

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

MSD 株式会社

目次

	頁
図一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
2.6.1 緒言.....	4

図一覧

	頁
図 2.6.1-1 レレバクタム水和物の化学構造.....	4
図 2.6.1-2 イミペネム水和物の化学構造	5
図 2.6.1-3 シラスタチンナトリウムの化学構造.....	5

略号及び用語の定義

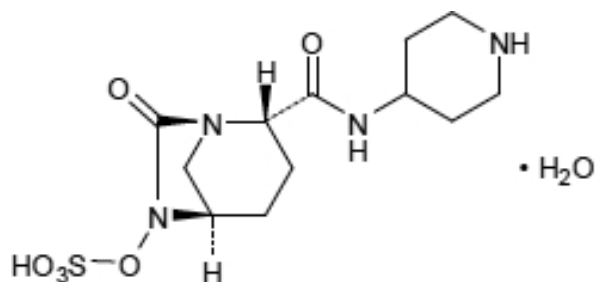
略語	定義	
AmpC	Ampicillin class C β -lactamase	アンピシリンクラス C β -ラクタマーゼ
BLI	β -lactamase inhibitor(s)	β -ラクタマーゼ阻害薬
DABCO	Diazabicyclooctane	ジアザビシクロオクタン
ESBL	Extended Spectrum Beta-lactamases	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
EU	European Union	欧州連合
IMI	Imipenem/Cilastatin	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
KPC	Class A <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	クラス A <i>Klebsiella pneumoniae</i> カルバペネマーゼ
OprD	Outer membrane porin D	外膜ポーリン D

2.6.1 緒言

レレバクタム水和物は新規の強力なβ-ラクタマーゼ阻害薬（BLI）であり、抗菌薬のイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（IMI、商品名：チエナム®）との配合剤として、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の治療を目的に開発された。本配合剤は、米国においては治療の選択肢が限られる又は代替治療のない成人の複雑性尿路感染症及び複雑性腹腔内感染症の治療薬として、EUでは治療の選択肢が限られる感染症の治療薬として承認されている。イミペネム及びレレバクタムの臨床推奨用量は、それぞれ500 mg 及び250 mg であり、6時間ごとに30分間かけて静脈内投与する。IMIの推奨用量は、イミペネムの投与量を示す。溶液中には等量のシラスタチンも存在する。

原薬の化学構造は[図 2.6.1-1] [図 2.6.1-2] [図 2.6.1-3]に示すとおりである。

図 2.6.1-1 レレバクタム水和物の化学構造



Molecular Formula: C₁₂H₂₀N₄O₆S•H₂O

Molecular Formula (free form): C₁₂H₂₀N₄O₆S

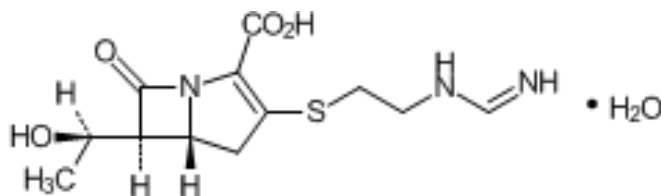
Relative molecular mass: 366.39 g/mol

Relative molecular mass (free form): 348.38 g/mol

Chemical name:

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

図 2.6.1-2 イミペネム水和物の化学構造



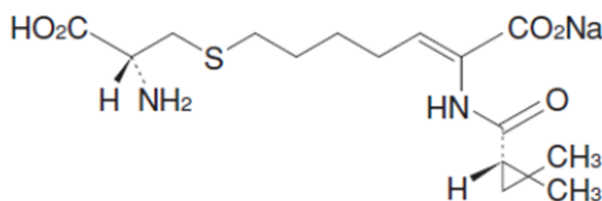
Molecular Formula: C₁₂H₁₇N₃O₄S•H₂O

Molecular Mass: 317.36 g/mol

Chemical name:

(5*R*,6*S*)-3-[2-(Formimidoylamino)ethylsulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

図 2.6.1-3 シラスタチンナトリウムの化学構造



Molecular Formula: C₁₆H₂₅N₂NaO₅S

Molecular Mass: 380.43 g/mol

Chemical name:

Monosodium (2*Z*)-7-[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-([(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl)amino]hept-2-enoate

本配合剤の製剤に使用されるイミペネム水和物原薬及びシラスタチンナトリウム原薬は、チエナム®に含まれている原薬と同じものである。

イミペネムは *Enterobacteriaceae* 及び *Pseudomonas aeruginosa* を含む臨床分離株に対して広範な抗菌スペクトルを有するカルバペネム系抗菌薬であるが、その導入以来耐性菌が発生している。*P. aeruginosa* のイミペネム耐性の主要な原因は、イミペネムの透過孔である OprD の欠損を伴った染色体性 AmpC の過剰産生、並びにカルバペネマーゼ産生である。*Enterobacteriaceae* のイミペネム耐性の主要な原因は、2つの外膜ポーリン (OmpK35及び OmpK36、又はその相同分子) の欠損を伴う ESBL を含むクラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼの発現、並びにカルバペネマーゼ産生である。

レレバクタムは DABCO 骨格の BLI であり、AmpC に μM オーダー以下の濃度で効力を示す。また、レレバクタムは、*Klebsiella pneumoniae* を含む一部の *Enterobacteriaceae* の持つ *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 並びにその他の多くのクラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼに対して活性を示す。レレバクタムはクラス B 及びクラス D β-ラクタマーゼを阻害せず、抗菌活性を持たない。レレバクタムにより、イミペネムの β-ラクタム環の不活化が抑制され、KPC を含むクラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼを持つグラム陰性菌に対するイミペネムの抗菌活性が

