CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
図一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　薬理学的分類 7
2.5.1.2　予定している適応症 7
2.5.1.3　科学的背景及び根拠 8
2.5.1.3.1　カルバペネム耐性機序 8
2.5.1.3.2　薬剤耐性菌感染の疫学 9
2.5.1.4　カルバペネム耐性菌感染症に対する現行の治療 10
2.5.1.5　本剤の開発意義 11
2.5.1.5.1　IMI に REL を配合する根拠 12
2.5.1.6　規制当局との相談及び助言 13
2.5.1.6.1　海外での規制当局との相談及び助言 13
2.5.1.6.2　医薬品医療機器総合機構との相談及び助言 15
2.5.1.7　臨床データパッケージ 16
2.5.1.8　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 20
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.2.1　製剤及びバイオアベイラビリティ 21
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1　申請用法・用量の設定根拠 22
2.5.3.1.1　全患者集団 22
2.5.3.1.2　日本人患者集団 24
2.5.3.2　臨床薬理試験の概要 24
2.5.3.3　臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲の設定根拠 24
2.5.3.4　レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの臨床 PK プロファイル 25
2.5.3.5　母集団 PK 解析 26
2.5.3.6　PTA 評価 26
2.5.3.7　トランスレーショナル PK/PD モデル解析 27
2.5.3.8　曝露－反応関係 28
2.5.3.9　内因性要因の評価 28
2.5.3.10　外因性要因の評価 29
2.5.3.11　細菌学の概要 30

2.5.3.11.1　臨床細菌学 30
2.5.3.11.2　サーベイランス試験及び臨床試験分離株の MIC 頻度分布 30
2.5.3.12　臨床薬理に関する結論 30
2.5.4　有効性の概括評価 32
2.5.4.1　有効性評価に用いた試験 32
2.5.4.1.1　試験デザイン及び有効性評価項目 32
2.5.4.2　有効性の成績 36
2.5.4.2.1　有効性データの概要 36
2.5.4.2.2　疾患別の有効性 41
2.5.4.2.3　原因菌別の有効性 42
2.5.4.2.4　部分集団解析 43
2.5.4.2.5　有効性評価のまとめ 44
2.5.5　安全性の概括評価 46
2.5.5.1　イミペネム／シラスタチン（IMI）の安全性 46
2.5.5.2　REL/IMI の安全性 46
2.5.5.2.1　臨床試験における安全性評価の概要 46
2.5.5.2.2　全般的な曝露状況 47
2.5.5.2.3　有害事象 48
2.5.5.2.4　臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 56
2.5.5.2.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 56
2.5.5.2.6　市販後の使用経験 59
2.5.5.2.7　安全性評価のまとめ 59
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 60
2.5.6.1　治療の背景 60
2.5.6.1.1　疾患及び症状 60
2.5.6.1.2　現行の治療 60
2.5.6.2　ベネフィット 60
2.5.6.3　リスク 61
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 61
2.5.6.5　補遺 62
2.5.7　参考文献 62

表一覧

頁

表 2.5.1-1　β-ラクタム系抗菌薬の耐性因子 9
表 2.5.1-2　機構相談における相談内容及び機構の見解 16
表 2.5.1-3　製造販売承認申請の臨床データパッケージ 17
表 2.5.3-1　腎機能に応じた REL/IMI の投与量 23
表 2.5.4-1　有効性評価に含めた臨床試験一覧 33
表 2.5.4-2　主要及び重要な副次有効性評価項目の結果（mMITT 集団）（013試験） 37
表 2.5.5-1　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日） 003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団） 49
表 2.5.5-2　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日） 013試験（REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群）（ASaT 集団） 51
表 2.5.5-3　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団） 53
表 2.5.5-4　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）017試験（ASaT 集団） 55

図一覧

頁

図 2.5.1-1　主な β-ラクタマーゼとカルバペネマーゼ 8

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義	
%*f*T>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
AMR	Antimicrobial resistance	薬剤耐性
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation	－
APaT	All Patients as Treated	治験薬が1回以上投与されたすべての患者（集団）
ASaT	All Subjects as Treated	治験薬が1回以上投与されたすべての被験者（集団）
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 concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CAZ	Ceftazidime hydrate	セフタジジム水和物
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	疾病管理予防センター
CI	Confidence interval	信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	－
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CMS	Colistimethate sodium	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
CRE	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	カルバペネム耐性 Enterobacteriaceae
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
DCIV	Discontinuation of IV study therapy	治療終了時
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	欧州疾病予防管理センター
ECI	Event of clinical interest	注目すべき事象
EFU	Early follow up	早期フォローアップ（来院）
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	End of therapy	治療終了時
ESBL	Extended spectrum β-lactamases	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
EU	European Union	欧州連合
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	－
f$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	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
f$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/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
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GES	Guiana extended spectrum	ギアナ基質拡張
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
HF	Hollow fiber	－
IAI	Intra-abdominal infection	腹腔内感染症
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
JAID	The Japanese Association for Infectious Diseases	日本感染症学会
JANIS	Japan Nosocomial Infections Surveillance	院内感染対策サーベイランス
JSC	Japanese Society of Chemotherapy	日本化学療法学会
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase	*Klebsiella pneumoniae* 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

略語又は用語	定義	
IMP	Imipenemase metallo β-lactamase	－
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	－
MBL	Metallo β-lactamase	メタロ β-ラクタマーゼ
ME	Microbiologically-evaluable	細菌学的評価可能
MEPM	Meropenem hydrate	メロペネム水和物
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
mITT	Microbiological intention-to-treat（003試験及び004試験）	－
MITT	Modified intention-to-treat（014試験及び017試験）	－
mMITT	Microbiological modified intention-to-treat	細菌学的 Modified intention-to-treat
NDM	New Delhi metallo β-lactamase	－
NESID	National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases	感染症発生動向調査
OAT	Organic anion transporter	有機アニ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）
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告書
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
QTc	Corrected QT	補正した QT
REL	Relebactam hydrate	レレバクタム水和物
REL + IMI	Co-administration of relebactam hydrate and imipenem hydrate/cilastatin sodium	レレバクタム水和物とイミペネム水和物／シラスタチンナトリウムの併用
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
SMART	Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends	－
SmMITT	Supplemental microbiological modified intention-to-treat	－
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TAZ/CTLZ	Tazobactam sodium/ceftolozane sulfate	タゾバクタムナトリウム／セフトロザン硫酸塩
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
TOC	Test of cure	治癒判定時
V1	Volume of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
VAP	Ventilator associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VIM	Verona integron-encoded metallo β-lactamase	－
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

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（MK-7655A、REL/IMI）は、カルバペネム系抗菌薬であるイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（IMI、日本を含む米国外での商品名：チエナム®／TIENAM®、米国での商品名：PRIMAXIN®）と非β-ラクタム系のジアザビシクロオクタン系β-ラクタマーゼ阻害剤であるレレバクタム水和物（REL）を配合し（1バイアル中に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）、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の治療を目的として開発された。

IMI は30年以上前に海外及び日本で最初に承認されたカルバペネム系抗菌薬であり、グラム陽性から Enterobacteriaceae 及び *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌、嫌気性菌に対して広域の抗菌スペクトルを有する。また、イミペネムは基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）による加水分解に対して安定である。このため、IMI は、様々な感染症（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）に対する承認を日本で取得している。JAID/JSC 感染症治療ガイド2019 [資料5.4: 007]では、これらの疾患領域の多くで難治／重症感染症又は耐性菌のリスクがある感染症に対する治療薬として IMI を推奨している。また、IMI の安全性及び有効性は IMI の臨床試験及び製造販売後データから裏付けられている。

レレバクタムは新しい世代のβ-ラクタマーゼ阻害剤であり、Ambler クラス A 及びクラス C のβ-ラクタマーゼに対する阻害活性を有する。レレバクタムは、多くのカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* の耐性機序に関与する Ambler クラス C の AmpC 及び一部の Enterobacteriaceae（*Klebsiella* spp.等）に存在し、カルバペネムを分解する *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ（KPC）も阻害する。なお、レレバクタムは Ambler クラス B のβ-ラクタマーゼに対する阻害活性はない。

2.5.1.2　予定している適応症

本邦では、本剤の効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

適応菌種（案）

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又は耐性が強く考えられる菌株に限る

適応症（案）

各種感染症

本剤においては、以下の「効能又は効果に関連する注意（案）」を併せて設定した。

効能又は効果に関連する注意（案）

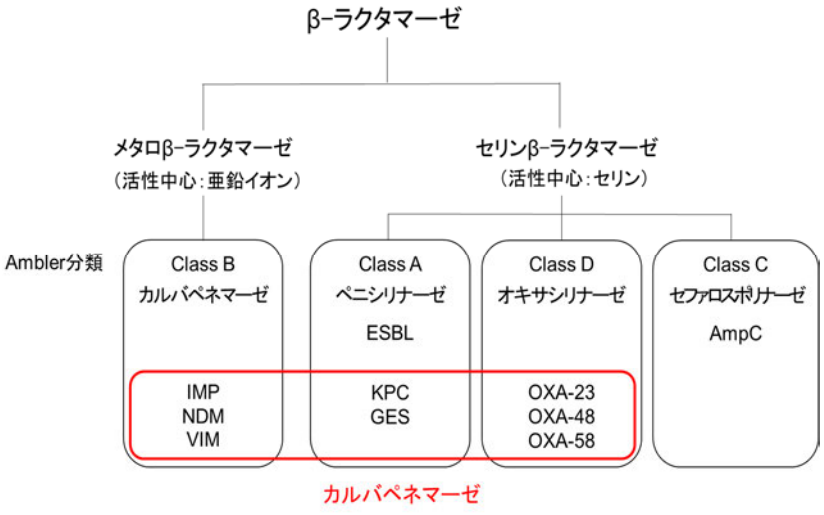
- 本剤は、β-ラクタマーゼの関与が考えられる原因菌による感染症に投与すること。
- Ambler クラス B の β-ラクタマーゼに対する本剤の有効性は期待できない。
- 髄膜炎患者での安全性及び有効性は検討されていない。

2.5.1.3　科学的背景及び根拠

2.5.1.3.1　カルバペネム耐性機序

カルバペネム薬は分子内に β-ラクタム環を有することから、カルバペネム耐性の重要な機序として、β-ラクタム環を加水分解する酵素、すなわち、β-ラクタマーゼの関与がある。β-ラクタマーゼは、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）[資料5.4: 008]。また β-ラクタマーゼの中には、クラス A、B 及び D の一部に存在するカルバペネマーゼと呼ばれる酵素がある。このカルバペネマーゼは効率的にカルバペネムを分解すること、また後述するプラスミド性の伝播も考慮に入れる必要があることから、β-ラクタマーゼの中でも特に注意を必要とする酵素である[図 2.5.1-1]。

図 2.5.1-1　主な β-ラクタマーゼとカルバペネマーゼ



カルバペネム耐性 Enterobacteriaceae（CRE）及びカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* における β-ラクタム系抗菌薬の主な耐性因子を[表 2.5.1-1]に示す。Enterobacteriaceae では、染色体性の AmpC（クラス C）、外来性の非カルバペネマーゼ［ESBL（クラス A）］、並びにカルバペネマーゼ［KPC 及び GES（クラス A）、メタロ β-ラクタマーゼ（MBL、クラス B）、OXA-48（クラス D）等］が報告されている。Enterobacteriaceae の中には外来性の AmpC の発現遺伝子を保有する菌も認められ

る[資料5.4: 008]。カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* の耐性因子としては、AmpC 及び MBL の関与が報告されている。

表 2.5.1-1　　β-ラクタム系抗菌薬の耐性因子

	染色体性	外来性
Enterobacteriaceae	AmpC （一部外来性もあり）	ESBL KPC 型 OXA-48型 GES 型の一部 MBL
P. aeruginosa	AmpC	MBL

最も代表的な外来遺伝子の伝播様式は、プラスミドを介したものである。伝達性プラスミドは、菌株間の接合によって遺伝因子を伝達するが、中には、同一菌種のみならず菌種を超えて伝達するプラスミドも存在し、耐性因子が菌種を超えて拡散する場合もある。

2.5.1.3.2　　薬剤耐性菌感染の疫学

抗菌薬の効かない薬剤耐性（AMR）菌の出現が全世界的な問題となっている。米国疾病管理予防センター（CDC）のデータによると、米国では年間少なくとも280万人が薬剤耐性菌感染症に罹患し、35,000人以上が薬剤耐性菌感染症で死亡している[資料5.4: 002]。欧州医薬品庁（EMA）及び欧州疾病予防管理センター（ECDC）のデータによると、EU では年間33,000人が薬剤耐性菌感染症で死亡し、11億ユーロもの保健医療費及び生産性の損失が生じている[資料5.4: 009] [資料5.4: 010]。

近年では、特にグラム陰性菌の高度耐性化が顕著であり、国際的に問題となっている。特に、CRE 及びカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* を含むカルバペネム耐性グラム陰性菌の増加を世界保健機関（WHO）、CDC が指摘している。

WHO は、薬剤耐性の問題を地球規模で取り組むべき課題とし、2015年5月には「薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され[資料5.4: 011]、加盟各国は2年以内に AMR に関する国家行動計画を策定することが求められた。さらに、WHO は2017年に「新規抗菌薬が緊急に必要な薬剤耐性菌リスト（WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics）」を公表した[資料 5.4: 001]。緊急性が最も高い「Priority 1: CRITICAL」の中には、Enterobacteriaceae（carbapenem-resistant, ESBL-producing）、*P. aeruginosa*（carbapenem-resistant）が含まれており、これらは本剤が効果を発揮することが期待される耐性菌である。CDC も「Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019」において、最も脅威レベルの高い「Urgent Threat」として CRE を、「Serious Threat」として多剤耐性 *P. aeruginosa* を指定している[資料5.4: 002]。

このような海外の動きを受け、日本でも、薬剤耐性に対する対策に力が注がれている。日本政府は、2016年4月に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」を策定し[資料5.4: 012]、省庁横

断的な取組みが推進されている。AMR 対策として、6つの目標が設定されており、目標には「薬剤耐性の研究や薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進する」が含まれている。

日本におけるカルバペネム耐性グラム陰性菌の検出状況は、厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）の検査部門データによると、CRE は2018年には9,304人から分離（保菌状態の患者を含む）され、CRE の分離率は、検体提出患者数（2,891,652人）を分母とした場合に0.3%、Enterobacteriaceae 分離患者数を分母とした場合には1.3%であった。同様にカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* は21,202人から分離され、分離率は0.7%であった[資料5.4: 013]。カルバペネム耐性菌による感染症の発症例については、感染症発生動向調査（NESID）では CRE 感染症及び多剤耐性 *P. aeruginosa*（イミペネム、アミカシン、シプロフロキサシンの3剤に耐性を示す *P. aeruginosa*）感染症をそれぞれ全数把握対象疾患及び基幹定点医療機関からの届出対象疾患（ともに保菌は届出対象に含まれない）として収集しており、2017年に CRE 感染症は1,660件、多剤耐性 *P. aeruginosa* 感染症は128件報告された[資料5.4: 014] [資料5.4: 015]。

CRE の耐性機序としてはカルバペネマーゼ非産生型（AmpC の過剰産生、かつカルバペネム系抗菌薬の外膜透過孔の欠損）とカルバペネマーゼ産生型に大別される。国内の感染症法五類全数把握の発生動向調査において、カルバペネマーゼ遺伝子（IMP 型、NDM 型、KPC 型、OXA-48型）の検査が行われた865株中（検体採取日：2017年1～12月）、カルバペネマーゼ遺伝子が検出された株は239株（28%）であった[資料5.4: 016]。

CRE のカルバペネマーゼの中では、KPC が世界的な広がりをみせている。KPC 産生菌による感染症は致死率が高く、致死率が41%と報告されたメタアナリシス結果もあり[資料5.4: 017]、KPC が世界的に問題となっている。日本国内では2008年に初めて KPC 産生菌が検出され、2009年に報告された[資料5.4: 018]。その後実施された厚生労働省の実態調査、学会／論文による報告例からも報告数は少数であるが、KPC 産生菌の臨床検体からの分離が報告されている[資料5.4: 019] [資料5.4: 020] [資料5.4: 021]。実態調査等で認められた KPC 産生菌の分離は、その多くが渡航歴のある患者からの検出であり、特に海外渡航先で医療機関入院歴のある患者由来であった。KPC 産生 CRE は伝達性プラスミドにより急速に広がる可能性があるため、警戒が必要である。2010年～2014年11月までに国立感染症研究所に送付された KPC 産生腸内細菌科細菌は15株と報告されている[資料5.4: 022]。その後、2017年の状況としては、上記感染症法五類全数把握の発生動向調査の865株中、KPC 遺伝子が確認されたのは3株であった[資料5.4: 016]。また、2017年12月に福島で発生した KPC 産生の Enterobacteriaceae のアウトブレイクでは KPC 産生菌感染症発症者及び保菌者の計22例のうち、4例が感染症関連で死亡した[資料5.4: 023]。

2.5.1.4　　カルバペネム耐性菌感染症に対する現行の治療

β-ラクタマーゼによる耐性を克服するため、β-ラクタマーゼ阻害剤が開発され、β-ラクタム系抗菌薬と併用されてきた。しかしながら、現在利用可能な β-ラクタマーゼ阻害剤は、主に 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ほとんどない。近年、グラム陰性菌耐性菌に対して活性のある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（TAZ/CTLZ）、アビバクタムナトリウム／セフタジジム水和物（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。

国内外ともにカルバペネムを含む多剤耐性菌による感染症に対する抗菌薬として、非 β-ラクタム系のコリスチン（コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム : CMS として使用、ポリペプチド系）及びチゲサイクリン（TGC、グリシルサイクリン系）がある。特に CMS は治療が困難な CRE に対する数少ない切り札である。しかしながら、これらの薬剤はそれぞれ安全性及び有効性に対し課題を有する。その詳細を以下に述べる。

CMS では腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがある[資料5.4: 024]、[資料5.4: 025]。また、CMS は有効な血中濃度と腎機能障害を引き起こす濃度がオーバーラップしやすく、治療有効域が狭い[資料5.4: 026]。有効性について、CMS は腹腔内感染症（IAI）で Enterobacteriaceae との重複感染で検出されることが多い嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さないため、嫌気性菌との重複感染が考えられる場合、嫌気性菌に抗菌作用を有する抗菌薬を併用する必要がある[資料5.4: 005]。

