) (h) $\mu mol/h/L)$ (h) (h) (h) $\mu mol/h/L)$ (h)	例数 C_{eoi} $(\mu mol/L)$ $(\mu mol \cdot h/L)$ (h) (L) $(\mu mol/L)$ $(\mu mol \cdot h/L)$ (h) (L) $(\mu mol/L)$ $(\mu mol \cdot h/L)$ (h) (L) (h) (L) (h) $(h$				

平均値±標準偏差

 V_d : 分布容積

⁵⁹⁾ ELF 中の CS 濃度は測定されていない。

表 37 日本人健康被験者に REL 及び IPM/CS を 6 時間毎に反復静脈内投与したときの 14 日目における PK パラメータ

ΠВ		6	ATIC		T 7 1	CI				
用量	例数	C_{eoi}	$AUC_{0-6 h}$	$t_{1/2}$	Vd_{ss}	$\mathrm{CL}_{\mathrm{ss}}$				
(REL/IPM/CS)	沙川致	(µmol/L)	(μmol⋅h/L)	(h)	(L)	(mL/min)				
		測定対	対象:REL							
250/500/500 mg	3	51.1 ± 9.68	74.5 ± 4.14	1.73 ± 0.0720	24.1 ± 2.00	161 ± 9.20				
500/500/500 mg	6	97.9 ± 10.1	157 ± 16.8	1.90 ± 0.134	25.3 ± 2.94	154 ± 18.3				
	測定対象:IPM									
250/500/500 mg	3	127 ± 25.8	143 ± 1.97	1.02 ± 0.0482	16.2 ± 0.878	184 ± 2.56				
500/500/500 mg	6	105 ± 10.3	129 ± 13.3	1.07 ± 0.0532	19.1 ± 1.91	206 ± 23.3				
	測定対象: CS									
250/500/500 mg	3	111 ± 19.2	97.1 ± 8.00	0.721 ± 0.106	14.1 ± 1.68	227 ± 19.5				
500/500/500 mg	6	99.1 ± 9.80	96.2 ± 12.1	0.836 ± 0.0982	16.6 ± 1.73	231 ± 28.9				

平均値±標準偏差

Vd_{ss}: 定常状態時の分布容積、CL_{ss}: 定常状態時のクリアランス

6.2.1.2 海外第 I 相試験(参考 CTD 5.3.3.1.1:001 試験<20 年 ■ 月~20 年 ■ 月~20 ■ 年 ■ 月~)

外国人健康被験者を対象に、REL 及び IPM/CS を 30 分かけて単回静脈内投与若しくは 6 時間毎に 7 又は 14 日間反復静脈内投与したときの REL、IPM 及び CS の PK が検討された。

REL 及び IPM/CS を単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 38 のとおりであり、REL と IPM/CS の併用によるそれぞれの PK への影響は認められなかった。また、投与後 24 時間における未変化体の尿中排泄率(平均値生標準偏差)は、REL で 94.7 \pm 3.11 \sim 110 \pm 28.5%、IPM で 52.6 \pm 10.4 \sim 68.1 \pm 15.7%、CS で 83.3 \pm 16.9 \sim 95.0 \pm 25.0%であった。

表 38 外国人健康被験者に REL 及び IPM/CS を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

		I MI TO THE MAN TO THE TENT	200	CO C TENTO		· · · ·	
用量 (DEL/IDM/CG)	例	C _{eoi} (µmol/L)	AUC _{0-∞} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V_{ss} (L)	CL (mL/min)
(REL/IPM/CS)	数	(µmoi/L)	(µmor·n/L)	(11)	(11)	(L)	(IIIL/IIIII)
			測定	対象: REL			
25/0/0 mg	6	4.42 ± 1.18	7.97 ± 1.67	0.48 [0.48, 0.52]	1.35 ± 0.297	16.9 ± 3.52	155 ± 30.6
50/0/0 mg	6	9.04 ± 1.88	15.6 ± 2.73	0.48 [0.48, 0.48]	1.48 ± 0.267	17.7 ± 3.40	157 ± 23.8
50/500/500 mg	6	9.13 ± 2.06	16.4 ± 1.99	0.48 [0.48, 0.48]	1.51 ± 0.321	17.7 ± 4.09	148 ± 15.8
125/0/0 mg	6	21.9 ± 5.46	40.6 ± 4.41	0.48 [0.48, 0.48]	1.58 ± 0.128	17.8 ± 3.25	148 ± 14.8
250/0/0 mg	12	45.4 ± 7.27	81.8 ± 9.07	0.48 [0.48, 0.48]	1.62 ± 0.132	17.9 ± 2.59	148 ± 16.4
500/0/0 mg	6	101 ± 17.6	180 ± 25.7	0.48 [0.48, 0.48]	1.63 ± 0.127	16.3 ± 1.59	135 ± 19.9
500/500/500 mg	6	93.2 ± 10.5	183 ± 25.9	0.48 [0.48, 0.48]	1.71 ± 0.257	16.9 ± 2.33	133 ± 19.4
1,000/0/0 mg	6	209 ± 28.6	373±51.9	0.48 [0.48, 0.50]	1.80 ± 0.277	16.5 ± 1.86	130 ± 18.3
1,150/0/0 mg	6	208 ± 18.3	396±55.3	0.48 [0.48, 0.48]	1.75 ± 0.221	17.7 ± 1.76	141 ± 18.8
	-		測定	対象:IPM	-		-
0/500/500 mg	16	103 ± 14.4	141 ± 17.4	0.48 [0.48, 0.50]	1.14 ± 0.090	16.0 ± 1.90	200 ± 23.7
50/500/500 mg	6	105 ± 22.7	138 ± 17.1	0.48 [0.48, 0.48]	1.08 ± 0.124	16.1 ± 3.14	204 ± 21.3
500/500/500 mg	6	103 ± 10.1	149 ± 20.1	0.48 [0.48, 0.48]	1.14 ± 0.140	16.2 ± 2.20	189 ± 24.4
_	·		測定	三対象: CS			
0/500/500 mg	16	107 ± 16.3	123 ± 22.4	0.48 [0.48, 0.50]	0.952 ± 0.0943	12.1 ± 1.69	195±33.3
50/500/500 mg	6	104 ± 22.9	113 ± 18.2	0.48 [0.48, 0.48]	0.896 ± 0.157	12.8 ± 3.05	210±32.9
500/500/500 mg	6	101 ± 12.2	125±23.9	0.48 [0.48, 0.48]	0.948 ± 0.146	12.9 ± 1.74	194±44.1

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値[範囲]、t_{1/2}は調和平均±ジャックナイフ法による標準偏差

V_{ss}: 定常状態時の分布容積

REL 及び IPM/CS を反復静脈内投与したときの REL の PK パラメータは表 39 のとおりであり、反復投与による REL の蓄積性は認められなかった。なお、REL/IPM/CS(500/500/500 mg)を 6 時間毎に 14 日間反復静脈内投与したときの IPM 及び CS の C_{eoi} 及び $AUC_{0-6~h}$ (平均値±標準偏差)は、それぞれ $111\pm15.8~\mu mol/L$ 及び $135\pm15.6~\mu mol \cdot h/L$ 、 $101\pm14.4~\mu mol/L$ 及び $101\pm15.2~\mu mol \cdot h/L$ であり、REL と同様に反復投与による蓄積性は認められなかった。

表 39 外国人健康被験者に REL 及び IPM/CS を 6 時間毎に反復静脈内投与したときの PK パラメータ

用量 (REL/IPM/CS)	測定日	例数	C _{eoi} (µmol/L)	AUC _{0-6 h} (µmol·h/L)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (L)	CL (mL/min)
(REL/II W/CS)	<u> </u>		<u> </u>	象:REL			(1112/11111)
50/500/500	1日目	6	9.84 ± 1.03	17.6 ± 1.94	1.64 ± 0.0835	_	_
50/500/500 mg	7 日目	5	9.11 ± 0.302	15.4 ± 2.10	1.42 ± 0.122	18.3±1.35	158±22.0
125/500/500 mg	1 日目	12	25.6±3.42	43.3±4.91	1.43 ± 0.200	_	_
125/500/500 mg	7 日 目	12	26.8 ± 4.04	42.8 ± 4.86	1.39 ± 0.176	14.9 ± 2.14	141 ± 15.1
250/500/500 mg	1日目	6	47.3 ± 9.10	78.9 ± 11.5	1.63 ± 0.13	_	
230/300/300 mg	7 日 目	6	49.4 ± 11.0	82.7 ± 13.8	1.65 ± 0.224	17.6 ± 3.01	148 ± 27.7
375/500/500 mg	1日目	6	59.3 ± 11.5	105 ± 14.8	1.48 ± 0.147	_	
373/300/300 mg	7 日目	6	70.2 ± 10.2	121 ± 16.2	1.85 ± 0.241	18.2 ± 2.92	151 ± 22.9
	1 日 目	30	94.2 ± 16.6	152 ± 18.1	1.52 ± 0.160	_	_
500/500/500 mg	7 日 目	6	103 ± 20.6	168 ± 20.2	1.68 ± 0.193	16.7 ± 3.61	144 ± 17.3
	14 日目	22	95.4 ± 13.2	152 ± 16.8	1.72 ± 0.201	18.4 ± 2.40	159 ± 18.5
625/500/500 mg	1 日 目	6	119 ± 24.1	187 ± 23.7	1.47 ± 0.186	_	_
023/300/300 Hig	7 日 目	6	117 ± 24.4	196 ± 28.7	1.73 ± 0.180	18.2 ± 3.17	155 ± 22.8

平均値±標準偏差、t_{1/2}は調和平均±ジャックナイフ法による標準偏差、-:算出せず

V_{ss}: 定常状態時の分布容積

6.2.1.3 肺への移行性試験(参考 CTD 5.3.3.1.2:007 試験 < 2012 年 4 月 ~ 6 月 >)

外国人健康被験者(PK 評価例数: 16 例)を対象に、REL(250 mg)及び IPM/CS(500/500 mg)を 30 分かけて 6 時間毎に 5 回投与したときの、REL 及び IPM の肺上皮被覆液(ELF)への移行が検討され、ELF 中 $AUC_{0-\infty}$ /遊離型血漿中 $AUC_{0-\infty}$ の割合(平均値)は、REL で 53.7%、IPM で 55.2%であった。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 高齢被験者を対象とした海外第 I 相試験(参考 CTD 5.3.3.3.1:002 試験<20 年 ■ 月~ 月 >)

外国人若年女性 (18 歳以上 45 歳以下) 及び高齢男女 (60 歳以上 75 歳以下) 被験者 (PK 評価例数: 18 例) を対象に、REL (125 mg) 及び IPM/CS (500/500 mg) を 30 分かけて単回静脈内投与したときの REL、IPM 及び CS の PK が検討され、結果は表 40 のとおりであった。PPK 解析の結果、PK パラメータ に対して性別及び年齢は共変量として選択されなかったこと (6.2.5.1 及び 6.2.5.2 参照) 等⁶⁰⁾ から、本剤 投与時の REL、IPM 及び CS の PK について、性別及び年齢により臨床的に意義のある差異が認められる可能性は低いと申請者は説明している。

 $^{^{60)}}$ PPK 解析の結果、REL 及び IPM の CL に対して、 $^{\rm CL}$ に対して、 $^{\rm CL}$ でが共変量として選択された($^{\rm 6.2.5.1}$ 及び $^{\rm 6.2.5.2}$ 参照)。一般的に、女性は男性と比較して腎機能が低いこと、年齢とともに腎機能が低下することから、性別及び年齢による曝露量の差異に腎機能($^{\rm CL}$ にいると考えられた。

表 40 健康若年及び高齢被験者に REL 及び IPM/CS を単回静脈内投与したときの PK パラメータの幾何平均の比[90%信頼区間]

	REL (1	25 mg)	IPM (5	00 mg)	CS (500 mg)		
	C_{eoi}	$AUC_{0-\infty}$	Ceoi	AUC _{0-∞}	Ceoi	$AUC_{0-\infty}$	
若年女性/ 若年男性 ^{a)}	1.35 [1.06, 1.73]	1.16 [0.97, 1.40]	1.01 [0.87, 1.18]	0.93 [0.82, 1.07]	0.95 [0.82, 1.10]	0.83 [0.71, 0.98]	
高齢女性/ 高齢男性	1.59 [1.25, 2.03]	1.24 [1.03, 1.49]	1.48 [1.22, 1.79]	1.24 [1.04, 1.46]	1.39 [1.15, 1.67]	1.15 [0.93, 1.41]	
高齢男性/ 若年男性 ^{a)}	1.01 [0.79, 1.29]	1.35 [1.12, 1.62]	0.82 [0.70, 0.97]	1.08 [0.94, 1.25]	0.78 [0.67, 0.92]	0.97 [0.81, 1.15]	
高齢女性/ 若年女性	1.19 [0.93, 1.52]	1.43 [1.19, 1.73]	1.20 [1.00, 1.44]	1.43 [1.22, 1.69]	1.14 [0.95, 1.36]	1.33 [1.09, 1.62]	

幾何平均の比[90%信頼区間]:自然対数変換後に分散分析モデルにより推定した最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比及び信頼区間の逆変換値

6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.3.3.2:005 試験<2011 年 1 月~2012 年 3 月>)

外国人成人被験者を対象に、腎機能の程度別 $[CL_{cr} (mL/min/1.73 \, m^2)^{61}$ が正常:80以上、軽度障害:50 超 80 未満、中等度障害:30以上 50以下、重度障害:30未満、血液透析を必要とする末期腎不全]に、REL (125 mg)及び IPM/CS (250/250 mg)を 30分かけて単回静脈内投与したときの REL、IPM 及び CS の PK が検討された。血液透析を必要とする末期腎不全被験者には、第1期では、血液透析終了直後から REL (125 mg)及び IPM/CS (250/250 mg)が 30分かけて静脈内投与され、第2期では、血液透析開始 30分前から REL (125 mg)及び IPM/CS (250/250 mg)が 30分かけて静脈内投与された後に、血液透析が実施された。各期の投与は、約1週間の間隔をおき、その間に2回以上の血液透析が実施された。結果は表41のとおりであった。

REL、IPM 及び CS の血液透析による除去率はそれぞれ 67~87%、66~87%及び 46~56% であった。

a) 若年男性被験者のデータとして、001 試験の REL 125 mg を単独投与時の REL の PK データ、IPM/CS (500/500 mg) を単回投与 時の IPM 及び CS の PK データが用いられた。

⁶¹⁾ 24 時間 CL_{cr} 又は eGFR より算出

表 41 腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者に REL (125 mg) 及び IPM/CS (250/250 mg) を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

調定対象: REL	子機能正常 1.88] 2.39] 1.77] 3.18] 2.20] 7.04] 3.96] 13.46]
軽度 で	2.39] 1.77] 3.18] 2.20] 7.04] 3.96] 13.46]
被験者	1.77] 3.18] 2.20] 7.04] 3.96] 13.46]
The content of t	3.18] 2.20] 7.04] 3.96] 13.46]
中等度育機能障害被験者 $\frac{AUC_{0\infty} (\mu mol \cdot h/L)}{t_{1/2} (h)^{b)}} = \frac{4.51 (25.7)}{4.51 (25.7)} = \frac{52.3 [37.7, 72.7]}{2.10 (31.0)} = \frac{1.51}{1.20 (h)^{b)}} = \frac{4.51 (25.7)}{4.51 (25.7)} = \frac{1.10 (31.0)}{2.10 (31.0)} = \frac{-1.51}{1.20 (h)^{b)}} = \frac{1.51}{1.20 (h)^{b)}} = \frac{1.51}$	3.18] 2.20] 7.04] 3.96] 13.46]
被験者	2.20] 7.04] 3.96] 13.46]
The image of t	7.04] 3.96] 13.46]
型及管機能障害被験者	7.04] 3.96] 13.46]
被験者 $\frac{AUC_{0\infty} (\mu mol^+ h/L)}{t_{1/2} (h)^{b)}} = \frac{236 [1/1, 325]}{8.65 (31.0)} = \frac{48.5 [35.3, 66.4]}{25.3, 66.4]} = \frac{4.87 [3.37, 1.37]}{4.87 [3.37, 1.37]}$ 末期腎不全被験者 (血液透析後投与) $\frac{C_{eoi} (\mu mol/L)}{t_{1/2} (h)^{b)}} = \frac{53.1 [30.7, 91.9]}{15.6 (103.1)} = \frac{22.7 [12.5, 41.0]}{22.7 [12.5, 41.0]} = \frac{234 [1.39, 40C_{0\infty} (\mu mol^+ h/L)]}{15.6 (103.1)} = \frac{44.5 [29.1, 67.9]}{1.79 (13.9)} = \frac{22.7 [12.5, 41.0]}{1.79 (13.9)$	3.96] 13.46]
末期腎不全被験者 (血液透析後投与) C_{eoi} (µmol/L) 8.65 (31.0) 2.00 (10.4) — 末期腎不全被験者 (血液透析後投与) C_{eoi} (µmol·h/L) 53.1 [30.7, 91.9] 22.7 [12.5, 41.0] 2.34 [1.39, 44.5 [29.1, 67.9] 末期腎不全被験者 (血液透析前投与) C_{eoi} (µmol/L) 15.6 (103.1) 1.79 (13.9) — 本期腎不全被験者 (血液透析前投与) C_{eoi} (µmol/L) 19.3 [11.2, 33.4] 22.7 [12.5, 41.0] 0.85 [0.50, 40.5] 和C _{0-∞} (µmol·h/L) 78.0 [50.3, 121] c° 44.5 [29.1, 67.9] 1.76 [1.20, 60.5] 副定対象: IPM 腎機能障害被験者 (6 例) 腎機能障害被験者 a° (6 例) 腎機能障害/腎機能障害/腎機能障害/腎機能障害/腎機能障害/腎機能障害/腎機能障害/腎臓器 軽度腎機能障害 被験者 C_{eoi} (µmol·h/L) C_{eoi} (µmol·h/L) C_{eoi} (µmol·h/L) 0.85 [0.50, 1.21] 0.85 [0.50, 1.22 (6 M) 0.85 [0.50, 1.22 (6	13.46]
	13.46]
(血液透析後投与)	1.44]
末期腎不全被験者 (血液透析前投与) C_{eoi} (µmol/L) 19.3 [11.2, 33.4] 22.7 [12.5, 41.0] 0.85 [0.50, 0.50] 測定対象: IPM 「根化 C_{0} (µmol·h/L) 78.0 [50.3, 121] $^{\circ}$ 44.5 [29.1, 67.9] 1.76 [1.20, 0.50] 製定対象: IPM 「特機能障害被験者 (6 例) 「特機能正常被験者 $^{\circ}$ (6 例) 「特機能障害/腎機能障害/腎機能障害/腎機能障害 を度腎機能障害 被験者 C_{eoi} (µmol·h/L) 40.7 [22.7, 73.2] 35.3 [21.3, 58.5] 1.15 [0.65, 0.50] AUC ₀ (µmol·h/L) 77.3 [58.9, 101] 55.0 [43.5, 69.5] 1.41 [1.07, 0.55] 1.54 (15.2) 1.24 (10.8) -	
末期腎不全被験者 (血液透析前投与) C_{eoi} (µmol/L) 19.3 [11.2, 33.4] 22.7 [12.5, 41.0] 0.85 [0.50, 0.50] AUC _{0-∞} (µmol·h/L) 78.0 [50.3, 121] eo 44.5 [29.1, 67.9] 1.76 [1.20, 0.50] 測定対象: IPM 腎機能障害被験者 (6 例) 腎機能障害被験者 (6 例) 腎機能障害/胃 軽度腎機能障害 被験者 C_{eoi} (µmol/L) 40.7 [22.7, 73.2] 35.3 [21.3, 58.5] 1.15 [0.65, 0.50] AUC _{0-∞} (µmol·h/L) 77.3 [58.9, 101] 55.0 [43.5, 69.5] 1.41 [1.07, 0.50] C_{eoi} (µmol·h/L) 1.54 (15.2) 1.24 (10.8)	
(血液透析前投与) $\frac{AUC_{0\infty} (\mu mol \cdot h/L)}{t_{1/2} (h)^{b)}}$ $\frac{1.78 (150.3, 121)}{t_{0.5} (100.6)^{c)}}$ $\frac{44.5 (29.1, 67.9)}{t_{1.79} (13.9)}$ $\frac{1.76 (1.20, 1.79)}{t_{1/2} (h)^{b)}}$ $\frac{1.76 (1.20, 1.29)}{t_{1/2} (h)^{b)}}$ $1.76 (1.20, 1$	2.507
別定対象: IPM	2.58]
軽度腎機能障害 被験者	
軽度腎機能障害 被験者 $AUC_{0-\infty}$ (μmol·h/L) 77.3 [58.9, 101] 55.0 [43.5, 69.5] 1.41 [1.07, 1.54 (15.2) 1.24 (10.8) $-$	子機能正常
被験者 $\frac{AUC_{0-\infty} (\mu mol^* n/L)}{t_{1/2} (h)^{b)}}$	2.06]
$ t_{1/2} $ (h) b) 1.54 (15.2) 1.24 (10.8) -	1.84]
Let ματα μετ	1.89]
中等度腎機能障害 被験者 $\frac{45.0 [25.2,79.3]}{42.0 [25.2,89.3]}$ $\frac{42.0 [25.2,89.3]}{42.0 [25.2,89.3]}$ $\frac{42.0 [25.2,89.3]}{42.0 [25.2,89.3]}$ $\frac{1.53 [1.17,89.3]}{1.53 [1.17,89.3]}$	1.99]
$ t_{1/2} (h)^{-b}$ 2.18 (12.8) 1.40 (21.1) -	
重度腎機能障害 C _{eoi} (µmol/L) 46.9 [28.7, 76.5] 35.5 [21.9, 57.6] 1.32 [0.75,	2.32]
$[h_{\text{off}}]_{\text{MA}}$ $[AUC_{0-\infty}]_{\text{(µmol^*h/L)}}$ $[h_{\text{off}}]_{\text{AUC}}$	3.26]
$ t_{1/2}(h) ^{-6}$ 2.78 (11.9) 1.32 (5.8) -	
末期腎不全被験者 C _{eoi} (μmol/L) 103 [57.1, 186] 41.8 [22.1, 79.1] 2.46 [1.40, 1.40]	4.33]
$AUC_{0-\infty}$ (µmol·h/L) 223 [169, 293] 71.8 [53.4, 96.5] 3.10 [2.39,	4.03]
$ \mathbf{t}_{1/2} (\mathbf{h}) ^{-6}$ 3.24 (18.7) 1.21 (13.7) -	
末期腎不全被験者 Ceoi (μmol/L) 35.9 [19.9, 64.7] 41.8 [22.1, 79.1] 0.86 [0.49,	1.51]
$\left[(4.56 \pm 4.16 \pm 4.1$	1.29]
(皿	
測定対象: CS 腎機能障害被験者(6例) 腎機能正常被験者 a) (6例) 腎機能障害/腎	肾機能正常
軽度腎機能障害 Ceoi (µmol/L) 43.4 [25.9, 72.7] 34.8 [22.3, 54.4] 1.25 [0.75,	2.08]
$ AUC_{0-\infty}(\mu mol \cdot h/L) $ /1.7 [45.8, 112] 44.8 [30.5, 65.9] 1.60 [1.03,	2.49]
$t_{1/2}$ (h) b) 1.43 (31.9) 1.08 (27.8) —	
中等度腎機能障害 Ceoi (μmol/L) 48.7 [29.8, 79.4] 42.9 [27.5, 66.8] 1.13 [0.69,	
$\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{1}$	2.87]
$t_{1/2}$ (h) by 2.11 (20.5) 1.19 (28.5) —	
重度腎機能障害 C _{eoi} (µmol/L) 53.3 [34.6, 82.0] 35.8 [23.4, 54.8] 1.49 [0.90,	2.44]
$\frac{1}{200}$ AUC _{0-∞} (µmol·h/L) 300 [207, 436] 53.7 [37.2, 77.6] 5.60 [3.64,	8.59]
$t_{1/2}$ (h) 5.08 (59.2) 1.09 (10.7) —	
末期腎不全被験者 C _{eoi} (μmol/L) 111 [65.9, 186] 44.5 [25.4, 78.0] 2.49 [1.51,	4.09]
(血液涂土(公共) AUC _{0-∞} (μmol·n/L) /// [493, 1220] 30.5 [34.5, 92.6] 13./3 [8.96,	21.12]
$t_{1/2}$ (h) u_1 12.2 (118.5) 1.14 (26.1) —	· · · · ·
末期腎不全被験者 Ceoi (μmol/L) 41.7 [24.8, 70.0] 44.5 [25.4, 78.0] 0.94 [0.57,	1.54]
(血) (血) (血) (上) [AUC _{0-∞} (μmol·h/L)] 205 [123, 343] (56.5 [34.5, 92.6] 3.64 [2.32,	7
(皿(校25付刊及子) t _{1/2} (h) b) 12.2 (131.5) c) 1.14 (26.1) - a) 腎機能障害被験者と年齢、性別、人種及びBMI を一致させた腎機能正常被験者	5.69

a) 腎機能障害被験者と年齢、性別、人種及びBMIを一致させた腎機能正常被験者

6.2.3 薬物動態学的又は薬力学的相互作用の検討

6.2.3.1 薬物相互作用試験(参考 CTD 5.3.3.4.1:019 試験<20■4年 月~■ 月>)