維持される。

シラスタチンは腎臓デヒドロペプチダーゼを阻害し、イミペネムの腎代謝を抑制する。シラスタチンは抗菌活性を持たない。

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.6.2 薬理試験の概要文.....	8
2.6.2.1 まとめ.....	8
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	10
2.6.2.2.1 作用機序.....	10
2.6.2.2.1.1 レレバクタムの作用機序と β -ラクタマーゼ阻害活性[資料4.2.1.1.2: PD002].....	10
2.6.2.2.1.2 レレバクタムの抗菌活性[資料4.2.1.1.1: PD001] [資料4.2.1.1.23: PD050].....	15
2.6.2.2.2 耐性発現及び耐性機序.....	15
2.6.2.2.2.1 AmpC の誘導[資料4.2.1.1.15: PD024].....	15
2.6.2.2.2.2 薬剤排出[資料4.2.1.1.5: PD005].....	15
2.6.2.2.2.3 イミペネム／レレバクタムに対する耐性発現.....	17
2.6.2.2.3 抗菌活性スペクトル.....	23
2.6.2.2.3.1 In vitro 活性測定に影響する因子[資料4.2.1.1.9: PD013] [資料4.2.1.1.10: PD015] [資料4.2.1.1.24: PD057].....	23
2.6.2.2.3.2 <i>P. aeruginosa</i>	24
2.6.2.2.3.3 Enterobacteriaceae.....	29
2.6.2.2.3.4 <i>Acinetobacter</i> spp.[資料4.2.1.1.25: IHMA3972].....	37
2.6.2.2.3.5 嫌気性菌[資料4.2.1.1.23: PD050].....	38
2.6.2.2.4 イミペネム／レレバクタムのその他の特徴.....	40
2.6.2.2.4.1 In vitro Time-Kill 試験[資料4.2.1.1.3: PD003].....	40
2.6.2.2.4.2 PAE 及び PIE[資料4.2.1.1.11: PD016] [資料4.2.1.1.12: PD018].....	42
2.6.2.2.5 In vivo 試験.....	44
2.6.2.2.5.1 有効性.....	44
2.6.2.2.5.2 分布[資料4.2.1.1.21: PD038].....	49
2.6.2.2.6 PK/PD の関係性.....	50
2.6.2.2.6.1 薬物動態の要約.....	50
2.6.2.2.6.2 薬力学的作用の要約.....	50
2.6.2.2.6.3 In vitro PD モデル[資料4.2.1.1.16: PD031].....	51
2.6.2.2.6.4 In vivo PD モデル.....	52
2.6.2.2.6.5 PK/PD の要約.....	55
2.6.2.3 副次的薬理試験[資料4.2.1.2.1: PD009].....	56

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.3.1	In vitro 副次的薬理試験	56
2.6.2.3.2	In vivo 副次的薬理試験	56
2.6.2.4	安全性薬理試験	56
2.6.2.4.1	哺乳類細胞に安定的に発現させた hERG (I _{Kr})、hKCNQ1/hKCNE1 (I _{Ks}) 及び hNav1.5 (I _{Na}) 電流に対するレレバクタムの影響 (PatchXpress 7000A で実施した探索的試験) (TT #■■-3039) [資料4.2.1.3.1: TT■■3039]	57
2.6.2.4.2	hERG 電流に対する影響 (TT #■■-4701) [資料4.2.1.3.2: TT■■4701]	57
2.6.2.4.3	麻酔イヌにおける心血管機能 (TT #■■-5067) [資料4.2.1.3.3: TT■■5067]	58
2.6.2.4.4	アカゲザルへの静脈内投与による心血管系及び呼吸器系テレメトリー試験 (TT #■■-5601) [資料4.2.1.3.4: TT■■5601]	58
2.6.2.4.5	ラットへの静脈内投与による機能観察総合評価法試験 (TT #■■-9822) [資料4.2.3.2.2: TT■■9822]	58
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験[資料4.2.1.1.20: PD036]	59
2.6.2.6	考察及び結論	59
2.6.2.7	参考文献	61