TGC では海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験の集計結果から対照薬群と比較して TGC 群の死亡率が高かったことが示されており、死亡リスク増加の懸念がある[資料5.4: 027] [資料5.4: 006] [資料5.4: 028]。本邦の添付文書では、TGC と死亡との関連性は明らかではないが、本剤投与の際はリスク・ベネフィットを考慮するよう注意喚起されている。有効性について、TGC は *P. aeruginosa* に対して抗菌活性がなく、日本においては肺炎の適応を持たない。そのため、*P. aeruginosa* を含む多剤耐性グラム陰性菌が原因菌となる院内肺炎や *P. aeruginosa* が原因の感染症に対して使用できない。

さらに近年 CMS 耐性菌及び TGC 耐性菌の出現が報告されており、今後両薬剤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[資料5.4: 005] [資料5.4: 006]。そのため、カルバペネム耐性菌感染症に対抗する高い有効性及び安全性を有する新たな抗菌薬の開発が、世界と同様に本邦においても急務となっている。

2.5.1.5　　本剤の開発意義

CRE は主に感染防御機能の低下した患者や外科手術後の患者、抗菌薬を長期にわたって使用している患者などに感染症を引き起こす。CRE による感染症は、肺炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や皮膚軟部組織の感染症、カテーテルなどの医療器具関連血流感染症、敗血症、髄膜炎等の多岐にわたり、院内感染の原因となることもある。さらに CRE が血液中に侵入して敗血症を起こした場合、エンドトキシンショックや多臓器不全を誘発し、症状の重篤化や予後の悪化に繋がり、しばしば死亡に至るとの報告もある[資料5.4: 029]。Enterobacteriaceae は腸内細菌叢を形成する主要な細菌であるため、CRE は制御が困難である。また、CRE による感染症の治療薬

として β-ラクタム系薬は概して無効であるため、治療の選択肢が限られる。*P. aeruginosa* も CRE 同様に感染防御機能の低下した患者で発症し、肺炎や尿路感染症、菌血症などを引き起こす。また、*P. aeruginosa* は各種抗菌薬に対して耐性を獲得しやすいと言われている。*P. aeruginosa* についてはポーリンの発現量低下と AmpC の過剰発現が相まってカルバペネム系薬に耐性を示す菌株が少なくない。薬剤耐性 *P. aeruginosa* も治療の選択肢が限られ、国内外を問わず院内感染の治療に対する重大な脅威となっている。

一般的に CRE やカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* による重篤な感染症は予後不良である。[2.5.1.4 項]で述べたように、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り、CMS 及び TGC にはそれぞれ安全性及び有効性に関して懸念点が認められ、耐性菌の出現も問題となっている。そのため、カルバペネム耐性菌に対する抗菌薬の開発が求められている。

REL/IMI は、CMS 及び TGC で認められている安全性及び有効性の懸念に対応することができる β-ラクタマーゼ阻害剤と β-ラクタム系抗菌薬の配合剤である。IMI は TGC が抗菌活性を示さない *P. aeruginosa* や CMS が抗菌活性を示さない嫌気性菌などに対する抗菌活性も有している。IMI と REL を配合することにより、これらの菌との重複感染の際にも他の抗菌薬を併用する必要がなく、薬物相互作用や副作用を低減させる可能性がある。臨床試験において、REL/IMI は CMS よりも良好な安全性プロファイルを示した。特に、REL/IMI の腎毒性の発現は CMS よりも有意に低く、REL/IMI は既存のカルバペネム耐性菌感染症治療薬である CMS よりも安全に使用できることが期待される（[2.7.4.2 項]）。また、REL + IMI の安全性プロファイルは30年以上使用されている β-ラクタム系抗菌薬である IMI の安全性プロファイルと類似しており（海外第Ⅱ相003試験及び004試験、[2.7.4.2 項]）、TGC で懸念されている死亡リスクの増加も認められていない。

REL は CRE 及びカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* を含むカルバペネム耐性グラム陰性菌の耐性機序として国内外で問題となっているクラス A（KPC 等）やクラス C（AmpC 等）の β-ラクタマーゼを阻害し、IMI の広域な抗菌スペクトルを回復することにより、カルバペネム耐性菌感染症に効果を発揮する。

特に KPC 産生菌による感染症は致死率が高く、世界的に問題となっている。日本での KPC 産生菌の分離菌は少数であるが、海外ではアウトブレイクが発生し[資料5.4: 030]、近年では近隣の中国でも大きな問題となっている[資料5.4: 031]。さらに日本でも2017年にアウトブレイクが認められており、伝達性プラスミドを介した薬剤耐性の伝播の可能性を考慮すると、国内でのアウトブレイクに備えた対策を行うことは必要である。

以上を踏まえると、カルバペネムの耐性に対する薬剤として、カルバペネム耐性機序であるクラス A 及びクラス C の β-ラクタマーゼを阻害し、特に KPC 産生又は AmpC 過剰発現の Enterobacteriaceae や *P. aeruginosa* に対する抗菌活性を有する REL/IMI はカルバペネム耐性菌感染症におけるアンメットメディカルニーズを満たすものであり、その開発意義は大きいと考えられる。

2.5.1.5.1　IMI に REL を配合する根拠

レレバクタムは Ambler クラス A 及びクラス C の β-ラクタマーゼに活性を有し、特に世界各地でアウトブレイクしているカルバペネマーゼ（KPC）に対する阻害活性が強いという特徴がある。レレバクタム自体は抗菌活性をもたないため、抗菌活性を有する薬剤との併用を必要とする。抗菌薬には、β-ラクタム系、アミノグリコシド系、合成抗菌薬等、多くの系統の抗菌薬が存在するが、標的とする原因菌がカルバペネム耐性菌に特化されていることから、REL とカルバペネム系抗菌薬の組合せが最適と考えた。

主なカルバペネム系抗菌薬として、IMI、パニペネム／ベタミプロン、メロペネム、ビアペネム及びドリペネムがあげられる。これらの薬剤はいずれもグラム陽性菌、Enterobacteriaceae 及び *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌、嫌気性菌に対して広域の抗菌スペクトルを有する。一方、国内適応症の点では、ビアペネムを除いた各抗菌薬は、多岐にわたる感染領域（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、腹腔内、産婦人科領域、眼科領域）をカバーしている。また、REL とカルバペネム系抗菌薬との併用を考えた場合、投薬のコンプライアンスなどの点で煩雑になることから、配合剤とすることが望ましいと考えた。これらのカルバペネム系抗菌薬のうち、IMI は30年以上前に海外及び日本で最初に承認されたカルバペネム系抗菌薬であり、IMI の安全性及び有効性は IMI の臨床試験及び製造販売後データから確立されており、使用経験豊富な薬剤といえる。そのため、REL と IMI を組み合わせた配合剤として開発することとした。

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンいずれの成分も幅広い用量において線形の薬物動態を示し、主に腎排出され、消失半減期は同程度であった。薬物動態学的特性が類似していたことに加え、トランスレーショナル薬物動態／薬力学（PK/PD）モデル解析及び目標達成確率（PTA）解析の結果から、REL（250 mg）と IMI（500 mg）の配合比を1：2とした配合剤の開発及び1日4回の用法が支持された[2.7.2.5 項]。

2.5.1.6　規制当局との相談及び助言

2.5.1.6.1　海外での規制当局との相談及び助言

<u>米国</u>

2013年9月13日、REL/IMI は cUTI、cIAI、並びに院内肺炎及び人工呼吸器関連肺炎（HABP/VABP）の治療として認定感染症医薬品（Qualified Infectious Disease Product）に指定された。また同時に Fast Track にも指定された。

2015年4月20日の FDA との[redacted]に関する第Ⅱ相試験終了時面談において、FDA と以下の内容を合意した。

- 終了した及び計画中の[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]は IMI/レレバクタムの承認申請を支持するものである。
- [redacted]については承認申請にあたり不足はない。

[redacted]については、[redacted]

[redacted]について合意した。[redacted]についても受け入れられた[redacted]についてFDAは[redacted]ことを提案した。さらに、[redacted]とした。

また、[redacted]、FDAはREL/IMIの安全性及び有効性の評価については、[redacted]とした。この場合の適応症は、[redacted]こととなった。[redacted]について、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)は[redacted]こととした。

2017年5月15日にFDAとのType C Meetingが実施された。FDAは[redacted]ことを受け入れた。FDAは、[redacted]ことを追記する申請者の提案に合意した。FDAは[redacted]助言した。しかし、[redacted]。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]FDAに提案し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にFDAと合意した。

2018年11月に013試験に基づく承認申請を行い、2019年7月に治療の選択肢が限られる、又は代替治療のないcIAI及びcUTI患者の治療薬として承認を取得した。また、2019年12月には014試験に基づく一部変更承認申請を行い、2020年6月にHABP/VABP患者の治療薬として承認を取得した。

EU

2015年2月のEMAとのscientific advice meetingでは開発プログラムに関する議論が行われ、臨床試験のデザイン及び非臨床試験について合意した。当該scientific advice meetingにて、EMAは、[redacted]のとおり、REL/IMIも[redacted]ことに合意した。

[redacted]について以下の内容を合意した。

- [redacted]を[redacted]ごとに投与
- 体重が[redacted]において[redacted]

- [redacted]において[redacted]を行う
- [redacted]（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
- [redacted]（[redacted]）の選択

また、014試験については以下の内容の合意又は助言を得た。

- HABP/VABP を含むすべての感染症に対する[redacted]の合意
- HABP/VABP の治療に対しては[redacted]を推奨。[redacted]又は[redacted]が明らかな場合は、[redacted]投与すること。
- 配合剤成分の[redacted]を検討すること。なお、本件について申請者は、人工呼吸器を装着している患者（人工呼吸器を装着している HABP 患者及び VABP 患者）と人工呼吸器を装着していない患者（人工呼吸器を装着していない HABP 患者）間の PK の違いを評価するため、人工呼吸器の装着状況の影響についても評価した母集団薬物動態解析を実施した。
- [redacted]、[redacted]又は[redacted]の合意。[redacted]や、[redacted]の必要性。
- FDA と EMA の評価項目に対する考え方の違いに対応した[redacted]ことで、[redacted]である。
- HABP/VABP の適応取得のためには、014試験結果及び[redacted]となること。

2018年11月に013試験に基づく承認申請を行い、2020年2月に好気性グラム陰性菌による感染症治療薬として、治療選択肢が限られている成人患者に対する適応を取得した。また、2020年3月に014試験の結果に基づく承認申請を行い、2020年11月に人工呼吸器関連肺炎（VAP）を含む院内肺炎（HAP）、並びに VAP 又は HAP に関連する若しくは関連が疑われる菌血症治療薬として、成人患者に対する適応を取得した。

2.5.1.6.2　医薬品医療機器総合機構との相談及び助言

本邦における REL/IMI の開発後期相への移行にあたり、医薬品医療機器総合機構（機構）相談［[redacted]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、対面助言による医薬品[redacted]相談（[redacted]）］を実施し、当局の見解を求めた。主な相談内容を[表 2.5.1-2]に要約する。

表 2.5.1-2　　機構相談における相談内容及び機構の見解

相談内容	機構の見解
[redacted]	

機構相談における機構の見解を踏まえ、[redacted]。また、[redacted]、cIAI 又は cUTI（イミペネム耐性菌に限定しない）を対象とした国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（017試験）を実施し、日本からも014試験（HABP/VABP対象）に参加した。

2.5.1.7　　臨床データパッケージ

機構との相談で得られた助言[2.5.1.6.2項]を踏まえ、本剤の製造販売承認申請のために構築した臨床データパッケージを[表 2.5.1-3]に示す。

臨床データパッケージには、評価資料として2つの第Ⅰ相試験（009試験及び012試験）、2つの海外第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）、3つの第Ⅲ相試験（国際共同試験：013試験及び014試験、国内試験：017試験）を含めた。また、参考資料として5つの第Ⅰ相試験を含めた。

表 2.5.1-3　　製造販売承認申請の臨床データパッケージ

資料区分	実施地域	相	試験番号	試験名	試験デザイン	対象集団（年齢）	用法・用量（組入れ例数）	評価項目
評価	日本	I	012試験	日本人健康男性被験者を対象とした単回及び反復投与試験	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回及び反復投与試験	日本人健康成人男性（20～45歳）	単回静脈内投与： REL 125、250又は500 mg + IMI 500 mg 又は プラセボ 6時間ごとに14日間反復静脈内投与： REL 250 mg 又は500 mg + IMI 500 mg 又は プラセボ （19例）	安全性、忍容性及び薬物動態
評価	米国	I	009試験	健康成人被験者を対象にRELを単回投与した際のQTc間隔に対する影響を評価する試験	無作為化、プラセボ及び実薬対照、3期クロスオーバー、二重盲検（RELのみ）、空腹時単回投与試験	健康男女（18～55歳）	単回静脈内投与： REL 1,150 mg モキシフロキサシン400 mg プラセボ （36例）	安全性、忍容性及びQTc間隔への影響
評価	海外	II	003試験	cUTI患者を対象にREL＋IMIとIMI単独投与の安全性、忍容性及び有効性を比較評価する試験	無作為化、実薬対照、二重盲検試験	cUTIを有する入院患者（18歳以上）	6時間ごとに4～14日間静脈内投与： REL 250 mg＋IMI 500 mg（101例） 又は REL 125 mg＋IMI 500 mg（101例） 又は プラセボ+ IMI 500 mg（100例） 腎機能又は体重に基づきREL及びIMIを用量調整する	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態
評価	海外	II	004試験	cIAI患者を対象にREL＋IMIとIMI単独投与の安全性、忍容性及び有効性を比較評価する試験	無作為化、実薬対照、二重盲検試験	cIAIを有する入院患者（18歳以上）	6時間ごとに4～14日間静脈内投与： REL 250 mg＋IMI 500 mg（118例） 又は REL 125 mg＋IMI 500 mg（116例） 又は プラセボ＋IMI 500 mg（117†例） 腎機能又は体重に基づきRELおよびIMIを用量調整する	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態

資料区分	実施地域	相	試験番号	試験名	試験デザイン	対象集団（年齢）	用法・用量（組入れ例数）	評価項目
評価	国際	Ⅲ	013試験	イミペネム耐性菌感染症患者を対象とし、REL/IMI の有効性及び安全性を CMS と IMI の併用投与と比較する無作為化、実薬対照、二重盲検試験	無作為化、実薬対照、二重盲検試験	イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）を有する入院患者 （18歳以上）	6時間ごと（CMS は12時間ごと）に cIAI 及び cUTI 患者は5～21日間、HABP/VABP 患者は7～21日間静脈内投与： REL 250 mg/IMI 500 mg + CMS プラセボ（31例） 又は CMS（1日あたりの最高維持用量：コリスチン力価として300 mg）+ IMI（500 mg）（16例） 又は REL 250 mg/IMI 500 mg の非盲検投与（3例） 注：治験依頼者が許可した場合は21日間を超えて投与期間の延長可 腎機能障害患者では REL/IMI、IMI 及び CMS を用量調整する	有効性、安全性及び薬物動態
評価	国際	Ⅲ	014試験	HABP/VABP 患者を対象として、REL/IMI の安全性、忍容性及び有効性を評価する無作為化、TAZ/PIPC 対照、二重盲検試験	無作為化、実薬対照、二重盲検試験	HABP/VABP を有する入院患者（18歳以上）	6時間ごとに7～14日間静脈内投与： REL 250 mg/IMI 500 mg （268例、うち日本人28例） 又は TAZ 500 mg/PIPC 4,000 mg （269例、うち日本人15例） 腎機能障害患者では REL/IMI 及び TAZ/PIPC を用量調整する	有効性、安全性及び薬物動態
評価	日本	Ⅲ	017試験	日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象として、REL/IMI の安全性及び有効性を検討する非対照、非盲検試験	非無作為化、非対照、非盲検試験	cIAI 又は cUTI を有する入院患者 （18歳以上）	6時間ごとに5～14日間静脈内投与： REL 250 mg/IMI 500 mg（83例） 腎機能障害患者では REL/IMI を用量調整する	有効性、安全性及び薬物動態

資料区分	実施地域	相	試験番号	試験名	試験デザイン	対象集団（年齢）	用法・用量（組入れ例数）	評価項目
参考	英国	I	001試験	REL を単回投与及び REL と IMI を併用で反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験	4パート、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、逐次パネル、用量漸増、単回投与試験及び逐次パネル、用量漸増、反復投与試験	健康男性（18～45歳） 全パート	パート1：REL 25、50、125、250、500、1,000及び1,150 mg 又はプラセボを単回静脈内投与、REL 50 mg 及び500 mg 又はプラセボと IMI 500 mg を併用で単回静脈内投与、IMI 500 mg を単回静脈内投与（16例） パート2/3：REL 50、125、250、375、500及び625 mg 又はプラセボと IMI 500 mg を併用で6時間ごとに7日間反復静脈内投与（58例） パート4：REL 500 mg 又はプラセボと IMI 500 mg を併用で6時間ごとに14日間反復静脈内投与（32例）	安全性、忍容性及び薬物動態
参考	米国	I	007試験	健康被験者を対象に REL と IMI を併用で反復投与した際の肺内薬物動態を評価する試験	非盲検、反復投与試験	健康男女（18～45歳）	6時間ごとに反復静脈内投与、計5回： REL 250 mg + IMI 500 mg（17例）	安全性、忍容性及び薬物動態
参考	米国	I	002試験	健康高齢男性、健康高齢女性及び健康若年女性を対象に REL と IMI を併用で単回投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験	健康高齢男性（60～75歳） 健康高齢女性（60～75歳） 健康若年女性（18～45歳）	単回静脈内投与： REL 125 mg + IMI 500 mg（18例） 又は プラセボ + IMI 500 mg（6例）	安全性、忍容性及び薬物動態
参考	米国	I	005試験	腎機能障害者を対象に REL を単回投与した際の薬物動態を評価する試験	非盲検、単回投与試験	腎機能障害を有する男女（18～75歳） 対応する対照健康被験者（18～75歳）	単回静脈内投与： REL 125 mg + IMI 250 mg（49例）	安全性、忍容性及び薬物動態
参考	米国	I	019試験	健康成人被験者を対象に REL/IMI を投与した際のレレバクタムの薬物動態にプロベネシドが及ぼす影響を評価する試験	無作為化、2期、クロスオーバー、非盲検試験	健康男女（18～55歳）	各期の1日目に単回静脈内投与： REL 250 mg/IMI 500 mg を静脈内投与 プロベネシド1 g を経口投与し、その1時間後に REL 250 mg/IMI 500 mg を単回静脈内投与［14例（REL/IMI の単独投与は13例）］	安全性、忍容性及びレレバクタム／イミペネムの薬物動態におけるプロベネシドの影響