外国人健康成人(14 例)を対象に、OAT1 及び OAT3 の阻害薬であるプロベネシド 1,000 mg を単回経口投与の 1 時間後に、本剤(REL/IPM/CS 250/500/500 mg)を単回静脈内投与したとき、本剤投与時に対するプロベネシド併用投与時の C_{eoi} ($\mu mol/L$) 及び $AUC_{0-\infty}$ ($\mu mol \cdot h/L$) の幾何平均値の比 [90%信頼区

b) 幾何平均 (CV%)

c) 5例

間] は、REL で 1.06 [1.00, 1.12] 及び 1.24 [1.19, 1.28] 、IPM で 1.07 [1.01, 1.13] 及び 1.16 [1.13, 1.20] であった。

6.2.4 薬力学試験

6.2.4.1 QT/QTc 評価試験(CTD 5.3.4.1.1:009 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

外国人健康被験者(36 例)を対象に、REL 単回静脈内投与時の QTc 間隔に対する影響を検討するため、プラセボ(静脈内投与)及びモキシフロキサシン(400 mg 単回経口投与)を対照とした 3 期クロスオーバー試験が実施された 62)。QTcP 63 間隔のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)におけるプラセボ投与時との差($\Delta\Delta$ QTcP)とその両側 90%信頼区間は、REL 1,150 mg 投与時では投与 15 分後に最大値 3.24 [2.07,4.41] ms となり、90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回った。一方、モキシフロキサシン投与時のプラセボ投与時との差とその両側 90%信頼区間は、投与 4 時間後に最大値 15.60 [13.15,18.05] ms となり、事前に規定した各時点(投与開始後 1、2、3 及び 4 時間)の信頼区間の下限値は 5 msを上回った。この結果から、REL 1,150 mg までの用量では、QTc 間隔を含む心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないと申請者は説明している。なお、REL 1,150 mg 投与時の C_{eoi} (幾何平均)は 208 μ mol/L であった。

6.2.5 薬物動態解析

6.2.5.1 PPK解析(参考CTD 5.3.3.5.1)

REL 又は IPM が投与された 10 の臨床試験⁶⁴⁾ から得られた REL の PK データ(649 例、4,814 測定点)及び IPM の PK データ(815 例、4,454 測定点)を用いて、PPK 解析(NONMEM version 7.3.0)が実施された⁶⁵⁾。REL 及び IPM の血漿中濃度推移は、1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。共変量はステップワイズ法に基づき選択された⁶⁶⁾。

REL の最終モデルでは、CL に対して CL_{cr} が共変量として選択され、中心コンパートメントの分布容積 (V1) に対して体重が共変量として選択された。IPM の最終モデルでは、CL に対して CL_{cr} 及び体重、V1 に対して体重及び健康状態(健康被験者、感染症患者)が共変量として選択された。

6.2.5.2 PPK解析(参考CTD 5.3.3.5.2)

第Ⅲ相試験(014 試験及び017 試験)から得られた REL 又は IPM の PK データを用いて、構築済みの PPK 解析モデル(6.2.5.1 参照)の基本構造(1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデル)及び共変量を維持しつつ、さらに共変量として、REL 及び IPM の CL 並びに分布容積(V1 及び V2)に対して、

62) プラセボ及び REL は 30 分かけて静脈内投与された。また、各投与期の間のウォッシュアウト期間は 4 日間以上とされた。

⁶³⁾ QTc の補正法について、Fridericia 法による補正 (QTcF) の適切性が、プラセボ投与時及び投与前のデータを用いて、線形混合効果モデル (QTcF を応答変数、RR 間隔を共変量、被験者を変量効果とする) に基づく回帰直線により評価され、回帰直線の傾きの推定値の95%信頼区間には0が含まれず、この補正法が適さないと考えられた。したがって、本試験では、QT 間隔の自然対数変換値を従属変数、RR 間隔の自然対数変換値を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、そこから推定された補正係数を用いて補正した OTc 間隔 (OTcP) を解析に用いた。

⁶⁴⁾ 国内第 I 相試験 1 試験 (012 試験)、海外第 I 相試験 6 試験 (001、002、005、007、009 及び 019 試験)、海外第 II 相試験 2 試験 (003 及び 004 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験 (013 試験)

⁶⁵⁾ CS はヒト腎に発現が認められるデヒドロペプチダーゼ-Iによる分解からイミペネムを保護するため、CS の PK に臨床的に意味のある変化が生じた場合には IPM の PK にも同様の変化が生じると考え、CS に関する PPK 解析は実施されていない。

⁶⁶⁾ CL に対して CL_{cr} (Cockcroft-Gault 式を用いて算出)、体重、健康状態(健康被験者、感染症患者)、年齢、性、人種(白人、黒人、アジア人、その他)、V1 及び V2 に対して体重、年齢、性、人種、Q(コンパートメント間クリアランス)に対して体重が共変量として検討された。

人種(白人、黒人、アジア人、その他)、感染症の種類(感染症なし、cIAI、cUTI、肺炎)、肺炎患者 の人工呼吸器の装着の有無が再推定された(NONMEM version 7.3.0)。

更新された REL の最終モデルでは、CL に対して CL_{cr}及び肺炎(感染症の種類として)が共変量とし て選択され、中心コンパートメントの分布容積(V1)に対して体重及び肺炎が共変量として選択された。 また、IPMでは、CLに対してCLcr、体重及び肺炎、V1に対して体重及び肺炎が共変量として選択され た。また、肺炎患者の人工呼吸器の装着の有無による影響について評価した結果、REL 及び IPM の PPK 解析モデルにおいても、V1 に対して肺炎患者の人工呼吸器の装着は共変量として選択された。

6.2.5.3 患者における PK パラメータのベイジアン推定及び目標達成割合(参考 CTD 5.3.3.5.2~3)

PPK モデル (6.2.5.2 参照) を用い、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の HABP/VABP、cIAI 及び cUTI 患者に おける REL 及び IPM の PK パラメータが推定され、結果は表 42 のとおりであった。

	定常状態に	おける PK パラ	メータ(ベイジ)	アン法による推定	2値)	
測定対象	HABP	/VABP	cI	AI	cU	TI
REL	日本人 ^{a)} (26 例)	外国人 ^{a)} (235 例)	日本人 ^{b)} (37 例)	外国人 ^{c)} (130 例)	日本人 ^{b)} (44 例)	外国人 ^{d)} (122 例)
C _{max} (µmol/L)	55.1 (30.9)	59.4 (51.7)	44.3 (25.5)	39.5 (61.4)	47.5 (22.7)	44.2 (67.3)
AUC _{0-24 h} (μmol·h/L)	581.0 (51.1)	623.2 (59.6)	357.1 (30.2)	314.1 (64.7)	399.4 (24.6)	393.6 (78.3)
CL (L/h)	3.5 (82.5)	3.8 (73.8)	6.4 (47.8)	7.4 (53.4)	5.4 (34.0)	5.4 (66.1)
$t_{1/2}$ (h)	1.8 ± 0.9	2.1 ± 1.5	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.7
IPM	日本人 ^{a)} (26 例)	外国人 ^{a)} (229 例)	日本人 ^{b)} (36 例)	外国人 ^{c)} (323 例)	日本人 ^{b)} (44 例)	外国人 ^{d)} (280 例)
C _{max} (µmol/L)	108.5 (23.8)	98.5 (94.3)	98.4 (26.6)	67.6 (58.1)	102.5 (25.3)	79.1 (63.2)
AUC _{0-24 h} (μmol·h/L)	806.7 (32.8)	740.1 (82.5)	601.1 (23.8)	421.5 (57.6)	649.0 (20.7)	524.3 (62.5)
CL (L/h)	5.8 (60.3)	7.5 (84.5)	8.8 (35.8)	14.4 (56.0)	7.7 (25.5)	11.0 (63.5)
t (h)	0.6±0.1	0.8 ± 0.5	0.6±0.1	0.7 ± 0.2	0.6±0.1	0.7 ± 0.3

表 42 日本人及び外国人患者に本剤を申請用法・用量にて投与したときの

また、定常状態での血漿中 REL 及び IPM 濃度推移が、PPK モデル (6.2.5.2 参照) を用いて、腎機能 (CL_{cr})別にモンテカルロシミュレーション (各腎機能 1,000 回)により予測され⁶⁷⁾、PK/PD 目標値 (REL: $fAUC_{0-24~h}/MIC$ が 8.0 以上、 $IPM^{68)}$: %fT>MIC が 30%以上)(3.1.5.3 参照)を達成する患者の割合は REL 存在下の IPM の MIC が $2 \mu g/mL^{69}$ の場合、表 $43 \sim$ 表 46 のとおりであった。

幾何平均(CV%)、t_{1/2}は平均値±標準偏差

a) 国際共同第Ⅲ相試験(014 試験)、b) 国内第Ⅲ相試験(017 試験)、c) 国際共同第Ⅲ相試験(013 試験)及び海外第Ⅱ 相試験(004試験)、d)国際共同第Ⅲ相試験(013試験)及び海外第Ⅱ相試験(003試験)

⁶⁷⁾ HABP/VABP 患者における REL 及び IPM の PK パラメータ(C_{max} 及び AUC_{0-24 h})が cIAI 患者及び cUTI 患者と比較して、やや高値を 示したことから、これらの集団を分けてシミュレーションが実施された。

⁶⁸⁾ IPM の PK/PD 目標値は、他の β-ラクタム系抗菌薬でも有効性との相関が知られている%fT>MIC (血漿中遊離形濃度が MIC を超えて いる時間の投与間隔に対する割合)とされ、その目標値は、 β -ラクタム系抗菌薬の $30\% \sim 40\%$ fT>MIC と in vivo 動物モデルでの 90%生存率との関連性が報告されている (Clinical Infectious Diseases 2007; 44: 79-86) ことから、%fT>MIC が 30%以上とされた。

⁶⁹⁾ CLSI 及び EUCAST のブレイクポイント [Enterobacteriaceae: 1 μg/mL (CLSI) 及び 2 μg/mL (EUCAST) 、P. aeruginosa: 2 μg/mL (CLSI 及び EUCAST)] を満たす。

表 43 HABP/VABP 患者に対して本剤を 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与したときの CL_{cr}別の血漿中 REL の目標達成割合 (fAUC₀-24 h/MIC≥8.0)

CL _{cr} (mL/min)	本剤の用量 (REL の用量)	$\mathrm{MIC^{a)}}$ (µg/mL)							
CL _{cr} (IIIL/IIIII)	本用の用重(KEL の用重)	1	2	4	8	16	32	64	
15 未満	0.50 g (100 mg)	100	100	100	100	99.6	85.8	39.8	
15 以上 30 未満	0.50 g (100 mg)	100	100	100	99.8	91.4	46.7	6.4	
30 以上 60 未満	0.75 g (150 mg)	100	100	100	99.6	88.3	38.4	3.8	
60 以上 90 未満	1.00 g (200 mg)	100	100	100	99.6	84.5	29.1	1.6	
90 以上 150 未満	1.25 g (250 mg)	100	100	100	98.7	76.2	21.6	0.8	
150 以上 180 未満	1.25 g (250 mg)	100	100	100	95.5	56.2	7.4	0	
180 以上 210 未満	1.25 g (250 mg)	100	100	100	92.0	45.7	4.6	0	
210 以上 250 未満	1.25 g (250 mg)	100	100	99.8	86.4	34.9	1.8	0	

達成割合%

表 44 HABP/VABP 患者に対して本剤を 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与したときの CL_c別の血漿中 IPM の目標達成割合 (%/T>MIC≥ 30%)

CL _{cr} (mL/min)	本剤の用量(IPM の用量)	MIC ^{a)} (μg/mL)						
CL _{cr} (IIIL/IIIII)		1	2	4	8	16	32	64
15 未満	0.50 g (200 mg)	100	100	100	94.8	65.5	20.9	2.2
15 以上 30 未満	0.50 g (200 mg)	100	100	98.9	84.1	37.7	5.9	0.4
30 以上 60 未満	0.75 g (300 mg)	100	100	98.6	84.8	43.1	7.2	0.6
60 以上 90 未満	1.00 g (400 mg)	100	100	98.9	86.6	42.2	7.3	0.5
90 以上 150 未満	1.25 g (500 mg)	100	100	98.7	85.9	40.1	7.0	0.5
150 以上 180 未満	1.25 g (500 mg)	100	100	97.2	72.2	27.6	3.8	0.2
180 以上 210 未満	1.25 g (500 mg)	100	100	96.2	66.7	22.3	2.9	0
210 以上 250 未満	1.25 g (500 mg)	100	99.9	94.4	58.0	17.0	1.8	0

達成割合%

表 45 cIAI 及び cUTI 患者に対して本剤を 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与したときの CL_{cr} 別の血漿中 REL の目標達成割合($fAUC_{0-24\,h}/MIC \ge 8.0$)

CL _{cr} (mL/min)	本剤の用量(REL の用量)	$ ext{MIC}^{ ext{a})} (ext{μg/mL})$						
CL _{cr} (IIIL/IIIII)		1	2	4	8	16	32	64
15 未満	0.50 g (100 mg)	100	100	100	99.8	90.8	49.6	8.9
15 以上 30 未満	0.50 g (100 mg)	100	100	100	94.5	59.3	8.1	0.4
30 以上 60 未満	0.75 g (150 mg)	100	100	99.8	93.0	49.8	6.5	0
60 以上 90 未満	1.00 g (200 mg)	100	100	99.9	89.8	38.8	3.7	0
90 以上 150 未満	1.25 g (250 mg)	100	100	99.7	84.2	28.3	2.5	0
150 以上 180 未満	1.25 g (250 mg)	100	100	97.5	67.2	10.5	0.3	0
180 以上 210 未満	1.25 g (250 mg)	100	100	94.7	55.8	6.6	0.1	0
210 以上 250 未満	1.25 g (250 mg)	100	100	92.0	44.0	4.5	0	0

達成割合%

表 46 cIAI 及び cUTI 患者に対して本剤を 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与したときの CL。別の血漿中 IPM の目標達成割合 (%/T>MIC≥ 30%)

CL _{cr} (mL/min)	本剤の用量(IPM の用量)	$MIC^{a)}$ (µg/mL)						
CL _{cr} (IIIL/IIIII)		1	2	4	8	16	32	64
15 未満	0.50 g (200 mg)	100	99.9	98.7	80.7	36.2	6.6	0.1
15 以上 30 未満	0.50 g (200 mg)	100	99.7	93.0	55.6	15.6	0.7	0.1
30 以上 60 未満	0.75 g (300 mg)	100	99.8	94.5	59.2	18.8	1.3	0
60 以上 90 未満	1.00 g (400 mg)	100	99.8	94.5	59.1	18.7	0.8	0.1
90 以上 150 未満	1.25 g (500 mg)	100	99.8	93.7	55.7	16.7	0.8	0
150 以上 180 未満	1.25 g (500 mg)	100	99.3	84.8	40.6	9.1	0.5	0
180 以上 210 未満	1.25 g (500 mg)	100	98.5	77.0	33.9	6.2	0.4	0
210 以上 250 未満	1.25 g (500 mg)	99.9	97.4	69.3	28.4	4.2	0.2	0

達成割合%

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態の国内外における類似性について

申請者は、本剤投与時の PK の国内外における類似性について、以下のように説明している。

a) REL 4 µg/mL 存在下での IPM の MIC

a) REL 4 µg/mL 存在下での IPM の MIC

a) REL 4 $\mu g/mL$ 存在下での IPM の MIC

a) REL 4 µg/mL 存在下での IPM の MIC

健康被験者について、日本人 (012 試験) 及び外国人 (001 試験) に対して、REL (500 mg) $^{70)}$ 及び IPM/CS (500/500 mg) を 6 時間毎に 14 日間反復静脈内投与したときの、血漿中 PK パラメータ ($^{\circ}$ 及び AUC $^{\circ}$ は表 47 のとおりであり、日本人健康成人と外国人健康成人において明らかな差異は認められなかった。

表 47 日本人及び外国人健康人被験者に REL (500 mg) 及び IPM/CS (500/500 mg) を 6 時間毎に反復静脈内投与したときの 14 日目における PK パラメータ

		REL (500 mg) C _{eoi} AUC _{0-6 h}		IPM (5	IPM (500 mg)		CS (500 mg)	
				C _{eoi}	AUC _{0-6 h}	C _{eoi}	AUC _{0-6 h}	
		(µmol/L)	(μmol·h/L)	(µmol/L)	(μmol·h/L)	(µmol/L)	(μmol·h/L)	
日本人(6例) a)	97.9 ± 10.1	157 ± 16.8	105 ± 10.3	129 ± 13.3	99.1 ± 9.80	96.2 ± 12.1	
外国人(22 例	i]) ^{b)}	95.4±13.2	152 ± 16.8	111 ± 15.8	135 ± 15.6	101 ± 14.4	101 ± 15.2	

a) 国内第 I 相試験 (P012 試験) 、b) 海外第 I 相試験 (P001 試験)

感染症患者について、構築済みの PPK モデル(6.2.5.2 参照)に第IIII相試験(HABP/VABP、cIAI 及び cUTI)で得られた PK データを適用し、ベイジアン法により HABP/VABP、cIAI 及び cUTI 患者における 血漿中 PK パラメータを推定した結果は表 42 のとおりであり、日本人患者と外国人患者において明らか な差異は認められなかった。

以上より、日本人及び外国人における本剤投与時の PK に明らかな差異はないと考える。

機構は申請者の説明は受入れ可能と考える。

6.R.2 本剤の用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の用法・用量を、 $1.25\,g$ (REL/IPM/CS $250/500/500\,mg$) を $30\,分$ かけて 6 時間毎に投与と設定した根拠について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は、IPM/CSの米国承認用法・用量と同様に、IPM/CSの用法・用量を IPM/CS (500/500 mg) を 30 分かけて 6 時間毎に静脈内投与と設定⁷¹⁾ した上で、配合する REL の用法・用量について以下の検討を行った。

- 好中球減少症モデルマウスの大腿部に Ambler クラス A 又は C の β-ラクタマーゼ産生 K. pneumoniae 又は P. aeruginosa を投与し、大腿部の生菌数と REL の PK/PD パラメータとの相関関係を IPM 存在下において検討したところ、生菌数の減少と AUC が最も相関することが示唆されたことから (Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 790-5)、REL の目標曝露量に関するパラメータとして AUC を選択した。
- 呼吸器感染モデルマウスを用いた検討において、殺菌作用(生菌数が 2 log₁₀以上減少)を示した際の REL の血漿中曝露量(C_{max}=32.8~44.3 μmol/L) (3.1.4.2、表 17 参照)から仮定した AUC を参考に⁷²⁾、ヒトにおける REL の目標曝露量を AUC_{0-6h}=37.5 μmol· h/L (6 時間毎に反復投与した場合、AUC_{0-24h}=150 μmol· h/L)と設定した。

 $^{70)}$ 本剤の申請用法・用量に含まれる REL の 1 回用量は 250 mg である。なお、REL は 25~1,150 mg まで線形性が確認されており(6.2.1.2 参照)、REL 及び IPM/CS の間に薬物動態学的な相互作用は認められない(4.5.4 参照)ことから、同一期間(14 日間)反復投与した場合の PK を比較可能な REL(500 mg)及び IPM/CS(500/500 mg)投与時の結果に基づき、申請用法・用量を反復投与した場合の PK の国内外の類似性を検討することとした。

⁷¹⁾ 本邦において、既承認の IPM/CS (静注) は、1 日あたり IPM/CS (2,000/2,000 mg) まで投与可能とされており、当該設定 [IPM/CS (500/500 mg) を 30 分かけて 6 時間毎に投与] は、国内承認用量の範囲内である。

 $^{^{72)}}$ 当該薬理試験における REL の PK パラメータについて、当時 AUC は算出されていなかった。マウスにおける REL の $t_{1/2}$ は 0.9 時間であったこと(4.1.1.1 参照)から、REL を 6 時間毎に投与した場合の AUC $_{0.6h}$ は C_{max} の値と同程度になると簡易的に仮定し、 C_{max} の値を AUC $_{0.6h}$ の設定に用いた。