表一覧

	頁
表 2.6.2-1	β -ラクタマーゼ阻害作用の速度論的パラメータ 11
表 2.6.2-2	レレバクタムと市販薬の β -ラクタマーゼ阻害プロファイル (IC ₅₀) 12
表 2.6.2-3	Global Progress Curve Analysis によるレレバクタムの速度論的プロファイル の概要 14
表 2.6.2-4	<i>P. aeruginosa</i> の排出ポンプ欠損株及び野生型株においてイミペネムの感受性 回復に必要なレレバクタム濃度..... 16
表 2.6.2-5	排出ポンプ変異 <i>P. aeruginosa</i> におけるイミペネム、イミペネム/レレバク タム及び RND ファミリーの基質として知られる抗菌薬の抗菌活性 (MIC、 $\mu\text{g/mL}$) 17
表 2.6.2-6	レレバクタム (1~32 $\mu\text{g/mL}$) 存在下における耐性出現頻度 (試験セット 1) 19
表 2.6.2-7	レレバクタム (4 $\mu\text{g/mL}$) 存在下における耐性出現頻度 (試験セット2) 20
表 2.6.2-8	SMART2016-2018で採取されたイミペネム非感性 <i>P. aeruginosa</i> に対するイミ ペネム/レレバクタム及び市販抗菌薬の抗菌活性 (N = 7,258) 24
表 2.6.2-9	SMART2009、2011、2015及び2016で採取されたイミペネム/レレバクタム 非感性 <i>P. aeruginosa</i> の MIC 分布及び保有する β -ラクタマーゼ遺伝子 (N = 1,200) 26
表 2.6.2-10	SMART で採取された <i>P. aeruginosa</i> におけるイミペネム/レレバクタムの MIC の経年比較..... 27
表 2.6.2-11	SMART2016-2018において日本及び他地域で収集された <i>P. aeruginosa</i> のイミ ペネム及びイミペネム/レレバクタムに対する感受性..... 27
表 2.6.2-12	日本で採取されたイミペネム非感性 <i>P. aeruginosa</i> に対するイミペネム/レ レバクタム及び市販抗菌薬の抗菌活性 (N = 100) 28
表 2.6.2-13	SMART2016-2018で採取されたイミペネム非感性の主要な Enterobacteriaceae に対するイミペネム/レレバクタム及び市販抗菌薬の抗菌活性 (N = 6,556) 29
表 2.6.2-14	ポーリン欠損及び β -ラクタマーゼ保有 <i>K. pneumoniae</i> のイミペネム/レレバ クタムに対する感受性 30
表 2.6.2-15	クラス A 及びクラス C β -ラクタマーゼ保有 Enterobacteriaceae におけるレレ バクタムの作用 31
表 2.6.2-16	SMART2016-2018で採取された KPC を保有する主要な Enterobacteriaceae に 対するイミペネム/レレバクタム及び市販抗菌薬の抗菌活性 (N = 1,200) 31
表 2.6.2-17	KPC 以外のクラス A 及びクラス C β -ラクタマーゼを保有する Enterobacteriaceae に対するイミペネム/レレバクタムの抗菌活性 (N = 77) 32

表 2.6.2-18	SMART2016-2018で採取された ESBL 又は AmpC 陽性の主要な Enterobacteriaceae に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性.....	32
表 2.6.2-19	SMSRT2016-2018で採取されたその他の Enterobacteriaceae に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性	33
表 2.6.2-20	SMART2016-2018において日本及び他地域で収集された主要な Enterobacteriaceae のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに対する感受性	34
表 2.6.2-21	日本で採取されたイミペネム非感性 Enterobacteriaceae に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性 (N = 167)	35
表 2.6.2-22	日本で採取された β-lactamase 陽性 Enterobacteriaceae に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性	36
表 2.6.2-23	日本で採取された β-lactamase を保有する Enterobacteriaceae に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性.....	37
表 2.6.2-24	SMART2016-2018で採取された <i>Acinetobacter</i> spp.に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性	37
表 2.6.2-25	嫌気性菌パネルにおけるイミペネム／レレバクタムの抗菌活性 (N = 415)	39
表 2.6.2-26	イミペネム及びイミペネム／レレバクタム処理による CL 5701の生菌数の経時的変化	41
表 2.6.2-27	<i>P. aeruginosa</i> CL 5701に対するイミペネム／レレバクタムの PAE 及び PIE.....	44
表 2.6.2-28	In vivo 試験で使用了菌株のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに対する感受性	45
表 2.6.2-29	<i>P. aeruginosa</i> 呼吸器感染モデルに対して IMI/レレバクタムを遅延投与した際の有効性及びレレバクタムの血漿中濃度.....	48
表 2.6.2-30	HF モデルにおけるイミペネム耐性株に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性	52
表 2.6.2-31	大腿部感染モデルで使用了菌株一覧.....	53
表 2.6.2-32	非臨床試験で求められたレレバクタムの PK/PD ターゲット値のまとめ.....	56
表 2.6.2-33	レレバクタムの ICH S7A 及び S7B ガイダンスに従った安全性薬理試験	57

図一覧

	頁
図 2.6.2-1	レレバクタムの反応メカニズム..... 13
図 2.6.2-2	HF モデルにおけるイミペネム/レレバクタムの <i>E. coli</i> 及び <i>K. pneumoniae</i> に対する抗菌活性 21
図 2.6.2-3	HF モデルにおけるイミペネム/レレバクタムの <i>P. aeruginosa</i> に対する抗菌 活性 22
図 2.6.2-4	イミペネム及びイミペネム/レレバクタム処理による CLB 24228の生菌数 の経時的変化 42
図 2.6.2-5	レレバクタムを40 mg/kg で1時間持続静注したときの血清中及び肺 ELF 中の 濃度推移 50
図 2.6.2-6	<i>P. aeruginosa</i> を用いた大腿部感染モデルにおけるレレバクタムの PK/PD の 関係性 54
図 2.6.2-7	<i>K. pneumoniae</i> を用いた大腿部感染モデルにおけるレレバクタムの PK/PD の 関係性 54
図 2.6.2-8	<i>P. aeruginosa</i> を用いた呼吸器感染モデルにおけるレレバクタムの PK/PD の 関係性 55