REL：レレバクタム水和物、REL/IMI：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：レレバクタム水和物とイミペネム水和物／シラスタチンナトリウムの併用、IMI：イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、QTc：補正した QT、cUTI：複雑性尿路感染症、cIAI：複雑性腹腔内感染症、CMS：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、HABP：細菌性の院内肺炎、VABP：細菌性の人工呼吸器関連肺炎、TAZ/PIPC：タゾバクタム／ピペラシリン水和物
†004試験のプラセボ+ IMI 群に組み入れられた117例のうち2例は、実際には REL（125 mg）+ IMI が投与されたため安全性の解析では REL（125 mg）+ IMI 群に含めた。

2.5.1.8　　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本薬の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、ICH-GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　　製剤及びバイオアベイラビリティ

REL/IMI は、点滴静注で投与する。このため、バイオアベイラビリティは100%であり、バイオアベイラビリティ試験、生物学的同等性試験、in vitro 溶出試験及び食事の影響試験は実施しなかった。

生物薬剤学試験及び関連する分析法[2.7.1 項]では、REL/IMI の物理化学的性質、製剤開発の概観、及び臨床試験に用いた生物学的分析法［ヒト血漿、尿及び透析液中のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチン濃度、並びに肺上皮被覆液（ELF）及び肺胞上皮細胞中のレレバクタム及びイミペネム濃度測定］について、要約した。これらの生物学的分析法（透析液中イミペネム濃度測定は除く）はバリデートされており、感度及び再現性に関して一定の基準を満たした[2.7.1.1.3.1 項]。

臨床試験で用いた製剤を[2.7.1.1.2 項]に示す。第 I 相のほとんどの試験及び第 II 相の2試験（003試験及び004試験）では、REL は注射用[redacted]粉末、IMI は市販製剤を用いて、REL と IMI を併用静脈内投与した。

第III相試験（013試験、014試験、及び017試験）及び第 I 相の019試験では、単一バイアル中に REL/IMI 注射用粉末を充填した配合剤（REL/IMI の配合剤）を用いて試験を実施した。REL/IMI 注射用粉末は、レレバクタム250 mg、イミペネム500 mg 及びシラスタチン500 mg、並びに[redacted]剤として炭酸水素ナトリウム20 mg を含有しており、静脈内投与するために本粉末を適切な注射液で溶解して調製した。なお、第III相試験で使用した配合剤は、市販予定製剤と同一である。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　申請用法・用量の設定根拠

2.5.3.1.1　全患者集団

非臨床 PK/PD データ、臨床 PK、PTA の検討、及び有効性又は安全性に関する曝露－反応関係から、REL/IMI の申請用法・用量[表 2.5.3-1]により、腎機能障害の程度によらず有効性が期待され、また安全性は許容可能であることが示された。

REL/IMI の用量選択は、in vitro hollow fiber（HF）モデル試験、in vivo 好中球減少症マウス大腿部及び呼吸器感染モデル試験、トランスレーショナル PK/PD モデル解析、PTA シミュレーション、並びに有効性又は安全性に関する曝露－反応解析の総合評価に基づいて行われ、その詳細は[2.7.2.1.4 項]に記載した。腎機能障害患者における用量は、腎機能正常患者と曝露が同程度となるように調整することとし、この妥当性については PTA シミュレーション、及び有効性又は安全性に関する曝露－反応解析の結果に基づいて検討した。

レレバクタムの有効性と相関する PK/PD パラメータとしては、イミペネム耐性臨床分離株を用いて実施された in vivo好中球減少症マウス大腿部及び呼吸器感染モデルにおける用量－反応及び用量－分割試験から、イミペネム／レレバクタムの最小発育阻止濃度（レレバクタム4 μg/mL 存在下でのイミペネムの MIC）に対するレレバクタムの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（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC）が選択された。この適切性は、in vitro HF モデルから得られたデータ及び臨床 PK データを用いたトランスレーショナル PK/PD モデル解析からも裏付けられた[2.7.2.3.5 項]。In vivo 好中球減少症マウス大腿部及び呼吸器感染モデルの結果から、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値は、それぞれ7.0及び8.0であった。また、in vitro HF モデルでは、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の値は7.5であった。レレバクタムの臨床開発における PTA の検討及び用法・用量の妥当性評価には、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値として、より保守的な8.0を用いた。

イミペネムなどの β-ラクタム系抗菌薬では、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（%fT>MIC）が、治療効果と最も相関する PK/PD パラメータとして確立されている。さらに、β-ラクタム系抗菌薬では、30%～40%fT>MIC と in vivo 動物モデルでの90%生存率との関連性が既に示されている[2.7.2.1.4.1.1 項]。そのため、PTA の検討には、イミペネムの 30%fT>MIC も目標値として併せて用いた。また感度分析として、イミペネムの PK/PD 目標値を 40%fT>MIC とした場合の PTA も検討した[2.7.2.1.4.1 項]。

[2.7.2.2.5.2 項]及び[2.7.2.3.4 項]に記載したように、レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK モデルを用いてシミュレーションを実施し、レレバクタム及びイミペネム両方の目標値を達成する患者の割合を求め（PTA の評価）、申請用法・用量の妥当性を確認した。シミュレーションは、HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者のそれぞれについて実施した。いずれの患者集団においても、臨床用法・用量である REL 250 mg/IMI 500 mg を6時間間隔で30分かけて静脈内点滴投与した際、定常状態では1 μg/mL と 2 μg/mL の MIC に対して、95%超の患者で PK/PD 目標値を達成すること

が示された。また、HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者における PTA シミュレーションから、[表 2.5.3-1]に示された腎機能障害患者での用量調整を行った場合も、95%超の PTA が示された。PTA の結果から、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）及び European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）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）］に対して、95%超の PTA が示された。

表 2.5.3-1　　腎機能に応じた REL/IMI の投与量

クレアチニンクリアランス（mL/min）†	REL/IMI‡
≥ 90	250 mg/500 mg 6時間間隔
60 ≤ - < 90	200 mg/400 mg 6時間間隔
30 ≤ - < 60	150 mg/300 mg 6時間間隔
15 ≤ - < 30	100 mg/200 mg 6時間間隔
血液透析中の末期腎不全患者	100 mg/200 mg 6時間間隔§

REL：レレバクタム水和物、IMI：イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
† Cockcroft-Gault 式を用いて算出
‡ 30分かけて静脈内点滴投与
§ 血液透析後の投与

Data source：[資料5.3.3.5.1: 04VPMH] Table 3、[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Table 2

014試験において、レレバクタム及びイミペネムの PK/PD パラメータ（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC 又は%*f*T>MIC）と2つの重要な有効性評価項目、すなわち Day 28までの全死亡率及び早期フォローアップ（EFU）時点の臨床効果との関係を評価するため、HABP/VABP 患者での有効性に関する曝露－反応解析を実施した[2.7.2.2.5.4 項] [2.7.2.3.6 項]。レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC 又はイミペネムの%*f*T>MIC と重要な有効性評価項目との間に、明らかな関連は認められなかった。

また013試験において、レレバクタム及びイミペネムの PK/PD パラメータ（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC 又は%*f*T>MIC）と総合効果との関係を評価するため、イミペネム耐性菌を有する cIAI、cUTI 及び HABP/VABP 患者での有効性に関する曝露－反応解析を実施した[2.7.2.2.5.4 項] [2.7.2.3.6 項]。レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC 又はイミペネムの%*f*T>MIC と総合効果との間に、明らかな関連は認められなかった。感染症の種類（cIAI、cUTI 及び HABP/VABP）で層別化した場合でも、結果は同様であった。

014試験において、安全性［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇］に関する曝露－反応解析を実施した[2.7.2.2.5.5 項] [2.7.2.3.7 項]。概して、レレバクタム又はイミペネムの曝露量［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）又は最高血漿中濃度（C_{max}）］と AST 上昇との間に、明らかな関連は認められなかった。

以上より、in vivo 及び in vitro における PK/PD、トランスレーショナル PK/PD モデル解析、PTA シミュレーション、並びに有効性又は安全性の曝露－反応関係から、腎機能正常患者及び様々な腎機能を有する患者に対する REL/IMI の申請用法・用量は、[表 2.5.3-1]のとおりとした。

2.5.3.1.2　　日本人患者集団

レレバクタム及びイミペネムの PK は、いずれも日本人と非日本人で明らかな差はないと考えられた[2.7.2.3.1.1 項]。また、サーベイランス及び臨床試験データから、日本人患者から分離された菌株の MIC 分布は、非日本人患者から分離された菌株の MIC 分布と重なっていると考えられた[2.7.2.3.4 項] [2.7.2.4.3 項]。したがって、全患者集団及び非日本人患者集団から得られたデータ、並びに PTA シミュレーション結果を日本人患者集団に適用することは可能と考えた。

014試験において、日本人 HABP/VABP 患者での有効性に関する曝露－反応関係を視覚的に評価した[2.7.2.2.5.4 項] [2.7.2.3.6 項]。日本人患者においても、全患者集団と同様、レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\,hr}$/MIC 又はイミペネムの%*f*T>MIC と重要な有効性評価項目との間に、明らかな関連は認められなかった。

また REL/IMI を cIAI、cUTI 及び HABP/VABP の日本人患者に投与した際、全患者集団及び非日本人患者集団と比較して副作用の発現割合及び種類に顕著な違いはなく、安全性上の懸念は特段認められなかった[2.5.5.2.5.3 項] [2.7.4.5.1.1 項]。

以上の結果から、日本人の腎機能正常患者及び様々な腎機能を有する患者においても、全患者集団と同一の用法・用量を適用することとした。

2.5.3.2　　臨床薬理試験の概要

臨床薬理試験の概要[2.7.2 項]では、REL 単独投与、REL と IMI の併用（REL + IMI）投与、又は用量比固定配合剤として REL/IMI 投与時の安全性、忍容性及び PK を評価した結果の要約を記載した。7つの臨床薬理試験が実施され、合計240例の健康男性及び女性被験者を組み入れた。そのうち、208例の被験者に REL 単独、REL + IMI（日本人16例含む）又は REL/IMI を投与し、残りの被験者にはプラセボ単独又はプラセボと IMI の併用のいずれかを投与した。また、24例の腎機能障害者に REL + IMI を投与した。

臨床薬理試験では、REL を1150 mg までの単回投与、625 mg までの反復投与（6時間間隔で7日間）、又は500 mg までの反復投与（6時間間隔で14日間）で評価した。この用量範囲では、最長14日間の投与まで安全性上の問題は認められなかった。計59例の被験者において、申請用量である250 mg か、それ以上の REL（最大625 mg）が IMI 500 mg と共に4日間以上投与された。

重要な内因性・外因性要因は、健康被験者又は腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験で評価した。REL と IMI との間、又は REL/IMI とプロベネシドとの間に、いずれも臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。また thorough QTc 試験では、REL の臨床用量を上回る1150 mg においても、補正した QT（QTc）間隔への影響は認められなかった。臨床薬理試験において、概してレレバクタムの忍容性は良好であった。臨床薬理試験の詳細な要約は、[2.7.2.2 項]に示した。また、臨床薬理試験の要約の表は[付録 2.7.2-1]に示した。

2.5.3.3　　臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲の設定根拠

臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲は、下限が0.2倍で上限が

2.5倍である。同様に、イミペネムの範囲は、下限が0.3倍で上限が2.0倍である。

レレバクタム及びイミペネムの PK は、いずれも日本人と非日本人で明らかな差は認められなかった[2.7.2.3.1.1 項]。そのため、日本人にも同じ範囲を適用できると考えられた。

臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲は、臨床用量（REL 250 mg/IMI 500 mg）投与時と同程度の安全性及び有効性が期待される曝露量と、臨床用量投与時の曝露量との比の範囲として定義した。

臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲下限は、非臨床試験から求めた有効性の PK/PD 目標値を達成する用量を基に算出した。上限は、レレバクタムの検討した最高用量まで安全性上の問題が認められていないことから、投与経験のある最大曝露量（用量）を基に算出した。臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲は、臨床用量250 mg に対する各用量の比として算出すると、下限は0.2倍で上限は2.5倍であった。レレバクタムの治療域は、患者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際に認められたレレバクタムの曝露量の0.2倍以上2.5倍以下の曝露量である。

臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲下限は、有効性の PK/PD 目標値を達成する用量を基に算出した。上限は、IMI の既承認用量の範囲に基づき、既に確立されている。イミペネムの治療域は、患者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際に認められたイミペネムの曝露量の0.3倍以上2.0倍以下の曝露量である。

レレバクタム及びイミペネムの臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲に関する詳細は、[2.7.2.1.5 項]に記載した。

2.5.3.4　　レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの臨床 PK プロファイル

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態学的特徴から、6時間間隔での投与及び用量比固定配合剤としての投与は妥当だと考えられた。

レレバクタム及びイミペネムの PK は、臨床薬理試験及び母集団 PK モデルを通じて検討した[2.7.2.2.1 項] [2.7.2.3.1 項]。非日本人健康被験者に REL を30分かけて静脈内点滴投与した際、レレバクタム濃度の低下は二相性であり、消失半減期（$t_{1/2}$）は1.37～1.82時間であったことから、6時間間隔での投与は妥当だと考えられた。イミペネムの $t_{1/2}$は1.09～1.15時間であり、シラスタチンの $t_{1/2}$は0.91～1.00時間であった。レレバクタムの $t_{1/2}$はイミペネム及びシラスタチンと同程度であったことから、REL/IMI の6時間間隔での投与は妥当だと考えられた。

レレバクタムの曝露量は、50～625 mg の範囲で、用量に比例して増加した。REL + IMI の反復投与時の曝露量及び PK パラメータは、単回投与時と類似しており、曝露量の蓄積は認められなかった。

HABP/VABP 患者でのレレバクタム及びイミペネムの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、健康被験者と比較して、いずれも高かった[2.7.2.3.1.1 項]。健康被験者と cIAI/cUTI 患者の間では、レレバクタム及びイミペネムの PK に明らかな違いは認められなかった[2.7.2.3.1.1 項]。

臨床薬理試験データの比較から、日本人健康被験者（012試験）におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量の分布は、いずれも非日本人健康被験者（001試験）の曝露量と概して重なっ

ていた[2.7.2.3.1.1 項]。

PK に対する人種の影響を、母集団 PK 解析により評価した。人種（白人、黒人、アジア人及びその他）は、レレバムタム及びイミペネムの PK に影響を及ぼす有意な共変量として選択されなかった。また、第Ⅲ相試験データを含む母集団 PK 解析を通じてベイズ推定された PK パラメータを基に、日本人患者と非日本人患者の比較を行った。日本人患者におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量の分布は、いずれも非日本人患者の曝露量と概して重なっていた[2.7.2.3.1.1 項]。

以上のことから、レレバクタム及びイミペネムの PK は、いずれも日本人と非日本人で明らかな差はないと考えられ、非日本人から得られた PK の情報を日本人に適用することは可能と考えた。

レレバクタムのヒト血漿蛋白結合率は、約22%であった。イミペネム及びシラスタチンのヒト血清蛋白結合率は、それぞれ約20%及び40%であった。肺移行性を検討した007試験では、レレバクタム及びイミペネムの細胞外間隙（すなわち、ELF）への移行率は、蛋白非結合率で補正した場合にそれぞれ54%及び55%であり、同程度であることが示された。これらの結果は、REL 及び IMI の用量配合比を1：2とした REL/IMI の申請用法・用量で、細菌性肺炎の治療のために十分な ELF 中濃度に到達することを裏付けるものであった。

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎より排泄される。レレバクタムは、投与量の90%超がヒト尿中に未変化体として排泄された。ヒト血漿中にレレバクタムの代謝物は検出されなかった。イミペネム及びシラスタチンは、それぞれ投与量の約63%及び77%が、未変化体として尿中に排泄された。これらのデータは、チエナム®の国内添付文書、PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]の記載と矛盾しないものであった。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間で意味のある相互作用は認められなかったことから、いずれも相互作用薬又は被相互作用薬ではないことが示された。

2.5.3.5　母集団 PK 解析

母集団 PK 解析により、腎機能の指標であるクレアチニンクリアランス（CrCL）が、レレバクタム及びイミペネムの PK における最も重要な共変量として同定された。このことは、臨床薬理試験の結果と一致していた。

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データを用いて、母集団 PK 解析を実施した[2.7.2.2.5.1 項]。

母集団 PK 解析の結果は、概して臨床薬理試験の結果を裏付けるものであった。年齢、性別、人種及び体重は、レレバクタム及びイミペネムの PK に対して、いずれも臨床的に意味のある共変量ではないことが示された。母集団 PK 解析により、共変量として同定された腎機能障害、体重及び感染症の種類等の内因性要因の影響は、[2.7.2.3.1.1 項]及び[2.7.2.3.2 項]に要約した。

2.5.3.6　PTA 評価

レレバクタム及びイミペネムの PTA 評価から、REL/IMI の臨床用法・用量及び腎機能障害に応じた用量調整によって有効性の PK/PD 目標値を達成することが示された。さらに、PTA 評価は、

様々な腎機能集団に対して REL 及び IMI の用量比を1 : 2とすること、並びに用量比固定配合剤で投与することの適切性を裏付けるものであった。

[2.7.2.2.5.2 項]及び[2.7.2.3.4 項]に記載したように、PTA 評価は腎機能正常患者集団、腎機能が亢進した患者集団及び様々な腎機能障害を有する患者集団を対象としたシミュレーションにより実施した。腎機能正常患者及び腎機能亢進患者では、いずれも臨床用法・用量の REL 250 mg/IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の PTA を評価した。なお、正常腎機能は、CrCL が90 mL/min 以上150 mL/min 未満と定義した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者、並びに末期腎不全患者では、それぞれ REL 200 mg/IMI 400 mg、REL 150 mg/IMI 300 mg、REL 100 mg/IMI 200 mg 及び REL 100 mg/IMI 200 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の PTA を評価した。

HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者の PTA は、イミペネム／レレバクタムの MIC が2 μg/mL 以下では95%超となることが示された。このことから有効性に関しては、正常腎機能、腎機能障害及び腎機能亢進を有する患者では、臨床用法・用量及び腎機能障害に応じた用量調整により、レレバクタム及びイミペネムについてそれぞれ $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0及び30% fT>MIC の PK/PD 目標値を達成するのに十分な曝露量が得られると考えられる。また安全性に関しては、PTA シミュレーションの結果から、概して患者集団の95%超で、臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタム又はイミペネムの PK の変動範囲上限となる曝露量を下回ることが示された。