- 海外第 I 相試験 (001 試験) において、REL 50~625 mg を IPM/CS (500/500 mg) と併用して 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与した場合、REL 125 mg 以上の場合に目標曝露量 (AUC₀-6 h: 37.5 μmol·h/L) を上回ったこと (6.2.1.2、表 39 参照) から、海外第 II 相試験 (003 試験及び 004 試験) において、REL の用量を 125 mg 又は 250 mg とし、IPM/CS (500/500 mg) と併用して 30 分かけて 6 時間毎に投与した。その結果、REL 125 mg 及び 250 mg いずれの場合も、忍容性は良好であった (7.1.1 及び 7.1.2 参照)。
- さらに、IPM の MIC が高値(MIC=64 μg/mL)の *P. aeruginosa*(菌株: CLB24354)を用いた *in vitro* での検討において、ヒトに IPM/CS(500/500 mg)及び REL 125 mg を 30 分かけて 6 時間毎に投与した場合に相当する条件では、初期の殺菌作用は認められたものの再増殖が認められたが、IPM/CS(500/500 mg)及び REL 250 mg を 30 分かけて 6 時間毎に投与した場合に相当する条件では、再増殖は認められず持続的な殺菌作用が認められた(3.1.3.3 参照)。
- また、第 I 相試験及び第 II 相試験の PK データを用いて構築した PPK モデル⁷³⁾ により REL の曝露 量をシミュレーション⁷⁴⁾ した結果、REL 250 mg を 30 分かけて 6 時間毎に投与した場合、AUC_{0-24 h} の予測値(平均値) は 382 μmol· h/L、90%予測区間の下限は 167 μmol· h/L であり、95%超の患者に おいて、REL の目標曝露量 (AUC_{0-24 h}: 150 μmol· h/L) を達成することが示唆された。

以上を踏まえ、第Ⅲ相試験では、本剤の用法・用量を 1.25 g (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) を 30 分かけて 6 時間毎に投与と設定した。

なお、第Ⅲ相試験の PK データを含む PPK モデルを用いて、PK/PD 目標値(REL: $fAUC_{0-24 \text{ h}}/MIC$ が 8.0 以上、IPM⁶⁸⁾ : %fT>MIC が 30%以上)(3.1.5.3 参照)を達成する患者の割合を確認したところ、REL 存在下の IPM の MIC が $2 \mu g/mL^{69)}$ の場合、被験者の 97.4%以上で目標値を達成した(6.2.5.3、表 43 ~表 46)。

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理の観点から申請者の説明は受入れ可能と考えるが、本剤の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえて、引き続き議論する(7.R.6 参照)。

6.R.3 腎機能障害を有する患者における本剤の用法・用量について

申請者は、腎機能障害を有する患者における本剤の用法・用量について、以下のように説明している。 第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量について、IPM/CS(静脈内投与)製剤の米国添付文書⁷⁵⁾において、腎機能及び体重に応じた用法・用量の目安が記載されていたこと、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験(005 試験)において腎機能(CL_{cr})が低くなるにつれて REL の曝露量が高値を示したこと(6.2.2.2 参照)等から、腎機能及び体重に応じた用量調節の要否を検討した。本剤の用法・用量を腎機

⁷³⁾ 第 I 相試験 (001、002 及び 005 試験) 及び第 II 相 004 試験から得られたデータを用いて構築した PPK 解析モデル。REL 及び IPM の 血漿中濃度推移は、1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。

⁷⁴⁾ 腎機能の程度別 [CL_{er} (mL/min) 90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満、15 以上 30 未満] 及び体重の区分別 [体重 (kg) 70 以上、60 以上 70 未満、50 以上 60 未満、40 以上 50 未満、30 以上 40 未満] でそれぞれ 200 例 (男女各 100 例、合計 1,000 例) ずつ、PK/PD 目標値の達成割合がシミュレーションされた。

⁷⁵⁾ 検討当時の米国添付文書 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/050587s076lbl.pdf (最終確認日:2021年3月11日)]。 その後、体重に応じた用法・用量調整の目安の記載は削除された。

能又は体重に応じて調節⁷⁶⁾ した場合の定常状態における血漿中薬物濃度について、第 I 相試験及び第 II 相試験から得られた PK データを含む PPK 解析モデル ⁷³⁾ を用いて、モンテカルロシミュレーションを 実施した ⁷⁴⁾。その結果、本剤の投与間隔を 6 時間と固定した上で、腎機能のみ⁷⁷⁾ に応じて用量を減量した場合、いずれの腎機能区分の被験者においても、REL の $AUC_{0.24~h}$ は目標曝露量($AUC_{0.24~h}$ が $150~\mu mol \cdot h/L$ 以上)を維持し、IPM の目標値 ⁶⁸⁾ (%fT>MIC が 30%以上)を達成する患者の割合は 92.0%以上(REL 存在下における IPM の MIC が $2~\mu g/mL^{69)}$ の場合)と推定された。

以上の検討を踏まえ、第Ⅲ相試験における用法・用量は、表 48 に示す腎機能に応じた設定とした。

表 48	第Ⅲ相試験における腎機能の程度別の用法	・用量	
------	---------------------	-----	--

2 :0 N= H	
CL _{cr} (mL/min)	本剤の用法・用量
90 以上	1.25 g (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) q6h
60 以上 90 未満	1.00 g (REL/IPM/CS 200/400/400 mg) q6h
30 以上 60 未満	0.75 g (REL/IPM/CS 150/300/300 mg) q6h
15 以上 30 未満	0.50 g (REL/IPM/CS 100/200/200 mg) q6h

q6h:6時間毎に投与

a) Cockcroft-Gault 式より算出

また、第Ⅲ相試験の PK データを含む PPK モデル (6.2.5.2 参照) を用いて、PK/PD 目標値(REL: $fAUC_{0.24h}/MIC$ が 8.0 以上、 IPM^{68} : %fT>MIC が 30%以上) (3.1.5.3 参照) を達成する患者の割合を確認したところ、表 43~表 46 のとおりであり、REL 存在下の IPM の MIC が $2\,\mu g/mL^{69}$ の場合、被験者の 97.4%以上で目標値を達成した(6.2.5.3 参照)。なお、上記の用法・用量を投与した場合の血漿中薬物濃度推移の予測値は図 1 のとおりであり、曝露分布は、個体間変動及び残差変動の範囲内であり、腎機能の程度別の用法・用量で大きな違いは認められなかった。

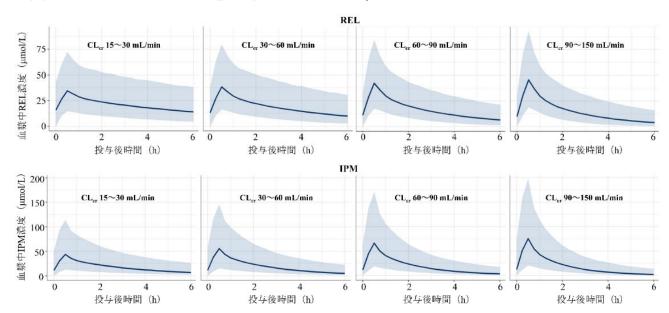


図1 腎機能(CLer)別に用量調節 a) を行った場合の定常状態における IPM 及び REL の血漿中濃度推移

青色実線:中央値、青色の領域:5~95パーセンタイルの予測区間

a) 腎機能に応じた表 48 の用法・用量にて本剤を 6 時間毎に投与したときの定常状態における血漿中濃度推移を示す。

⁷⁶⁾ 検討当時の IPM/CS (静注) の米国添付文書における調節方法に倣い、以下のように用法・用量を調節した場合を検討した。

①腎機能のみを考慮: CL_{cr} (mL/min) が90以上、60以上90未満、30以上60未満、15以上30未満の場合ごとに検討、

②腎機能及び体重を考慮:上記①に加え、体重(kg)が70以上、60以上70未満、50以上60未満、40以上50未満、30以上40未満の場合ごとに検討された。

⁷⁷⁾ 腎機能の程度に加えて体重も考慮して用法・用量を調節した場合、体重が低くなるにつれて REL 及び IPM のいずれについても曝露 量が低値となり、それぞれの目標値の達成割合が低くなることが示唆され、過小投与となる可能性があると考えられたため、腎機能 の程度のみを考慮した用法・用量調節が適切と判断されたと申請者は説明している。なお、現在の IPM/CS (静注) の米国添付文書では腎機能のみを考慮した用法・用量調節の目安が示されている。

機構は、腎機能障害を有する患者における用法・用量設定について、臨床薬理の観点から申請者の説明は受入れ可能と考えるが、当該患者における用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえ、引き続き議論する(7.R.6 参照)。

6.R.4 血液透析中の腎不全患者における用量調節について

申請者は、血液透析中の腎不全患者における用量調節について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験の PK データを含む PPK モデル (6.2.5.2 参照) を用いて、血液透析を実施していない腎不全患者 (CL_{cr} 15 mL/min 未満) に対して、CL_{cr} 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の重度腎機能障害患者と同一の用法・用量 [表 48、本剤 0.50 g (REL/IPM/CS 100/200/200 mg) を 6 時間毎]を投与した場合の PK/PD 目標値 (REL: fAUC_{0-24 h}/MIC が 8.0 以上、IPM⁶⁸⁾: %fT>MIC が 30%以上。3.1.5.3 参照)を達成する患者の割合を検討したところ、REL 存在下の IPM の MIC が 2 μg/mL⁶⁹⁾ の場合、投与 1 日目から 99.8%の被験者で目標値を達成すると予測された(表 49 及び表 50)。

表 49 CL_{cr} 15 mL/min 未満の cIAI 及び cUTI 患者に対して本剤を 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与したときの 投与後 3 日目までにおける血漿中 REL の目標達成割合 (/AUC_{0-24 h}/MIC ≥ 8.0)

投与期間		$MIC^{a)}$ (µg/mL)								
汉一旁川可	1	2	4	8	16	32	64			
1 日目	100	100	100	98.7	68.5	10.2	0.1			
2 日目	100	100	100	99.9	90.8	41.2	4.1			
3 日目	100	100	100	99.9	92.1	47.6	6.95			

達成割合%

a) REL 4 µg/mL 存在下での IPM の MIC

表 50 CL_{cr} 15 mL/min 未満の cIAI 及び cUTI 患者に対して本剤を 30 分かけて 6 時間毎に反復静脈内投与したときの 投与後 3 日目までにおける血漿中 IPM の目標達成割合(%fT>MIC≥ 30%)

投与期間	$MIC^{a)}$ ($\mu g/mL$)								
1久一子29][印]	1	2	4	8	16	32	64		
1 日目	100	99.8	95.9	71.5	23.8	2.29	0.0125		
2 日 目	100	100	98	80.2	32.2	4.38	0.0375		
3 日目	100	100	98	80	32.7	4.71	0.075		

達成割合%

a) REL 4 $\mu g/mL$ 存在下での IPM の MIC

なお、腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験(005 試験)において、末期腎不全患者に血液透析終了直後に本剤を投与した場合の $t_{1/2}$ (幾何平均)は、RELで15.6 時間、IPMで3.24 時間であり(6.2.2.2 参照)、本剤を6時間毎に反復投与することにより蓄積すると考えられた。また、当該試験において、末期腎不全患者に対して、本剤を血液透析終了直後に投与した場合の $AUC_{0...}$ (幾何平均)は腎機能正常被験者と比べてRELで9.32 倍、IPMで3.10倍であった。したがって、REL 及びIPMの血液透析による除去率は、それぞれ67~87%及び66~87%であるが、断続的に血液透析が実施された場合でも、投与1日目の曝露量より低くなることは考えにくく、投与2日目以降においても、PK/PD目標値の達成割合を維持すると考えられる。

また、PPK モデル(6.2.5.2 参照)を用いて、HABP/VABP 患者に対して本剤を腎機能別の用法・用量 [表 48、 CL_{cr} 15 mL/min 未満の場合は、本剤 0.50 g(REL/IPM/CS 100/200/200 mg)を 6 時間毎]で投与した場合の定常状態における血漿中 PK パラメータ($AUC_{0.24h}$ 及び C_{max})を予測した $^{78)}$ 結果、図 2 のとおりであった。末期腎不全患者(CL_{cr} 15 mL/min 未満、血液透析なし)では、IPM 及び REL ともに他の腎機能のカテゴリーにおける患者の曝露量と比較して高値を示す傾向はあるものの、多くの被験者にお

_

⁷⁸⁾ 腎機能のカテゴリー毎に仮想集団を 1,000 例ずつ。

いて、安全性が確認されている曝露量[REL:第 I 相試験(001 試験)おいて検討された最高投与量(625 mg を 6 時間毎に 14 日間反復投与)を投与した場合、IPM: 欧米の添付文書における最高投与量(1,000 mg を 6 時間毎)を投与した場合]を超えないこと、安全性に関する曝露一応答解析において、曝露量の増加に伴う有害事象等は認められなかったこと⁷⁹⁾及び透析患者においては当該曝露量を超える可能性は低いことから、安全性上の懸念は低いと考える。

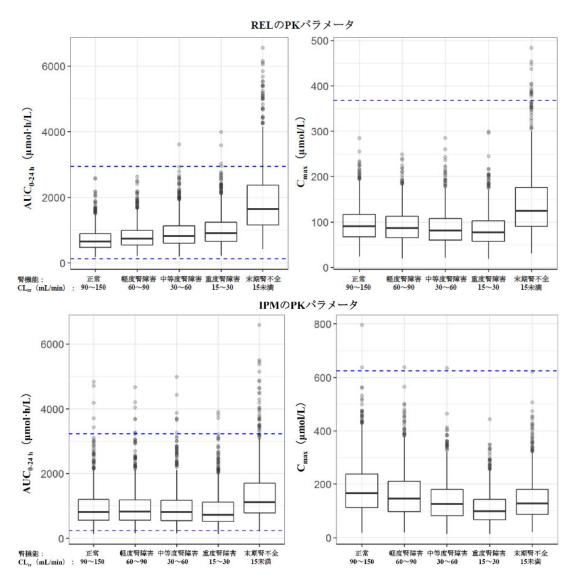


図 2 HABP/VABP 患者における腎機能 (CL_{cr}) 別の血漿中 PK パラメータ a)

実線:中央値、箱:10及び90パーセンタイル、青色破線(上側):REL では、第 I 相試験(001 試験)において検討された最高投与量(625 mg を 6 時間毎に14 日間反復投与)を投与した場合の PK パラメータの 90 パーセンタイル値。IPM では、欧米の添付文書における最高投与量 1,000 mg を 6 時間毎に投与した場合の PK パラメータの 90 パーセンタイル値。

a) 腎機能別の用法・用量 [表 48、CL $_{\rm cr}$ 15 mL/min 未満の場合は、本剤 0.50 g(REL/IPM/CS 100/200/200 mg)を 6 時間毎] で投与したときの定常状態における血漿中 PK パラメータ。なお、末期腎不全患者は、血液透析を実施していない場合における PK を示す。

機構は、血液透析中の腎不全患者に対して、重度の腎機能障害患者と同様の用法・用量を設定することについて、臨床薬理の観点から申請者の説明は受入れ可能と考えるが、腎不全患者における当該用法・

47

⁷⁹⁾ 国際共同第Ⅲ相試験 (014 試験) において、安全性 (AST 上昇) に関する曝露 — 応答解析が実施され、REL 及び IPM の曝露量 (AUC 及び C_{max}) と AST 上昇との間に明確な関連性は認められなかった。

用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえ、引き続き議論する (7.R.6 参照)。

6.R.5 本剤の臓器・組織移行性について

申請者は、本剤の臓器・組織移行性について、以下のように説明している。

健康被験者又は各種感染症患者に IPM/CS を静脈内投与したときに、IPM は前立腺、腎、胆嚢、胆汁、子宮、骨髄、大腸、肺、膵臓、腹膜、間節液、皮膚等のさまざまな臓器・組織に分布することが報告されている(Drugs 1996; 51: 99-136)。また、REL について、健康被験者において肺への移行性が確認されており(6.2.1.3 参照)、その他の臓器・組織についての移行性は確認されていないが、以下の点から、REL は IPM と同様にさまざまな臓器・組織へ分布すると考える。

- 肺への移行性試験において、REL 及び IPM いずれも細胞外液である肺上皮被覆液(ELF)への移行が認められており膜透過が認められた。また、REL 及び IPM の ELF 中 AUC₀∞/遊離型血漿中 AUC₀∞の割合(平均値)は、それぞれ 53.7%及び 55.2%であり同程度であった。さらに、REL 及び IPM の定常状態における分布容積の予測値(幾何平均値)⁸⁰⁾は、健康成人で 17.0 L 及び 17.1 L、HABP/VABP 患者で 12.5 L 及び 11.2 L であり、REL と IPM の分布容積は類似していた。以上を踏まえ、REL は、さまざまな臓器・組織への移行性が確認されている IPM と同様に、肺以外の臓器及び組織へ分布すると考える。
- 薬物の臓器分布に関与する因子である薬物の物理学的性質について、REL 及び IPM はいずれも両性 イオンかつ水溶性であり、両薬物の臓器・組織への分布は大きく異ならないと考える。なお、両薬 物の分布容積の類似性も、この考えを支持する結果と考える。

機構は、以下のように考える。

IPM は、様々な感染臓器・組織に対する治療薬として承認されており⁸¹⁾、それらの臓器・組織への移行性が期待できるものの、REL の臓器・組織移行性については、肺を除いて検討されていない。申請者が説明している REL 及び IPM の薬物動態学的特徴及び物理化学的特徴の類似性から、REL が IPM と同様の臓器・組織移行性を示すとまではいえないものの、REL の臓器・組織移行性を予測する上で参考にはなると考える。なお、臓器別の有効性については、7.R.2.2 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な資料として、表 51 に示す臨床試験成績が提出された。

_

⁸⁰⁾ PPK 解析(6.2.5.2 参照)から、REL 及び IPM の定常状態における分布容積をシミュレーション

⁸¹⁾ チエナム点滴静注用 0.5 g 他: (適応症) 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、急性気管 支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、腹膜炎、胆嚢炎、胆管 炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼内炎(全眼球炎を含む)

表 51 主な臨床試験の概要

資料 区分	実施	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
E.77	海外	003	П	cUTI 患者	①101 例 ②101 個	①IPM/CS(500/500 mg) + REL 250 mg、②IPM/CS(500/500 mg) + REL 125 mg 又は③IPM/CS(500/500 mg) + プラセボを 6 時間毎に4~14 日間、30 分かけて静脈内投与	有効性安全性
	海外	004	П	cIAI 患者	①118 例	①IPM/CS(500/500 mg) + REL 250 mg、②IPM/CS(500/500 mg) + REL 125 mg 又は③IPM/CS(500/500 mg) + プラセボを 6 時間毎に4~14 日間、30 分かけて静脈内投与	有効性 安全性
評価	国際共同	013	Ш	イミペネム耐性菌 (中等度耐性菌を含 む)による感染症 (HABP/VABP、cIAI 又は cUTI) 患者	①31例	①本剤 (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) を 6 時間毎+プラセボを 12 時間毎、②IPM/CS (500/500 mg) を 6 時間毎+CMS (力価:初回 300 mg、維持 150 mg) を 12 時間毎、③本剤 (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) を 6 時間毎に 30 分かけて静脈内投与。投与期間は HABP/VABP は 7~21 日間、cIAI 及び cUTI は 5~21 日間。	有効性 安全性
	国際共同	014	Ш	HABP/VABP 患者	(I) 26× 4/01	①本剤(REL/IPM/CS 250/500/500 mg)又は②PIPC/TAZ(PIPC/TAZ 4,000/500 mg)を 6 時間毎に 7~14 日間、30 分かけて静脈内投与	有効性 安全性
	国内	017	Ш	cIAI 又は cUTI 患者	83 例	本剤(REL/IPM/CS 250/500/500 mg)を 6 時間毎に 5~14 日間、30 分かけて静脈内投与	有効性 安全性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1:003 試験 < 2012 年 12 月~2015 年 7 月>)

18 歳以上の複雑性尿路感染症(cUTI:膀胱炎又は腎盂腎炎、IPM 非感受性菌に限らない)患者 [目標例数 300 例(各群 100 例)⁸²⁾] を対象に、IPM/CS+REL の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験がルーマニア、ウクライナ、ブルガリア等の 19 の国又は地域 68 施設で実施された。主な選択基準は以下の①~③のとおりであった。

- ① 複雑性尿路感染症 (膀胱炎又は腎盂腎炎) の臨床徴候⁸³⁾ が認められる
- ② 中間尿又はカテーテル尿(留置又は導尿)で膿尿が認められる
- ③ 組入れ前48時間以内の尿検体で以下のいずれかの基準を満たす
 - 中間尿又はカテーテル尿 (留置) の検体で原因菌が 10⁵ CFU/mL 以上
 - 血液培養が陽性かつ、中間尿又はカテーテル尿(留置)の検体で原因菌が 10⁴ CFU/mL 以上
 - カテーテル尿(導尿)の検体で原因菌が 10² CFU/mL 以上

なお、CLcrが5mL/min以下又は血液透析中の被験者は除外された。

<膀胱炎>

以下の①及び②をいずれも満たす。

①次の所見が、2 つ以上認められる:排尿困難、頻尿、恥骨上又は骨盤痛、尿意切迫感、発熱 [38.0℃以上(口腔温)又は 38.5℃以上 (鼓膜温又は直腸温)] 、発熱を伴った悪寒、側腹部痛、肋骨脊柱角叩打痛

②以下のうち、1つ以上を満たす。

- 尿道留置カテーテル又は他の膀胱瘻がある
- ・ 排尿障害 (100 mL 以上の残尿) を伴う泌尿器生殖路の機能的又は解剖学的異常 (解剖学的奇形、神経因性膀胱を含む)
- 閉塞性尿路障害 (腎結石又は線維症) があり治験中に薬物治療又は外科的治療を予定している
- 前立腺肥大による尿閉の既往がある (男性の場合)

<腎盂腎炎>

次の①~④のうち2つ以上の所見を認める:

①発熱[38.0℃以上(口腔温)又は38.5℃以上(鼓膜温又は直腸温)]、②側腹部痛、③肋骨脊柱角叩打痛、④嘔気又は嘔吐

⁸²⁾ 主要評価項目である治験薬投与終了時の細菌学的効果の有効率について、IPM/CS+REL (250 mg 群又は 125 mg 群) と IPM/CS+プラセボ群の群間差を 0%、IPM/CS+プラセボ群の細菌学的効果の有効率を 95%と仮定し、非劣性マージンを 15%としたときに有意水準両側 5%、検出力 87%で非劣性の仮説検定を実施するために必要な被験者数かつ細菌学的評価が可能な被験者数を考慮して各群 100 例とした。

⁸³⁾ 臨床徴候に関する主な選択基準

用法・用量は、IPM/CS(500/500 mg) +REL(250 mg、125 mg 又はプラセボ)を $6\sim12$ 時間毎に 4 日 ~14 日間⁸⁴⁾、30 分かけて静脈内投与することとされた。なお、腎機能及び体重に応じて用法・用量を調整することとされた。