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

略号及び用語の定義

略語／用語	定義	
ACC-1	An AmpC β -lactamase, produced by a <i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i> が産生する AmpC β -ラクタマーゼの1つ
ACT-1	A plasmid-encoded AmpC β -lactamase	プラスミドにコードされている AmpC β -ラクタマーゼの1つ
ADC-1	<i>Acinetobacter</i> -derived cephalosporinase	<i>Acinetobacter</i> 由来セファロスポリナーゼ
AmpC	Ampicillin class C β -lactamase	アンピシリンクラス C β -ラクタマーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24 hr}	Area under the Curve from zero to 24 hours	投与後0から24時間までの濃度-時間曲線下面積
BLI	β -lactamase inhibitor(s)	β -ラクタマーゼ阻害薬
C _{avg}	Average concentration	平均濃度
CFU	Colony-forming unit(s)	コロニー形成単位
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CMY	A class C plasmid-mediated AmpC β -lactamase that expresses cephamycinase	セファマイシナーゼ活性を有するクラス C プラスミド性 AmpC β -ラクタマーゼの1つ
CTX-M	A bacterial class A non-metallo- β -lactamase with greater activity against cefotaxime than other oxyimino- β -lactam substrates	他のオキシイミノ- β -ラクタム基質よりもセフトキシムに対して強い活性を示すクラス A 非メタロ型 β -ラクタマーゼの1つ
DHA	Dhahran plasmid-mediated, inducible AmpC β -lactamase (cephalosporinase)	Dhahran プラスミド性誘導型 AmpC β -ラクタマーゼ (セファロスポリナーゼ)
ECG	Electrocardiogram	心電図
ELF	Epithelial lining fluid	上皮被覆液
EOP	Efficiency of Plating	コロニー形成率
ESBL	Extended Spectrum Beta-lactamases	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
fAUC/MIC	Free (unbound) AUC divided by MIC	最小発育阻止濃度に対する遊離形の濃度-時間曲線下面積の比
fAUC _{0-24 hr}	Free (unbound) Area under the Curve from zero to 24 hours	遊離形の投与後0から24時間までの濃度-時間曲線下面積
FOB	Functional Observational Battery	機能観察総合評価法
FOX	An AmpC-type plasmid-mediated β -lactamase	AmpC 型プラスミド性 β -ラクタマーゼの1つ
GES	Guiana extended-spectrum β -lactamase	ギアナ基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児腎
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HF	Hollow fiber	-
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
I _{Kr}	The rapidly activating, delayed rectifier potassium current	急速活性型遅延整流性カリウム電流
I _{Ks}	The slowly activating, delayed rectifier potassium current	緩徐活性型遅延整流性カリウム電流
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
IMP	Imipenem-hydrolyzing carbapenemase, class B metallo- β -lactamase	イミペネムを加水分解するカルバペネマーゼ (クラス B メタロ- β -ラクタマーゼ)
IN	Intranasal (-ly)	鼻腔内
I _{Na}	The human cardiac sodium current	ヒト心筋ナトリウム電流
IP	Intraperitoneal (-ly)	腹腔内
IV	Intravenous (-ly)	静脈内
K _i	Inactivator constant	不活化定数
K _{inact}	Rate constant for inactivation	不活化速度定数

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

略語／用語	定義	
KPC	Class A <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	クラス A <i>Klebsiella pneumoniae</i> カルバペネマーゼ
LAT-1	A plasmid-mediated AmpC β -lactamase	プラスミド性 AmpC β -ラクタマーゼの1つ
MBL	Metallo- β -lactamase	メタロ β -ラクタマーゼ
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MIC _x	Lowest concentration of the antibiotic at which x% of the isolates were inhibited	分離株の x% の発育を阻止する抗菌薬の最低濃度
MIR-1	A plasmid-mediated β -lactamase	プラスミド性 β -ラクタマーゼの1つ
MOX	A plasmid-mediated AmpC-type β -lactamase	プラスミド性 AmpC β -ラクタマーゼの1つ
NA	Not available; not applicable	該当せず
ND	Not determined	測定せず
NDM	New Delhi class B metallo- β -lactamase	New Delhi クラス B メタロ β -ラクタマーゼ
NOEL	No-observed-effect level	無影響量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
OMP	Outer membrane protein	外膜蛋白質
OprD	Outer membrane porin D	外膜ポーリン D
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)
PAE	Postantibiotic effect	-
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PDC	<i>Pseudomonas</i> -derived cephalosporinase	<i>Pseudomonas</i> 由来セファロスポリナーゼ
PIE	Post-inhibitor effect	-
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QTc	Corrected QT	補正した QT
qxh	Every x hours	x 時間ごと
REL	Relebactam	レレバクタム
RHD	Recommended human dose	臨床推奨用量
RND	Resistance-nodulation-cell division	-
SD	Standard Deviation	標準偏差
SHV	Sulfhydryl variable β -lactamase, a bacterial class A non-metallo- β -lactamase	一価のスルフヒドリル基を有する β -ラクタマーゼ (クラス A 非メタロ型 β -ラクタマーゼの1つ)
SMART	Study Monitoring Antimicrobial Resistance Trends	-
TEM	Temoneira β -lactamase, a bacterial class A non-metallo- β -lactamase	Temoneira β -ラクタマーゼ (細菌クラス A 非メタロ型 β -ラクタマーゼの1つ)
TPKPD	Translational PKPD	-
VIM	Verona integron-encoded class B metallo- β -lactamase	インテグロンにコードされている Verona クラス B メタロ- β -ラクタマーゼ
%T>MIC	% of time above the minimum inhibitory concentration as for protein unbound drug	遊離形薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合
%T>C _t	Percent time above threshold concentration as for protein unbound drug	遊離形薬物濃度が閾値濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