腎機能正常患者、腎機能障害患者及び腎機能亢進患者における PTA は95%を超えることから、臨床用法・用量及び腎機能障害に応じた用量調整により、最適な有効性を示すと考えられる。したがって、PTA の結果は、REL/IMI の臨床用法・用量及び腎機能障害に応じた用量調整により、それぞれの曝露量が治療域内に維持されることを示唆しており、さらに、様々な腎機能集団に対して REL 及び IMI の用量比を1 : 2とすること、並びに用量比固定配合剤で投与することの適切性を裏付けるものであった。

2.5.3.7　　トランスレーショナル PK/PD モデル解析

In vitro HF モデルから得られたデータ及び臨床 PK データを用いたトランスレーショナル PK/PD モデル解析により、レレバクタムの有効性の PK/PD パラメータは $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC であることが示された。また、REL/IMI の申請用法・用量でのイミペネム耐性株に対する有効性は十分であることが示された。

感受性試験及び in vitro HF モデルの PK/PD 情報、並びに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相（013試験）試験のヒト PK 情報を利用し、IMI 併用投与時のレレバクタムのトランスレーショナル PK/PD モデルを構築した。このトランスレーショナル PK/PD モデルは、公表されている PK/PD モデル[資料5.4: 034]に基づくイミペネムの in vitro 殺菌作用に、レレバクタムの添加によるイミペネムの MIC の変化を組み込んだ。トランスレーショナル PK/PD モデルには、レレバクタム及びイミペネムの血漿中濃度推移、並びに in vitro 試験における耐性菌数の時間推移が考慮されており、その内容は[2.7.2.2.5.3 項]及び[2.7.2.3.5 項]に記載した。

トランスレーショナル PK/PD モデルを用いて、IMI の用法・用量は固定した状態（500 mg を6

時間間隔で投与）で REL の用量を変化させた際の殺菌作用をシミュレーションすることにより、レレバクタムの曝露－反応関係を検討した。シミュレーションにおいて、REL 及び IMI はいずれも30分かけて静脈内点滴投与することとした。その結果、イミペネム／レレバクタムの MIC が 4 μg/mL 以下のイミペネム耐性株に対して、投与開始24時間後で2-log kill 以上の減少を達成するのに必要なレレバクタムの遊離形の投与開始後0から24時間までの AUC（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$）は42 μM·hr であることが示された。これは、MIC を4 μg/mL として換算すると $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=3.7に相当する。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られた REL 250 mg を投与した際のヒト臨床曝露量（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、42 μM·hr を超えており、イミペネム／レレバクタムの MIC が4 μg/mL までのイミペネム耐性株に対して、2-log kill 以上を達成するのに十分な曝露量だと考えられた。

また、トランスレーショナル PK/PD モデルを用いて、IMI の用法・用量は固定した状態で REL の用量を変化させた際のシミュレーションを実施することにより、レレバクタムの有効性に関連する PK/PD パラメータとして $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC が妥当であることが示された。また静菌効果を得るために必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の値は2.7であり、1-log kill 及び2-log kill の達成についてはそれぞれ4.7及び7.5であった。ヒト PK を用いたトランスレーショナル PK/PD モデルのシミュレーションから、イミペネム耐性菌による感染症の治療に対して REL 250 mg と IMI 500 mg の併用投与が適切であることが示された。

2.5.3.8　曝露－反応関係

014試験における曝露量と有効性又は安全性との関係の評価から、腎機能障害患者への用量調整を含む申請用法・用量により、HABP/VABP 患者での有効性及び安全性の観点で、レレバクタム及びイミペネムの適切な曝露量が得られることが裏付けられた[2.7.2.2.5.4 項] [2.7.2.2.5.5 項] [2.7.2.3.6 項] [2.7.2.3.7 項]。

013試験における曝露量と総合効果との関係の評価から、腎機能障害患者への用量調整を含む申請用法・用量により、イミペネム耐性菌を有する cIAI、cUTI 及び HABP/VABP 患者での有効性の観点で、レレバクタム及びイミペネムの適切な曝露量が得られることが裏付けられた[2.7.2.2.5.4 項] [2.7.2.3.6 項]。

2.5.3.9　内因性要因の評価

レレバクタム及びイミペネムの PK に対する様々な内因性要因の影響を評価した臨床薬理試験から、臨床的に最も関連する内因性要因は腎機能障害であることが示された。したがって、REL/IMI では、腎機能障害の程度に基づく用量調整が推奨される。

年齢、性別、人種、日本人（か否か）、体重、腎機能及び感染症の種類をはじめとした内因性要因の影響を、年齢、性別、日本人及び腎機能の影響評価を目的とした臨床薬理試験での検討に加え、臨床試験横断的な母集団 PK 解析により評価した。母集団 PK 解析の結果は、概して臨床薬理試験の結果を裏付けるものであった。年齢、性別、人種、日本人及び体重は、レレバクタム及びイミペネムの PK に対して、いずれも臨床的に意味のある変化をもたらさなかった。また、

HABP/VABP 患者でのレレバクタム及びイミペネムの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、健康被験者と比較して、いずれも高かった[2.7.2.3.1.1 項]。健康被験者と cIAI/cUTI 患者の間では、レレバクタム及びイミペネムの PK に明らかな違いは認められなかった[2.7.2.3.1.1 項]。腎機能障害のみが、レレバクタム及びイミペネムの曝露量を顕著に増加させ、臨床的に意味のある共変量として同定されたことから、[2.5.3.1 項]に要約した用量調整を行うこととした。レレバクタム及びイミペネムの PK に対する内因性要因の影響の評価の詳細は、[2.7.2.3.2 項]に記載した。

2.5.3.10　外因性要因の評価

外因性要因は、レレバクタム又はイミペネムの PK に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの PK に対する外因性要因の影響を in vitro で、また必要に応じて臨床試験で評価した。In vitro 試験から、レレバクタムは腎トランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）3、OAT4、並びに multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1及び MATE2K の基質であることが確認されたが、臨床用量投与時の曝露量においてチトクロム P450及びトランスポーターを阻害又は誘導しないことが示された。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは、主に糸球体ろ過及び尿細管分泌の両過程により腎排泄されるため、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチン間での薬物相互作用の可能性について、001試験で検討した。その結果、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間で、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

上記の in vitro 試験結果を踏まえると、OAT 及び MATE はレレバクタムの尿中への能動的尿細管分泌に寄与する可能性がある。しかし、能動的尿細管分泌はレレバクタムの総クリアランスの約30%にすぎないため、これらのトランスポーターの阻害による薬物相互作用の影響はわずかであり、臨床的に意味はないと考えられる。実際に、レレバクタム及びイミペネムの PK に対して、OAT 阻害剤であるプロベネシドの影響を臨床薬物相互作用試験（019試験）で評価した結果、REL/IMI とプロベネシドを併用投与した際のレレバクタム及びイミペネムの AUC の増加は、REL/IMI 単独投与時と比べてわずかであり、いずれも臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲内であった。これらの曝露量の増加に臨床的に意味はないと考えられるため、REL/IMI は、OAT 阻害剤として知られる薬剤を服用している患者に対しても併用可能と考えられる。

母集団 PK 解析から、肺炎は、レレバクタム及びイミペネムのいずれにおいても中心コンパートメントの分布容積（V1）及びクリアランスに対する有意な共変量として同定された。さらに、肺炎患者の人工呼吸器の装着（人工呼吸器を装着した肺炎患者、人工呼吸器を装着していない肺炎患者）の影響について、レレバクタム及びイミペネム両方の母集団 PK モデルで評価した。肺炎患者の人工呼吸器の装着は、レレバクタム及びイミペネムのいずれにおいても V1に対する有意な共変量として同定された。概して、人工呼吸器を装着した肺炎患者の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、人工呼吸器を装着していない肺炎患者の曝露量と同程度であった[2.7.2.3.3.2 項]。

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの PK に対する外因性要因の影響の評価の詳細は、[2.7.2.3.3 項]に記載した。

2.5.3.11　細菌学の概要

2.5.3.11.1　臨床細菌学

REL/IMI の第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）並びに第Ⅲ相試験（013試験、014試験及び017試験）の被験者から分離された原因菌の MIC を中央細菌検査機関で測定した。イミペネム／レレバクタムの感受性評価には、イミペネムの CLSI ブレイクポイントを採用した[表 2.7.2-16]。

本邦での予定適応菌種（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、プレボテラ属及びフソバクテリウム属）ごとに各試験の臨床分離株の MIC を要約した[2.7.2.4.3.1 項]～[2.7.2.4.3.12 項]。予定適応菌種のうち Enterobacteriaceae に属する菌種、インフルエンザ菌、バクテロイデス属、パラバクテロイデス属及びプレボテラ属はイミペネム／レレバクタムに対して概して感性であった。緑膿菌については014試験で得られた分離株の MIC_{90}が 4 μg/mL であり、CLSI ブレイクポイント（2 μg/mL）を上回っていたが、本試験の mMITT 集団においてイミペネム／レレバクタムに感性であった株の割合は88.2%（75/85株）であった [付録 2.7.3-14]。アシネトバクター属に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 範囲は広く、004試験で ME 集団の *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex でイミペネム／レレバクタムに感性であった株の割合は40%（2/5株）であった（[資料5.3.5.1.2: P004] 表10-13）。014試験では、mMITT 集団の *A. calcoaceticus-baumannii* complex でイミペネム／レレバクタムに感性であった株の割合は17.4%（12/69株）であった[付録 2.7.3-14]。フソバクテリウム属の株数は少なかった（004試験及び017試験で全13株）が、017試験で分離された *Fusobacterium variuu* 及び *Fusobacterium* spp.の計2株以外は、イミペネム／レレバクタムに感性であった（[資料5.3.5.1.2: P004] 表14.1-22、表14.1-23、表14.1-24、[資料5.3.5.2: P017] 表14.1-17）。

以上よりいずれの試験においても分離されたグラム陰性菌の予定適応菌種の多くはイミペネム／レレバクタムに概して感性であった。また、REL/IMI の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験においてはイミペネム／レレバクタムの MIC にかかわらず概して高い細菌学的効果を示した[2.7.3.3.3 項]。

2.5.3.11.2　サーベイランス試験及び臨床試験分離株の MIC 頻度分布

サーベイランス試験分離株（SMART 2015及び2016を併合）とイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症被験者を対象とした第Ⅲ相試験（013試験）並びにサーベイランス試験分離株（SMART 2016～2018を併合）と HABP/VABP 被験者（イミペネム耐性菌に限定しない）を対象とした第Ⅲ相試験（014試験）の臨床分離株（KPC 又は AmpC 産生 Enterobacteriaceae）の MIC 分布を比較した[2.7.2.4.3.13 項] [2.7.2.4.3.14 項]。013試験及び014試験の臨床分離株の感受性分布は、サーベイランス試験の分離株の感受性と概ね同程度で、概してイミペネム／レレバクタムに感性であった。

2.5.3.12　臨床薬理に関する結論

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの臨床薬物動態及び薬力学的特性を以下に示す。

これらは、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の治療に対する REL/IMI の使用を支持するものである。

- レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの PK は広い用量範囲で線形であり、かつこれらは同程度の $t_{1/2}$で主に腎排泄される。これらの薬物動態学的特性は、用量比を固定した配合剤の開発を支持するものである。
- レレバクタム及びイミペネムのヒト ELF への移行は同程度であった。
- レレバクタムは、臨床的に意味のある QTc 延長を引き起こさないと考えられる。
- 臨床薬理試験及び母集団 PK 解析から、年齢、性別、体重及び人種の内因性要因は、レレバクタム及びイミペネムの PK に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。
- 日本人と非日本人で、レレバクタム及びイミペネムの PK に明らかな違いは認められなかった。したがって、非日本人で得られたデータを日本人に適用することは可能と考えた。
- HABP/VABP 患者のレレバクタム及びイミペネムの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、健康被験者と比較して、いずれも高かった。
- 健康被験者と cIAI/cUTI 患者の間では、レレバクタム及びイミペネムの PK に明らかな違いは認められなかった。
- 人工呼吸器の装着及び併用薬の外因性要因は、レレバクタム及びイミペネムの PK に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは、相互作用薬及び被相互作用薬として薬物動態学的な相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。
- In vivo 好中球減少症マウス呼吸器感染モデルの結果から、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの fAUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値は8.0であった。
- レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK モデルに基づく PTA 解析から、腎機能正常患者及び腎機能亢進患者では、REL 250 mg/IMI 500 mg により頑健な有効性及び許容可能な安全性プロファイルを示すと考えられた。この結果は、申請用量を裏付けるものであった。
- 腎機能障害患者では、用量調整によりレレバクタム及びイミペネムの適切な曝露量、すなわち高い PTA を示す一方で、臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲内の曝露量が得られると考えられた。

主な臨床細菌学的結論を以下に示す。

- いずれの試験においても分離されたグラム陰性菌の予定適応菌種の多くはイミペネム／レレバクタムに概して感性であった。
- 013試験／014試験及びサーベイランス試験で分離された KPC 又は AmpC 産生 Enterobacteriaceae はイミペネム／レレバクタムに概して感性であった。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた試験

REL/IMI のイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）による感染症に対する有効性は、第Ⅲ相013試験で評価した。なお、REL/IMI の有効性は、当該試験に加え、イミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を対象とした4試験（第Ⅱ相003試験及び004試験、並びに第Ⅲ相014試験及び017試験）の結果も含めて評価した。

2.5.4.1.1　試験デザイン及び有効性評価項目

2.5.4.1.1.1　試験デザインの概要

REL/IMI の有効性を評価した各試験の概要を以下及び[表 2.5.4-1]に示す。

2.5.4.1.1.1.1　国際共同第Ⅲ相013試験

013試験はイミペネム耐性グラム陰性菌（中等度耐性を含む）感染症（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）患者を対象として REL/IMI の有効性及び安全性を実薬対照（CMS＋IMI）と比較評価するようデザインされた。本試験には REL/IMI の有効性が期待されるイミペネム耐性、かつコリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性の原因菌による感染症患者を組み入れ、REL/IMI +プラセボ群（Treatment Group 1）又は CMS＋IMI 群（Treatment Group 2）に2:1の比で割り付けた[2.7.3.1.2.1.1 項]。さらに、コリスチン及びイミペネム耐性、かつイミペネム／レレバクタム感性の原因菌による感染症患者を Treatment Group 3に組み入れて非盲検下で REL/IMI を投与した。本試験には日本の治験実施医療機関も参加したが、症例の組入れには至らなかった。

2.5.4.1.1.1.2　海外後期第Ⅱ相003試験及び004試験

003試験及び004試験は cUTI（003試験）及び cIAI（004試験）患者を対象として IMI 500 mg と REL の2用量（125 mg 及び250 mg）の併用投与が IMI 500 mg の単独投与に対して非劣性であることを検証し、REL の臨床至適用量を選択するようデザインされた。

2.5.4.1.1.1.3　国際共同第Ⅲ相014試験

014試験は HABP/VABP 患者を対象として、REL/IMI の有効性が TAZ/PIPC に対して非劣性であることを検証するようデザインされた。本試験には日本からも参加した。

2.5.4.1.1.1.4　国内第Ⅲ相017試験

017試験は日本人 cIAI 及び cUTI 患者を対象として、REL/IMI の有効性を評価するようデザインされた。本試験では cIAI 及び cUTI に続発する血流感染（菌血症）の患者の組入れも可とした。

表 2.5.4-1　　有効性評価に含めた臨床試験一覧

原因菌の感受性	イミペネム耐性（中等度耐性を含む）	イミペネム耐性に限定しない			
試験番号	013	003	004	014	017
開発の相	Ⅲ	Ⅱ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅲ
対象疾患	HABP/VABP、cIAI、cUTI	cUTI	cIAI	HABP/VABP	cIAI、cUTI
対象被験者	非日本人／日本人†	非日本人	非日本人	非日本人／日本人	日本人
デザイン	無作為化、実薬対照、二重盲検	無作為化、実薬対照、二重盲検	無作為化、実薬対照、二重盲検	無作為化、実薬対照、二重盲検	非対照、非盲検
治験薬（投与群）	Treatment Group 1：REL 250 mg/IMI 500 mg + CMS のプラセボ（REL/IMI + プラセボ群） Treatment Group 2： CMS（コリスチン力価として 150 mg‡）+IMI 500 mg（CMS + IMI 群） Treatment Group 3（非盲検）：REL 250 mg/IMI 500 mg（REL/IMI 群）	Treatment Group 1：REL 250 mg + IMI 500 mg（REL 250 mg + IMI 群） Treatment Group 2：REL 125 mg + IMI 500 mg（REL 125 mg + IMI 群） Treatment Group 3：プラセボ+ IMI 500 mg（プラセボ + IMI 群）		Treatment Group 1：REL 250 mg/IMI 500 mg（REL/IMI 群） Treatment Group 2：TAZ 500 mg/PIPC 4000 mg（TAZ/PIPC 群）	REL 250 mg/IMI 500 mg（REL/IMI 群）
投与方法§	REL/IMI 及び IMI：6時間ごと CMS 及び CMS のプラセボ：12時間ごと	6時間ごと		6時間ごと	6時間ごと
投与期間	HABP/VABP：7～21日間 cIAI/cUTI：5～21日間	cUTI/cIAI：4～14日間 003試験では条件を満たした場合、治験薬最低投与期間（4日間）以降に経口シプロフロキサシンへの切替えも可とするが、総投与日数は14日間を超えてはならない。		7～14日間	5～14日間
組み入れた被験者数（日本人）†	REL/IMI + プラセボ群：31 (0) CMS + IMI 群：16 (0) REL/IMI 群：3 (0)	REL 250 mg + IMI 群：101 (0) REL 125 mg + IMI 群：101 (0) プラセボ + IMI 群：100 (0)	REL 250 mg + IMI 群：118 (0) REL 125 mg + IMI 群：116 (0) プラセボ + IMI 群：117 (0)	REL/IMI 群：268 (28) TAZ/PIPC 群：69 (15)	83（すべて日本人）