無作為化された 302 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 298 例 (IPM/CS+REL 250 mg 群: 99 例、IPM/CS+REL 125 mg 群: 99 例、IPM/CS+プラセボ群: 100 例)が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち、68 例 [尿検体の菌量が選択基準に合致しない 61 例 (IPM/CS+REL 250 mg 群: 25 例、IPM/CS+REL 125 mg 群: 17 例、IPM/CS+プラセボ群: 19 例)、治験薬の投与期間が不適切 5 例 (IPM/CS+REL 250 mg 群: 2 例、IPM/CS+REL 125 mg 群: 2 例、IPM/CS+プラセボ群: 1 例)及び用法・用量逸脱 2 例 (IPM/CS+REL 250 mg 群: 1 例、IPM/CS+REL 125 mg 群: 1 例)] を除く 230 例 (IPM/CS+REL 250 mg 群: 71 例、IPM/CS+REL 125 mg 群: 79 例、IPM/CS+プラセボ群: 80 例)が ME 集団であり、ME 集団が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるME集団における治験薬投与終了時の細菌学的効果 $^{85)}$ は、IPM/CS+REL 250 mg 群で 95.5%(64/67 例)、IPM/CS+REL 125 mg 群で 98.6%(70/71 例)及び IPM/CS+プラセボ群で 98.7%(74/75 例)であった。仮説検定の多重性の調整方法として、IPM/CS+REL 250 mg 群とプラセボ群の比較において統計的に非劣性が示された場合に、IPM/CS+REL 125 mg 群とプラセボ群の比較が実施される計画とされた。結果として、各 IPM/CS+REL 群と IPM/CS+プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、IPM/CS+REL 250 mg 群で-3.1 [-11.2,3.2] %、IPM/CS+REL 125 mg 群で-0.1 [-6.4,5.9] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン(-15%)を上回ったことから、IPM/CS+プラセボに対する、IPM/CS+REL (250 mg、125 mg)の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象及び副作用 $^{86)}$ は IPM/CS+REL 250 mg 群で 28.3%(28/99 例)及び 10.1%(10/99 例)、IPM/CS+REL 125 mg 群で 29.3%(29/99 例)及び 9.1%(9/99 例)、IPM/CS+プラセボ群で 30.0%(30/100 例)及び 9.0%(9/100 例)に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 52 のとおりであった。

⁸⁴⁾ いずれの投与群も、治験薬 4 日間以上投与後に明らかな症状改善が認められ、体温 37.8℃未満(口腔温)が 24 時間以上継続し、悪心及び嘔吐が回復し、側腹部痛、肋骨脊柱角叩打痛及び白血球増加症が改善し、いずれかの尿検体の原因菌が 10⁴ CFU/mL 未満である場合、治験責任医師等の判断でシプロフロキサシン(経口)に切り替えることが可能とされた。

⁸⁵⁾ 細菌学的効果: ME集団のうち菌の消失の有無が確認可能であった被験者に対する消失と判定された被験者の割合(消失の定義:治験薬投与終了から48時間以内に採取された尿検体において、登録時に105 CFU/mL以上認められた原因菌が104 CFU/mLに減少)

⁸⁶⁾ 治験責任医師等により治験薬との関連ありと評価された有害事象

表 52 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

	1	有害事象	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		副作用	
事象名	IPM/CS+	IPM/CS+	IPM/CS+	IPM/CS+	IPM/CS+	IPM/CS+
争 豕名	REL 250 mg 群	REL 125 mg 群	プラセボ群	REL 250 mg 群	REL 125 mg 群	プラセボ群
	(99 例)	(99 例)	(100例)	(99 例)	(99 例)	(100 例)
全体	28 (28.3)	29 (29.3)	30 (30.0)	10 (10.1)	9 (9.1)	9 (9.0)
頭痛	7 (7.1)	3 (3.0)	4 (4.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
下痢	5 (5.1)	2 (2.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	0	3 (3.0)
悪心	4 (4.0)	6 (6.1)	4 (4.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	4 (4.0)
高血圧	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0
血小板増加症	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0
発熱	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)
インフルエンザ	2 (2.0)	0	0	0	0	0
ALT 増加	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
細菌尿	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	0	0	0
AST 増加	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (1.0)	0	0
細菌検査陽性	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (1.0)	0	3 (3.0)	0	0	0
尿中赤血球陽性	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	0	0	0
腹痛	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0
血中クレアチニン増加	0	1 (1.0)	3 (3.0)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	2 (2.0)	0	0	0
味覚異常	0	2 (2.0)	0	0	1 (1.0)	0

例数 (%)、MedDRA ver.18.1

死亡は、認められなかった87)。

重篤な有害事象は、IPM/CS+REL 250 mg 群 3 例 [下痢、十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、腹膜炎、腎新生物各 1 例 (重複含む)]、IPM/CS+REL 125 mg 群 1 例 (尿路性敗血症)及び IPM/CS+プラセボ群 3 例 (下痢、腸閉塞及び急速進行性糸球体腎炎各 1 例)に認められ、IPM/CS+REL 250 mg 群 1 例 (下痢)及び IPM/CS+プラセボ群 1 例 (下痢)は治験薬との因果関係は否定されず、いずれも転帰は回復であった⁸⁸。

投与中止に至った有害事象は、 $IPM/CS+REL\ 250\ mg$ 群 3 例(下痢、穿孔性十二指腸潰瘍及び発疹各 1 例)、 $IPM/CS+REL\ 125\ mg$ 群 1 例(悪心)及び IPM/CS+プラセボ群 2 例(下痢及び腸閉塞各 1 例)に認められ、 $IPM/CS+REL\ 250\ mg$ 群 2 例(下痢及び発疹各 1 例)、 $IPM/CS+REL\ 125\ mg$ 群 1 例(悪心)、IPM/CS+プラセボ群 1 例(下痢)は治験薬との因果関係は否定されず、いずれも転帰は回復であった。

7.1.2 海外第Ⅱ相試験(CTD 5.3.5.1.2:004 試験<2012 年 11 月~2014 年 8 月>)

18 歳以上の複雑性腹腔内感染症患者 (cIAI: IPM 非感受性菌に限らない) [目標例数 351 例 (各群 117 例) ⁸⁹⁾] を対象に、IPM/CS+REL の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験がウクライナ、ルーマニア、ラトビア等の 24 の国又は地域 85 施設で実施された。主な選択基準は以下のとおりであった。

<術中又は術後に組み入れられる場合>

以下の①~⑦のいずれかの手術所見が認められる

⁸⁷⁾ 有害事象の収集期間(治験薬投与開始から投与終了後14日まで)以降の観察期間中に、死亡がIPM/CS+REL 250 mg 群2例(心停止 及び腎癌)に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁸⁸⁾ 有害事象の収集期間 (治験薬投与開始から投与終了後 14 日まで) 以降の観察期間中に、重篤な有害事象が IPM/CS+REL 250 mg 群 2 例 [急性腎盂腎炎、腎癌及び心停止各 1 例 (重複含む)]、IPM/CS+REL 125 mg 群 1 例 (術後創合併症) に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁸⁹⁾ 主要評価項目である治験薬投与終了時の臨床効果の有効率について、IPM/CS+REL (250 mg 群又は 125 mg 群) と IPM/CS+プラセボ 群の群間差を 0%、IPM/CS+プラセボ群の臨床効果の有効率を 90%と仮定し、非劣性マージンを 15%としたときに有意水準両側 5%、 検出力 80%で非劣性の仮説検定を実施するために必要な被験者数かつ細菌学的評価が可能な被験者数を考慮して各群 117 例とした。

①破裂、穿孔又は胆嚢壁を超える進行を伴う胆嚢炎(壊疽性胆嚢炎を含む)、②憩室膿瘍、③虫垂穿孔及び虫垂周囲膿瘍、④急性胃十二指腸穿孔(ただし、穿孔後 24 時間経過し手術した場合に限る)、⑤外傷性腸穿孔(ただし、穿孔後 12 時間経過し手術の場合に限る)、⑥臓器穿孔、外科的処置後又は他部位感染による腹膜炎(肝硬変及び慢性腹水に関連した突発性細菌性腹膜炎は組み入れない)、⑦腹腔内膿瘍(肝臓又は脾臓を含む)

<術前に組み入れられる場合>

スクリーニング時に以下の①~④のすべてを満たし、組み入れから 24 時間以内の手術において感染 が確認される

- ① 以下の a~f のうち1つ以上の臨床所見が認められる
 - a. 発熱 [38.0℃以上(口腔温)又は 38.5℃以上(鼓膜温又は直腸温)]、b. 白血球数の増加 (10,500/mm³以上)、c. 血圧の低下(昇圧の補助なしで収縮期血圧 90 mmHg 未満)、d. 脈拍及 び呼吸数の増加、e. 低酸素血症、f. 精神状態の変化
- ② 腹腔内感染の所見と一致する所見(以下のa~d)が1つ以上認められる
 - a. 腹痛又は圧痛、b. 限局性又は汎発性の腹壁硬直、c. 腹部腫瘤、d. イレウス
- ③ 腹部 CT で腹腔内膿瘍等の所見が認められる
- ④ 腹術、経皮的ドレナージ、腹腔鏡を含む外科的介入を必要とする

なお、CL_{cr}が50 mL/min未満の被験者は除外された。

用法・用量は、IPM/CS(500/500 mg) +REL(250 mg、125 mg 又はプラセボ)を 6 時間又は 8 時間毎 に $4\sim14$ 日間、30 分かけて静脈内投与することとされた。なお、腎機能及び体重に応じて用法・用量を調節することとされた。

無作為化された 351 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 347 例(IPM/CS+REL 250 mg 群:117 例、IPM/CS+REL 125 mg 群:114 例、IPM/CS+プラセボ群:116 例)が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち、92 例[腹腔内感染症の原因菌が認められなかった 70 例(IPM/CS+REL 250 mg 群:28 例、IPM/CS+REL 125 mg 群:18 例、IPM/CS+プラセボ群:24 例)、治験薬の投与期間が不適切 11 例(IPM/CS+REL 250 mg 群:3 例、IPM/CS+REL 125 mg 群:6 例、IPM/CS+プラセボ群:2 例)、他の抗菌薬の併用又は前治療あり6 例(IPM/CS+REL 250 mg 群:2 例、IPM/CS+REL 125 mg 群:2 例、IPM/CS+REL 125 mg 群:1 例、IPM/CS+REL 125 mg 群:1 例、IPM/CS+プラセボ群:2 例)、用法・用量逸脱3例(IPM/CS+REL 250 mg 群:1 例、IPM/CS+プラセボ群:2 例)及び治験薬保管条件の不備2例(IPM/CS+REL 125 mg 群:1 例、IPM/CS+プラセボ群:1 例)]を除く255 例(IPM/CS+REL 250 mg 群:83 例、IPM/CS+REL 125 mg 群:87 例、IPM/CS+プラセボ群:85 例)が ME 集団であり、ME 集団が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である ME 集団における治験薬投与終了時の臨床効果の有効率 90 は、IPM/CS+REL 250 mg 群で 96.3%(78/81 例)、IPM/CS+REL 125 mg 群で 98.8%(85/86 例)及び IPM/CS+プラセボ群で 95.2%(79/83 例)であった。仮説検定の多重性の調整方法として、IPM/CS+REL 250 mg 群とプラセボ群の比較において統計的に非劣性が示された場合に、IPM/CS+REL 125 mg 群とプラセボ群

治癒 :感染を示すすべての徴候や症状が消失又は感染前の状態に戻り、かつ抗菌薬による治療を要しない

治癒せず:治験薬投与前に認められた兆候や症状の多くに変化がない又は悪化し治験薬投与による明らかな反応が認められない場合

判定不能: 臨床効果を判定可能な情報が得られない場合

⁹⁰⁾ 臨床効果は、治癒、無効、判定不能で評価された。臨床効果の有効率は、ME集団における治癒と判定された被験者の割合。 <臨床効果の定義>

の比較が実施される計画とされた。結果として、各 IPM/CS+REL 群と IPM/CS+プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、IPM/CS+REL 250 mg 群で 1.1 [-6.2, 8.6] %、IPM/CS+REL 125 mg 群で 3.7 [-2.0, 10.8] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン(-15%)を上回ったことから、IPM/CS+プラセボに対する、IPM/CS+REL(250 mg、125 mg)の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象及び副作用 91 は、IPM/CS+REL 250 mg 群で 48.7%(57/117 例)及び 12.8%(15/117 例)、IPM/CS+REL 125 mg 群で 47.4%(55/116 例)及び 13.8%(16/116 例)、IPM/CS+プラセボ群で 41.2%(47/114 例)及び 9.6%(11/114 例)に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 53 のとおりであった。

表 53 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

TPM/CS+	表 5.3 いうれかの料で 2 例以上に認められに有音争家及の創作用(女生性所析为家集団)						
平琴名			有害事象			副作用	
REL 250 mg # REL 125 mg # ブラセボ群 バータ	事象名						
全体 57 (48.7) 55 (47.4) 47 (41.2) 15 (12.8) 16 (13.8) 11 (9.6) 悪心 8 (6.8) 9 (7.8) 8 (7.0) 1 (0.9) 1 (0.9) 4 (3.5) 1 (9.6) 1 (9.6) 7 (6.0) 7 (6.0) 5 (4.4) 4 (3.4) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (9.6) 1 (9.6) 1 (9.9) 1 (0.9) 4 (3.5) 1 (9.6) 1 (_					
腰心 8 (6.8) 9 (7.8) 8 (7.0) 1 (0.9) 1 (0.9) 4 (3.5) 下預 7 (6.0) 7 (6.0) 5 (4.4) 4 (3.4) 2 (1.7) 2 (1.8)		,	, - , -,		(,	
下痢						- ()	
嘔吐 7 (6.0) 9 (7.8) 3 (2.6) 1 (0.9) 0 2 (1.8) ALT 増加 5 (4.3) 5 (4.3) 4 (3.5) 2 (1.7) 3 (2.6) 3 (2.6) (2.18) 血小板増加 5 (4.3) 5 (4.3) 3 (2.6) 2 (1.7) 3 (2.6) 2 (1.8) 血小板増加症 3 (2.6) 0 2 (1.8) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 発熱 3 (2.6) 2 (1.7) 5 (4.4) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	悪心	,		8 (7.0)		1 (0.9)	4 (3.5)
ALT 増加 5 (4.3) 5 (4.3) 4 (3.5) 2 (1.7) 3 (2.6) 3 (2.6) AST 増加 5 (4.3) 5 (4.3) 3 (2.6) 2 (1.7) 3 (2.6) 2 (1.8)		7 (6.0)	7 (6.0)	5 (4.4)	4 (3.4)	2 (1.7)	2 (1.8)
AST 増加					(-	
血小板増加症 3 (2.6) 0 2 (1.8) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 発熱 3 (2.6) 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 所後創越染 3 (2.6) 2 (1.7) 5 (4.4) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	ALT 増加	5 (4.3)	5 (4.3)	4 (3.5)	2 (1.7)	3 (2.6)	3 (2.6)
発熱 3 (2.6) 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6 後後側感染 3 (2.6) 2 (1.7) 5 (4.4) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	AST 増加	5 (4.3)	5 (4.3)	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.6)	2 (1.8)
術後創感染 3 (2.6) 2 (1.7) 5 (4.4) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	血小板増加症	3 (2.6)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
リバーゼ増加 3 (2.6) 2 (1.7) 4 (3.5) 2 (1.7) 0 2 (1.8) 血小板数増加 3 (2.6) 3 (2.6) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 0 1 (0.9) 0 1 (0.9) 0 0 1 (0.9) 0		3 (2.6)	0	2 (1.8)	0	0	0
血小板数増加 3 (2.6) 3 (2.6) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 会価 2 (1.7) 0 3 (2.6) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 1 (0.9) 会価 2 (1.7) 0 3 (2.6) 1 (0.9) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0			,	- (. ,		,	-
養血 2 (1.7) 0 3 (2.6) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 心房細動 2 (1.7) 0 0 0 1 (0.9) 上腹部痛 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 注入部位静脈炎 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 0 注入部位静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 0 0 0 1 (0.9) 0 肝膿瘍 2 (1.7) 0 0 0 0 0 0 肝膿瘍 2 (1.7) 0 0 0 0 0 0 肺炎 2 (1.7) 0 0 0 0 0 0 ヴイルス性気道感染 2 (1.7) 0 0 0 0 0 0 0 頭痛 2 (1.7) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 1 (0.9) 巻疹 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 巻脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 0 漿液腫 1 (0.9) 5 (4.3) 0 0 0 0 0 血中 ALP 増加 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 譫妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 0 ル本国難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 0 ル本国難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 0 ルが成砂症 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 ルが成砂症 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 取を置慮 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 正幹理関節 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 正接理関節 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 正接理関節 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 0 正接理程節 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 0 0 0 正接理関節 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 0 0 0 0	リパーゼ増加	3 (2.6)	2 (1.7)	4 (3.5)	2 (1.7)	0	2 (1.8)
 心房細動 2 (1.7) 2 (1.7) 0 1 (0.9) 0 2 (1.7) 0 1 (0.9) 0 0	血小板数増加	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
上腹部痛 2 (1.7) 0 0 1 (0.9) 0 0 注入部位静脈炎 2 (1.7) 1 (0.9) 0 2 (1.7) 0 0 末梢性浮腫 2 (1.7) 0 0 0 1 (0.9) 0 肺炎 2 (1.7) 0 0 0 0 0 砂イルス性気道感染 2 (1.7) 0 0 0 0 0 資痛 2 (1.7) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 1 (0.9) 発疹 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 0 0 0 静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 0 0 0 0 静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 0	貧血	2 (1.7)	0	3 (2.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注入部位静脈炎 2 (1.7) 1 (0.9) 0 2 (1.7) 0 0 末梢性浮腫 2 (1.7) 0 0 1 (0.9) 0 所機瘍 2 (1.7) 0 0 0 0 0 肺炎 2 (1.7) 0 0 0 0 0 0 ウイルス性気道感染 2 (1.7) 0 0 0 0 0 0 0 頭痛 2 (1.7) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 0 0 発疹 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 0 0 0 静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 0 0 0 動脈腫瘍 1 (0.9) 5 (4.3) 0 0 0 0 0 静脈炎 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 譫妄 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 0 0 0 0 排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 0 0 </td <td>心房細動</td> <td>2 (1.7)</td> <td>2 (1.7)</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td>	心房細動	2 (1.7)	2 (1.7)	0			
末梢性浮腫 2 (1.7) 2 (1.7) 0 0 1 (0.9) 0 肺炎 2 (1.7) 0 0 0 0 0 肺炎 2 (1.7) 0 0 0 0 0 ウイルス性気道感染 2 (1.7) 0 0 0 0 0 斑痛 2 (1.7) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 1 (0.9) 発疹 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 0 静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 0 糠液腫 1 (0.9) 5 (4.3) 0 0 0 0 血中 ALP 増加 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 譫妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 加水 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 加水 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 加水 1 (0.9) 2 (1.7) 0 0 0 0 変色菌 0 0 2 (1.8) 0	上腹部痛	2 (1.7)	0	0	1 (0.9)	0	0
肝膿瘍	注入部位静脈炎	2 (1.7)	1 (0.9)	0	2 (1.7)	0	0
肺炎 2 (1.7) 0 0 0 0 0 ウイルス性気道感染 2 (1.7) 0 0 0 0 0 頭痛 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 1 (0.9) 発疹 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 0 0 静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 0 療液腫 1 (0.9) 5 (4.3) 0 0 0 0 血中 ALP 増加 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 譫妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0	末梢性浮腫	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	1 (0.9)	0
ウイルス性気道感染 2 (1.7) 0 0 0 0 0 頭痛 2 (1.7) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 1 (0.9) 発疹 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 0 静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 0 漿液腫 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 譫妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 胸水 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 0 方つ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 処置後感染 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 市塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	肝膿瘍	2 (1.7)	0	0	0	0	0
頭痛 2 (1.7) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 1 (0.9) 1 (0.9) 発疹 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 0 静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 0 漿液腫 1 (0.9) 5 (4.3) 0 0 0 0 0 血中 ALP 増加 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 請妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 加小核減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 0 方っ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	肺炎	2 (1.7)	0	0	0	0	0
発疹 2 (1.7) 1 (0.9) 1 (0.9) 0 0 0 か か か か か か か か か か か か か か か か	ウイルス性気道感染	2 (1.7)	0	0	0	0	0
静脈炎 2 (1.7) 2 (1.7) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 0 漿液腫 1 (0.9) 5 (4.3) 0 0 0 0 0 血中 ALP 増加 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 譫妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 胸水 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 0 1 (0.9) うっ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 0 療脈 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 中壁咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 中陸頭流 0 <th< td=""><td>頭痛</td><td>2 (1.7)</td><td>2 (1.7)</td><td>1 (0.9)</td><td>0</td><td>1 (0.9)</td><td>1 (0.9)</td></th<>	頭痛	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
敷液腫 1 (0.9) 5 (4.3) 0 0 0 0 血中 ALP 増加 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 譫妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 胸水 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 1 (0.9) うっ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 市塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	発疹	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
血中 ALP 増加 1 (0.9) 3 (2.6) 2 (1.8) 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 譫妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 胸水 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 1 (0.9) うっ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 療氏 0 0 2 (1.8) 0 0 0 変色歯 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	静脈炎	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.7)	0
譫妄 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 胸水 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 1 (0.9) うっ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 療医歯 0 2 (1.7) 0 0 2 (1.7) 0 処置後感染 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	漿液腫	1 (0.9)	5 (4.3)	0	0	0	0
排尿困難 1 (0.9) 0 2 (1.8) 0 0 0 胸水 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 1 (0.9) うっ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 類脈 0 0 2 (1.8) 0 0 0 変色歯 0 2 (1.7) 0 0 2 (1.7) 0 処置後感染 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0		1 (0.9)	3 (2.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)
胸水 1 (0.9) 2 (1.7) 1 (0.9) 0 0 0 血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 1 (0.9) うっ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 類脈 0 0 2 (1.8) 0 0 0 変色歯 0 2 (1.7) 0 0 2 (1.7) 0 処置後感染 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	譫妄	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	0	0
血小板減少症 0 0 2 (1.8) 0 0 1 (0.9) うっ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	排尿困難	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	0	0
うっ血性心不全 0 2 (1.7) 0 0 0 0 頻脈 0 0 2 (1.8) 0 0 0 変色歯 0 2 (1.7) 0 0 2 (1.7) 0 処置後感染 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	74 4	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0
類脈 0 0 2 (1.8) 0 0 0 0 変色歯 0 2 (1.7) 0 0 2 (1.7) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	血小板減少症	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)
変色歯 0 2 (1.7) 0 0 2 (1.7) 0 処置後感染 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	うっ血性心不全	0	2 (1.7)	0	0	0	0
処置後感染 0 0 2 (1.8) 0 0 0 血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0		0	0	2 (1.8)	0	0	0
血中リン減少 0 0 2 (1.8) 0 0 0 口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0	変色歯	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)	0
口腔咽頭痛 0 0 2 (1.8) 0 0 0 肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0		0	0	2 (1.8)	0	0	0
肺塞栓症 0 0 2 (1.8) 0 0 0		0	0	2 (1.8)	0	0	0
	口腔咽頭痛	0	0	2 (1.8)	0	0	0
高血圧 0 3 (2.6) 4 (3.5) 0 0		0	_	2 (1.8)	0	0	0
	高血圧	0	3 (2.6)	4 (3.5)	0	0	0

例数(%)、MedDRA ver.17.0

死亡は、IPM/CS+REL 125 mg 群 3 例(敗血症性ショック、心室細動及び腸梗塞各 1 例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、IPM/CS+REL 250 mg 群 4 例(麻痺性イレウス、創部内臓脱出、慢性心不全及び