レレバクタム水和物は新規の強力な β -ラクタマーゼ阻害薬 (BLI) であり、抗菌薬のイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム [IMI、商品名：チエナム® (TIENAM®)] との配合剤として、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の治療を目的に開発された。本配合剤は、米国において治療の選択肢が限られる又は代替治療のない成人の複雑性尿路感染症及び複雑性腹腔内感染症の治療薬として承認されている。イミペネム及びレレバクタムの臨床推奨用量 (RHD) はそれぞれ500 mg 及び250 mg であり、6時間ごと (q6h) に30分間かけて静脈内 (IV) 投与する。イミペネムは Enterobacteriaceae 及び *Pseudomonas aeruginosa* 等に対して広範な抗菌スペクトルを有するカルバペネム系抗菌薬であるが、その臨床導入以来耐性菌が発生している。*P. aeruginosa* のイミペネム耐性の主要な原因は、イミペネム透過孔である OprD の欠損を伴った染色体性 AmpC の過剰産生、並びにカルバペネマーゼ産生である。Enterobacteriaceae のイミペネム耐性の主要な原因は、2つの外膜ポーリン (OmpK35及び OmpK36、又はその相同分子) の欠損を伴う ESBL を含むクラス A 及びクラス C β -ラクタマーゼの発現、並びにカルバペネマーゼ産生である。

レレバクタムはジアザビシクロオクタン骨格の BLI であり、AmpC に μM オーダー以下の濃度で効力を示す。また、レレバクタムは、*Klebsiella pneumoniae* を含む一部の Enterobacteriaceae が持つ *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 並びにその他の多くのクラス A 及びクラス C β -ラクタマーゼに対して活性を示す。非臨床においては、イミペネム非感性 *P. aeruginosa* 及び KPC 産生 Enterobacteriaceae を用いた in vitro 微生物学的試験、並びにイミペネム耐性 *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* を用いた in vivo 感染モデル実験等により、レレバクタムの有効性が実証されている。

作用機序と耐性機序[2.6.2.2.1 項] [2.6.2.2.2 項]

β -ラクタマーゼは、 β -ラクタムアミド結合の加水分解すなわち開環反応を触媒することで β -ラクタム系抗菌薬を不活化する。 β -ラクタム系抗菌薬に BLI を併用すると、 β -ラクタマーゼの阻害により、抗菌活性が維持される。レレバクタムは、クラス A β -ラクタマーゼの TEM 及び SHV に対してクラブラン酸及びタゾバクタムと同程度の活性を示し、KPC 及び AmpC に対してクラブラン酸、タゾバクタム及びスルバクタムよりも強い活性を示した。レレバクタムはクラス B β -ラクタマーゼの IMP、NDM 及び VIM 並びにクラス D の OXA に対しては阻害作用を示さなかった。また、レレバクタム自体は抗菌活性を示さなかった。

In vitro における一段階継代培養及び hollow fiber (HF) モデルによる耐性菌選択試験により、*P. aeruginosa* 及び多くの KPC 発現 *K. pneumoniae* の耐性の発生頻度は非常に低いと予想された。排出試験の結果から、レレバクタムは *Pseudomonas spp.* において抗菌薬の感受性低下に寄与する主要な排出ポンプである RND ファミリー (MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexXY、MexJK-OprL、MexHI-OpmD 及び OpmH) の基質ではないことが示唆された。

抗菌活性スペクトル[2.6.2.2.3 項]

国際的なサーベイランス試験において、イミペネム／レレバクタムはカルバペネム非感性の *P. aeruginosa* 及び主要な Enterobacteriaceae [*Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella aerogenes* (2018年に *Enterobacter aerogenes* から改名)、*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri* 及び *Serratia marcescens*] に対し有効であり、その効果はその他の主要な抗菌薬よりも優れていた。β-ラクタマーゼ (KPC、ESBL 又は AmpC) 発現及びポーリン欠損の *P. aeruginosa* 及び主要な Enterobacteriaceae に対するイミペネムの MIC は、レレバクタムを併用することで低下した。日本の臨床分離株についてもイミペネム／レレバクタムに対する感受性を評価したが、抗菌活性スペクトルは概ね海外の臨床分離株と同様であった。

Acinetobacter spp. 及び嫌気性菌のイミペネムに対する感受性にレレバクタムはほとんど影響しなかった。嫌気性菌及び日本で収集された *Acinetobacter spp.* のイミペネム／レレバクタムに対する感受性は概して高かった。

In vivo 試験[2.6.2.2.5 項]

播種性及び呼吸器感染モデルを用いて、IMI/レレバクタムの有効性を評価した。これらの試験により、イミペネム耐性 *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* のどちらの感染モデルに対しても IMI/レレバクタムは有効であることが示された。イミペネム／レレバクタムの MIC がイミペネムのブレイクポイントよりも高い *P. aeruginosa* の感染モデルに対しても IMI/レレバクタムは有効であった。

PK/PD 試験[2.6.2.2.6 項]

In vitro HF 及び in vivo マウス大腿部感染モデルの結果から、レレバクタムの PK/PD 指標は $fAUC/MIC$ であることが示唆された。これら2つのモデル及び呼吸器感染モデルにおいて 2-log_{10} kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0-24\text{hr}}/MIC$ は、それぞれ7.5、7.0及び8.0であった。