表 2.5.4-1　　有効性評価に含めた臨床試験一覧（続き）

試験番号	013	003	004	014	017
主要評価項目	総合効果 HABP/VABP：Day 28までの生存率（全死亡率に基づく） cIAI：Day 28の臨床効果 cUTI：EFU 時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）	DCIV 時点の細菌学的効果	DCIV 時点の臨床効果	Day 28までの全死亡率	cIAI：EOT 時点の臨床効果 cUTI：EOT 時点の細菌学的効果
主要解析対象集団と定義	mMITT：無作為化され、治験薬の投与を少なくとも1回は受け、イミペネム耐性（中等度耐性を含む）、コリスチン感性かつイミペネム／レレバクタム感性のグラム陰性菌を有する。	ME：治験薬を96時間以上投与され、有効性の評価に影響する可能性のある重要な逸脱がなく、尿検体からグラム陰性菌又は嫌気性の原因菌が規定量以上検出される。	ME：治験薬を96時間以上投与され、有効性の評価に影響する可能性のある重要な逸脱がなく、感染部位からグラム陰性腸内細菌又は嫌気性菌の原因菌が検出される。	MITT：無作為化され、治験薬の静脈内投与を少なくとも1回は受ける（ベースラインでグラム陽性球菌のみが検出された患者を除く）	ME：治験薬を96時間以上投与され、有効性の評価に影響する可能性のある重要な逸脱がなく、感染部位からグラム陰性腸内細菌又は嫌気性菌の原因菌が検出される（cIAI のみ）又は尿検体からグラム陰性菌又は嫌気性菌の原因菌が規定量以上検出される（cUTI のみ）
主要評価項目の「有効」の定義	HABP/VABP：Day 28時点で生存 cIAI：Day 28の臨床効果が「治癒持続」又は「治癒」 cUTI：EFU 時点の臨床効果が「治癒持続」又は「治癒」、かつ細菌学的効果が「消失持続」	DCIV 時点の細菌学的効果が「消失」	DCIV 時点の臨床効果が「治癒」	Day 28時点での生存	cIAI：EOT 時点の臨床効果が「治癒」又は「改善」 cUTI：EOT 時点の細菌学的効果が「消失」

IMI 500 mg = imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg、REL = relebactam、CMS = colistimethate sodium、TAZ = tazobactam、PIPC = piperacillin hydrate
mMITT：microbiological modified intention-to-treat、ME：microbiologically-evaluable、MITT：modified intention-to-treat
† 013試験には日本の治験実施医療機関も参加し、約[redacted]株のグラム陰性菌分離株の感受性検査を実施したが、症例の組入れには至らなかった。
‡ 初回は負荷投与量（コリスチン力価として300 mg）
§ 静脈内投与

2.5.4.1.1.2　　有効性評価項目

2.5.4.1.1.2.1　　国際共同第Ⅲ相013試験

有効性の主要評価項目は、3種類の感染症に対して以下のようにそれぞれ評価し、それらの評価に基づく総合効果で「有効」と判定された患者の割合とした。

- HABP/VABP 被験者における Day 28までの生存率（全死亡率に基づく）
- cIAI 被験者における Day 28の臨床効果の有効率
- cUTI 被験者における EFU 時点（治療終了後5～9日）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）の有効率（細菌学的効果は cUTI 被験者のみで評価した）

重要な副次評価項目は、Day 28の臨床効果の有効率及び Day 28までの全死亡率とした。

有効性に関する主要評価項目の主要な解析対象集団は、mMITT 集団（無作為割付けされたすべての被験者のうち、治験薬の投与を少なくとも1回は受け、ベースラインの原因菌が中央検査機関の検査結果で選択基準を満たした被験者）とした。

なお、mMITT 集団に加えて SmMITT 集団（mMITT 集団の被験者に、ベースラインの原因菌が各治験実施医療機関の検査結果で感受性の基準を満たした被験者を加えた集団）での総合効果を追加的に解析した[2.7.3.1.2.1.4.1 項]。

2.5.4.1.1.2.2　　海外後期第Ⅱ相003試験及び004試験

003試験及び004試験の有効性の主要評価項目は、それぞれ DCIV 時点（治療終了時）の細菌学的効果の有効率（cUTI 被験者）及び DCIV 時点の臨床効果の有効率（cIAI 被験者）とした。

有効性の主要な解析対象集団は ME 集団とした[2.7.3.1.2.1.4.2 項]。

2.5.4.1.1.2.3　　国際共同第Ⅲ相014試験

有効性の主要評価項目は Day 28までの全死亡率、重要な副次評価項目は EFU 時点（治療終了後7～14日）の臨床効果の有効率とした。

有効性の主要な解析対象集団は MITT 集団とした[2.7.3.1.2.1.4.3 項]。

2.5.4.1.1.2.4　　国内第Ⅲ相017試験

有効性の主要評価項目は cIAI 被験者における EOT 時点（治療終了時）の臨床効果の有効率及び cUTI 被験者における EOT 時点の細菌学的効果の有効率とした。

有効性の主要な解析対象集団は ME 集団とした。

さらに、cIAI 及び cUTI に続発する血流感染（菌血症）の被験者のうち敗血症の基準を満たす被験者では、原発感染症での評価に加え、敗血症に対する有効性の評価（臨床効果及び細菌学的効果に基づく複合効果）を実施した[2.7.3.1.2.1.4 項]。

2.5.4.2　有効性の成績

2.5.4.2.1　有効性データの概要

本項ではイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を対象とした試験（013試験）並びにイミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を対象とした試験（003試験、004試験、014試験及び017試験）の結果を試験ごとに示す。

2.5.4.2.1.1　イミペネム耐性菌感染症患者を対象とした試験

2.5.4.2.1.1.1　国際共同第Ⅲ相013試験

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験では、無作為割付けした投与群（イミペネム耐性、REL/IMI＋プラセボ群及びCMS＋IMI群）に47例［内訳はHABP/VABP：16例（34.0%）、cIAI：8例（17.0%）、cUTI：23例（48.9%）］並びに非盲検下でREL/IMIを投与した群（コリスチン及びイミペネム耐性かつイミペネム／レレバクタム感性）に3例（HABP：1例、cIAI：2例）の計50例を組み入れた。このうちmMITT集団は31例で、その内訳はREL/IMI＋プラセボ群21例（HABP/VABP：8例、cIAI：2例、cUTI：11例、以下同順）、CMS＋IMI群10例（3例、2例、5例）であった[2.7.3.2.1.1.1項]。

被験者背景

mMITT集団の被験者背景は、REL/IMI＋プラセボ群の平均年齢（53.6歳）がCMS＋IMI群（63.3歳）より低かったことを除き、投与群間で概して同様であった。mMITT集団の感染部位から分離された菌種の分布は、REL/IMI +プラセボ群とCMS + IMI群で同様であった。原因菌はすべて好気性グラム陰性桿菌であり、大部分は*P. aeruginosa*（REL/IMI＋プラセボ群：16/21例、CMS＋IMI群：8/10例）であった[2.7.3.2.1.1.2項]。

有効性の結果

mMITT集団における有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を[表 2.5.4-2]に示す。

主要評価項目：総合効果の有効率はREL/IMI＋プラセボ群及びCMS＋IMI群共に70%以上で「有効」であり、両投与群で同程度であった。

重要な副次評価項目：Day 28までの全死亡率は、CMS + IMI群と比べてREL/IMI + プラセボ群で低く、差の90%CIは（-46.4, 6.7）であった。Day 28の臨床効果の有効率は、CMS + IMI群と比べてREL/IMI＋プラセボ群で高く、有効率の差の90%CIは（1.3, 51.5）であった[2.7.3.2.1.1.3項]。

表 2.5.4-2　　主要及び重要な副次有効性評価項目の結果（mMITT 集団）（013 試験）

	Treatment Group 1: REL/IMI + Placebo for CMS			Treatment Group 2: CMS + IMI			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in % vs CMS + IMI	
	n	%	(95% CI)†	n	%	(95% CI)†	%	%	(90% CI)‡
Subjects in population	21			10					
Primary Analysis									
Favorable overall response§	15	71.4	(49.8, 86.4)	7	70.0	(39.2, 89.7)	1.4	-7.3	(-27.5, 21.4)
Secondary Analyses									
Favorable clinical response at Day 28	15	71.4	(49.8, 86.4)	4	40.0	(16.7, 68.8)	31.4	26.3	(1.3, 51.5)
All-cause mortality through Day 28	2	9.5	(1.4, 30.1)	3	30.0	(10.3, 60.8)	-20.5	-17.3	(-46.4, 6.7)

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.

† 95% confidence intervals are based on Agresti & Coull method.

‡ Adjusted differences and 90% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method stratified by infection-site stratum.

§ Overall response:(a) survival status through Day 28 post-randomization in subjects with HABP/VABP, (b) clinical response at Day 28 post-randomization for subjects with cIAI and (c) the composite clinical and microbiological response at EFU for subjects with cUTI.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-1

2.5.4.2.1.2　　イミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を対象とした試験

2.5.4.2.1.2.1　　海外後期第Ⅱ相003試験

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には302例［REL（250 mg）＋IMI 群：101例、REL（125 mg）＋IMI 群：101例、プラセボ＋IMI 群：100例、以下同順］を無作為に割り付けた。このうち ME 集団は230例［71例、79例、80例］であった[2.7.3.2.2.1.1 項]。

被験者背景

ME 集団の48.3%が男性であり、39.6%は65歳以上であり、15.2%は75歳以上であった。被験者の一次診断名は、51.7%が cUTI、48.3%が急性腎盂腎炎であった。被験者背景は、3投与群で概して同様であった。

ME 集団の被験者の尿及び血液検体から合計262株の原因菌が分離された。最も高頻度に分離された原因菌は、好気性グラム陰性桿菌（220例の被験者から247株）であった。原因菌の大部分は Enterobacteriaceae であった。血液検体から分離された原因菌（17例の被験者から17株）のうち、主な原因菌は *E. coli*（16株）であった[2.7.3.2.2.1.2 項]。

有効性の結果

ME 集団における DCIV 時点の細菌学的効果の有効率は REL（250 mg）+ IMI 群で95.5%、REL（125 mg）+IMI 群で98.6%、プラセボ+IMI 群で98.7%であり、REL（250 mg 又は125 mg）+IMI 群とプラセボ + IMI 群の有効率の差の95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-15%を上回ったことから、DCIV 時点の細菌学的効果については、REL（125 mg 又は250 mg）+IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された［プラセボ + IMI 群との差及び95%CI は、REL（250 mg）+IMI 群：-3.1%（-11.2, 3.2）、REL（125 mg）+IMI 群：-0.1%（-6.4, 5.9）］。

ME 集団の菌血症併発例において血液原因菌別の DCIV 時点の臨床効果は、16例のうち REL 250 mg+IMI 群の1例（*E. coli*）を除き、すべて「有効」であった。細菌学的効果は14例全例が「有効」であった[2.7.3.2.2.1.3 項]。

2.5.4.2.1.2.2　　海外後期第Ⅱ相004試験

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には351例［REL（250 mg）+IMI 群：118例、REL（125 mg）+IMI 群：116例、プラセボ + IMI 群：117例）、以下同順］を無作為に割り付けた。このうち ME 集団は255例［83例、87例、85例］であった[2.7.3.2.2.2.1 項]。

被験者背景

ME 集団の55.3%が男性であり、21.2%は65歳以上であり、7.5%は75歳以上であった。APACHE II スコア15以下又は15超、組入れ時期（術前、術後又は術中）及び cIAI 被験者における菌血症の有無を含む被験者背景の分布は、投与群間で概して同様であった。多くみられた診断名は複雑性虫垂炎（52.5%）、複雑性胆嚢炎（16.5%）及び管腔臓器穿孔（11.4%）であり、これらは主要な術後感染症である。

ME 集団の被験者の腹腔内感染部位及び血液検体から合計621株の原因菌が分離された。最も多く分離された原因菌は、*E. coli*（171株）であった。血液検体から分離された原因菌（16株）のうち、主な原因菌は *E. coli*（4株）及び *K. pneumoniae*（3株）であった[2.7.3.2.2.2.2 項]。

有効性の結果

ME 集団における DCIV 時点の臨床効果の有効率は REL（250 mg）+ IMI 群で96.3%、REL（125 mg）+ IMI 群で98.8%、プラセボ+ IMI 群で95.2%であり、REL（250 mg 又は125 mg）+IMI 群とプラセボ + IMI 群の有効率の差の95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-15%を上回ったことから、DCIV 時点の臨床効果について、REL（125 mg 又は250 mg）+IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された［プラセボ+IMI 群との差及び95%CI は、REL（250 mg）+IMI 群：1.1%（-6.2, 8.6）、REL（125 mg）+IMI 群：3.7%（-2.0, 10.8）］。

ME 集団の菌血症併発例において、血液原因菌別の DCIV 時点の臨床効果及び細菌学的効果はいずれもプラセボ+IMI 群の1例（*K. pneumoniae*）を除きすべて「有効」であった[2.7.3.2.2.2.3 項]。

2.5.4.2.1.2.3　　国際共同第Ⅲ相014試験

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には537例（REL/IMI 群：268例、TAZ/PIPC 群：269例）を無作為に割り付けた。このうち MITT 集団には531例（REL/IMI 群：264例、TAZ/PIPC 群：267例）が含まれた[2.7.3.2.2.3.1 項]。

被験者背景

MITT 集団のうち、69.1%が男性であった。被験者の42.9%は65歳以上、47.5%が APACHE II スコア15以上であった。48.6%の被験者が人工呼吸器を装着した HABP 又は VABP であった。

mMITT 集団443例のうち386例（89.1%）の下気道検体から好気性グラム陰性桿菌が分離された。主な原因菌は *K. pneumoniae*（25.6%）、*P. aeruginosa*（18.9%）、*A. calcoaceticus-baumannii* complex（15.7%）及び *E. coli*（15.5%）であった。

mMITT 集団のうち14例の血液検体から好気性グラム陰性桿菌が分離され、最も多くみられた菌種は *K. pneumoniae*（5例）であった[2.7.3.2.2.3.2 項]。

有効性の結果

米国の申請では主要評価項目を Day 28までの全死亡率、EU での申請では主要評価項目を EFU 時点の臨床効果としている。本邦での申請においては、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成29年10月23日）[資料5.4: 035]を踏まえ、EFU 時点の臨床効果を重要な評価項目と考える。

MITT 集団における Day 28までの全死亡率は、REL/IMI 群で15.9%（42/264例）、TAZ/PIPC 群で21.3%（57/267例）であった。差（REL/IMI 群 - TAZ/PIPC 群）及び95%CI は-5.3%（-11.9, 1.2）であり、上限が事前に規定した非劣性マージンの10%を下回ったため、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性であることが示された。REL/IMI の TAZ/PIPC に対する優越性は示されなかった。無作為化時点の人工呼吸器装着の有無及び APACHE II スコア別（15以上／未満）に有効性を評価したところ、REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率は、人工呼吸器装着の有無にかかわらず APACHE II スコアが15以上の被験者で TAZ/PIPC 群より低かったが、APACHE II スコアが15未満の被験者では TAZ/PIPC 群と同程度であった[2.7.3.2.2.3.3 項]。

MITT 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率は、REL/IMI 群で61.0%（161/264例）、TAZ/PIPC 群で55.8%（149/267例）であった。差（REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群）及び95%CI は5.0%（-3.2, 13.2）であり、下限が事前に規定した非劣性マージンの-12.5%を上回ったため、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性であることが示された。REL/IMI の TAZ/PIPC に対する優越性は示されなかった。無作為化時点の人工呼吸器装着の有無及び APACHE II スコア別（15以上／未満）に有効性を評価したところ、EFU 時点の臨床効果の有効率は、人工呼吸器装着の有無にかかわらず APACHE II スコアが15以上の被験者で TAZ/PIPC 群より高かったが、APACHE II スコアが15未満の被験者では TAZ/PIPC 群と同程度であった[2.7.3.2.2.3.3 項]。

mMITT 集団におけるベースライン時下気道原因菌別の Day 28までの全死亡率は、*K. pneumoniae*、*A. calcoaceticus-baumannii* complex 及び *E. coli* については REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同程度であったが、*P. aeruginosa* については、REL/IMI 群で TAZ/PIPC 群より高かった。また、mMITT 集団におけるベースライン時下気道原因菌別の EFU 時点の臨床効果の有効率は、*A. calcoaceticus-baumannii* complex、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* については REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同程度であったが、*P. aeruginosa* については、REL/IMI 群で TAZ/PIPC 群より低かった。TAZ/PIPC 群と比較して REL/IMI 群で *P. aeruginosa* が原因菌である被験者の全死亡率が高く、また臨床効果の有効率が低かった理由としては、肺炎に関連しない事象の発現又は肺炎に関連しない死亡の関与が考えられる（[資料5.3.5.1.4: P014] 11.1.6.2 項）。

下気道原因菌別の Day 28までの全死亡率及び EFU 時点における臨床効果は、分離された株数が少ない原因菌や投与群間の例数が不均一な原因菌があるものの、概して試験全体の結果と一貫していた。

mMITT 集団において血液検体から分離された原因菌が好気性グラム陰性桿菌であった被験者において、Day 28までの全死亡率は REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群でそれぞれ0%（0/5例）及び66.7%（6/9例）、EFU 時点の臨床効果の有効率は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群でそれぞれ40%（2/5例）及び22.2%（2/9例）であった[2.7.3.2.2.3.3 項]。

2.5.4.2.1.2.4　　国内第Ⅲ相017試験

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には83例（cIAI：39例、cUTI：44例、以下同順）を組み入れた。このうち ME 集団には67例（28例、39例）が含まれた[2.7.3.2.2.4.1 項]。

被験者背景

ME 集団の44.8%（57.1%、35.9%）が男性であり、56.7%（50.0%、61.5%）が65歳以上であった。cIAI 被験者1例が APACHE II スコア15超であった。cIAI 被験者の67.9%が複雑性虫垂炎、64.3%が腹膜炎であった。cUTI 被験者の46.2%が腎盂腎炎、25.6%が複雑性腎盂腎炎、28.2%が複雑性膀胱炎であった。菌血症は12例（1例、11例）にみられ、そのうち治験実施計画書で規定した敗血症の基準に合致した被験者は6例（1例、5例）であった。

ベースライン時において ME 集団の cIAI 被験者28例の感染部位から109株の原因菌が分離された。最も多く分離された菌種は *E. coli*（20株）であった。ベースライン時において ME 集団の cUTI 被験者39例の尿検体から45株の原因菌が分離された。最も多く分離された菌種は *E. coli*（30株）であった。ベースライン時において ME 集団の被験者12例の血液検体から12株の原因菌が分離された。最も多く分離された菌種は *E. coli*（10株）であった[2.7.3.2.2.4.2 項]。

有効性の結果

ME 集団の cIAI 被験者における EOT 時点の臨床効果の有効率は85.7%（24/28例）であった。また、cUTI 被験者における EOT 時点の細菌学的効果の有効率は100%（39/39例）であった。