_

⁹¹⁾ 治験責任医師等により治験薬との関連ありと評価された有害事象

肝膿瘍各 1 例)、IPM/CS+REL 125 mg 群 11 例 [脳血管発作、腹部膿瘍、敗血症性ショック、急性腎不全、心室細動、下痢、クロストリジウム・ディフィシレ感染、消化器の良性新生物、術後創感染、胸水、腸梗塞、うっ血性心不全、処置後胆汁漏出及び肺硬化各 1 例(重複含む)] 及び IPM/CS+プラセボ群 8 例 [肺塞栓症 2 例、腹部膿瘍、創離開、血小板増加症、虫垂粘液腺癌、処置による疼痛、小腸閉塞、閉塞性胆石症及び急性呼吸不全各 1 例(重複含む)] に認められ、IPM/CS+プラセボ群 1 例(血小板増加症)は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった920。

投与中止に至った有害事象は、IPM/CS+REL 250 mg 群 1 例 (発熱)、IPM/CS+REL 125 mg 群 5 例 (心室細動、下痢、嘔吐、腎クレアチニン・クリアランス減少及び急性腎不全各 1 例) 及び IPM/CS+プラセボ群 3 例 [血小板増加症、ALT 増加、悪心及び浮動性めまい各 1 例 (重複含む)] に認められた。IPM/CS+REL 125 mg 群 1 例 (腎クレアチニン・クリアランス減少)、IPM/CS+プラセボ群 3 例 [血小板増加症、ALT 増加及び悪心及び浮動性めまい各 1 例 (重複含む)] は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は、IPM/CS+REL 125 mg 群 1 例 (腎クレアチニン・クリアランス減少) は後遺症を残して回復、その他は回復であった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3:013 試験 < 2015 年 10 月 ~ 2017 年 9 月 >)

18歳以上のイミペネム耐性菌(中等度耐性菌を含む)による感染症患者(HABP/VABP、cIAI 又はcUTI) [目標例数 54 例 (本剤 (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) 群:36 例、IPM/CS (500/500 mg) +CMS 群:18 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験がウクライナ、ドイツ、トルコ、日本等の17カ国35施設で実施された。さらに、イミペネム及びコリスチン耐性菌による感染症患者(HABP/VABP、cIAI 又はcUTI)に対して治療機会を提供する目的で、非盲検非無作為化投与群⁹³⁾が設定され、本剤が投与された。主な選択基準は以下のとおりであった。

⁹²⁾ 有害事象の収集期間 (治験薬投与開始から投与終了後 14 日まで) 以降の観察期間中に、重篤な有害事象が IPM/CS+REL 125 mg 群 3 例 [腸閉塞、縫合部離開及び急性膵炎各 1 例 (重複含む)] に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁹³⁾ 非無作為化群の症例数に制限は設けず、無作為化群の組入れが完了するまで継続された。

- 現在の治療に対して十分な効果や期待した改善が得られない又は悪化が認められる $HABP/VABP^{94)}$ 、 $cIAI^{95)}$ 、 $cUTI^{96)}$ のうち、少なくとも1種類を有する
- 組入れ前1週間以内に感染部位から採取した検体の培養において、以下の基準をすべて満たす原 因菌が1つ以上認められる

<無作為化群の場合>

- ▶ グラム陰性菌
- **▶ IPM** 耐性 [MIC が IPM のブレイクポイント⁹⁷⁾ (R 又は I) を超える]
- ▶ コリスチン感性 [MIC がコリスチンのブレイクポイント ⁹⁷⁾ (S) 以下]
- ▶ 本剤に感性 [MIC が IPM のブレイクポイント ⁹⁷⁾ (R 又は I) 以下]
- <非無作為化群の場合>
- ▶ グラム陰性菌
- **▶** IPM 耐性 [MIC が IPM のブレイクポイント ⁹⁷⁾ (R 又は I) を超える]
- ightharpoonup コリスチン耐性 [MIC がコリスチンのブレイクポイント $^{97)}$ (R 又は I) を超える]
- ▶ 本剤に感性「MIC が IPM のブレイクポイント⁹⁷⁾ (S) 以下]
- 原因菌が IPM 耐性アシネトバクター属ではない⁹⁸⁾
- 原因菌が Ambler クラス B のメタロ β-ラクタマーゼ産生菌ではない (疑いを含む)

96) 以下のすべての基準を満たす。

⁹⁷⁾ CLSI 又は EUCAST (2017) のブレイクポイントが用いられた。

_		,	/ 14		
	菌種	治験薬	CLSI (µg/mL) S I R	EUCAST (µg/mL) S I R	
	Enternal metaning	IPM/CS	≤1 2 ≥4	≤2 4–8 ≥16	
Ent	Enterobacteriaceae	CMS	_	≤2 - ≥4	
	D. gamuainaga	IPM/CS	≤2 4 ≥8	≤4 8 ≥16	
P. 6	P. aeruginosa	CMS	≤2 - ≥4	≤2 - ≥4	

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

⁹⁴⁾ HABP は入院後 48 時間を経過又は退院後 7 日以内に、VABP は人工呼吸器の装着開始後 48 時間以降に以下の①及び②の基準をすべて満たす。

①胸部 X 線で細菌性肺炎を示唆する新規の浸潤影又は浸潤影の悪化を認める。

②次の臨床所見がいずれも認められる。

[•] a.~d.のうち、1 つ以上: a. 咳嗽、呼吸困難、頻呼吸、喀痰、人工呼吸器装着を要する、b. 低酸素血症、c. 酸素濃度が低下又は呼気終末陽圧の変更を要する、d. 気管吸引で新たに気道分泌物が認められる。

[・] 次の臨床症状が 1 つ以上: 発熱(38.0℃)、低体温(35℃以下の深部体温)、末梢白血球数 10,000 cell/mm³以上、白血球減少(白血球数 4,500 cell/mm³以下)、末梢血塗抹標本における桿状核球の割合が 15%超

⁹⁵⁾ 診断の 1 週間以内に手術 (腹腔切開、腹腔鏡検査、及び腹腔内膿瘍の経皮的ドレナージ) を実施し、感染部位の分離培養株が収集され、次の臨床所見がいずれも認められる。

次の所見のうち1つ以上 [脾臓膿瘍又は肝膿瘍を含む腹腔内膿瘍、穿孔又は膿瘍形成を伴う虫垂炎、穿孔又は膿瘍形成を伴う複雑性憩室炎、穿孔又は蓄膿を伴う胆嚢炎、膿瘍又は汚染便を伴う大腸又は小腸の穿孔、胃又は十二指腸の潰瘍穿孔、内臓穿孔、外科的処置又はその他の感染による腹膜炎(肝硬変及び慢性腹水に関連する特発性細菌性腹膜炎を除く)]

次の徴候又は症状が1つ以上[発熱(38.0℃以上)、低体温(深部体温35℃以下)、疼痛(腹部痛、側腹部痛又は背部や臀部等への放散痛)、悪心又は嘔吐、白血球数又は白血球分画数の桿状型の割合が基準値上限超に増加]

[•] 次の徴候・症状のうち、2 つ以上 [排尿困難、頻尿、恥骨上痛又は骨盤痛、尿意切迫感、発熱(38.0℃以上)、発熱を伴う悪寒、悪 心又は嘔吐、側腹部痛、肋骨脊柱角叩打痛]

[•] 中間尿又はカテーテル尿 (留置又は導尿) で膿尿が認められる

[•] 腎盂腎炎であり正常な尿路組織を有する、又は次の状態のうち1つ以上有する [留置尿カテーテル又はその他の尿路器械使用、残 尿、神経因性膀胱、閉塞性尿路疾患(腎結石症又は繊維症)、高窒素血症

[•] 尿検体で以下のいずれかの基準を満たす [a. 中間尿又はカテーテル尿(留置)の検体で原因菌が 10⁵ CFU/mL 以上、b. 血液培養が 陽性かつ、中間尿又はカテーテル尿(留置)の検体で原因菌が 10⁴ CFU/mL 以上、c. カテーテル尿(導尿)の検体で原因菌が 10² CFU/mL 以上 】

⁹⁸⁾ アシネトバクター属の主なカルバペネム耐性機序は REL が阻害活性を示さない OXA 産生であり、他の耐性機序もありうるものの本 剤に感性を示さないことが多い可能性を考慮し、IPM/CS+CMS との比較の観点から、当該菌種が原因菌である場合が除外基準に設定 された。

なお、CLcrが15 mL/min未満、血液透析又は腹膜透析を実施中の被験者は除外された。

用法・用量は、本剤群⁹⁹⁾ は本剤 1.25 g(REL/IPM/CS 250/500/500 mg)を 6 時間毎、プラセボを 12 時間毎、IPM/CS+CMS 群は IPM/CS(500/500 mg)を 6 時間毎、CMS(力価として初回負荷用量 300 mg、維持用量 150 mg)を 12 時間毎100)、30 分以内に静脈内投与することとされた。投与期間は、cIAI 又は cUTI の場合 5 日~21 日間、HABP/VABP の場合 7 日~21 日間とされた。なお、本剤、IPM/CS 及び CMS は、腎機能に応じて表 54 及び表 55 に示す用法・用量にて投与された。

表 54 腎機能別の本剤又は IPM/CS の用法・用量

CL _{cr} (mL/min)	本剤の用法・用量	IPM/CS の用法・用量
90 以上	1.25 g (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) q6h	500 mg (IPM/CS 500/500 mg) q6h
60 以上 90 未満	1.00 g (REL/IPM/CS 200/400/400 mg) q6h	400 mg (IPM/CS 400/400 mg) q6h
30 以上 60 未満	0.75 g (REL/IPM/CS 150/300/300 mg) q6h	300 mg (IPM/CS 300/300 mg) q6h
15 以上 30 未満	0.50 g (REL/IPM/CS 100/200/200 mg) q6h	200 mg (IPM/CS 200/200 mg) q6h

q6h:6時間毎に投与

表 55 腎機能別の CMS の用量 (コリスチンカ価)

CL _{cr} ^{a)} (mL/min)	初期負荷用量	維持用量
90 以上		150 mg
60 以上 90 未満	200	150 mg
30 以上 60 未満	300 mg	115 mg
15 以上 30 未満		75 mg

a) Cockcroft-Gault 式より算出

無作為化された 47 例(本剤群:31 例、IPM/CS+CMS 群:16 例)及び非無作為化群の3 例の全例に 治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、16 例(病原菌の MIC が選択基準に合致しなかった)を除く31 例(本剤群:21 例、IPM/CS+CMS 群:10 例)が mMITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。なお、日本人については、本試験の選択基準に合致せず、 組み入れられなかった。

有効性について、主要評価項目である mMITT 集団における総合効果の有効率 101) は、本剤群で 71.4% (15/21 例)、IPM/CS+CMS 群で 70.0%(7/10 例)であった。なお、非無作為化群(3 例)における有効性について、cIAI の 2 例は治験薬投与終了時 102) において臨床効果は有効であったが、治験薬投与終了後 5~9 日目において無効であり、HABP/VABP の 1 例は無作為化後 8 日目に死亡した。

安全性について、有害事象及び副作用は、本剤群で 71.0%(22/31 例)及び 16.1%(5/31 例)、IPM/CS + CMS 群で 81.3%(13/16 例)及び 31.3%(5/16 例)に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 56 のとおりであった。

a) Cockcroft-Gault 式より算出

⁹⁹⁾ 無作為化群、非無作為化群いずれも。

¹⁰⁰⁾ 初期負荷用量の投与 12 時間後に維持用量を投与、その後 12 時間毎に維持用量を投与。

¹⁰¹⁾ 各疾患の以下に示す有効率を合算したものが総合効果の有効率とされた。

HABP/VABP:無作為化後28日目における生存割合

cIAI:無作為化後28日目における臨床効果が、治癒持続、治癒、無効、再発又は判定不能で評価され、mMITT集団における治癒持続及び治癒の被験者の割合が有効率とされた。

cUTI: 治験薬投与終了後 5~9 日目の複合効果が、臨床効果(治癒持続、治癒、無効、再発又は判定不能)及び細菌学的効果(消失持続、持続、新規感染、再発、判定不能)で評価され、mMITT 集団における臨床効果が治癒持続又は治癒、かつ細菌学的効果が消失持続の被験者の割合が有効率とされた。

¹⁰²⁾ 治験依頼者の了解のもと、治験薬が41日又は42日間投与された。

表 56 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

22 30 V・9 4 Uル・Vノ4 中	てる例外工に配めり	れに有音争象及い的TF	· 用(女王IE牌例对象)	宋凶/
	有害	手事象	副作	乍用
事象名	本剤群	IPM/CS+CMS 群	本剤群	IPM/CS+CMS 群
	(31例)	(16 例)	(31 例)	(16 例)
全体	22 (71.0)	13 (81.3)	5 (16.1)	5 (31.3)
発熱	4 (12.9)	2 (12.5)	1 (3.2)	0
AST 増加	3 (9.7)	3 (18.8)	0	1 (6.3)
呼吸困難	3 (9.7)	0	0	0
貧血	2 (6.5)	1 (6.3)	0	0
悪心	2 (6.5)	3 (18.8)	0	0
末梢性浮腫	2 (6.5)	0	0	0
腹部感染	2 (6.5)	0	0	0
尿路感染	2 (6.5)	0	0	0
ALT 増加	2 (6.5)	3 (18.8)	0	1 (6.3)
C-反応性蛋白増加	2 (6.5)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (6.5)	2 (12.5)	2 (6.5)	2 (12.5)
注入部位静脈炎	1 (3.2)	2 (12.5)	0	0
血中 ALP 増加	1 (3.2)	2 (12.5)	0	0
γ-GTP 増加	1 (3.2)	2 (12.5)	0	0
口の感覚鈍麻	0	2 (12.5)	0	1 (6.3)
血中ビリルビン増加	0	2 (12.5)	0	0
血中クレアチニン増加	0	4 (25.0)	0	1 (6.3)
浮動性めまい	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)

例数 (%)、MedDRA ver.20.0

死亡は、本剤群 2 例 [肺感染、肺炎及び全身性炎症反応症候群各 1 例 (重複含む)]、IPM/CS+CMS 群 3 例 (敗血症性ショック、くも膜下出血及び心室性頻脈各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果 関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 3 例¹⁰³⁾ [肺感染、急性腎障害及び全身性炎症反応症候群各 1 例(重複含む)] 及び IPM/CS+CMS 群 5 例 [ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、上部消化管出血、敗血症性ショック、くも膜下出血及び心室性頻脈各 1 例(重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、IPM/CS+CMS 群 3 例(血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、ステノトロフォモナス感染各 1 例)に認められ、血中クレアチニン増加及び腎クレアチニン・クリアランス減少は、治験薬との因果関係が否定されず、転帰は、血中クレアチニン増加は不明、腎クレアチニン・クリアランス減少は回復であった。

なお、非無作為化群における安全性について、有害事象及び副作用は、100%(3/3 例)及び33.3%(1/3 例)に認められた。死亡は、1 例(敗血症性ショック)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、3 例[肺炎 2 例、急性腹膜炎、十二指腸穿孔、肝血腫、大腸菌性尿路感染、敗血症性ショック、腹部創離開、全身性強直性間代性発作及び精神状態変化各 1 例(重複含む)]に認められ、1 例(全身性強直性間代性発作)は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は 1 例(全身性強直性間代性発作)に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。

¹⁰³⁾ 有害事象の収集期間(治験薬投与開始から投与終了後 14 日まで)以降の観察期間後に心停止が 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.4:014 試験 < 2016 年 1 月 ~ 2019 年 4 月 >)

18 歳以上の院内肺炎 (HABP) 患者又は人工呼吸器関連肺炎 (VABP) 患者 (IPM 非感受性菌に限らない) [目標例数 536 例 (各群 268 例) ¹⁰⁴⁾] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験がウクライナ、ブラジル、日本等の 28 カ国 120 施設で実施された。主な選択基準は、HABPでは入院後 48 時間を経過又は退院後 7 日以内に、VABPでは人工呼吸器装着開始後 48 時間以降に、以下の①~③のすべてを満たす場合とされた。

- ① 以下のうち少なくとも1つの臨床症状を有する
 - ▶ 咳嗽、呼吸困難、頻呼吸、喀痰、人工呼吸器装着を要する等の肺の臨床症状・徴候の新規発現 又は増悪
 - ➤ 低酸素血症 [自然換気下の動脈血液ガス (ABG) の酸素分圧が 60 mmHg 未満、又は PaO₂/FiO₂ が増悪]
 - ➤ 次のいずれかの状態によって人工呼吸器による酸素管理の急速な増強が必要:酸素濃度が低下(ABG 又は PaO₂/FiO₂) 又は呼気終末陽圧の変更を要する
 - ▶ 気管吸引で新たに気道分泌物が確認
- ② 次のうち少なくとも1つの徴候を有する:
 発熱(38℃以上)、低体温(深部体温:35℃以下)、白血球数10,000/mm³以上、白血球数4,500/mm³以下、末梢血塗抹標本における桿状核球の割合15%超
- ③ 胸部 X 線所見で細菌性肺炎を示唆する新規の浸潤影又は浸潤影の悪化が認められる

なお、CLcrが15 mL/min未満、血液透析又は腹膜透析を実施中の被験者は除外された。

用法・用量は、本剤群は本剤 $1.25 \,\mathrm{g}$ (REL/IPM/CS $250/500/500 \,\mathrm{mg}$) を、PIPC/TAZ 群は PIPC/TAZ 4,500 mg (PIPC/TAZ 4,000/500 mg) を 6 時間毎に $7\sim14 \,\mathrm{H\,ll}^{105}$ 、30 分かけて静脈内投与することとされた 106 。 なお、腎機能に応じて表 57 及び表 58 に示す用法・用量にて投与された。

表 57 腎機能別の本剤の用法・用量

CL _{cr} (mL/min)	本剤の用法・用量
90 以上	1.25 g (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) q6h
60 以上 90 未満	1.00 g (REL/IPM/CS 200/400/400 mg) q6h
30 以上 60 未満	0.75 g (REL/IPM/CS 150/300/300 mg) q6h
15 以上 30 未満	0.50 g (REL/IPM/CS 100/200/200 mg) q6h

q6h:6時間毎に投与

a) Cockcroft-Gault 式より算出

表 58 腎機能別の PIPC/TAZ の用法・用量

CL _{cr} ^{a)} (mL/min)	PIPC/TAZ の用法・用量
40 超	4,500 mg (PIPC/TAZ 4,000/500 mg) q6h
20 以上 40 以下	3,375 mg (PIPC/TAZ 3,000/375 mg) q6h
15 以上 20 未満	2,250 mg (PIPC/TAZ 2,000/250 mg) q6h
13 以上 20 木個	2,230 mg (1 m C/ 1AZ 2,000/230 mg) qui

q6h:6時間毎に投与

a) Cockcroft-Gault 式より算出

無作為化された 537 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 535 例(本剤群: 266 例、PIPC/TAZ 群: 269 例)が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、ベースラインのグラム染

¹⁰⁴⁾ 主要評価項目である無作為化後 28 日目までの全死亡率について、本剤と PIPC/TAZ 群の群間差を 0%、PIPC/TAZ 群の全死亡率を 15% と仮定し、非劣性マージンを 10%としたときに有意水準両側 5%、検出力 90%で非劣性の仮説検定を実施するために必要な被験者数 として各群 268 例とした。

¹⁰⁵⁾ 菌血症を併発又は *P. aeruginosa* による感染の場合には 14 日間投与することとされた。

¹⁰⁶⁾ MRSA に対するエンピリック治療治療としてリネゾリド(静注)が非盲検下で投与され、下気道検体の分離培養により MRSA が同定されなかった場合は投与が中止された。

色でグラム陽性球菌のみが検出された 3 例(本剤群: 2 例、PIPC/TAZ 群: 1 例)及び鏡検結果が不明であった 1 例(PIPC/TAZ 群)を除く 531 例(本剤群: 264 例、PIPC/TAZ 群: 267 例)が MITT 集団であり、MITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である MITT 集団における無作為化後 28 日目までの全死亡率は、本剤 群で 15.9%(42/264 例)、PIPC/TAZ 群で 21.3%(57/267 例)であった。本剤群と PIPC/TAZ 群との群間差 [95%信頼区間] は-5.3 [-11.9,1.2] %であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン(10%)を下回ったことから、PIPC/TAZ に対する、本剤群の非劣性が検証された。なお、日本人部分集団では、本剤群で 11.5%(3/26 例)、PIPC/TAZ 群で 6.7%(1/15 例)であった。

安全性について、有害事象及び副作用 $^{107)}$ の発現割合は、本剤群 85.0% (226/266 例) 及び 11.7% (31/266 例)、PIPC/TAZ 群 86.6% (233/269 例) 及び 9.7% (26/269 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 59 のとおりであった。

表 59 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

表 59 いすれから				作用(安全性解析対象集団)		
		事事象	副作用			
事象名	本剤群	PIPC/TAZ 群	本剤群	PIPC/TAZ 群		
	(266 例)	(269 例)	(266 例)	(269 例)		
全体	226 (85.0)	233 (86.6)	31 (11.7)	26 (9.7)		
AST 増加	31 (11.7)	20 (7.4)	6 (2.3)	0		
貧血	28 (10.5)	27 (10.0)	0	0		
ALT 増加	26 (9.8)	19 (7.1)	6 (2.3)	3 (1.1)		
下痢	21 (7.9)	30 (11.2)	6 (2.3)	6 (2.2)		
低カリウム血症	18 (6.8)	24 (8.9)	2 (0.8)	1 (0.4)		
低ナトリウム血症	14 (5.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	0		
便秘	11 (4.1)	3 (1.1)	0	0		
発熱	11 (4.1)	20 (7.4)	0	1 (0.4)		
肺炎	11 (4.1)	8 (3.0)	0	0		
胸水症	11 (4.1)	14 (5.2)	0	0		
胸水	11 (4.1)	13 (4.8)	0	0		
心停止	10 (3.8)	8 (3.0)	0	0		
発疹	10 (3.8)	5 (1.9)	3 (1.1)	1 (0.4)		
高血圧	9 (3.4)	6 (2.2)	0	0		
心房細動	8 (3.0)	5 (1.9)	0	0		
嘔吐	8 (3.0)	10 (3.7)	2 (0.8)	1 (0.4)		
真菌血症	8 (3.0)	7 (2.6)	0	0		
低アルブミン血症	8 (3.0)	10 (3.7)	0	0		
誤嚥性肺炎	8 (3.0)	1 (0.4)	0	0		
低血圧	8 (3.0)	10 (3.7)	0	0		
血小板増加症	7 (2.6)	9 (3.3)	0	0		
敗血症性ショック	7 (2.6)	5 (1.9)	0	0		
尿路感染	7 (2.6)	6 (2.2)	0	0		
高血糖	7 (2.6)	7 (2.6)	0	0		
低蛋白血症	7 (2.6)	12 (4.5)	0	0		
褥瘡性潰瘍	7 (2.6)	8 (3.0)	0	0		
泌尿生殖器感染	6 (2.3)	4 (1.5)	0	0		
急性呼吸不全	6 (2.3)	2 (0.7)	0	0		
胸膜炎	6 (2.3)	0	0	0		
白血球増加症	5 (1.9)	7 (2.6)	0	0		
呼吸不全	5 (1.9)	7 (2.6)	0	0		
譫妄	3 (1.1)	8 (3.0)	0	0		
急性腎障害	1 (0.4)	13 (4.8)	0	0		
多臟器機能不全症候群	1 (0.4)	7 (2.6)	0	0		