副次的薬理試験[2.6.2.3 項]

レレバクタムの特異性を評価するため、標準的な酵素及びその他の受容体アッセイから成る大型パネルに対するレレバクタムの活性を評価した。163種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素アッセイのいずれにおいても、10~100 µM の濃度で阻害率が50%未満であったことから、レレバクタムはオフターゲット作用を有さないことが示された。安全性薬理試験以外には、in vivo 副次的薬理に関する特別な試験は実施していない。

安全性薬理試験[2.6.2.4 項]

レレバクタムの心血管系、中枢神経系及び呼吸器系機能に対する潜在的な影響を、医薬品規制調和国際会議 (ICH) S7A 及び S7B ガイドラインに従い、確立された in vitro 及び in vivo 安全性薬理試験において評価した。レレバクタムは、RHD での臨床曝露量と同程度の曝露量において、懸念となる影響を示さなかった。IMI の心血管系、中枢神経系及び呼吸器系機能に対する潜在的な影響を評価するための薬理試験は、PRIMAXIN® (米国、1985年承認) 又はチエナム®/TIENAM® (米

国以外、1984年以降に承認)の製造販売承認申請時までに完了した[1.13.1のホ 項]。また、IMIの臨床安全性は30年を超える臨床使用により評価されている。したがって、IMIの単独又はレレバクタムとの併用による追加の安全性薬理試験は実施していない。これは、ICH M3 (R2)ガイドラインにおいて、個々の薬剤が現行の基準に従って評価されている場合は、製造販売承認を支持するための配合剤の安全性薬理試験は通常推奨されないと記載されていることと一致している。IMIの非臨床薬理試験において、心血管系又は呼吸器系への影響は報告されていない。In vivo 試験においてラットの大槽内に IMI を直接投与したとき、痙攣誘発能が認められている。また、ウサギに高用量の IMI を IV 投与したとき、痙攣反応を示唆する異常な脳波所見がみられている[1.13.1のホ 項]。その他のβ-ラクタム系抗菌薬でも類似した動物モデルで同様の変化が認められている。

要約

結論として、レレバクタム単独又は IMI との併用による非臨床薬理プロファイルを詳細に評価したところ、得られたデータから、クラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼ発現並びにポーリン欠損によるカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の治療薬として IMI/レレバクタムを使用することが支持された。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

シラスタチンはヒト腎臓デヒドロペプチダーゼによるイミペネムの分解を抑制することでイミペネムの抗菌作用を延長させる。通常イミペネムはシラスタチンと併用されるが、シラスタチン自体は抗菌活性を有さないため、in vitro 試験にシラスタチンは含めなかった。

CLSI 基準に基づいたイミペネムのブレイクポイントは、特に言及しない限り、*P. aeruginosa* で 2 µg/mL、Enterobacteriaceae で 1 µg/mL である。*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae におけるイミペネムの CLSI ブレイクポイントはそれぞれ2012年及び2010年に改訂されたため、それ以前に実施した試験では、以前のブレイクポイント（共に4 µg/mL）を使用した。イミペネム／レレバクタムのブレイクポイントには暫定的にイミペネムのブレイクポイントを使用した。

2.6.2.2.1 作用機序

2.6.2.2.1.1 レレバクタムの作用機序とβ-ラクタマーゼ阻害活性[資料4.2.1.1.2: PD002]

β-ラクタマーゼは、β-ラクタムアミド結合の加水分解、すなわち開環反応を触媒することでβ-ラクタム系抗菌薬を不活化する。BLIはβ-ラクタマーゼを阻害し、β-ラクタム系抗菌薬の抗菌活性を維持する。本邦では、現在3種類のBLI（クラブラン酸、スルバクタム及びタゾバクタム）とβ-ラクタム系抗菌薬の配合剤が市販されている。海外ではこれらに加え、avibactam 及び vaborbactam とβ-ラクタム系抗菌薬の配合剤が市販されている。

P. aeruginosa のイミペネム耐性の多くに関与する AmpC、並びにカルバペネムを加水分解するKPC-2及び KPC-3を含むβ-ラクタマーゼを精製し、レレバクタムとともにインキュベートした。その後、過量のβ-ラクタマーゼ基質 nitrocefin 中で残存するβ-ラクタマーゼ活性を測定することに

より、レレバクタムのβ-ラクタマーゼ阻害作用の速度論的パラメータを求めた。

レレバクタムは AmpC (IC₅₀=約0.5 μM)、並びに KPC-2及び KPC-3 (IC₅₀=約0.2 μM) に対して強い阻害活性を示した[表 2.6.2-1]。AmpC に対するレレバクタムの K_I (β-ラクタマーゼの50%不活化に必要なレレバクタム濃度) は3.37 μM であり、スルバクタム (K_I=250 μM) の約1/74であった。レレバクタムの不活化速度定数 (k_{inact}) の推定値は0.073 min⁻¹であり、スルバクタム (0.103 min⁻¹) と同程度であった。これらの値から得られたレレバクタムの二次速度定数 (k_{inact}K_I) は23,333 M⁻¹min⁻¹であり、スルバクタム (425 M⁻¹min⁻¹) の約55倍であった。より大きな二次速度定数及びより小さい酵素反応回転数 (酵素1分子の不活性化に必要な阻害薬の分子数) から、レレバクタムはスルバクタムよりもはるかに効果的な AmpC 阻害薬であることが示された。