ME 集団において、cIAI 又は cUTI に菌血症を併発した12例の EOT 時点の臨床効果及び細菌学的効果はすべて「有効」であった[2.7.3.2.2.4.3 項]。

2.5.4.2.2　　疾患別の有効性

本項では、試験横断的に有効性の結果［対象集団：013試験は mMITT 集団、003試験及び004試験は mITT 集団[1]、014試験及び017試験は MITT 集団、投与群：013試験は REL/IMI + プラセボ群、003試験及び004試験は REL 250 mg + IMI 群、014試験及び017試験は REL/IMI 群］を疾患別（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）に示す。

2.5.4.2.2.1　　HABP/VABP

013試験の mMITT 集団の HABP/VABP 被験者における総合効果の有効率（Day 28までの生存率）は、REL/IMI + プラセボ群で87.5%（7/8例）（死亡率としては12.5%）であった。

014試験の MITT 集団の HABP/VABP 被験者における REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率は15.9%（42/264例）、EFU 時点の臨床効果の有効率は61.0%（161/264例）であった[2.7.3.3.2.1 項]。

2.5.4.2.2.2　　cIAI

004試験の mITT 集団及び017試験の MITT 集団の cIAI 被験者における EFU 又は TOC 時点における臨床効果の有効率はそれぞれ86.5%及び75.7%であり、大きく異ならなかった。013試験の mMITT 集団に含まれた cIAI 被験者は2例であり、EFU 時点の臨床効果はいずれの被験者でも認められなかった。013試験の SmMITT 集団における有効率は40.0%（2/5例）であった[2.7.3.3.2.2 項]。

2.5.4.2.2.3　　cUTI

013試験の mMITT 集団、003試験の mITT 集団及び017試験の MITT 集団の cUTI 被験者における EFU 又は TOC 時点の細菌学的効果の有効率はそれぞれ72.7%、55.4%及び52.3%であった。013試験では例数が11例と少数であるため比較には注意が必要であるが、有効率は003試験及び017試験と比べて高かった。しかしながら、DCIV 又は EOT 時点（013試験：100.0%、003試験：87.8%、017試験：93.2%）の有効率から、3試験ともおおむね30%低下した[2.7.3.3.2.3 項]。

これらの試験で EFU 又は TOC 時点の有効率が DCIV 又は EOT 時点から低下した理由として、cUTI 被験者では、尿流に影響を与える因子（神経因性膀胱及び閉塞性尿路疾患等）を有していた（[資料5.3.5.2: P017] Table 10-6、[資料5.3.5.1.1: P003] Table 10-7）ことが影響したと考えられる。一般に cUTI 患者を対象とした試験では最終投与後に細菌学的効果が経時的に低下する傾向がみられる[資料5.4: 036] [資料5.4: 037]。なお、臨床効果については、EFU 時点においても80%を超える有効率が得られた（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.2-7、[資料5.3.5.1.1: P003] Table 14.2.2）。

[1] Microbiological intention-to-treat 集団、003 試験及び 004 試験の治験総括報告書では MITT と表記するが、014 試験及び 017 試験の MITT（Modified intention-to-treat）集団と区別するために本項では mITT とする。

2.5.4.2.2.4　　敗血症

017試験ではME集団の敗血症被験者6例（cIAI：1例、cUTI：5例）の血液検体から6株［*E. coli*が5株（すべてcUTI）、*B. caccae*が1株（cIAI）］の原因菌が分離された。すべての株がイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに感性であった。EOT時点及びTOC時点の複合効果の有効率はそれぞれ100%及び83.3%であった。TOC時点で複合効果が「無効」であった症例は1例のみであり、当該症例は、cUTIに敗血症を併発し、TOC時点の細菌学的効果及び臨床効果がいずれも「無効」であった[2.7.3.3.2.4項]。

2.5.4.2.3　　原因菌別の有効性

第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各試験においてREL/IMI（第Ⅱ相試験ではREL 250 mg + IMI）は、以下の予定適応菌種（属）に対して概して高い有効率（013試験では総合効果の有効率、その他の試験では細菌学的効果の有効率）を示した[2.7.3.3.3.1項]。なお、各試験の解析対象集団及び評価時点は、ME集団のDCIV時点（003試験及び004試験）、mMITT集団のEFU時点（014試験）及びME集団のEOT時点（017試験）とした。

Escherichia coli：

*E. coli*が分離された症例数は003試験、004試験、014試験及び017試験では、それぞれ46例、56例、30例及び48例であり、有効率は93.5%、96.4%、66.7%及び91.7%であった。

Citrobacter spp.：

Citrobacter spp.が分離された症例数は013試験、003試験、004試験、014試験及び017試験では、それぞれ1例、1例、2例、3例及び3例であり、有効率は013試験の1例が「無効」であった他は全例で「有効」（100%）であった。

Klebsiella spp.：

Klebsiella spp.が分離された症例数は013試験、003試験、004試験、014試験及び017試験では、それぞれ3例、9例、14例、67例及び8例であり、有効率は33.3%、100%、100%、65.7%及び100%であった。

Enterobacter spp.：

Enterobacter spp.が分離された症例数は013試験、003試験、004試験、014試験及び017試験では、それぞれ1例、3例、7例、12例及び3例であり、有効率は100%、100%、100%、75.0%及び66.7%であった。

Serratia spp.：

Serratia spp.は004試験及び014試験でそれぞれ1例及び13例から分離され、有効率は100%及び

69.2%であった。

Haemophilus influenzae：

Haemophilus influenzae は014試験で13例から分離され、有効率は69.2%であった。

Pseudomonas aeruginosa：

P. aeruginosa が分離された症例数は013試験、003試験、004試験、014試験及び017試験では、それぞれ16例、5例、12例、34例及び4例であり、有効率は81.3%、80.0%、100%、50.0%及び75.0%であった。

Acinetobacter spp.：

Acinetobacter spp.は004試験及び014試験でそれぞれ3例及び40例から分離され、有効率は100%及び72.5%であった。

Bacteriodes spp.：

Bacteriodes spp.は004試験及び017試験でそれぞれ22例及び16例から分離され、有効率は90.9%及び93.8%であった。

Parabacteroides spp.：

Parabacteroides spp.は *Bacteriodes* spp.のうち *Bacteroides distasonis*、*Bacteroides goldsteinii* 及び *Bacteroides merdae* が再分類されてできた属である[資料5.4: 004]。*Parabacteroides* spp.は004試験で3例から分離され、全例で「有効」であった。

Prevotella spp.：

Prevotella spp.は004試験及び017試験でそれぞれ2例及び3例から分離され、全例で「有効」であった。

Fusobacterium spp.：

Fusobacterium spp.は004試験及び017試験でそれぞれ2例及び6例から分離され、全例で「有効」であった。

2.5.4.2.4　　部分集団解析

部分集団により例数に限りがあるため解釈には注意を要するが、REL/IMI 群又は REL 250 mg + IMI 群の各部分集団（年齢別、性別、腎機能別、APACHE II スコア別、診断名別）において概して特定の傾向はなく、一貫した有効性がみられた[2.7.3.3.4 項]。

なお、014試験で APACHE II スコアが15以上の被験者における REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率（20.0%、25/125例）は TAZ/PIPC 群（35.4%、45/127例）より低く［差（95%CI）: -15.4%（-26.2,

-4.4)］、EFU 時点の臨床効果の有効率（56.8%、71/125例）は TAZ/PIPC 群（40.2%、51/127例）より高かった［差（95%CI）：16.6%（4.3, 28.5)］。また、REL/IMI 群で人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者における Day 28までの全死亡率(21.4%、25/117例)は、TAZ/PIPC 群(32.0%、39/122例）より低い傾向を示し［差（95%CI）：-10.6%（-21.6, 0.7)］、EFU 時点の臨床効果の有効率（54.7%、64/117例）は TAZ/PIPC 群（45.1%、55/122例）より高い傾向を示した［差（95%CI）：9.6%（-3.1, 22.0)］[付録 2.7.3-31] [付録 2.7.3-33] [2.7.3.3.4.5 項]。

日本人集団と全集団／非日本人集団との比較

REL/IMI 又は REL + IMI を投与された被験者での有効性を、日本人集団と全集団又は非日本人集団の間で比較した。

014試験では、MITT 集団の HABP/VABP 被験者531例（REL/IMI 群 : 264例）のうち41例（REL/IMI 群：26例）が日本人であった[2.7.3.2.2.3.1 項]。日本人集団の例数が少ないため厳密な比較は困難であるが、日本人集団において REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率及び EFU 時点の臨床効果の有効率は TAZ/PIPC 群と同程度であり、全集団の結果と一貫していた[2.7.3.3.4.6.1 項]。

日本人被験者に REL/IMI を投与した017試験では、ME 集団の cIAI 及び cUTI 被験者はそれぞれ28例及び39例であった[2.7.3.2.2.4.1 項]。一方、非日本人被験者を対象とした004試験（cIAI）及び003試験（cUTI）の ME 集団において、REL 250 mg + IMI 群の被験者はそれぞれ83例及び71例であった[2.7.3.2.2.2.1 項] [2.7.3.2.2.1.1 項]。ME 集団の cIAI 被験者の EOT 又は DCIV 時点の臨床効果の有効率を017試験と004試験で、cUTI 被験者の細菌学的効果の有効率を017試験と003試験の間でそれぞれ比較したところ、いずれの被験者集団においても日本人と非日本人で一貫していた[2.7.3.3.4.6.2 項]。

2.5.4.2.5　　有効性評価のまとめ

- 013試験では、REL/IMI はイミペネム耐性（中等度耐性を含む）、コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性菌感染症（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）被験者において、総合効果の有効率は CMS + IMI と同程度であり、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)］。
- 003試験及び004試験では、cUTI 又は cIAI 被験者（大部分がイミペネム感性菌による感染症）において、REL + IMI はプラセボ+ IMI に対し非劣性であった。
- 014試験では、HABP/VABP 被験者（大部分がイミペネム感性菌による感染症）において、REL/IMI は PIPC/TAZ に対して非劣性であった。特に重症被験者（APACHE II スコアが15以上、人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者）において TAZ/PIPC より有効性が高いことが示唆された。
- 017試験では、cUTI 又は cIAI 被験者（大部分がイミペネム感性菌による感染症）において、REL/IMI は有効性を示した。
- REL + IMI 又は REL/IMI は、様々な感染症（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）に対して有効性を示した。

- 例数は限られるものの、REL + IMI 又は REL/IMI は血流感染症（菌血症及び敗血症）被験者においても有効性を示した。
- REL + IMI 又は REL/IMI は、腎機能障害の程度にかかわらず有効性を示した。
- 014試験（HABP/VABP）での日本人集団の有効性の結果は、全集団の結果と一貫していた。また、日本人を対象とした017試験（cIAI 又は cUTI）の結果は、非日本人を対象とした003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の結果と一貫していた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　イミペネム／シラスタチン（IMI）の安全性

イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（IMI、日本を含む米国外での商品名：チエナム®／TIENAM®、米国での商品名：PRIMAXIN®）は30年以上前に承認された。2019年6月時点で IMI は96ヵ国で登録及び承認されており、2019年6月27日時点で約3,600万人以上が IMI を使用したと推定されている。定期的ベネフィット・リスク評価報告書（PBRER）（調査単位期間：2018年6月28日～2019年6月27日まで）に基づく市販後データから、新たな安全性上の懸念は認められず、IMI の良好なベネフィット・リスクが示されている。

2.5.5.2　REL/IMI の安全性

REL/IMI の安全性評価対象試験の一覧を[表2.7.4-1]に示す。以下の臨床試験のデータに基づき REL/IMI の安全性について評価した。

- 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第Ⅲ相013試験
- イミペネム耐性菌に限定しない HABP 又は VABP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相014試験
- イミペネム耐性菌に限定しない cIAI 又は cUTI 日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相017試験
- イミペネム耐性菌に限定しない cUTI 患者（003試験）及び cIAI 患者（004試験）を対象とした海外後期第Ⅱ相試験2試験の併合データ
- 国内外第Ⅰ相試験7試験（001試験、002試験、005試験、007試験、009試験、012試験及び019試験）の併合データ

2.5.5.2.1　臨床試験における安全性評価の概要

<u>安全性解析対象集団</u>

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の各試験において、治験薬が1回以上投与されたすべての被験者［All Subjects as Treated（ASaT）］集団を安全性解析対象集団と定義した。なお、第Ⅱ相試験の003試験及び004試験の各治験総括報告書では、安全性解析対象集団を All Patients as Treated（APaT）集団と定義しているが、集団の定義は同様である（[資料5.3.5.1.1: P003] [資料5.3.5.1.2: P004] 9.5.4.1 項）。

<u>安全性評価項目</u>

第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）及び第Ⅲ相試験（013試験、014試験及び017試験）の安全性評価項目は、有害事象、注目すべき有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン及び身体所見であった。また、第Ⅱ相試験では注入部位忍容性（不耐容となった症状・徴候の発現割合）、013試験では腎毒性の発現割合についても評価した[2.7.4.1.1.1.3 項]。

なお、第Ⅰ相試験（001試験、002試験、005試験、007試験、009試験、012試験及び019試験）の安全性評価項目は各治験総括報告書（[資料5.3.3.1.1: P001] [資料5.3.3.3.1: P002] [資料5.3.3.3.2: P005]

[資料5.3.3.1.2: P007] [資料5.3.4.1.1: P009] [資料5.3.3.3.3: P012] [資料5.3.3.4.1: P019] 9.5 項）及び[2.7.6.2 項]に示す。

安全性データ

第Ⅰ相試験で用いた投与レジメン及び組み入れられた被験者集団（健康被験者／腎機能障害者）は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（感染症患者）とは異なる。そのため、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の安全性データは含めず、第Ⅰ相試験の安全性データのみで併合し、その結果の詳細を Summary of Pooled Safety Data for Clinical Pharmacology [資料5.3.5.3.1: 050BVW]に示した。また、003試験及び004試験の2つの第Ⅱ相試験は、試験デザインが類似していることから安全性データを併合し、主な結果を本項に、すべての結果を Integrated Analysis of Safety for J-CTD [資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS]に示した。第Ⅲ相試験（013試験、014試験及び017試験）は、試験によりデザインが異なるため、試験別の安全性データを示す。

なお、添付文書（案）に用いた安全性の併合解析結果を[付録 2.7.4-1]に示す。

2.5.5.2.2　全般的な曝露状況

第Ⅰ相試験（併合データ）では、試験に組み入れられた265例のうち232例に REL を単独で又は REL＋IMI 又は REL/IMI のいずれかの用法で投与した。59例の被験者に IMI 500 mg と REL 250 mg 以上を併用で4日間以上投与した。59例中11例に REL 250 mg を、48例に250 mg を超える用量（最大625 mg）の REL を投与した[2.7.4.1.2.1 項]。

第Ⅱ相試験（併合データ）では、431例が REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の投与を受けた。REL（250 mg）＋IMI 群の投与期間の中央値は6.8日であり、REL（125 mg）＋IMI 群及びプラセボ+IMI 群と同程度であった[2.7.4.1.2.2 項]。

第Ⅲ相013試験では、31例が REL/IMI +プラセボ、16例が CMS + IMI、3例が REL/IMI の投与を受けた。投与期間の中央値は、REL/IMI +プラセボ群（Treatment Group 1）が11.8日、CMS + IMI 群（Treatment Group 2）が9.3日で同程度であった。31例が予定臨床用量の REL（250 mg）/IMI（500 mg）の投与を4日間以上受けた[2.7.4.1.2.3 項]。

第Ⅲ相014試験では、266例が REL/IMI、269例が TAZ/PIP の投与を受けた。投与期間の中央値は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群とも6.8日であった。同様に、日本人集団の投与期間の中央値は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群ともに7.0日であった[2.7.4.1.2.4 項]。

第Ⅲ相017試験では、81例が REL/IMI の投与を受けた。被験者のほとんど（93.8%）が、治験実施計画書で規定した投与期間（5～14日間）内で REL/IMI の投与を受けた。投与期間の中央値は6.5日で、第Ⅱ相試験（併合データ）の REL（250 mg）＋IMI 群の被験者と同程度であった[2.7.4.1.2.5 項]。

2.5.5.2.3　有害事象

2.5.5.2.3.1　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験（併合データ）では、男性被験者の割合が高かった（男性76.2%、女性23.8%）。平均年齢は39.4歳（範囲：18～75歳）であった[2.7.4.1.3.1 項]。

第Ⅰ相併合データにおいて、REL の投与を受けた233例中112例（48.1%）が有害事象を発現し、79例（33.9%）が副作用を発現した。第Ⅰ相試験で認められた有害事象の発現割合は各投与方法（REL 単独、プラセボ、IMI + REL、IMI +プラセボ）で同程度であった。死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

第Ⅰ相併合データにおいて、REL の投与（単独又は IMI 若しくは他剤との併用）を受けた233例中8例（3.4%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。このうち6例（2.6%）は副作用によるものであった。第Ⅰ相併合データにおいて、REL の用量依存的な有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.1.1 項] [資料5.3.5.3.1: 050BVW]。

サルに REL を1ヵ月間投与した毒性試験において[2.6.6.3.2.1 項]、225 mg/kg/日（日本人 HABP/VABP 患者の臨床曝露量の約4.5倍）を投与したサルで軽度の可逆性腎尿細管変性が認められたことから、第Ⅰ相試験では腎機能を慎重に評価したところ、腎機能の悪化を示唆する所見は認められなかった。また、器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は低く（0.4%）、血清クレアチニン、血中尿素窒素又は尿検査値に意味のある変動はみられなかった[2.7.4.2.1.6.1.1 項]（[資料5.3.5.3.1: 050BVW] Table 5.3.5.3.1-mdrbactinfec: 9）。

001試験及び012試験において、REL 単独又は REL + IMI の反復投与を受けた数例の健康被験者に一過性の肝トランスアミナーゼ［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）］上昇が認められたものの、第Ⅰ相併合データの肝機能に関連する臨床検査値に、臨床的に意味のある変動は認められなかった[2.5.5.2.4項]。

2.5.5.2.3.2　第Ⅱ相試験（併合データ）

第Ⅱ相試験（併合データ）の人口統計学的及びその他の特性に投与群間で大きな違いはなかった。REL（250 mg）+ IMI 群、REL（125 mg）+ IMI 群及びプラセボ+ IMI 群のいずれの投与群も、被験者の約70%が65歳未満で、男性と女性の割合は同程度であった。被験者の約80%以上が腎機能正常（CrCL：90 mL/min 以上）、又は軽度（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）の腎機能障害であった[2.7.4.1.3.2 項]。

REL（250 mg）+ IMI 及び REL（125 mg）+ IMI の両投与群とプラセボ + IMI 群の良好な忍容性が示され、安全性プロファイルは類似していた。

有害事象の要約に含まれるいずれの項目においても、REL（250 mg）+ IMI 群の発現割合は、REL（125 mg）+ IMI 群及びプラセボ + IMI 群の発現割合と同程度であった[表 2.5.5-1]。REL（250 mg）+ IMI 群及び REL（125 mg）+ IMI 群で認められた死亡に至ったいずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

表 2.5.5-1　　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	216		215		214	
with one or more adverse events	85	(39.4)	84	(39.1)	77	(36.0)
with no adverse event	131	(60.6)	131	(60.9)	137	(64.0)
with drug-related† adverse events	26	(12.0)	25	(11.6)	20	(9.3)
with serious adverse events	7	(3.2)	12	(5.6)	11	(5.1)
with serious drug-related adverse events	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)
who died	0	(0.0)	3	(1.4)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	4	(1.9)	6	(2.8)	5	(2.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(1.9)
discontinued drug due to a serious adverse event	2	(0.9)	3	(1.4)	2	(0.9)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.
During final reconciliation of data associated with the serious adverse event of Ileus paralytic reported for subject [redacted] (IMI + REL 250 mg group), the site responded to safety queries, and re-evaluated the event was not related to the study drug. The change in causality was not implemented on the AE form within the clinical database (EDC). As a result, the correct causality is not reflected within the datasets or final CSR tables. According to the SAE narrative from the primary investigator, the event of Ileus paralytic experienced by Subject [redacted] (IMI + REL 250 mg group) was actually not drug-related.