例数 (%)、MedDRA ver.22.0

_

¹⁰⁷⁾ 治験責任医師等により治験薬と関連ありと評価された有害事象

死亡は、本剤群 15.0% (40/266 例)、PIPC/TAZ 群 21.2% (57/269 例) に認められ、その内訳は表 60 の とおりであった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 60 死亡に至った有害事象の内訳 (安全性解析対象集団)

	40 例 [心停止 9 例、敗血症性ショック 6 例、肺炎 4 例、心血管不全及び循環虚脱 3 例、心肺不全及び敗血症各 2 例、
本剤群	│ 心房細動、完全房室ブロック、心不全、急性心不全、心肺停止、頻脈性不整脈、死亡、多臓器機能不全症候群、脳転
	位症候群、脳血管発作、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎及び血腫各 1 例(重複含む)]
	57 例 [心停止及び多臓器機能不全症候群各6例、敗血症及び脳転位症候群各3例、心肺不全、心血管不全、敗血症性
PIPC/TAZ 群	ショック、脳浮腫、出血性卒中、呼吸不全及び循環虚脱各2例、脾臓病変、急性心筋梗塞、心房細動、徐脈、心不全、
	急性心不全、心肺停止、心筋梗塞、虚血性大腸炎、腸管虚血、脳死、死亡、血管ステント血栓症、感染性胸水、気管
	炎、脊髄ショック、糖尿病性ケトアシドーシス、高カリウム血症、脳底動脈血栓症、脳血管発作、頭蓋内圧上昇、虚
	血性脳卒中、くも膜下出血、急性腎障害、急性呼吸不全、肺塞栓症及び出血性ショック各1例(重複含む)]

MedDRA ver.22.0

重篤な有害事象は、本剤群 26.7%(71/266 例)、PIPC/TAZ 群 32.0%(86/269 例)に認められ、その内 訳は表 61 のとおりであった。本剤群 3 例 [ALT 増加及び AST 増加各 2 例、血小板減少症 1 例(重複含む)]、PIPC/TAZ 群 2 例(下痢及び全身性強直性間代性発作各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されず、いずれも転帰は回復であった。

表 61 重篤な有害事象の内訳(安全性解析対象集団)

	发 U
	71 例 [心停止 10 例、敗血症性ショック 7 例、肺炎 6 例、誤嚥性肺炎 4 例、心血管不全、敗血症、ALT 増加及び循環
	虚脱各 3 例、心不全、心肺不全、AST 増加、腎不全、急性呼吸不全、胸水症、自然気胸及び呼吸不全各 2 例、血小板
	減少症、心房細動、完全房室ブロック、徐脈、急性心不全、うっ血性心不全、心肺停止、頻脈性不整脈、虚血性大腸
本剤群	炎、穿孔性十二指腸潰瘍、腸潰瘍、死亡、多臓器機能不全症候群、菌血症、気管支炎、心内膜炎、椎間板炎、肺膿瘍、
平利群	髄膜炎、腹膜炎、アシネトバクター性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、皮膚感染、脊髄感染、結核、尿路感染、埋没組織壊
	死、脾破裂、硬膜下血腫、外傷性血胸、脳転位症候群、脳血管発作、昏睡、頭蓋内出血、出血性卒中、虚血性脳卒中、
	嗜眠、急性呼吸窮迫症候群、誤嚥、無気肺、胸膜線維症、気胸、肺高血圧症、呼吸抑制、褥瘡性潰瘍及び血腫各 1 例
	(重複含む)]
	86 例 [急性腎障害 8 例、心停止 7 例、多臓器機能不全症候群 6 例、心血管不全及び敗血症性ショック 4 例、肺炎、敗
	血症、脳転位症候群、脳浮腫、出血性卒中及び呼吸不全3例、心房細動、心不全、心肺停止、心肺不全、高トランス
	アミナーゼ血症、胃癌、気胸、肺塞栓症及び循環虚脱各2例、脾臓病変、急性心筋梗塞、徐脈、急性心不全、心筋梗
	塞、上室性頗脈、虚血性大腸炎、下痢、胃腸出血、腸管虚血、大腸穿孔、腸間膜静脈血栓症、小腸穿孔、脳死、死亡、
DIDC/TA 7 #¥	血管ステント血栓症、虚血性肝炎、脳膿瘍、よう、細菌性心内膜炎、真菌血症、感染性胸水、肺膿瘍、髄膜炎、神経系
PIPC/TAZ 群	感染、アシネトバクター性肺炎、処置後敗血症、気管炎、ブドウ球菌性創感染、気管内挿管合併症、脊髄ショック、
	創合併症、創部内臓脱出、ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇、糖尿病性ケトアシドーシス、高カリウム血症、脳底動
	脈血栓症、脳梗塞、脳血管発作、全身性強直性間代性発作、水頭症、頭蓋内圧上昇、虚血性脳卒中、痙攣発作、くも
	膜下出血、腎不全、急性呼吸不全、血胸、胸水、肺うっ血、呼吸窮迫、血行動態不安定、血液量減少性ショック及び
	出血性ショック各1例(重複含む)]

MedDRA ver.22.0

中止に至った有害事象は、本剤群 5.6%(15/266 例)、PIPC/TAZ 群 8.2%(22/269 例)に認められ、その内訳は表 62 のとおりであった。本剤群 6 例 [ALT 増加、AST 増加、発疹、肝機能異常、血小板減少症、全身性皮疹及び血小板数減少各 1 例(重複含む)]、PIPC/TAZ 群 4 例(幻視、全身性強直性間代性発作、発熱及び ALT 増加各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は、本剤群 1 例(血小板数減少)の未回復を除いて、回復であった。

表 62 中止に至った有害事象の内訳(安全性解析対象集団)

本剤群	15 例 [心停止 2 例、血小板減少症、肝機能異常、カテーテル留置部位感染、髄膜炎、敗血症、結核、ALT 増加、AST
平利群	増加、血小板数減少、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、呼吸不全、発疹及び全身性皮疹各1例(重複含む)]
	22 例 [急性腎障害 4 例、脳転位症候群 2 例、発熱、高トランスアミナーゼ血症、虚血性肝炎、脳膿瘍、神経系感染、
PIPC/TAZ 群	肺炎、アシネトバクター性肺炎、敗血症性ショック、ALT 増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、全身性強直性
	間代性発作、痙攣発作、幻視、腎不全、血胸及び呼吸窮迫各1例(重複含む)]

MedDRA ver.22.0

日本人部分集団における安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群 100% (26/26 例) 及び 50.0% (13/26 例)、PIPC/TAZ 群 100% (15/15 例)及び 40.0% (6/15 例)であり、その内訳は表 63 の とおりであった。

表 63 日本人部分集団における有害事象及び副作用の内訳(安全性解析対象集団)

本剤群

【有害事象】

誤嚥性肺炎 5 例、ALT 増加、AST 増加 4 例、注射部位腫脹、発熱、低カリウム血症 3 例、貧血、血小板減少症、便秘、胸痛、肺炎、尿路感染、血小板数減少、低ナトリウム血症、汗疹、発疹 2 例、鉄欠乏性貧血、血小板増加症、心不全、急性心不全、耳出血、アレルギー性結膜炎、肛門びらん、口角口唇炎、虚血性大腸炎、下痢、軟便、舌炎、口唇びらん、口腔内出血、悪心、嘔吐、注入部位出血、注入部位静脈炎、注射部位疼痛、浮腫、末梢性浮腫、肝機能異常、抗生物質関連大腸炎、熱傷部感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、胃腸炎、帯状疱疹、肺感染、ブドウ球菌性肺炎、股部白癬、トリコフィトン感染症、切開部位潰瘍、四肢損傷、皮膚擦過傷、ストーマ部疼痛、血中 ALP 増加、血中ブドウ糖変動、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム減少、フィブリン D ダイマー増加、酸素飽和度低下、尿量増加、体重増加、脱水、体液貯留、高インスリン血症性低血糖症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、背部痛、譫妄、不眠症、落ち着きのなさ、排尿困難、神経因性膀胱、腎機能障害、急性呼吸不全、喘息、喘鳴、冷汗、おむつ皮膚炎、紅斑、全身性皮疹、皮膚病変、皮下気腫、蕁麻疹、高血圧、低血圧 1 例

血小板減少症、注射部位腫脹及び低カリウム血症各 2 例、下痢、軟便、肝機能異常、抗生物質関連大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、胃腸炎、ALT 増加、AST 増加、血中カリウム減少、血小板数減少、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、発疹、全身性皮疹及び蕁麻疹各 1 例

PIPC/TAZ 群

【有害事象】下痢、注入部位疼痛及び低カリウム血症各 3 例、貧血、発熱、鼻出血、胸水及び紅斑各 2 例、播種性血管内凝固、心肺停止、変色便、血便排泄、肛門周囲紅斑、嘔吐、注射部位血管外漏出、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位腫脹、末梢性浮腫、肝機能異常、肛門カンジダ症、菌血症、医療機器関連感染、肺炎、顔面損傷、転倒、ALT 増加、AST 増加、血圧上昇、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加、糖尿病、低アルブミン血症、低血圧、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、アカシジア、譫妄、不眠症、頻尿、腎機能障害、性器びらん、誤嚥性肺炎、おむつ皮膚炎、皮下出血、発疹及び低血圧各 1 例【副作用】

下痢2例、注入部位疼痛、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位腫脹、低カリウム血症及び腎機能障害各1例

MedDRA ver.22.0

死亡に至った有害事象は、本剤群 3 例¹⁰⁸⁾ (誤嚥性肺炎、急性心不全及び肺炎各 1 例)及び PIPC/TAZ 群 1 例(心肺停止)に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 7 例 [肺炎及び誤嚥性肺炎各 2 例、血小板減少症、心不全、急性心不全、 虚血性大腸炎及びブドウ球菌性肺炎各 1 例(重複含む)]及び PIPC/TAZ 群 2 例(心肺停止及び肺炎各 1 例)に認められ、本剤群 1 例(血小板減少症)は治験薬との因果関係が否定されなかった¹⁰⁹⁾。

中止に至った有害事象は、本剤群 5 例(血小板減少症、肝機能異常、血小板数減少、発疹及び全身性皮疹各 1 例)及び PIPC/TAZ 群 1 例(肺炎)に認められ、本剤群 5 例(血小板減少症、肝機能異常、血小板数減少、発疹及び全身性皮疹各 1 例)はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰は、本剤群 1 例(血小板数減少)の未回復を除き、回復であった。

7.2.3 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2:017 試験<2017 年 10 月~2018 年 9 月>)

18 歳以上の複雑性腹腔内感染症又は複雑性尿路感染症の患者 (IPM 非感受性菌に限らない) (目標例数 80 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 29 施設で実施された。主な選択基準は以下のとおりであった。

<cIAI の場合>

- 次の所見を少なくとも1つ有する又はCT画像により適切な診断が強く示唆される 脾臓膿瘍又は肝膿瘍を含む腹腔内膿瘍、穿孔又は膿瘍形成を伴う虫垂炎、穿孔又は膿瘍形成を伴う 複雑性憩室炎、穿孔又は蓄膿を伴う胆嚢炎、膿瘍又は汚染便を伴う大腸又は小腸の穿孔、胃又は十 二指腸の潰瘍穿孔、内臓穿孔、外科的処置又はその他の感染による腹膜炎(肝硬変及び慢性腹水に 関連する特発性細菌性腹膜炎を除く)
- 次の徴候又は症状を少なくとも1つ有する

¹⁰⁸⁾ 有害事象の収集期間 (治験薬投与開始から投与終了後 14 日まで) 以降の観察期間中に、死亡が 1 例 (誤嚥性肺炎) に認められたが、 治験薬との因果関係は否定された。

¹⁰⁹⁾ 有害事象の収集期間(治験薬投与開始から投与終了後14日まで)以降の観察期間中に、重篤な有害事象が本剤群2例(誤嚥性肺炎及び高炭酸ガス血症)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

発熱「38.0℃以上(口腔温)又は 37.5℃以上(腋窩温)〕、低体温(深部体温 35℃以下)、疼痛(腹部 痛、側腹部痛又は背部や臀部等への放散痛)、悪心又は嘔吐、白血球増加(10,500/mm³ 超)

<cUTI の場合>

次の徴候・症状を2つ以上有する:

排尿困難、頻尿、恥骨上痛又は骨盤痛、尿意切迫、側腹部痛、身体所見時の肋骨脊柱角圧痛、発熱 [38.0℃以上(口腔温)又は37.5℃以上(腋窩温)]、発熱を伴う寒気又は悪寒、悪心又は嘔吐

- 中間尿又はカテーテル尿(留置又は導尿)で膿尿が認められる
- 腎盂腎炎であり正常な尿路組織を有する、又は次の状態のうち1つ以上有する「留置尿カテーテル 又はその他の尿路器械使用、残尿、神経因性膀胱、閉塞性尿路疾患(腎結石症、線維症又は前立腺 肥大)、高窒素血症]
- 尿検体で以下のいずれかの基準を満たす
 - 中間尿又はカテーテル尿(留置)の検体で原因菌が 10⁵ CFU/mL 以上
 - 血液培養が陽性かつ、中間尿又はカテーテル尿(留置)の検体で原因菌が 10⁴ CFU/mL 以上

なお、CL_{cr}が 15 mL/min 未満、血液透析又は腹膜透析を実施中の被験者は除外された。

用法・用量は、本剤 1.25 g (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) を 6 時間毎に 5~14 日間、30 分かけて静脈 内投与することとされた。なお、腎機能の程度に応じて表64に示す用法・用量にて投与された。

CL_{cr} (mL/min) 本剤の用法・用量 90 以上 1.25 g (REL/IPM/CS 250/500/500 mg) 60 以上 90 未満 1.00 g (REL/IPM/CS 200/400/400 mg) 30 以上 60 未満 0.75 g (REL/IPM/CS 150/300/300 mg) 0.50 g (REL/IPM/CS 100/200/200 mg) 15 以上 30 未満

表 64 腎機能別の本剤の用法・用量

q6h:6時間毎に投与

a) Cockcroft-Gault 式より算出

組み入れられた 83 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 81 例が安全性解析対象集団とされ、この うち、14 例 [ベースラインにおける培養の結果が基準に合致しない110) 9 例、治験薬の投与期間が 4 日 未満4例、他の抗菌薬の併用又は前治療あり1例〕を除く67例がME集団とされ、ME集団が有効性解 析対象集団であった。

有効性について、cIAI の主要評価項目である ME 集団における治験薬投与終了時の臨床効果の有効率 111) は 85.7%(24/28 例)、cUTI の主要評価項目である ME 集団における治験薬投与終了時の細菌学的効 果の有効率112) は100% (39/39例) であった。

¹¹⁰ cIAI:腹腔内感染症で一般的に分離されるグラム陰性腸内細菌又は嫌気性の病原菌が1つも分離されない場合 cUTI: 尿検体から、グラム陰性菌又は嫌気性の病原菌が、選択基準に規定した十分な量で培養されない場合

^{…)} 臨床効果は、治癒、改善、無効又は判定不能で評価され、「治癒」及び「改善」とされた被験者の割合が有効率とされた。

治癒:感染症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復(感染症発症前の状態に回復)し、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加 投与が不要。cIAI の被験者においては、上記に加え、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。

改善:感染症に関連する臨床症状・徴候のすべて又はほとんどが改善又は回復(感染症発症前の状態に回復)し、評価対象の感染症 に対する抗菌薬の追加投与が不要。cIAI の被験者においては、上記に加え、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施 されていない。

無効:感染症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない(治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべ てが持続又は悪化)

判定不能:臨床効果を評価するためのデータがない(例:基礎疾患に関する合併症、評価のための十分なデータを得る前に治験中 止、やむを得ない事情、治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡)

¹¹²⁾ 消失、推定消失、存続、重複感染又は判定不能で評価され、ME集団における消失又は推定消失の被験者の割合が有効率とされた。

安全性について、有害事象及び副作用 $^{113)}$ の発現割合は74.1% (60/81 例)及び18.5% (15/81 例)であった。2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表65 のとおりであった。

表 65 2 例以上に発現した有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象	副作用
全体	60 (74.1)	15 (18.5)
下痢	7 (8.6)	2 (2.5)
悪心	7 (8.6)	2 (2.5)
上咽頭炎	5 (6.2)	0
尿路感染	4 (4.9)	0
便秘	3 (3.7)	0
口内炎	3 (3.7)	0
嘔吐	3 (3.7)	0
注入部位紅斑	3 (3.7)	2 (2.5)
注入部位硬結	3 (3.7)	2 (2.5)
注入部位疼痛	3 (3.7)	2 (2.5)
血小板数増加	3 (3.7)	3 (3.7)
湿疹	3 (3.7)	0
感覚鈍麻	2 (2.5)	2 (2.5)
肝機能異常	2 (2.5)	1 (1.2)
ALT 増加	2 (2.5)	1 (1.2)
AST 増加	2 (2.5)	1 (1.2)
紅斑	2 (2.5)	0
上腹部痛	2 (2.5)	0
腹部膿瘍	2 (2.5)	0
骨盤膿瘍	2 (2.5)	0
血中カリウム減少	2 (2.5)	0
肝機能検査値上昇	2 (2.5)	0
背部痛	2 (2.5)	0
四肢痛	2 (2.5)	0
腎機能障害	2 (2.5)	0
咳嗽	2 (2.5)	0
口腔咽頭痛	2 (2.5)	0
胸水 例数(9/) ModDBA vor 21.1	2 (2.5)	0

例数(%)、MedDRA ver.21.1

死亡は、1例(大腸穿孔)に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、9 例 [腹部膿瘍 2 例、裂孔原性網膜剥離、大腸穿孔、骨盤膿瘍、腹膜炎、術後イレウス、腎血腫、急性胆嚢炎、急性膵炎及び急性腎障害各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、4 例 [感覚鈍麻 2 例、処置による疼痛、振戦、浮動性めまい及び霧視各 1 例 (重複含む)] に認められ、3 例 [感覚鈍麻 2 例、振戦、浮動性めまい及び霧視各 1 例 (重複含む)] は、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復又は軽快であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構における、本承認申請における審査方針は以下のとおりである。

本剤は、既承認のカルバペネム系抗菌薬である IPM/CS に、Ambler クラス A 及び C の β -ラクタマーゼに対する阻害活性を有する REL を配合した注射剤であり、カルバペネム系抗菌薬に耐性を有する各種感染症に係る効能・効果で承認申請された。申請効能・効果を踏まえ、本剤の臨床的有効性及び安全性については、イミペネム耐性菌による感染症患者を対象として実施された国際共同第 \mathbb{III} 相試験(013 試

¹¹³⁾ 治験責任医師等により治験薬との関連ありと評価された有害事象

験)を中心に評価する。また、IPM 非感受性菌に限らない感染症患者を対象として実施された海外第Ⅱ 相試験(003 試験及び004 試験)、国際共同第Ⅲ相試験(014 試験)及び国内第Ⅲ相試験(017 試験)は、 臓器別有効性、菌種別有効性、PK/PD解析及び安全性の評価に用いることとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 イミペネム耐性菌による感染症患者に対する有効性について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験(013試験)の計画について、以下のように説明している。

<対象患者について>

本試験は、IPM 耐性菌による感染症を対象として実施し、カルバペネム耐性を含む多剤耐性のグラム 陰性菌感染症における大多数の感染部位は、肺、腹部又は尿路であること114)から、HABP/VABP、cIAI 又は cUTI 患者を組み入れることとした。

<対照群について>

カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症には国内外共に主に CMS と IPM/CS の併用投与が 行われていること、並びに CMS 及び REL の比較が可能となることから、対照群として IPM/CS と CMS の併用投与群を設定した。

<試験デザイン及び症例数について>

本邦のみならず、耐性菌の分離頻度が高い外国においても、耐性菌による感染症の発症は非常に散発 的であることから、耐性菌による感染症患者を対象とした臨床試験において、対象患者を的確に組み入 れることは困難であり、十分な症例数を確保することは難しい。このような背景を踏まえ、国内外規制 当局と協議の上、本試験の目標例数は 54 例と設定した。なお、本試験のプレスクリーニングとして薬剤 感受性検査を実施した ■ 株のうち、選択基準に合致した耐性菌分離株は ■ 株とわずか ■%であり (本試験実施中の 20 車 耳 ■ 日時点)、症例の確保は困難が伴った。また、本邦から本試験に参加し た■施設において、選択基準に合致した耐性菌分離株は■/■ 株 (■ 例) であり、このうち耐性菌によ る感染症を発症し、かつ選択・除外基準の規定をすべて満たした症例はなく組入れには至らなかった。

なお、米国 FDA ガイドライン¹¹⁵⁾ において、多剤耐性菌等の治療選択肢が限られているような重篤な 細菌感染症に対する治療薬の開発については、臨床試験の困難さを踏まえ、合理的な臨床開発プログラ ムが許容されると記載されていることも参考に、本試験は、検証仮説は設定せず推定値の結果に基づき 有効性を評価することとし、本試験成績に加えて PK/PD、薬剤感受性データ、第Ⅱ相試験(003 試験及 び004試験)成績に基づき、本剤の有効性を説明することとした。

また、申請者は、IPM 耐性グラム陰性菌による感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のよ うに説明している。

¹¹⁴⁾ Critical care 2003; 7: R78-83、Int J Antimicrob Agents 2005; 26:504-7、Infection 2009; 37:461-5

¹¹⁵⁾ Guidance for Industry: Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases (August

国際共同第III相試験 (013 試験) において、主要評価項目である mMITT集団における総合効果の有効率 $^{116)}$ は、本剤群で 71.4% (15/21 例)、IPM/CS+CMS 群で 70.0%(7/10 例)であり、両群で大きな差異は認められなかった。また、本試験には本邦からも参加したものの日本人患者は組み入れられなかったが、以下の理由から、本試験成績に基づき日本人における本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

- cIAI、cUTI 及び HABP/VABP は、臨床所見及び検査所見に基づき診断され、診断体系、主な原因菌及び推奨される抗菌薬は国内外で同様である¹¹⁷⁾。
- 日本人と外国人との間で本剤投与時の REL、IPM 及び CS の PK に明らかな差異は認められていない (6.R.1 参照)。

機構は、以下のように考える。

カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者は非常に限られているため、国際共同第III相試験 (013 試験)においてカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者を対象に、仮説検定における検出力を確保した臨床試験を実施することは困難であり、本試験の有効性評価を推定値の結果に基づき行ったことはやむを得ないと考える。結果として、多剤耐性菌に対して国内外で使用されている IPM/CS+CMS と大きく異ならない本剤の有効性が得られたことを踏まえ、本剤のカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する有効性が期待できるとの申請者の説明は受入れ可能と考える。また、当該感染症を対象とした本試験において日本人患者の組入れに至らなかったことはやむを得ず、申請者の説明を踏まえ、本試験成績に基づき日本人における本剤の有効性について一定の評価を行うことは可能と考えるが、製造販売後に引き続き日本人患者の有効性に関する情報を収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