表 2.6.2-1 β-ラクタマーゼ阻害作用の速度論的パラメータ

	KPC-2 IC ₅₀ (μM)	KPC-3 IC ₅₀ (μM)	AmpC IC ₅₀ (μM)	k _{inact} (min ⁻¹) ^b	K _I (μM) ^b	k _{inact} /K _I (M ⁻¹ min ⁻¹) ^b	Turnover number ^{b,c}
Substrate ^a	FL	FL	NC	NC	NC	NC	NC
REL	0.208	0.197	0.465	0.073	3.37	23,333	22
Sulbactam	33.4	59.8	17.0	0.103	250	425	615

^a Substrate indicates the assay, where FL indicates a fluorescence assay with CCF2 FA as the substrate and NC indicates a colorimetric assay with nitrocefin as the substrate.

^b Inactivation kinetic parameters for AmpC enzyme, based on the Kitz-Wilson plot method[資料4.3: 015].

^c Number of compound turnovers needed for complete inhibition, which was determined by extrapolation to 0% activity from plots of percent activity versus inhibitor to enzyme ratio. The determination of turnover number employed inhibitor to enzyme ratios down to one but not much smaller, and thereby results in an overestimation of turnover number when it is actually near unity.

Source: [資料 4.2.1.1.2: PD002]

追加試験において、様々なβ-ラクタマーゼに対するレレバクタムのβ-ラクタマーゼ阻害活性と不活化速度パラメータを求めた。レレバクタムはクラス A β-ラクタマーゼの TEM-1、SHV-1及び SHV-5に対して、クラス A BLI のクラブラン酸及びタゾバクタムと同程度の阻害活性を示した[表 2.6.2-2]。P. aeruginosa、Acinetobacter baumannii 及び E. cloacae から単離した AmpC (それぞれ PDC-1、ADC-1及び P99) に対しては、スルバクタムよりも強い阻害活性を示した。レレバクタムは、海外で広く拡散している耐性遺伝子である KPC-2及び KPC-3を含む KPC 型カルバペネマーゼに対して強力な阻害活性を示した。レレバクタムはクラス B β-ラクタマーゼの IMP、NDM 及び VIM 並びにクラス D の OXA に対しては阻害活性を示さなかった。

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

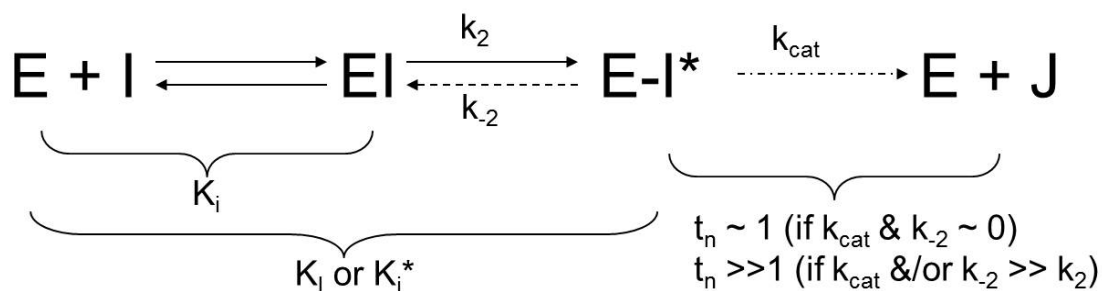
表 2.6.2-2 レレバクタム及び市販薬のβ-ラクタマーゼ阻害プロファイル (IC₅₀)

Enzyme	Source	Clavulanic acid ^a	Sulbactam ^a	Tazobactam ^a	REL ^a
TEM-1 (Class A)	<i>E. coli</i>	0.026	1.125	0.012	0.031
KPC-2 (Class A)	<i>K. pneumoniae</i>	5.1	33	43	0.208
KPC-3 (Class A)	<i>K. pneumoniae</i>	5.4	52	27	0.197
SHV-1 (Class A)	<i>K. pneumoniae</i>	0.012	5.5	0.067	0.029
SHV-5 (Class A)	<i>K. pneumoniae</i>	0.0012	0.058	0.007	0.361
IMP-1 (Class B)	<i>P. aeruginosa</i>	>20	>200	>200	>50
ADC-1 (Class C)	<i>A. baumannii</i>	>500	39	18	4.063
PDC-1 (Class C)	<i>P. aeruginosa</i>	>500	14	1.491	0.465
P99 (Class C)	<i>E. cloacae</i>	>250	27	12	0.134
OXA (Class D)	<i>A. baumannii</i>	28	>500	58	>50
CTX-M15 (Class A)	<i>E. coli</i> K12	ND	ND	ND	0.782
GES-2 (Class A)	<i>P. aeruginosa</i>	ND	ND	ND	0.087
OXA-48 (Class D)	<i>K. pneumoniae</i>	ND	ND	ND	130.5
NDM-1 (Class B)	<i>K. pneumoniae</i>	ND	ND	ND	>10
VIM-1 (Class B)	<i>K. pneumoniae</i>	ND	ND	ND	>10

^a IC₅₀ values are presented in micromolar.
Source: [資料 4.2.1.1.2: PD002]