Source: [資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 3-1

REL（250 mg）＋IMI 群とプラセボ＋IMI 群において、有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはなかった。予定臨床用量である REL（250 mg）＋ IMI 群でみられた発現割合5%以上の有害事象は下痢及び悪心（各5.6%）であった。REL（250 mg）＋IMI 群と REL（125 mg）＋IMI 群においても、有害事象の種類、程度及び発現割合に大きな違いはなかった。

REL（250 mg）＋IMI 群でみられた発現割合2%以上の副作用は下痢（3.7%）のみで、プラセボ＋IMI 群では悪心（3.7%）及び下痢（2.3%）であった。REL（125 mg）＋ IMI 群では発現割合2%以上の副作用はみられなかった[2.7.4.2.1.2.1 項]。

また、第II相試験では、注入部位忍容性を評価した[2.7.4.1.1.1.1 項]。REL（250 mg）＋ IMI 群の注入部位の不耐容の症状・徴候の発現割合（20.8%）は、プラセボ＋ IMI 群（15.0%）及び REL（125 mg）＋ IMI 群（17.2%）と同程度であった。いずれかの投与群で発現割合が5%以上であった不耐容の症状・徴候は、紅斑、疼痛、圧痛、熱感及び腫脹であり、ほとんどが軽度であった[2.7.4.2.1.2.1 項]。

死亡に至った有害事象が REL（125 mg）＋IMI 群で3例（1.4%）に認められた。REL（125 mg）＋ IMI 群に発現した死亡に至った有害事象は、心室細動、腸梗塞及び敗血性ショック（各1例）であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.3.1 項]。

いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、プラセボ＋IMI 群の肺塞栓症（2例）のみであった。重篤な有害事象のうち、下痢［REL（250 mg）＋IMI 群及びプラセボ+ IMI 群に各1例］、麻痺性イレウス［REL（250 mg）＋ IMI 群に1例］及び血小板増加症（プラセボ+ IMI 群に1例）が治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定され、いずれの事象も転帰は回復であった[2.7.4.2.1.4.1 項]。

いずれの投与群でも、投与中止に至った有害事象はすべて各1例に発現し、2例以上に発現した事象はなかった。REL（250 mg）＋ IMI 群の投与中止に至った副作用の発現割合は0.9%で、REL（125 mg）＋IMI 群（0.9%）及びプラセボ+ IMI 群（1.9%）と同程度であった。REL（250 mg）＋IMI 群で投与中止に至った副作用は下痢及び発疹（各1例）で、このうち下痢が重篤と判定されたが、いずれの事象も転帰は回復であった[2.7.4.2.1.5.1.1 項]。

2.5.5.2.3.2.1　　肝トランスアミナーゼ

第Ⅱ相試験（併合データ）の肝トランスアミナーゼ ECI [2.7.4.1.1.1.2 項]の発現割合に、REL（250 mg）＋ IMI 群及び REL（125 mg）＋ IMI 群とプラセボ＋ IMI 群の間で臨床的に重要な又は統計学的に有意な差はみられなかった[2.7.4.2.1.6.2.2 項]。

2.5.5.2.3.3　　第Ⅲ相013試験

第Ⅲ相013試験では、REL/IMI +プラセボ群（Treatment Group 1）及び CMS + IMI 群（Treatment Group 2）とも男性の割合がやや高かった。CMS + IMI 群に比べて、REL/IMI +プラセボ群では、65歳未満の被験者の割合がやや高かった。REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群とも、半数以上の被験者が腎機能正常（CrCL：90 mL/min 以上）、又は軽度（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）の腎機能障害であった[2.7.4.1.3.3 項]。

REL/IMI +プラセボ群の良好な忍容性が示され、REL/IMI 群は CMS＋IMI 群と比べより良好な安全性プロファイルを示した。

有害事象の要約のいずれの項目においても、CMS + IMI 群（Treatment Group 2）と比較して、REL/IMI +プラセボ群（Treatment Group 1）の発現割合は低かった[表 2.5.5-2]。コリスチン及びイミペネム耐性、かつ、イミペネム／レレバクタム感性の細菌感染症被験者を組み入れた非盲検非無作為化群（REL/IMI 群、Treatment Group 3）については、全例（3例）に重篤な有害事象が発現し、1例が死亡した。全ての群で認められた死亡に至った有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.3.2 項]。

表 2.5.5-2　　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
013 試験（REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群）（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Difference in % vs Treatment Group 2: CMS + IMI
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	31		16		
with one or more adverse events	22	(71.0)	13	(81.3)	-10.3 (-33.1, 18.0)
with no adverse event	9	(29.0)	3	(18.8)	10.3 (-18.0, 33.1)
with drug-related‡ adverse events	5	(16.1)	5	(31.3)	-15.1 (-42.3, 9.2)
with serious adverse events	3	(9.7)	5	(31.3)	-21.6 (-47.8, 1.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-19.7, 11.2)
who died	2	(6.5)	3	(18.8)	-12.3 (-37.8, 6.5)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	3	(18.8)	-18.8 (-43.3, -6.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(12.5)	-12.5 (-36.3, -0.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-19.7, 11.2)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-19.7, 11.2)

† Based on Miettinen & Nurminen method.
‡ Determined by the investigator to be related to the drug.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 12-1

発現割合10%以上の有害事象は、REL/IMI +プラセボ群では発熱であり、CMS + IMI 群では口の感覚鈍麻、悪心、注入部位静脈炎、発熱、ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、血中ビリルビン増加、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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加、浮動性めまいであった。CMS + IMI 群と比較して REL/IMI +プラセボ群で発現割合が10%以上高い有害事象はなかった。

2例以上に発現した副作用は、REL/IMI +プラセボ群では腎クレアチニン・クリアランス減少、CMS + IMI 群では腎クレアチニン・クリアランス減少及び浮動性めまいであった。CMS + IMI 群と比較して REL/IMI +プラセボ群で発現割合が10%以上高い副作用はなかった。非盲検の REL/IMI 群（Treatment Group 3）では、3例中1例（cIAI 被験者）に副作用（全身性強直性間代性発作）が発現した。本事象は重篤と判定され、投与中止後に回復した[2.7.4.2.1.2.2 項]。

REL/IMI +プラセボ群で死亡に至った有害事象は2例に発現し、内訳は、肺感染（1例）、肺炎及び全身性炎症反応症候群（同一被験者1例）であった。CMS + IMI 群で死亡に至った有害事象は3例に発現し、内訳は、敗血症性ショック、くも膜下出血及び心室性頻脈であった（各1例）。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。非盲検の REL + IMI 群（Treatment Group 3）では1例（敗血症性ショック）に死亡に至った有害事象が認められ、治験担

当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.3.2 項]。

非盲検の REL/IMI 群（Treatment Group 3）では、全例（3例）に重篤な有害事象が発現した。1例に発現した全身性強直性間代性発作を除きいずれの事象も、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。全身性強直性間代性発作は、IMI の追加投与によるものであり、治験薬との因果関係はありと判定された。本事象の転帰は回復であった[2.7.4.2.1.4.2 項]。

投与中止に至った有害事象は、CMS + IMI 群（Treatment Group 2）の3例に発現した。投与中止に至った有害事象のうち、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（各1例）が治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。腎クレアチニン・クリアランス減少の転帰は回復、血中クレアチニン増加の転帰は不明であった。非盲検の REL/IMI 群（Treatment Group 3）では1例に投与中止に至った有害事象（全身性強直性間代性発作）が発現した。本事象は、重篤で、治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。本事象の転帰は回復であった[2.7.4.2.1.5.1.2 項]。

2.5.5.2.3.3.1　　腎毒性（第Ⅲ相013試験）

腎毒性はコリスチンの既知の副作用であることから、第Ⅲ相013試験では治験薬投与中に生じた腎毒性の発現割合を検討したが、REL/IMI + プラセボ群（Treatment Group 1）での腎毒性の発現割合は、CMS + IMI 群（Treatment Group 2）より有意に低かった（P=0.002）[2.7.4.2.1.6.1.3 項]。

2.5.5.2.3.3.2　　肝トランスアミナーゼ

第Ⅲ相013試験の REL/IMI +プラセボ群では、肝トランスアミナーゼ ECI は認められなかった[2.7.4.2.1.6.2.3 項]。

2.5.5.2.3.4　　第Ⅲ相014試験

第Ⅲ相014試験の全集団では、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群とも男性の割合が高く（約70%）、65歳以上が被験者全体の約40%を占めた。両投与群とも多くの被験者（約75%）が腎機能正常（CrCL：90 mL/min 以上）、又は軽度（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）の腎機能障害であり、一次診断の肺炎の種類では、人工呼吸器を装着していない HABP と人工呼吸器を装着している HABP/VABP の被験者の割合は、両投与群ともにそれぞれ約50%であった[2.7.4.1.3.4 項]。

REL/IMI の安全性は TAZ/PIPC と同様であり、REL/IMI に特有の安全性の懸念は認められなかった。

有害事象の要約のすべての項目において、REL/IMI 群と TAZ/PIPC 群の発現割合は同程度であった[表 2.5.5-3]。本試験では、臨床的により重症度の高い被験者が組み入れられたため、予測していたとおり、有害事象、重篤な有害事象及び死亡の発現割合は両投与群で高かったが、重篤な副作用の発現割合は両投与群とも約1%と低く、死亡に至った副作用は認められなかった。

表 2.5.5-3　　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

014 試験（ASaT 集団）

Adverse Event Summary
During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	266		269		535	
with one or more adverse events	226	(85.0)	233	(86.6)	459	(85.8)
with no adverse event	40	(15.0)	36	(13.4)	76	(14.2)
with drug-related† adverse events	31	(11.7)	26	(9.7)	57	(10.7)
with serious adverse events	71	(26.7)	86	(32.0)	157	(29.3)
with serious drug-related adverse events	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
who died	40	(15.0)	57	(21.2)	97	(18.1)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	15	(5.6)	22	(8.2)	37	(6.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	6	(2.3)	4	(1.5)	10	(1.9)
discontinued drug due to a serious adverse event	9	(3.4)	18	(6.7)	27	(5.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

発現割合5%以上の有害事象の種類及び発現割合は、REL/IMI 群と TAZ/PIPC 群で大きく異ならず、両投与群とも特定の器官別大分類及び基本語で発現割合が高いことはなかった。

発現割合5%以上の有害事象は、REL/IMI 群では貧血、下痢、ALT 増加、AST 増加、低カリウム血症及び低ナトリウム血症、TAZ/PIPC 群では貧血、下痢、発熱、ALT 増加、AST 増加、低カリウム血症及び胸水症であった。TAZ/PIPC 群と比較して REL/IMI 群で発現割合が5%以上高い有害事象はなく、同様に、REL/IMI 群と比較して TAZ/PIPC 群で発現割合が5%以上高い有害事象もなかった[2.7.4.2.1.2.3 項]。

5例以上に発現した副作用は、REL/IMI 群で下痢、ALT 増加及び AST 増加、TAZ/PIPC 群では下痢のみであった。このうち REL/IMI 群の ALT 増加及び AST 増加（各2例）、並びに TAZ/PIPC 群の下痢（1例）及び全身性強直性間代性発作（1例）が重篤と判断されたが、これらすべての事象の転帰は回復であった[2.7.4.2.1.2.3 項] [2.7.4.2.1.4.3 項]。

5例以上に発現した死亡に至った有害事象は、REL/IMI 群で心停止（9例）及び敗血症性ショック（6例）、TAZ/PIPC 群で心停止及び多臓器機能不全症候群（各6例）であり、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.3.3 項]。

5例以上に発現した重篤な有害事象は、REL/IMI 群で心停止（10例）、敗血症性ショック（7例）及び肺炎（6例）、TAZ/PIPC 群で急性腎障害（8例）、心停止（7例）及び多臓器機能不全症候群（6例）であった。重篤な副作用は5例（REL/IMI 群3例、TAZ/PIPC 群2例）に発現し、REL/IMI 群で

はALT増加（2例）、AST増加（2例）及び血小板減少症（1例）、TAZ/PIPC群では下痢及び全身性強直性間代性発作（各1例）であった。すべての重篤な副作用の転帰は回復であった[2.7.4.2.1.4.3項]。

2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、REL/IMI群で心停止（2例）のみ、TAZ/PIPC群では急性腎障害（4例）及び脳転位症候群（2例）であった。投与中止に至った副作用は、REL/IMI群で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）、TAZ/PIPC群で幻視、全身性強直性間代性発作、発熱及びALT増加（各1例）であった。血小板数減少を除くすべての事象の転帰は回復であった[2.7.4.2.1.5.1.3項]。

日本人集団

日本人集団のREL/IMI群とTAZ/PIPC群の間で人口統計学的特性に大きな違いはなかった。両投与群とも、被験者の約80%が65歳以上で、約50%が腎機能正常（CrCL：90 mL/min以上）、又は軽度（CrCL：60 mL/min以上90 mL/min未満）の腎機能障害であった。また、一次診断の肺炎の種類では、人工呼吸器を装着しているHABP/VABPの被験者の割合は両投与群ともに20～30%であった[2.7.4.1.3.4項]。

全集団と同様に日本人集団においても、REL/IMIの安全性プロファイルはTAZ/PIPCとおおむね類似しており、REL/IMIに特有の安全性の懸念は認められなかった。

日本人集団の被験者数は少なかったため、結果の解釈には注意が必要であるが、有害事象の要約に含まれる項目のうち、TAZ/PIPC群と比較してREL/IMI群で15%以上発現割合が高かったのは、投与中止に至った副作用［REL/IMI群：19.2%（5/26例）、TAZ/PIPC群：0%（0/15例）］のみで、その他の項目は同程度であった。REL/IMI群で認められた投与中止に至った副作用は、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）で、これらの事象のうち重篤と判定されたのは血小板減少症であった。血小板数減少（非重篤）を除くすべての事象の転帰は回復であった[2.7.4.2.1.1.4項]。

有害事象の種類及び発現割合は、REL/IMI群とTAZ/PIPC群で大きく異ならなかった。3例以上に発現した有害事象は、REL/IMI群では誤嚥性肺炎（5例）、ALT増加及びAST増加（各4例）、注射部位腫脹、発熱並びに低カリウム血症（各3例）、TAZ/PIPC群で下痢、注射部位疼痛及び低カリウム血症（各3例）であった。日本人集団では、ほとんどの副作用は1例ずつに発現し、2例以上で発現した副作用は、REL/IMI群で血小板減少症、注射部位腫脹及び低カリウム血症（各2例）、TAZ/PIPC群では下痢（2例）であった[2.7.4.2.1.2.3項]。

死亡に至った有害事象を発現した被験者は4例（REL/IMI群：3例、TAZ/PIPC群1例）であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.3.3項]。

REL/IMI群及びTAZ/PIPC群とも、ほとんどの重篤な有害事象は1例ずつに発現した。2例以上に発現した重篤な有害事象は、REL/IMI群で肺炎及び誤嚥性肺炎（各2例）、TAZ/PIPC群では認められなかった。重篤な副作用はREL/IMI群の1例に認められた血小板減少症のみで、投与中止後に回復した[2.7.4.2.1.4.3項]。

2.5.5.2.3.4.1　　肝トランスアミナーゼ

第Ⅲ相014試験の肝トランスアミナーゼ ECI の発現割合は、ECI#1及び#2[2.7.4.1.1.1.2 項]ともに REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で低く、同程度であった（0.4%～2.3%）[2.7.4.2.1.6.2.4 項]。

2.5.5.2.3.5　　第Ⅲ相017試験

第Ⅲ相017試験では、男女の割合はほぼ均等で、約半数が65歳以上であった。約半数の被験者が腎機能正常（CrCL：90 mL/min 以上）、又は軽度（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）の腎機能障害であった[2.7.4.1.3.5 項]。

REL/IMI を投与された被験者の安全性プロファイルはおおむね良好であった。

有害事象及び副作用の発現割合は74.1%及び18.5%であった。重篤な有害事象が9例に発現したが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合はいずれも約5%以下であり、投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった[表 2.5.5-4]。死亡に至った有害事象（大腸穿孔）が1例に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.1.5 項]。

表 2.5.5-4　　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
017 試験（ASaT 集団）

	IMI/REL (MK-7655A)		
	n	(%)	(95% CI‡)
Subjects in population	81		
with one or more adverse events	60	(74.1)	(63.5, 82.4)
with no adverse event	21	(25.9)	(17.6, 36.5)
with drug-related† adverse events	15	(18.5)	(11.4, 28.4)
with serious adverse events	9	(11.1)	(5.7, 20.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	(0.0, 5.4)
who died	1	(1.2)	(0.0, 7.3)
discontinued drug due to an adverse event	4	(4.9)	(1.6, 12.4)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	3	(3.7)	(0.8, 10.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	(0.0, 5.4)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	(0.0, 5.4)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Based on Agresti and Coull method.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam
CI = confidence interval.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 12-1