7.R.2.2 臓器別の有効性について

申請者は、カルバペネム耐性菌による感染症における臓器別の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験(013 試験)における臓器別の有効率は表 66 のとおりであり、いずれの臓器 (HABP/VABP、cIAI 及び cUTI)においても両群で同程度であった。

HABP/VABP:無作為化後28日目における生存割合が有効率とされた。

¹¹⁶⁾ 各疾患の有効率を合算したものが総合効果の有効率とされた。

cIAI:無作為化後 28 日目における臨床効果が、治癒持続、治癒、無効、再発又は判定不能で評価され、mMITT 集団における治癒持 続及び治癒の被験者の割合が有効率とされた。

cUTI: 治験薬投与終了後 5~9 日目の複合効果が、臨床効果(治癒持続、治癒、無効、再発又は判定不能)及び細菌学的効果(消失持続、持続、新規感染、再発、判定不能)で評価され、mMITT 集団における臨床効果が治癒持続又は治癒、かつ細菌学的効果が消失持続の被験者の割合が有効率とされた。

¹¹⁷⁾ JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. 一般社団法人日本感染症学会; 2019、感染症最新の治療 2019-2020. 南江堂; 2019、Clin Infect Dis 2016; 63: e61-e111、Clin Infect Dis 2011; 52; e103-e20、Guidelines on Urological Infections. Euroean Association of Urology; 2015、Clin Infect Dis 2010; 50: 133-64 等

表 66 国際共同第III相試験(013 試験)における感染症別の有効率 a) (mMITT 集団)

200 DN3(1:3)(22)	H	шин (шин и меш)
	本剤群	IPM/CS+CMS 群
HABP/VABP	87.5 (7/8)	66.7 (2/3)
cIAI	0 (0/2)	0 (0/2)
cUTI	72.7 (8/11)	100 (5/5)

^{% (}例数)

HABP/VABP: 無作為化後 28 日目における生存割合、cIAI: 無作為化後 28 日目における臨床効果が、治癒持続、治癒、無効、再発又は判定不能で評価され、mMITT 集団における治癒持続及び治癒の被験者の割合、cUTI: 治験薬投与終了後 5~9 日目の複合効果が、臨床効果(治癒持続、治癒、無効、再発又は判定不能)及び細菌学的効果(消失持続、持続、新規感染、再発、判定不能)で評価され、mMITT 集団における臨床効果が治癒持続又は治癒、かつ細菌学的効果が消失持続の被験者の割合

cIAI の本剤群 2 例は、主要評価項目である無作為化後 28 日目における臨床効果は無効であったものの、いずれも多様な病歴を有し、うち 1 例は非細菌性の感染症を併発している症例であり、臨床効果判定が非常に困難な症例¹¹⁸⁾であった。

なお、cIAI 患者を対象とした海外第II 相試験(004 試験)において、IPM 非感受性菌¹¹⁹⁾が検出された被験者における治験薬投与終了時の臨床効果の有効率は表 67 のとおりであった。IPM/CMS+プラセボ群における有効率も 100%であったことから結果の解釈には留意が必要であるが、cIAI に対しても本剤が有効であることは示唆されていると考える。

表 67 海外第Ⅱ相試験(004 試験) におけるイミペネム非感受性菌が検出された被験者の部分集団における有効性(ME 集団)

	IPM/CS+REL 250 mg 群	IPM/CS+REL 125 mg 群	IPM/CS+プラセボ群
治験薬投与終了時の臨床効果の有効率 a)	100 (14/14)	100 (9/9)	100 (11/11)

^{% (}例数)

a) 臨床効果は、治癒、無効、判定不能で評価された。臨床効果の有効率は、ME 集団における治癒と判定された被験者の割合。

以上より、HABP/VABP、cIAI 及び cUTI に対して本剤の有効性は期待できると考える。また、本剤は、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症をターゲットとしているため、各種感染症において、グラム陰性菌が分離される疾患が投与対象となるが、臨床試験において検討されていない感染臓器についても、以下の理由から有効性が期待できると考える。

- 本剤の投与対象と想定される感染症は、呼吸器感染症、尿路性器感染症、腹腔内感染症、敗血症・ 感染性心内膜炎、皮膚軟部組織感染症、整形外科領域感染症、産婦人科領域感染症及び眼科領域感 染症に分類される。これらの疾患領域で分離される主なグラム陰性菌のうち、カルバペネム耐性菌 として臨床上特に問題になるのは腸内細菌科細菌及び緑膿菌であり、これらの IPM 非感性菌に対す る本剤の抗菌活性は概して良好であること(3.1.1.3、3.1.1.4 参照)。
- IPM は様々な臓器・組織に分布することが知られており、様々な感染臓器・組織に対する治療薬として承認されていること ⁸¹⁾。
- REL の肺への組織移行性が確認されており、REL は IPM と薬物動態学的及び物理化学的特徴が類似していることから、IPM と同様の組織移行性が期待できること(6.R.5 参照)。
- In vivo 好中球減少症マウス大腿部及び呼吸器感染モデル (3.1.5.3.1 参照)、並びに in vitro 血漿中濃 度再現モデルのいずれにおいても、本剤の PK/PD 目標値 (2-log kill) は類似しており、PK/PD 解析

_

a) 各疾患の有効率:

^{118) &}lt;被験者 1>再発性胆管炎、慢性膵炎、門脈血栓症、胃食道逆流、腎機能障害、甲状腺機能低下症及び冠動脈硬化症の既往歴があり、入院後に cIAI を発症した。治験薬投与開始日から、カンジダ腹腔内感染に対する抗真菌剤が投与されていた。治験薬投与終了時において追加の外科的処置が必要であったため、臨床効果は無効と判断された。<被験者 2>フルニエー壊疽、褥瘡性潰瘍、再発直腸癌、部分的小腸切除、骨髄炎、リンパ浮腫、慢性疼痛、アルコール乱用、甲状腺機能低下症、両側性胸水、肺気腫、骨髄炎の既往歴があり、入院後に cIAI を発症した。無作為化後 1 日目に肺炎により挿管され、無作為化後 2 日目に全身性炎症反応症候群を発現し、無作為化後 3 日目に呼吸不全、敗血症、臓器不全を起こし、死亡したため判定不能と判断された。

¹¹⁹⁾ 2012 CLSI のブレイクポイントにおいて R 又は I

の結果、申請用法・用量により MIC が 2 μg/mL 以下の場合 95%超の確率で PK/PD 目標値を達成す ることが示されていること(6.2.5.3参照)。

機構は、以下のように考える。

カルバペネム耐性菌による各種感染症に対する抗菌薬の有効性について、臨床試験で十分な情報を得 ることが困難であることは理解でき、以下の点を踏まえれば、臨床試験において検討されていない感染 臓器も含めて本剤の一定の有効性を類推することは可能と考える。なお、本剤の適応症については、 7.R.5.1 で議論する。

- 感染臓器別の有効性について、臨床試験において得られている情報は非常に限られているものの、 検討された HABP/VABP 及び cUTI については既存薬と同様の成績が得られ、cIAI についても有効 性を否定する情報は得られていないと考えること。
- IPM は様々な感染臓器・組織に対して承認されている⁸¹⁾こと。
- REL の臓器・組織移行性は肺を除いて検討されておらず、IPM と薬物動態学的及び物理化学的特徴 の類似性により IPM と同様の組織移行性を示すとはいえないものの、REL の組織移行性を予測する 上で参考になると考えること (6.R.5)。
- 本剤は、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対して Ambler クラス A 又は C の β-ラクタマーゼが関与 する場合に投与が検討されるものであることから、適切な原因菌に対して使用されれば感染臓器に かかわらず有効性が期待できる可能性があること。

7.R.2.3 菌種別の有効性について

申請者は、菌種別の有効性について、以下のように説明している。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における IPM 非感受性菌¹²⁰⁾ の菌属/菌種別の有効性は、表 68 のとおりで あった。

¹²⁰⁾ CLSI のブレイクポイントの R 又は I

表 68 第 II 相試験及び第 III 相試験における IPM 非感受性菌 a) の菌種別の有効性 b)

次 00 労工作的表次の労工作的表につける 1111 外後文正因 ジ国堡がジャカの正												
		計	003 討	₹験 c)	004 討	t験 c)	013 討			試験		試験
菌属/菌種	細菌学的 効果	臨床効果	細菌学的 効果	臨床効果								
大腸菌	1/1	1/1	_	_	1/1	1/1	_	I	_	_	_	_
シトロバクター属	_	0/1		_			_	0/1		_		_
クレブシエラ属	13/16	12/16	1	_	-	-	3/3	3/3	10/13	9/13	ı	_
エンテロバクター 属	1/1	1/1	-	_	_	_	1/1	1/1	_	_	_	_
セラチア属	1/1	1/1		_			_	I	1/1	1/1		_
インフルエンザ菌	1/1	1/1	1	_	l	ı	_	l	1/1	1/1	ı	_
緑膿菌	22/25	27/34	6/6	6/6	2/2	2/2	7/7	13/16	7/10	6/10	ı	_
アシネトバクター 属	26/34	24/34	1/2	2/2	2/2	2/2	-	ı	23/30	18/30	ı	_
バクテロイデス属	_	_	1	_	l	ı	_	l	ı	_	ı	_
パラバクテロイデ ス属	_	_	ı	_		ı	_	ı	ı	_	ı	_
プレボテラ属	_	_	_	_	_	_	_		_	_	_	_
フソバクテリウム 属	2/2	2/2	_	_	_	_	_	_	_	_	2/2	2/2

- % (該当数/評価数)、一:該当なし
- a) CLSIのブレイクポイントのR又はI
- b) 細菌学的効果の解析対象集団は、各試験の臨床効果の解析対象集団のうち、原因菌の評価が可能であった集団
- c) IPM/CS (500/500 mg) 及び REL 125 mg 併用投与例の結果を含む
- d) cIAI 及び HABP/VABP 患者では細菌学的効果は評価されなかった

また、各申請適応菌種について、以下の検討から有効性が期待できると考える。

• 大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属 当該菌属/菌種における耐性機序は、REL が活性を示す KPC の他、MBL や OXA である(表 69)。また、当該菌属/菌種について、Ambler クラス A 又は C 産生の臨床分離株に対し本剤は抗菌活性を 示し、IPM 非感受性株に対する抗菌活性の回復が確認されている(3.1.1.3 参照)。加えて、臨床試験において、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属の IPM 非感受性菌による 感染症に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果は良好であった(表 68)。なお、シトロバクター 属の 1 例について臨床効果は判定不能と判断されたが、多様な病歴を有し全身状態が悪く、臨床効果2が困難な症例¹²¹⁾であったと考えられ、本剤の有効性を否定する情報ではないと考える。

121) フルニエー壊疽、褥瘡性潰瘍、再発直腸癌、部分的小腸切除、骨髄炎、リンパ浮腫、慢性疼痛、アルコール乱用、甲状腺機能低下症、両側性胸水、肺気腫、骨髄炎の既往歴があり、入院後に cIAI を発症した。無作為化後1日目に肺炎により挿管され、無作為化後2日目に全身性炎症反応症候群を発現し、無作為化後3日目に呼吸不全、敗血症、臓器不全を起こし、死亡したため判定不能と判断された。

表 69 主なカルバペネム耐性機序

表 69 主なカルバンネム側性機序							
菌属/菌種	主なカルバペネム耐性機序 ^d						
本/科/ 本作	日本 ^{a)}	米国 b)	EU b)				
大腸菌		KPC、MBL	MBL				
シトロバクター属		KPC	MBL, OXA				
クレブシエラ属	MBL ^{e)} 、ポーリン欠損を伴う	KPC	KPC、MBL、OXA				
エンテロバクター属	AmpC 又は ESBL 産生	KPC、ポーリン欠損を伴う AmpC 産生	MBL				
セラチア属		KPC	MBL				
インフルエンザ菌	データなし	データなし	データなし				
緑膿菌	MBL、ポーリン欠損を伴う AmpC産生	ポーリン欠損を伴うアップレ ギュレートされた PDC	ポーリン欠損を伴うアップレ ギュレートされた PDC				
アシネトバクター属 ^{c)}	OXA	OXA	OXA				
バクテロイデス属	MBL	データなし	データなし				
パラバクテロイデス属	データなし	データなし	データなし				
プレボテラ属	データなし	データなし	データなし				
フソバクテリウム属	データなし	データなし	データなし				

a) 腸内細菌科細菌:日本化学療法学会雑誌;2015.187-97、緑膿菌及びアシネトバクター属:環境感染誌;2017.32.Supple.Ⅲ、バクテロイデス属:日内会誌;2018.2282-9

- d) Ambler クラス A: KPC 等、クラス B (MBL) : IMP 等、クラス C: AmpC 等、クラス D: OXA 等
- e) 本邦においても KPC 産生腸内細菌科細菌が検出された例が報告されている。

インフルエンザ菌

インフルエンザ菌のカルバペネム耐性機序は不明であるものの、国内でカルバペネム系抗菌薬に対する耐性化が報告されている(MEPM 非感受性率: 3.7%) $^{122)}$ 。 臨床試験において IPM 非感受性のインフルエンザ菌による HABP/VABP 患者(1 例)に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果は良好であり(表 68)、当該分離株の IPM の MIC は 8 $\mu g/mL$ であったのに対し、IPM/REL の MIC は 2 $\mu g/mL$ であったことから、本剤の有効性が期待できる。

緑膿菌

緑膿菌の主なカルバペネム耐性機序は、MBL 又はポーリン欠損を伴うアップレギュレートされた PDC であり、REL は MBL に対し活性を示さないが、PDC に対しては活性を示す。緑膿菌の Ambler クラス A 又は C 産生の臨床分離株において本剤は抗菌活性を示し、IPM 非感受性株に対する抗菌 活性の回復が確認されており(3.1.1.3 参照)、また、臨床試験において IPM 非感受性の緑膿菌による感染症に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果は良好であった(表 68)ことから、本剤の有効性が期待できる。

アシネトバクター属

アシネトバクター属の主なカルバペネム耐性機序は国内外ともに OXA であるが、ポーリンの変異を伴った AmpC 産生によってもカルバペネム耐性を獲得するとの報告や KPC 産生のカルバペネム耐性株の報告がある (表 69)。 REL は OXA に活性を示さないが AmpC や KPC に活性を示すことから本剤の抗菌活性が期待できる。また、臨床試験において、IPM 非感受性かつ IPM/REL 感受性のアシネトバクター属による HABP/VABP 患者 (1 例)の臨床効果及び細菌学的効果は良好であった (表 68)。なお、カルバペネム系抗菌薬を含む多剤耐性菌による感染症に対する抗菌薬としてコリスチンとチゲサイクリンが知られているが、近年コリスチンに対する耐性を示すアシネトバクター属が報告されており(日本化学療法学会雑誌 2015; 63: 289-329)、新たな抗菌薬の開発が求められ

b) SMART surveillance (2016~2018)

c) ポーリンの変異を伴った AmpC 産生によるカルバペネム耐性獲得の報告 (Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11: 383-93、Clin Infect Dis 2003; 37: 214-20) や KPC 産生のカルバペネム耐性株の報告 (Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1354-7、J Mol Cell Med 2015; 4: 46-53 等) がある。

 $^{^{122)}}$ JANIS(2019 年 1 月~12 月) MEPM 非感性 3.7%(1,600/43,540 株)

ている¹²³⁾。

バクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属 当該菌属における主なカルバペネム耐性機序は、バクテロイデス属の MBL の報告を除き不明であ るもののカルバペネム系抗菌薬に対する耐性化が報告されている¹²⁴⁾。また、これらの嫌気性菌の臨 床分離株における感受性の検討において、RELを併用しても IPM 単剤と比較して明確な抗菌活性の 回復は認められていないものの、IPM 非感受性のバクテロイデス属、パラバクテロイデス属、フソ バクテリウム属の臨床分離株において、REL 存在下で IPM の抗菌活性の回復が認められた株が一部 で認められた(3.R.1 参照)。また、臨床試験において、IPM 非感受性のフソバクテリウム属による cIAI 患者に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果は良好であった(表 68)。

機構は、以下のように考える。

カルバペネム耐性グラム陰性菌の患者は非常に限られていることから、臨床試験成績のみから菌種別 の有効性を議論することは困難であり、臨床試験成績のみならず、非臨床試験成績及び耐性の機序等も 踏まえて検討を行った。その結果、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、 セラチア属、緑膿菌及びアシネトバクター属については、申請者の説明は受入れ可能であり、本剤の有 効性は期待できる。一方、インフルエンザ菌及び嫌気性菌については、以下の理由により、有効性が期 待できると判断することは困難である。なお、本剤の適応菌種については、7.R.5.2 で議論する。

インフルエンザ菌

非臨床試験において REL 存在下における IPM の抗菌活性について得られている情報は限られてお り(3.R.1 参照)、インフルエンザ菌のカルバペネム耐性機序は不明であること(表 69)を踏まえる と、臨床試験において、IPM 非感受性菌による HABP/VABP の1例において良好な細菌学的効果及 び臨床効果が得られている(表 68) ものの、その結果のみをもって REL を含む本剤の有効性が期 待できると判断することは困難である。

バクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属 非臨床試験において REL 存在下における IPM の抗菌活性について得られている情報は限られてい ること(3.R.1 参照)、主なカルバペネム耐性機序は不明又は REL が活性を有しない MBL であるこ と(表 69)、臨床試験において IPM 非感受性のフソバクテリウム属による cIAI の 2 例において良好 な細菌学的効果及び臨床効果が得られている(表 68)ものの、いずれも IPM/REL に対して非感受 性であったことを踏まえると、REL を含有する本剤の有効性が期待できると判断することは困難で ある。

本剤の有効性に係る以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

¹²³⁾ Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis; WHO. 2017

¹²⁴⁾ 【国内】バクテロイデス属(J Infect Chemother 2018; 24: 330-40): IPM 非感性 4.3%(3/69 株)、MEPM 非感性 5.8%(4/69 株)、プ レボテラ属 (Jpn J Antibiot 2004; 57: 70-104) : IPM 非感性 4.7% (2/43 株) 、フソバクテリウム属 (日本臨床微生物学雑誌 2015; 25: 35-41): IPM 非感性 0% (0/9 株)、MEPM 非感性 0% (0/9 株)、【米国】データなし、【欧州】バクテロイデス属 (Anaerobe 2019; 58: 30-4): IPM 非感性 1.3%(8/623 株)、プレボテラ属(Anaerobe 2020; 62: 102173): IPM 非感性 0%(0/62 株)、MEPM 非感性 0% (0/62 株)、フソバクテリウム属(Anaerobe 2020; 62:102173): IPM 耐性 3.3%(1/30 株)、MEPM3.3%(1/30 株)、パラバクテロイ デス属(Microb Drug Resist Inpress 2020): IPM 非感性 0% (0/18 株)

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験(003 試験及び004 試験)、第Ⅲ相試験(013 試験、014 試験及び017 試験)における安全性の概要は表70のとおりであった。

	衣 70 - 第11伯及U労血伯的級におりる女主任の例女							
試験	013	試験	014	014 試験		003 試験及び 004 試験の併合		
感染症の種類	HABP/VABP	, cIAI, cUTI	HABP	/VABP	cIAI、cUTI		cIAI、cUTI	
投与群	本剤群 (31 例)	IPM/CS +CMS 群 (16 例)	本剤群 (266 例)	PIPC/TAZ 群 (269 例)	本剤群 (81 例)	IPM/CS+ REL 250 mg 群 (216 例)	IPM/CS+ REL 125 mg 群 (215 例)	IPM/CS+ プラセボ群 (214 例)
有害事象	22 (71.0)	13 (81.3)	226 (85.0)	233 (86.6)	60 (74.1)	85 (39.4)	84 (39.1)	77 (36.0)
副作用	5 (16.1)	5 (31.3)	31 (11.7)	26 (9.7)	15 (18.5)	26 (12.0)	25 (11.6)	20 (9.3)
重篤な有害事象	3 (9.7)	5 (31.3)	71 (26.7)	86 (32.0)	9 (11.1)	7 (3.2)	12 (5.6)	11 (5.1)
死亡	2 (6.5)	3 (18.8)	40 (15.0)	57 (21.2)	1 (1.2)	0	3 (1.4)	0
中止に至った有 害事象	0	3 (18.8)	15 (5.6)	22 (8.2)	4 (4.9)	4 (1.9)	6 (2.8)	5 (2.3)

表 70 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における安全性の概要

例数 (%)

国際共同第Ⅲ相試験(013 試験及び014 試験)において、本剤群と対照群で安全性プロファイルに大きな差異は認められず、海外第Ⅱ相試験(003 試験及び004 試験)において、本剤群と IPM/CS 群で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象のうち因果関係が否定されなかった事象は、第Ⅲ相試験(014 試験)で3例 [ALT 増加及びAST 増加各2例、血小板減少症1例、全身性強直性間代性発作各1例(重複含む)]、第Ⅱ相試験(003 試験)で1例(下痢)に認められた。

また、cUTI を対象とした海外第Ⅱ相試験(003 試験)及び cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(004 試験)を併合した場合と比べて、cIAI 及び cUTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(017 試験)において、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かったが、副作用の発現割合は大きく異ならなかった。

国際共同第Ⅲ相試験 (014 試験) の本剤群において、全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 10% 以上高かった有害事象は、注射部位腫脹 [日本人集団 11.5% (3/26 例)、全集団 1.1% (3/266 例)] 及び誤嚥性肺炎 [日本人集団 19.2% (5/26 例)、全体集団 3.0% (8/266 例)] であり、日本人集団における注射部位腫脹 (2 例) は治験薬との因果関係ありと判定され、誤嚥性肺炎はいずれも治験薬との因果関係なしと判定された。また、全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象は肺炎 [日本人集団 7.7% (2/26 例)、全体集団 2.3% (6/266 例)] 及び誤嚥性肺炎 [日本人集団 7.7% (2/26 例)、全体集団 1.5% (4/266 例)] であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

以上より、既承認の IPM/CS に追加する新たな安全性上の懸念は認められておらず、添付文書において IPM/CS と同様の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤と既承認の IPM/CS で異なる安全性プロファイルは認められていないことを確認し、添付文書において既承認の IPM/CS と同様の注意喚起を行うことが適切と考える。ただし、本剤のカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者に対する投与経験は限られることから、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供を行う必要がある。なお、腎機能障害を有する患者における安全性については、7.R.6 にて議論する。

7.R.3.2 腎障害に関連する有害事象について

申請者は、腎障害に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅱ相試験(003 試験及び004 試験)、第Ⅲ相試験(013 試験、014 試験及び017 試験)における腎障 害に関連する有害事象¹²⁵⁾ の発現状況は表 71 のとおりであった。IPM、CS 及び REL 投与例において、 重篤な有害事象は4例(013試験:急性腎障害1例、014試験:腎不全2例、017試験:急性腎障害が1 例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。なお、既承認の IPM/CS の添付文 書において、重篤な腎障害が注意喚起されていることから、本剤の添付文書においても重篤な腎障害に ついて注意喚起を行う。

