

CTD 第 2 部

2.2 緒言

MSD 株式会社

目次

	頁
略号及び用語の定義.....	2
2.2 緒言	3

2.2 緒言

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義
CAZ	Ceftazidime hydrate セフトアジジム水和物
CMS	Colistimethate sodium コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase <i>Klebsiella pneumoniae</i> カルバペネマーゼ
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
MEPM	Meropenem hydrate メロペネム水和物
REL	Relebactam hydrate レレバクタム水和物
REL/IMI	Relebactam hydrate/imipenem hydrate/cilastatin sodium (MK-7655A) 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
TAZ/PIPC	Tazobactam/piperacillin hydrate タゾバクタム／ピペラシリン水和物
TGC	Tigecycline チゲサイクリン

2.2 緒言

近年、敗血症、呼吸器、尿路性器領域、腹腔内等の様々な領域での感染症の主要な原因菌であるグラム陰性菌の薬剤耐性化が問題となっている。特にカルバペネム耐性 *Enterobacteriaceae* 及びカルバペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* は、WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics の最も脅威レベルの高い菌として位置づけられている。一般に、カルバペネム耐性菌感染症は、カルバペネムによる治療に抵抗性を示すことから、難治性感染であり、重症化する可能性がある。このため、カルバペネム耐性菌感染症への対策が急務とされている。

カルバペネム耐性の機序には、分子生物学的な根拠から4つのクラスに分類される (Ambler 分類; クラス A～D) β -ラクタマーゼの関与が考えられる。現在、本邦ではスルバクタム、クラブラン酸、タゾバクタムなどの β -ラクタマーゼ阻害剤と β -ラクタマーゼ系抗菌薬の配合剤が上市されているが、これらの β -ラクタマーゼ阻害剤は、Ambler クラス A の β -ラクタマーゼを標的としており、他のクラスの β -ラクタマーゼに対する効果は限定的である。近年、3種類の β -ラクタマーゼ阻害剤/ β -ラクタム系抗菌薬 [タゾバクタムナトリウム・セフトロザン硫酸塩、アビバクタムナトリウム・セフトジジム水和物 (アビバクタム/CAZ) 及び vaborbactam・メロペネム水和物 (vaborbactam/MEPM)] が承認された。これらの配合剤は適用範囲がクラス A 及び C の β -ラクタマーゼへと広がり、既存の配合剤に比べ改良されている。しかしながらクラス A の β -ラクタマーゼである *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 産生菌に対する効果が期待できるアビバクタム/CAZ 及び vaborbactam/MEPM は本邦では未承認である。一方、カルバペネム耐性菌を含む薬剤耐性菌感染症治療に有効な抗菌薬として、コリスチン (コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム: CMS として使用) 及びチゲサイクリン (TGC) がある。CMS は広域抗菌スペクトルであるものの、腎毒性発現の懸念がある[資料5.4: 005]。また TGC は、*P. aeruginosa* に対する抗菌活性がなく、静菌的作用であることから[資料5.4: 006]、重症感染症治療に用いるのは難しいことが想定される。CMS 及び TGC ともに安全性及び有効性に課題を残し、薬剤耐性菌感染症に対する治療薬は不十分な現状にある。

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)が開発した MK-7655A (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、REL/IMI) は、カルバペネム系抗菌薬である IMI と新規の β -ラクタマーゼ阻害剤である REL の配合剤である。レレバクタムは、KPC などの Ambler クラス A 及び AmpC などのクラス C に対して阻害活性を有する。また抗菌活性成分である IMI は、商品名をチエナム®/TIENAM®、米国での商品名を PRIMAXIN®として、30年間以上、敗血症・感染性心内膜炎、皮膚軟部組織、整形外科領域、呼吸器、尿路性器領域、腹腔内、産婦人科領域、眼科領域で臨床使用されている。IMI に REL を配合することで、カルバペネム耐性菌による各種感染症に対する REL/IMI の有効性が期待される。

REL/IMI は、配合比1:2 (REL 250 mg/IMI 500 mg) の用量比において、複雑性尿路感染症 (cUTI) 及び複雑性腹腔内感染症 (cIAI) を対象とした海外第Ⅱ相試験 (003及び004試験) で、REL/IMI の有効性は IMI 500 mg 単独投与での有効性に対し非劣性を示し、IMI 単独投与と同様の安全性プロファイルを示した。イミペネム耐性菌 (中等度耐性を含む) 感染症患者を対象とした国際共同

2.2 緒言

第Ⅲ相試験（013試験）では、REL/IMIはCMSとの比較において、総合効果は同程度であり、Day 28までの全死亡率は低かった〔REL/IMI+プラセボ群：9.5%、CMS+IMI群：30.0%、差の90%CI：(-46.4, 6.7)〕。また、CMSよりも良好な安全性プロファイルを示し、特にREL/IMIの腎毒性の発現はコリスチンよりも低かった。院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（014試験）では、REL/IMIの有効性はタゾバクタム／ピペラシリン水和物（TAZ/PIPC）の有効性に対し非劣性を示し、TAZ/PIPCと同程度の安全性プロファイルを示した。

健康被験者において、日本人と非日本人の薬物動態は類似しており、また国内外の臨床分離株の薬剤感受性も概ね同程度であった。cUTI又はcIAIの日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（017試験）では、海外第Ⅱ相試験（003及び004試験）結果と同様のREL/IMIの有効性及び安全性が得られ、日本人特有の安全性の懸念はみられなかった。014試験での日本人サブグループの結果についても試験全体と同様の傾向であった。これらの結果から、イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を対象とした013試験で示された結果についても日本人感染症患者に適応できると考えられた。

国内外の臨床試験成績、並びにIMIの様々な感染症への適応及びこれまでの使用経験を踏まえ、本邦において、カルバペネム耐性グラム陰性菌に対する治療薬としてREL/IMIの製造販売承認申請を行うこととした。