5%以上に発現した有害事象は、下痢及び悪心（7例）、並びに上咽頭炎（5例）であった。3例以

上に発現した副作用は、血小板数増加（3例）であった。下痢の1例（中等度）を除き、すべての副作用の程度は軽度であった[2.7.4.2.1.2.4 項]。

死亡に至った有害事象が1例（大腸穿孔）に発現した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.3.4 項]。

重篤な有害事象は9例に発現し[表 2.5.5-4]、すべての事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。2例以上に発現した重篤な有害事象は腹部膿瘍で、投与中止後に回復した[2.7.4.2.1.4.4 項]。

投与中止に至った有害事象は4例に発現した[表 2.5.5-4]。2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は感覚鈍麻（2例）のみであった。投与中止に至った有害事象のうち、感覚鈍麻、霧視、浮動性めまい及び振戦が治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。投与中止に至った有害事象はすべて投与中止後に回復又は軽快した[2.7.4.2.1.5.1.4 項]。

また、第Ⅲ相017試験において、治験実施計画書に事前に規定した敗血症の基準に合致した被験者は7例であり、これらの被験者に特異的に発現した有害事象は認められなかった[2.7.4.2.1.1.5 項]。

2.5.5.2.3.5.1　　肝トランスアミナーゼ

第Ⅲ相017試験で肝トランスアミナーゼ ECI を発現した被験者は2例であり、当該被験者の AST 値及び ALT 値は試験終了時までに基準値内に回復した[2.7.4.2.1.6.2.5 項]。

2.5.5.2.4　　臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

第Ⅰ相試験（併合データ）、第Ⅱ相試験（併合データ）及び各第Ⅲ相試験の臨床検査項目で、投与後に Grade 3又は Grade 4へ上昇した被験者の割合は約0～6%と低く、REL/IMI の投与に関連した臨床的に意味のある変動及び傾向はみられなかった。また、バイタルサインに臨床的に意味のある変動はみられなかった[2.7.4.3 項] [2.7.4.4 項]。

2.5.5.2.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.2.5.1　内因性要因

第Ⅲ相013試験は被験者数が少なかったため内因性要因別の解析は行わなかった。

年齢（65歳未満及び65歳以上）

第Ⅱ相試験（併合データ）の REL（250 mg） + IMI 群、第Ⅲ相014試験及び017試験の REL/IMI 群において、有害事象の要約に含まれるすべての項目の発現割合に年齢による明確な違いはなかった。ただし、第Ⅲ相014試験の死亡の発現割合は、65歳未満の被験者（8.5%）と比較して65歳以上の被験者（23.9%）で高かったが、すべて治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.5.1.2.2 項]。

性別

第Ⅱ相試験（併合データ）の REL（250 mg）＋ IMI 群、第Ⅲ相014試験及び017試験の REL/IMI 群において、有害事象の要約に含まれるすべての項目の発現割合に性別による明確な違いはなかった[2.7.4.5.1.3 項]。

2.5.5.2.5.2　腎機能

腎機能別の被験者数が異なるため、結果の解釈には注意が必要であるが、第Ⅱ相試験（併合データ）の REL（250 mg）＋IMI 群、第Ⅲ相014試験及び017試験の REL/IMI 群において、有害事象の要約に含まれるすべての項目の発現割合に腎機能による明確な違いはなかった。ただし、第Ⅲ相014試験及び017試験の REL/IMI 群では、有害事象の要約に含まれる項目のうち、副作用及び重篤な有害事象の発現割合の値が腎機能正常の被験者と比較して腎機能障害（CrCL：90 mL/min 未満）を有する被験者で高かったが、腎機能障害の重症度が上がるに伴いそれらの発現割合が高くなる一定の傾向はみられなかった[2.7.4.5.1.4 項]。副作用及び重篤な有害事象以外の項目の発現割合に、腎機能正常の被験者と腎機能障害を有する被験者で明確な違いはなかった。

また、第Ⅱ相試験（併合データ）の REL（250 mg）＋IMI 群、第Ⅲ相014試験及び017試験の REL/IMI 群において、器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は低く、腎に関連する臨床検査値に、臨床的に意味のある変動はみられなかった[2.7.4.2.1.6.1 項]。

なお、腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な被験者を対象とした臨床薬理試験[資料 5.3.3.3.2: P005]の結果、腎機能正常被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者ではイミペネム及びレレバクタムの曝露量が増加し[2.7.2.3.2.5 項]、腎機能障害（CrCL：90 mL/min 未満）のある患者では用量を調整する必要性が示唆された。

2.5.5.2.5.3　日本人集団と非日本人集団／全集団の比較

日本人の cIAI 又は cUTI 患者を対象とした017試験と、非日本人の cUTI 患者を対象とした003試験（REL 250 mg＋IMI 群）及び非日本人の cIAI 患者を対象とした004試験（REL 250 mg＋IMI 群）の併合データを用いて、日本人と非日本人の安全性を比較した。なお、日本人（83例）と非日本人（216例）では、組み入れられた被験者数や試験デザインが異なるため結果の解釈には注意が必要である。

非日本人と比べて日本人で有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かったが、副作用及び重篤な副作用の発現割合は、日本人と非日本人で大きく異ならなかった[2.7.4.5.1.1.1 項]。

また、014試験の日本人集団（26例）と全集団（268例）の REL/IMI 群のデータを用いて、日本人集団と全集団の安全性を比較した。なお、日本人集団の被験者数は全集団の10%程度であるため、結果の解釈には注意が必要である。

副作用［日本人集団：50.0%（13例）、全集団：11.7%（31例）、以下同順］及び投与中止に至った副作用［19.2%（5例）、2.3%（6例）］の発現割合が全集団と比較して日本人集団で15%以上高か

った[2.7.4.5.1.1.2 項]。

全集団と比較して日本人集団で発現割合が5%以上高かった個別の副作用は、血小板減少症（7.7%、1.5%）、注射部位腫脹及び低カリウム血症（各7.7%、0.8%）であった。これらの副作用のうち、血小板減少症（1例）が重篤な副作用と判定され、転帰は回復であった。

日本人集団で認められた投与中止に至った副作用は、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で、このうち血小板減少症が重篤と判定された。血小板数減少（非重篤）を除くすべての事象の転帰は回復であった [2.7.4.5.1.1.2 項]。

以上のことから、REL/IMI の安全性プロファイルは非日本人と日本人で大きく異ならず、日本人に特有の安全性の懸念はないと考えられた。

2.5.5.2.5.4　外因性要因と薬物相互作用

REL/IMI の安全性プロファイルに及ぼすその他の外因性要因の影響として薬物相互作用を検討した。

In vitro 及び臨床データから、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンに関して、薬物相互作用が生じるリスクは極めて低いことが示された。第 I 相薬物相互作用試験（019試験）において、有機アニオントランスポーター（OAT）阻害剤のプロベネシドと併用投与した際、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった[2.7.6.2.6 項]。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンに関する薬物相互作用の可能性の詳細は、[2.7.2.3.3.1 項]で考察した。

2.5.5.2.5.5　妊婦及び授乳時の使用

マウス、ラット、ウサギ及びサルにヒトの推奨用量の1～6倍（体表面積に基づく）のイミペネム及びシラスタチン（単独又は併用）を投与した発生毒性試験では、催奇形性は認められなかった。妊娠中のカニクイザルにヒトの推奨用量と類似した用量（体表面積に基づく）の IMI を投与した胚・胎児発生に関する試験では、胚損失の増加との関連が認められた。REL の非臨床試験では、マウス、ラット及びウサギに生殖毒性及び発生毒性は認められず、ラットに450 mg/kg/日（最大投与可能量）まで投与しても雌雄の受胎能に影響を及ぼさなかった[2.6.6.6 項]。

妊娠中又は授乳中の女性は、REL/IMI の臨床試験への組入れから除外されている。終了した臨床試験において、妊娠は報告されていない。妊娠中の女性を対象にした REL/IMI 又は各有効成分の適切かつ十分な比較対照のある試験は実施されていない。ごく微量のイミペネム及びシラスタチンがヒト乳汁に移行する。ラットでレレバクタムの乳汁中への移行が報告されているが、ヒト乳汁中への移行は不明である[2.6.4.6.3 項]。母乳で育てられた乳児又は乳汁分泌への REL/IMI の影響に関する情報は得られていない。

2.5.5.2.5.6　　過量投与

REL/IMI の臨床開発プログラムにおいて、過量投与（REL/IMI の1日用量が REL として2g 又は IMI として4 g を超えた用量と定義）の経験はない。過量投与に関する臨床経験がないため、過量投与に関する特別なガイダンスはない。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与の治療として血液透析を使用した際の臨床情報は得られていない。

2.5.5.2.6　　市販後の使用経験

REL/IMI は、2019年7月16日に米国で初めて承認され、2020年7月現在、32の国及び地域で市販（販売）許可又は承認されている。安全性上の理由によって販売承認が取り消された又は取り下げられた記録はない。

本剤が世界で初めて承認されてから2020年7月15日までの出荷数量に基づく使用患者数は、患者あたりの投与期間を平均7日間と仮定したとき、約[redacted]人と推定される。

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2020年2月13日～2020年7月15日）では、本剤のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが示された[2.7.4.6 項]。

2.5.5.2.7　　安全性評価のまとめ

イミペネム耐性菌感染症患者及びイミペネム耐性菌に限定しない感染症患者への REL/IMI（250 mg/500 mg）の6時間ごとの静脈投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。

- イミペネム耐性菌による cIAI、cUTI 及び HABP/VABP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相013試験において、REL/IMI の忍容性は良好であり、CMS よりも良好な安全性プロファイルを示した。特に、REL/IMI の腎毒性の発現は CMS よりも有意に低かった。
- イミペネム耐性菌に限定しない cUTI 患者（003試験）及び cIAI 患者（004試験）を対象とした海外第Ⅱ相試験の併合データにおいて、REL＋IMI 投与時の安全性は IMI 単独投与時と同様な安全性プロファイルを示した。
- イミペネム耐性菌に限定しない HABP/VABP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相014試験において、REL/IMI の安全性は TAZ/PIPC と同様であり、REL/IMI に特有の安全性の懸念は認められなかった。また、安全性プロファイルは全集団と日本人集団で大きく異ならないと考えられた。
- イミペネム耐性菌に限定しない cUTI/cIAI の日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相017試験において、REL/IMI は概して安全であり、忍容性は良好であった。また、日本人患者の安全性は、海外第Ⅱ相試験（003/004試験）でみられた非日本人患者の安全性と同様であった。
- 菌血症を併発した患者を含め、各種感染症（cUTI、cIAI 及び HABP/VABP）の患者で、腎機能障害の程度によらず、REL/IMI は概して安全であり、忍容性は良好であった。
- REL/IMI の投与を受けた被験者で肝毒性を示唆する所見は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患及び症状

近年、薬剤耐性菌の出現と増加が全世界的な問題となっており、特に CRE 及びカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* などのカルバペネム耐性グラム陰性菌の動向が注目されている。日本では、海外と比べて分離される CRE やカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* の頻度は低く、世界的に問題となっている CRE の KPC 産生菌についても日本での分離報告数は少数である[2.5.1.3 項]。しかしながら、KPC 産生菌の多くが渡航歴のある患者から検出されており、世界中で人の往来が活発になっている今日ではいつ薬剤耐性菌が海外から国内に持ち込まれるかわからない状況であり、伝達性プラスミドを介した薬剤耐性の伝播の可能性を考慮すると、海外のように問題が顕在化する前に対策を行うことが必要である[2.5.1.5 項]。

2.5.6.1.2　現行の治療

カルバペネム耐性グラム陰性菌に対し、現在利用可能な β-ラクタマーゼ阻害剤は、主に Ambler クラス A の β-ラクタマーゼを標的としているため、他のクラスの β-ラクタマーゼに対する効果はほとんど認められない。また、近年承認された β-ラクタマーゼ阻害剤／β-ラクタム系抗菌薬（TAZ/CTLZ、アビバクタム／CAZ 及び vaborbactam/MEPM）のうちカルバペネマーゼ（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。その他のカルバペネム耐性グラム陰性菌に対して使用される抗菌薬は非 β-ラクタム系の CMS 及び TGC であるが、両剤にはそれぞれ安全性及び有効性で懸念点があり、治療薬として十分な役割を果たしているとは言い難い[2.5.1.4 項]。そのため、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症治療薬として、カルバペネマーゼの中でもとりわけ感染の広がりを見せている KPC 産生菌や AmpC 過剰産生菌に対応できる抗菌薬の開発が求められている。

2.5.6.2　ベネフィット

カルバペネム耐性菌を含む国内分離株のレレバクタム及びイミペネムに対する感受性は、海外臨床分離株の感受性と同様に良好であり[2.6.2.2 項]、レレバクタム及びイミペネムの薬物動態は日本人と非日本人で類似していた[2.7.2.5 項]。また、イミペネム耐性菌に限定しない非日本人 cUTI 被験者又は cIAI 被験者を対象とした海外第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）での REL＋IMI の有効性と日本人 cUTI 又は cIAI 被験者を対象とした国内第Ⅲ相試験（017試験）で示された REL/IMI の有効性、及びイミペネム耐性菌に限定しない HABP/VABP 被験者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（014試験）での全集団と日本人集団の REL/IMI の有効性は同程度であった。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国際共同第Ⅲ相試験（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。

REL/IMI の臨床開発プログラムから以下のベネフィットがあげられる。

- Enterobacteriaceae や *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌に共通する重要なカルバペネム耐性

機序であるクラス A の KPC 及びクラス C の AmpC 産生のイミペネム耐性菌感染症患者に対して REL/IMI は高い有効性及び安全性を示したことから、REL/IMI はカルバペネム耐性菌感染症治療において効果が期待できる。

- REL/IMI の臨床開発プログラムで得られた微生物学的データから、多くのイミペネム非感受性グラム陰性菌に対して、REL がイミペネムの抗菌力を高めることが示された。このことより、IMI の広域な抗菌スペクトル及び様々な疾患領域に対する適応も踏まえると、カルバペネム耐性菌による各種感染症に対して REL/IMI の有効性が期待できる。
- 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、REL/IMI の忍容性は良好であり、CMS よりも良好な安全性プロファイルを示した。特に、REL/IMI の腎毒性の発現は CMS よりも有意に低く、REL/IMI は既存のカルバペネム耐性菌感染症治療薬よりも安全に使用できることが期待される。
- 少数ではあるが日本人患者を含む菌血症/敗血症を併発した感染症患者（イミペネム耐性菌に限定しない）においても REL/IMI の有効例が認められたことより、これらの患者に対する有効性が期待できる。
- 肝機能障害患者への REL/IMI 投与時の用量調整は不要であり、一方、腎機能障害患者においては、臨床試験結果及び PK/PD データ及び PTA シミュレーションに基づく腎機能の程度に合わせた用量調整により、REL/IMI の投与が可能である。
- REL/IMI は配合剤であるため、投薬が簡便に行える。
- REL/IMI は臨床現場での使用を制限するような薬物相互作用を引き起こすとは考えられず、安全性プロファイルは IMI の安全性プロファイルと大きく異なることはなく全般的に良好であった。日本人における安全性プロファイルも、海外試験との比較及び国際共同試験の成績より、非日本人と大きく異ならず、概して良好であった。

2.5.6.3　リスク

開発プログラム全体から REL/IMI の良好な安全性及び忍容性が確認され、IMI で認められた安全性のシグナルに追加する新たな安全性のシグナルは確認されなかった。しかしながら、重度の腎機能障害患者における REL/IMI の使用 データは限定的である。日本でのカルバペネム耐性菌感染症の罹患率の低さから、日本人でのカルバペネム耐性菌感染症患者の有効性及び安全性データは限られる。また、臨床試験で検討した症例数は限られ、IMI の添付文書で示されている「重大な副作用」が REL/IMI の臨床試験で認められたわけではないが、IMI を含有する配合剤であることを考慮すると、本剤投与時に患者への安全性対策が適切に講じられるよう、IMI の添付文書で示されている「重大な副作用」を REL/IMI の添付文書でも同様に記載することとした。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

IMI は、広域スペクトルと強力な殺菌作用から、幅広い疾患の適応を有し、30年以上にわたる

有効性及び安全性のエビデンスが蓄積されている。しかしながら、近年、IMI を含むカルバペネム系抗菌薬に対し耐性を示すグラム陰性菌の増加が指摘されており、CRE やカルバペネム耐性 *P. aeruginosa* 等の、臨床上問題となるカルバペネム耐性菌感染症に対する薬剤の開発が必要とされている。

REL/IMI はクラス A の KPC 及びクラス C の AmpC などの β-ラクタマーゼを産生するイミペネム耐性グラム陰性菌感染症に対し有効性を示している。クラス A の KPC 及びクラス C の AmpC などの β-ラクタマーゼは Enterobacteriaceae や *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌に共通する重要なカルバペネム耐性機序であり、臨床試験で評価した感染症のみならず、種々の感染症において問題となっている。

REL/IMI は、ベースラインの原因菌の感受性にかかわらず、一般的なグラム陰性菌感染症（cUTI、cIAI 及び HABP/VABP）の治療で、少なくとも対照薬と同程度の有効性を示し、また重症感染症である血流感染や嫌気性菌感染に対しても有効であった。

REL/IMI は既存のカルバペネム耐性菌感染症治療薬の1つである CMS と比較して腎毒性の有害事象の発現は有意に低く、より良好な安全性プロファイルを示した。REL/IMI の安全性プロファイルはカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症及び耐性菌に限定しない一般感染症のいずれにおいても良好であり、重症感染症であるカルバペネム耐性菌感染症に対する治療薬として、特別な安全性上のリスクはないと考えられる。REL と IMI 併用の際の安全性プロファイルは IMI 単剤の安全性プロファイルと大きく異ならなかった。IMI の安全性については、「重大な副作用」が添付文書で示されているが、IMI の30年以上にわたる使用でも安全性上の大きな問題は生じておらず、REL/IMI においても同様に適正使用を行うことでリスク管理は可能と考える。また、腎障害を有する患者においても、投与量を調整することによって使用することが可能である。日本人感染症患者においても、REL/IMI は良好な安全性を示し、特別な安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、IMI に REL を配合した REL/IMI は、KPC（クラス A）産生又は AmpC（クラス C）過剰発現などによりカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す Enterobacteriaceae や *P. aeruginosa* に対しても抗菌力を有することにより、高い有効性が期待される。よって REL/IMI は、カルバペネム耐性菌に対する新たな治療薬としてのアンメットメディカルニーズを満たすものと考える。

2.5.6.5　　補遺

該当なし

2.5.7　　参考文献

参考文献は、Module 1.12「5.4 参考文献」に示した。