表 71 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における腎機能障害に関連した安全性の概要								
試験	013	試験	014	試験	017 試験	003 試懸	食及び 004 試験の	の併合
感染症の種類	HABP/	VABP、 cUTI	HABP	/VABP	cIAI、cUTI		cIAI、cUTI	
投与群	本剤群 ^{a)} (33 例)	IPM/CS +CMS 群 (16 例)	本剤群 (266 例)	PIPC/TAZ 群 (269 例)	本剤群 (81 例)	IPM/CS+ REL 250 mg 群 (216 例)	IPM/CS+ REL 125 mg 群 (215 例)	IPM/CS+ プラセボ群 (214 例)
腎機能障害に関連した有 害事象 (全体)	5 (15.2)	6 (37.5)	38 (14.3)	39 (14.5)	5 (6.2)	5 (2.3)	5 (2.3)	9 (4.2)
腎クレアチニン・クリア ランス減少	2 (6.1)	2 (12.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0
急性腎障害	2 (6.1)	0	1 (0.4)	13 (4.8)	1 (1.2)	0	1 (0.5)	0
高カリウム血症	1 (3.0)		4 (1.5)	3 (1.1)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0
腎不全	1 (3.0)	0	2 (0.8)	3 (1.1)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	14 (5.3)	3 (1.1)	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	8 (3.0)	10 (3.7)	1 (1.2)	0	0	0
心膜炎	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	3 (1.1)	0	0	1 (0.5)	0	0
腎機能障害	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (2.5)	0	1 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	0	4 (25.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)
尿量減少	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	1 (6.3)	0	1 (0.4)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	3 (1.4)
尿中赤血球陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)
急速進行性糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

本剤の安全性に関する以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、Ambler クラス A 及び C の β-ラクタマーゼに対する阻害活性を有する REL を有効成分として 含み、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対して効果を発揮することが期待され、IPM 耐性 グラム陰性菌による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(013 試験)において良好な結果が得 られている。本邦では、カルバペネム耐性菌を含む他の抗菌薬に耐性を示すグラム陰性菌による感染症

例数(%)、MedDRA ver.22.1

a) 無作為化群 31 例及び非無作為化群 2 例の併合

^{125) 「}急性腎不全」及び「慢性腎臓病」の MedDRA SMQ 広域に含まれる事象。

に対して CMS 及びチゲサイクリンが承認されている。CMS は細胞の外膜に結合することにより抗菌活 性を発揮し、他の抗菌薬に耐性を示す大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター 属、緑膿菌、アシネトバクター属に抗菌活性を示し、グラム陽性菌、ブルセラ属、バークホルデリア属、 ナイセリア属、プロテウス属、セラチア属、プロビデンシア属及び嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さ ない。また、β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の 3 系統の抗菌薬に耐性を示す感 染症の場合にのみ使用が検討される。本邦における適応症は、各種感染症である。安全性については、 定期的な腎機能のモニタリングが必要とされている。チゲサイクリンはグリシルサイクリン系の抗菌薬 であり細菌のタンパク合成阻害により静菌的に抗菌活性を示す。他の抗菌薬に耐性を示す大腸菌、シト ロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属に抗菌活性を示し、緑膿菌、 プロテウス属、プロビデンシア属に対する抗菌活性は他の菌に対する活性よりも低いと報告されている。 β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち 2 系統以上に耐性を示した菌株であり、 抗菌活性を示す他剤が使用できない場合に使用が検討される。本邦における適応症は、皮膚軟部組織感 染症及び腹腔内感染症である。安全性については、関連性は明らかではないが海外臨床試験においてチ ゲサイクリン投与群における死亡率が高かった旨の注意喚起がされている。なお、CMS やチゲサイクリ ンに対する耐性菌の出現が報告されており、今後、これらの抗菌薬が無効なカルバペネム耐性菌感染症 が増加する可能性がある1260。本剤は、これらの既存薬とはプロファイルの異なる薬剤として新たな治療 選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験成績及び臨床試験成績等から、本剤はカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する治療選択肢になると考える。本剤はカルバペネム系抗菌薬の使用が適切な場合で、かつ、Ambler クラス A 又は C の β -ラクタマーゼによるカルバペネム耐性菌による感染症である場合に使用することが適切である。カルバペネム耐性菌治療における CMS、チゲサイクリン及び本剤の臨床的位置付けについては、各薬剤の抗菌スペクトル、抗菌活性、組織移行性、副作用、本邦における薬剤耐性の状況及び臨床試験成績に加えて、製造販売後に得られる情報等も踏まえ、今後、関連学会等において議論されていくことが望まれる。また、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症患者での本剤の投与経験は限られていることから、本剤の有効性(薬剤感受性を含む)及び安全性について、製造販売後に引き続き情報収集及び情報提供を行うことが必要である。加えて、RELが阻害活性を有する Ambler クラス A 又は C の β -ラクタマーゼによるカルバペネム耐性菌の分離頻度は、諸外国と比較して本邦では低いことを踏まえると、本剤の適用対象患者が適切に選択されるように必要な情報を医療現場に提供することが重要である。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 適応症について

申請者は、本剤の適応症について、以下のように説明している。

グラム陰性菌が主な原因菌として分離される感染症領域は、呼吸器、尿路及び腹部領域であることを

¹²⁶⁾ 日本化学療法学会雑誌; 2015: 290-329、日本化学療法学会雑誌; 2014: 311-66、オルドレブ点滴静注用 150 mg 添付文書(最終確認日: 2021 年 3 月 11 日)、タイガシル点滴静注用 50 mg 添付文書(最終確認日: 2021 年 3 月 11 日)

踏まえ、IPM 耐性菌による感染症(HABP/VABP、cIAI 及び cUTI)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(013 試験)を実施し、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する本剤の有効性を評価した。しかしながら、グラム陰性菌は様々な臓器で感染症を引き起こす原因菌であること、臨床試験で検討されていない臓器も含めて有効性が期待できると考えること(7.R.2.2 参照)、カルバペネム耐性菌を含む多剤耐性菌に対して承認されている CMS では適応症が各種感染症となっており、本剤もカルバペネム耐性菌に対して使用される薬剤であることから、本剤の申請適応症を疾患により限定せず、カルバペネム耐性グラム陰性菌による「各種感染症」とすることは可能と考えた。

なお、IPM/CS において、米国の添付文書では髄膜炎に対する安全性及び有効性が確立されていない旨の注意喚起が行われており、本邦でも既承認の IPM/CS の適応症に髄膜炎は含まれていない。また、本邦の添付文書では、副作用として痙攣等の中枢神経症状が記載されており、腎障害や中枢神経障害を有する患者で発現しやすいため減量等を考慮するよう規定されている。また、髄膜炎の患者では、IPM の血液脳関門への透過性が高まり、痙攣発生のリスクが増加する可能性があるとの報告がある(Am J Med 1988; 84: 911-8)。したがって、髄膜炎については、添付文書の使用上の注意において、「髄膜炎患者での安全性及び有効性は検討されていない」と記載し、注意喚起することが適切と考える。

機構は、7.R.1~7.R.4 の検討等を踏まえ、適応症を「各種感染症」とすることは可能と考えるが、感染臓器別の有効性及び安全性に係る情報について、引き続き情報収集する必要がある。なお、髄膜炎については有効性及び安全性が検討されていない旨を注意喚起することは適切と考える。また、本剤の投与を検討する際には、REL について組織移行性の検討は限定的であることに留意する旨の情報提供も必要と考える。

7.R.5.2 適応菌種について

申請者は、臨床試験成績等を踏まえ本剤の申請適応菌種を以下のとおりとした。

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属。ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る。

なお、申請者は、多剤耐性菌による感染症治療薬に倣い、申請適応菌種に「ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る。」、効能又は効果に関連する注意にカルバペネム系抗菌薬に耐性の場合に投与する旨を申請時に記載していたが、多剤耐性菌による感染症に対する抗菌薬とカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌による感染症に対して使用される本剤との違いを考慮し、「ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す又は耐性が強く考えられる菌株に限る。」に変更した。

機構は、7.R.2.3での検討に加え、本剤はカルバペネム耐性グラム陰性菌に対する有効性及び安全性が検討されていること及び適正使用の観点からカルバペネム系抗菌薬に耐性を示した菌種による感染症に対して使用されることが適切と考えることから、本剤の適応菌種を「本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿菌、アシネトバクター属。ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る。」とすることが適切と考える。

本剤の効能・効果に係る以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験の結果、第 I 相試験及び第 II 相試験データに基づく臨床薬理での検討等を踏まえ、第III 相試験の用法・用量を、本剤 $1.25\,g$ (REL/IPM/CS $250/500/500\,mg$) を 6 時間毎、 $30\,分$ かけて静脈内投与することと設定し(6.R.2 及び 6.R.3 参照)、IPM 耐性グラム陰性菌による感染症患者における本剤の有効性及び安全性が確認された(7.R.2 及び 7.R.3 参照)。また、臨床薬理の観点から、腎機能に基づく本剤の用量調節が必要と判断し(6.R.3 参照)、第 III 相試験において、 CL_{cr} 15 mL/min 以上の患者が組み入れられ、腎機能に応じた用法・用量(7.2.1、表 54 参照)が設定された。なお、第 III 相試験において、血液透析中の患者は組み入れられなかったが、6.R.4 のとおり、重度の腎機能障害を有する患者と同様の設定とすることが可能と考えた。

国際共同第Ⅲ相試験(013試験)における、腎機能別の有効性(総合効果の有効率)は表 72 のとおりであり、腎機能の程度により本剤の有効性が低下する傾向は認められなかった。また、第Ⅲ相試験の PK データを含む PPK モデルを用いた PTA 解析においても腎機能障害を有する患者での有効性を支持する結果が得られている(6.R.3 参照)。

表 72 国際共同第Ⅲ相試験(013 試験)における腎機能別の有効性(総合効果の有効率)(mMITT 集団)

CL _{cr} ^{a)} (mL/min)	本剤群	IPM/CS+CMS 群
90 以上	62.5 (5/8)	66.7 (2/3)
60 以上 90 未満	62.5 (5/8)	75.0 (3/4)
30 以上 60 未満	100 (3/3)	50 (1/2)
15 以上 30 未満	100 (1/1)	100 (1/1)

^{% (}例数)

また、腎機能別の安全性の概要は表 73 のとおりであった。第Ⅲ相試験(013 試験、014 試験及び017 試験)において、腎機能別の被験者数が不均衡であることに留意が必要であるものの腎機能別の有害事象の発現状況に大きな差異は認められず、腎機能障害の重症度と有害事象の発現状況に一定の傾向は認められなかった。

a) Cockcroft-Gault 式より算出

表73 第Ⅲ相試験(013試験、014試験及び017試験)における腎機能別の安全性の概要

	15 ≤ C	$L_{cr} < 30$	30 ≤Cl	$L_{cr} < 60$	60 ≤C	L _{cr} < 90	90 ≤	CL _{cr}
013 試験	本剤群 (1 例)	IPM/CS +CMS 群 (2 例)	本剤群 (5 例)	IPM/CS +CMS 群 (3 例)	本剤群 (15 ^{a)} 例)	IPM/CS +CMS 群 (5 例)	本剤群 (12 ^{b)} 例)	IPM/CS +CMS 群 (6 例)
有害事象	1 (100)	2 (100)	3 (60.0)	2 (66.7)	13 (86.7)	5 (100)	7 (53.8)	4 (66.7)
死亡	0	1 (50.0)	0	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (20.0)	1 (7.7)	0
重篤な有害事象	0	1 (50.0)	0	2 (66.7)	3 (20.0)	2 (40.0)	3 (23.1)	0
中止に至った有害事象	0	1 (50.0)	0	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (20.0)	0	0
副作用	1 (100)	1 (50.0)	0	1 (33.3)	4 (26.7)	1 (20.0)	2 (15.4)	2 (33.3)
014 試験	本剤群 (10 例)	PIPC/TAZ 群 (13 例)	本剤群 (61 例)	PIPC/TAZ 群 (48 例)	本剤群 (53 例)	PIPC/TAZ 群 (72 例)	本剤群 (142 例)	PIPC/TAZ 群 (136 例)
有害事象	10 (100.0)	12 (92.3)	55 (90.2)	42 (87.5)	42 (79.2)	60 (83.3)	119 (83.8)	119 (87.5)
死亡	2 (20.0)	3 (23.1)	21 (34.4)	16 (33.3)	8 (15.1)	18 (25.0)	9 (6.3)	20 (14.7)
重篤な有害事象	3 (30.0)	6 (46.2)	33 (54.1)	19 (39.6)	13 (24.5)	25 (34.7)	22 (15.5)	36 (26.5)
中止に至った有害事象	1 (10.0)	4 (30.8)	6 (9.8)	3 (6.3)	1 (1.9)	5 (6.9)	7 (4.9)	10 (7.4)
副作用	4 (40.0)	3 (23.1)	10 (16.4)	6 (12.5)	6 (11.3)	6 (8.3))	11 (7.7)	11 (8.1)
017 試験		利群 例)		刊群 例)		刊群 例)		利群 例)
有害事象	2 (1	00)	19 (8	36.4)	20 (6	54.5)	19 (7	73.1)
死亡	1 (5	0.0)	()		0)
重篤な有害事象	1 (5	0.0)	4 (1	8.2)	3 (9	9.7)	1 (3	3.8)
中止に至った有害事象	(0	1 (4	1.5)	2 (6	5.5)	1 (3	3.8)
副作用	(0	6 (2	7.3)	6 (1	9.4)	3 (1	1.5)

例数 (%)

- a) 無作為化群 14 例、非無作為化群 1 例を併合
- b) 無作為化群 10 例、非無作為化群 2 例を併合

以上より、第Ⅲ相試験に用いた用法・用量を申請用法・用量に設定し、表 74 に示す腎機能障害を有する患者に対する用量調節の目安を添付文書で情報提供することが適切と考えた。

表 74 腎機能別の本剤の用法・用量

2A, /∃ F1	及配分1~2个71~2/11日 /11里	
CL _{cr} ^{a)} (mL/min)	本剤の用法・用量	
90 以上	1.25 g (REL/IPM/CS 250/500/500 mg)	q6h
60 以上 90 未満	1.00 g (REL/IPM/CS 200/400/400 mg)	q6h
30 以上 60 未満	0.75 g (REL/IPM/CS 150/300/300 mg)	q6h
15 以上 30 未満	0.50 g (REL/IPM/CS 100/200/200 mg)	q6h
血液透析中の末期腎不全患者	0.50 g (REL/IPM/CS 100/200/200 mg)	q6h

q6h:6時間毎に投与

a) Cockcroft-Gault 式より算出

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性 (7.R.2 参照) 及び安全性 (7.R.3 参照) に関する検討を踏まえ、本剤の用法・用量を、「通常、成人には1回1.25g (レレバクタムとして250 mg/イミペネムとして500 mg/シラスタチンとして500 mg) を1日4回30分かけて点滴静注する。」と設定することは可能と判断した。また、臨床薬理及び臨床試験における検討を踏まえ、腎機能に基づく用量調節の目安を添付文書で情報提供することは受入れ可能である。ただし、重度 (CLcr 29 mL/min 以下) の腎機能障害患者及び血液透析中の末期腎不全患者に対する本剤投与時のデータは限られていることから、製造販売後に引き続き収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下のように計画している。

- 日本人患者での本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした全例調査方式による一般使用成績調 査
- 適応菌種の耐性化状況の確認を目的とした特定使用成績調査

機構は、本剤の製造販売後の調査として申請者が予定している調査を計画・実施することは適切と考える。加えて、全例調査方式による使用成績調査において、重度(CL_{cr}29 mL/min以下)の腎機能障害患者及び血液透析中の腎不全患者に対する本剤投与の有効性及び安全性についても収集可能な計画とすることが適切と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した¹²⁷⁾。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1.4、CTD 5.3.5.2)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の各種感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、新有効成分を含有する抗菌薬であり、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する治療選択肢の一つになり得るものであり、臨床的意義があると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

¹²⁷⁾ GLP 適用試験資料である CTD4.2.3.3.1.1 及び CTD4.2.3.3.1.2 において、複数の独立した試験が 1 つの報告書にまとめられていた。機構は、本件は GLP 省令に適合しない事項であるものの、各試験の信頼性及び評価には大きな影響を与えないことを確認した。

審査報告(2)

令和3年4月5日

申請品目

[販売名] レカルブリオ配合点滴静注用

[一般名] レレバクタム水和物/イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム

[申 請 者] MSD 株式会社

[申請年月日] 令和2年6月17日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審查内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の適正使用について

専門協議では、本剤の適正使用について、以下の意見が出された。

- 本剤は、分離頻度が比較的低いカルバペネム耐性菌に対して使用される切り札的な存在であり、不 適正な使用は厳に避けるべきである。
- 本剤は、カルバペネム系抗菌薬の使用が適切な場合で、かつ、Ambler クラス A 又は C の β-ラクタ マーゼによると考えられるカルバペネム耐性菌による感染症である場合に使用することが適切である旨を添付文書において注意喚起するとともに、投与対象が適切に判断されるように医療現場に必要な情報提供がなされるべきである。

機構は、以上の専門協議における議論を踏まえ、以下の点について申請者に指示し、申請者は了解した。

- 効能・効果の適応菌種はカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限ることに加え、添付文書において、本剤は Ambler クラス A 又は C の β-ラクタマーゼの関与が考えられる原因菌による感染症に投与する旨を記載すること。
- 添付文書を補足する内容として、RELのβ-ラクタマーゼ阻害活性、カルバペネム耐性菌の疫学情報、Amblerクラス分類等について資材等を用いて医療現場にわかりやすく情報提供すること。

• 関連学会との連携等により、本剤の使用を検討する医師等に適正使用に関する情報を適切に伝達すること。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員から支持されたことから、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、通常の安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表 75 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 76 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、一般使用成績調査計画書及び特定使用成績調査計画の骨子(案)は表 77 及び表 78 のとおり提出された。

表 75 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

女 13 仏来叩りハフ目	及 75					
安全性検討事項						
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報				
・中枢神経症状	該当なし	該当なし				
・ショック、アナフィラキシー						
中毒性表皮壊死融解症 (Toxic						
Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜						
眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)						
・重篤な肝障害						
・気管支痙攣、間質性肺炎、PIE 症候群						
・重篤な血液障害						
・重篤な腎障害						
• 偽膜性大腸炎						
・血栓性静脈炎						
有効性に関する検討事項						
・日本人患者における有効性	·					
• 薬剤耐性						

表 76 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験 及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査(全例調査)	・一般使用成績調査(全例調査)・特定使用成績調査(各種細菌の耐性化 状況の確認)	・市販直後調査による情報提供

表 77 一般使用成績調査計画の骨子(案)

目 的	日常診療下の日本人患者での本剤の安全性及び有効性について検討する。			
調査方法	全例調査方式			
対象患者	本剤が投与された全症例			
観察期間	投与開始日から最終投与後 14 日間			
予定症例数	80 例			
主な調査項目	患者背景及び使用理由、本剤の投与状況、併用薬剤、併用療法(血液透析等)の有無、臨床検査値(腎 機能検査)、細菌学的検査、有効性、有害事象			

表 78 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目 的	適応菌種(国内臨床分離株)の本剤に対する耐性化状況を、MIC の測定により確認する。
調査期間	1回目:販売後2年目、2回目:販売後4年目
目標収集菌株数	調査単位期間(1 年間)あたり、大腸菌 100 株、シトロバクター属 20 株、クレブシエラ属 100 株、エンテロバクター属 20 株、セラチア属 20 株、緑膿菌 50 株、アシネトバクター属 20 株
主な調査項目	本剤及び参照薬剤の MIC

2. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
68	表 68	クレブシエラ属 合計:臨床効果 12/16 013 試験:臨床効果 3/3	クレブシエラ属 合計:臨床効果 10/16 013 試験:臨床効果 1/3

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・ 用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定され ていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及 び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

「効能・効果」(申請時より下線部変更、取消線部削除)

<適応菌種>

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、フソバクテリウム属

ただし、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す菌株に限る

<適応症>

各種感染症

「用法・用量]

通常、成人には 1 回 1.25 g (レレバクタムとして 250 mg/ イミペネムとして <math>500 mg/ シラスタチンとして 500 mg) を 1 日 4 回 30 分かけて点滴静注する。

「承認条件]

- 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが 集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の 背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の 適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AmpC	Ampicillin class C β-lactamase	アンピシリンクラス С β-ラクタマーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
	concentration-time curve	
AUC _{0-24 h}	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与開始後 0 から 24 時間までの濃度-時間曲 線下面積
AUC ₀ -∞	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始後 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Cavg	Average concentration	平均濃度
Ceoi	Plasma concentration at the end of infusion	点滴終了時の血漿中濃度
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	Clearance	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 institute	米国臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMS	Colistimethate sodium	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
CS	Cilastatin	シラスタチン
Ct	Plasma concentration at t hours post dose	投与 t 時間後の血漿中濃度
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
ESBL	Extended spectrum β-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	_
fAUC _{0-24 h}	Unbound area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours	遊離形の投与開始後 0 から 24 時間までの血漿 中濃度-時間曲線下面積
fAUC _{0-24 h} /MIC	Unbound area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours normalized by the minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度に対する遊離形の投与開始 後0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線 下面積の比
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia	細菌性の院内肺炎

HAP	Hospital-acquired pneumonia	院内肺炎
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
	High performance liquid	
HPLC	chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IPM	Imipenem	イミペネム
IDM/CG	Imipenem Hydrate/Cilastatin	イミペネム水和物及びシラスタチンナトリウ
IPM/CS	Sodium	ムの配合剤
ITT	Intent-to-treat	_
JAID	The Japanese Association for	日本感染症学会
371115	Infectious Diseases	17%水瓜 1 五
JANIS	Japan Nosocomial Infections Surveillance	院内感染対策サーベイランス
KPC	Class A Klebsiella pneumoniae	クラス A Klebsiella pneumoniae カルバペネマ
KI C	carbapenemase	ーゼ
LLC-PK1	Lilly laboratories cell-porcine	ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞株
	kidney 1	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤耐性トランスポーター
MBL	Metallo β-lactamase	メタロ β-ラクタマーゼ
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells	
ME	Microbiologically evaluable	細菌学的評価可能解析対象集団
MEPM	Meropenem	メロペネム
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MITT	Modified intent-to-treat	<u> </u>
mMITT	Microbiological modified intent-to- treat	_
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATD	Organic anion transporting	
OATP	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
OXA	Oxacillinase class D β-lactamase	オキサシリナーゼ (クラス D β-ラクタマーゼ)
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PIPC	Piperacillin	ピペラシリン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
QTc	Corrected QT	補正した QT
QTcP	Population derived corrected QT	母集団データに基づき補正した QT
REL	Relebactam	レレバクタム
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
t _{1/2}	Estimate of the terminal half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
%fT>MIC	Percentage of time unbound concentration is above the minimum inhibitory concentration	遊離形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	% of time above MIC	薬物濃度が MIC を超えている時間の割合
VABP	Ventilator-associated	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	r chinator-associated	/

	bacterial pneumonia	
VAP	Ventilator associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
WHO	World Health Organization	世界保健機関
感染症法	_	感染症の予防及び感染症の患者に対する医療 に関する法律
機構	_	医薬品医療機器総合機構