速度論的パラメータから次のような反応メカニズムが考えられる[図 2.6.2-1] [表 2.6.2-3]。最初の結合反応に続いて分単位で効率的なアシル化反応が起こる。アシル化酵素／阻害薬複合体が分子内脱アシル化反応を受けて非共有結合型酵素／阻害薬複合体に戻る過程は緩徐であるため、正味の酵素／阻害薬結合時間は細胞の倍化時間と比較して長くなる (PDC-1では>1時間、KPC-2では>6時間)。さらに、アシル化複合体は水分子による脱アシル化、すなわち非可逆的な加水分解をほとんど受けないため、酵素反応回転数は約1となる。レレバクタムと構造が類似した BLI である avibactam は、脱アシル化が加水分解よりも分子内で起こりやすい可逆的阻害薬であると考えられており、この点がレレバクタムとは異なる[資料4.3: 016] [資料4.3: 017] [資料4.3: 018]。

図 2.6.2-1 レレバクタムの反応メカニズム



REL reaction kinetics can be described by the equation.

E = enzyme concentration; I = BLI concentration; EI = concentration of the noncovalent enzyme/inhibitor complex; E-I* = acylated enzyme/inhibitor complex; J = hydrolyzed product; k_{cat} = turnover rate constant of the BLI due to solvent water-mediated deacylation; K_i = dissociation constant for the initial step of non-covalent binding; K_i^* = overall dissociation constant for initial binding and subsequent acylation/deacylation step; K_1 = inactivation constant (when k_{cat} and k_{-2} are approximately zero); k_2 = acylation or inactivation rate constant; k_2/K_1 inactivation efficiency (used when $k_{-2} = 0$); k_2/K_i = acylation efficiency (used when $k_{-2} > 0$); k_{-2} = intramolecular deacylation or recovery rate constant (upper limit of overall dissociation); t_n = turnover number (number of compound turnovers needed for complete inhibition). Source: [資料 4.2.1.1.2: PD002]

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-3 Global Progress Curve Analysis によるレレバクタムの速度論的プロファイルの概要

Enzyme	Overall Inhibition Potency (K_i^* or K_i , nM) ^a	Initial Binding & Inhibition Potency (K_i , nM) ^b	Acylation or Inactivation Efficiency (k_2/K_i , per M per sec) ^c	Acylation or Inactivation Rate (k_2 , per sec) ^d	Upper Limit of Overall Dissociation Rate (k_{-2} , per sec) ^e	Lower Limit of Half Time for Overall Dissociation ($0.693/k_{-2}$, min) ^f	Turnover Number ^g
PDC-1	68	4,022	2,821	1.12×10^{-2}	1.92×10^{-4}	>60	1.5
ADC-1	37	808	2,000	1.55×10^{-3}	7.5×10^{-5}	>154	ND
KPC-2	14	730	2,290	1.64×10^{-3}	3.20×10^{-5}	>361	0.9
KPC-3	14	466	5,100	2.31×10^{-3}	7.2×10^{-5}	>160	ND
TEM-1	4.2	13	100,000	8.67×10^{-4}	4.3×10^{-4}	>27	ND
CTX-M-15	5.6	1,104	6,500	7.19×10^{-3}	3.7×10^{-5}	>316	ND

^a K_i^* , overall dissociation constant for initial binding and subsequent acylation/deacylation step
^b K_i , dissociation constant for the initial binding reaction forming a noncovalent complex.
^c Ratio of acylation rate constant (k_2) over K_i , a measure of acylation efficiency
^d k_2 , rate constant for inactivation, in this case, microscopic rate constant for the acylation reaction following noncovalent enzyme/inhibitor complex formation
^e k_{-2} , microscopic rate constant for the intramolecular deacylation, a measure of upper limit for overall inhibitor dissociation
^f Determined as $0.693/k_{-2}$, the minimum estimate of half time for overall inhibitor dissociation
^g Number of compound turnovers needed for complete inhibition, a measure of partitioning between hydrolysis and inactivation. PDC-1 and KPC-2 only. Other enzymes were not determined

Source: [資料 4.2.1.1.2: PD002]

2.6.2.2.1.2 レレバクタムの抗菌活性[資料4.2.1.1.1: PD001] [資料4.2.1.1.23: PD050]

P. aeruginosa CL5701に対してレレバクタムは128 µg/mLまでの濃度で抗菌活性を示さなかった。また、メチシリン感性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *S. aureus*、*Bacillus subtilis*、*E. coli*、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterococcus faecalis* 及び *Haemophilus influenzae* に対して、レレバクタムは64 µg/mLまでの濃度で抗菌活性を示さなかった。*Candida albicans* に対しても64 µg/mLまでの濃度で抗真菌活性を示さなかった。108株から成る *P. aeruginosa* パネルに対して、レレバクタムは64又は128 µg/mLまでの濃度で抗菌活性を示さなかった。Enterobacteriaceae に対する検討では、レレバクタムは149の分離株のうち113株に対して64又は128 µg/mLまでの濃度で抗菌活性を示さず、残りの36株についても MIC が64 µg/mL であり抗菌活性は限定的であった。この非常に弱い抗菌活性は、Enterobacteriaceae の他の菌種 (*C. freundii*、*E. cloacae*、*K. aerogenes* 及び *K. pneumoniae*) と比較して、特に *E. coli* で多くみられた[資料4.2.1.1.1: PD001]。

また、415株から成る嫌気性菌パネルに対するレレバクタムの抗菌活性についても検討した。レレバクタム単剤の MIC は、大半の菌株に対して >32 µg/mL であった。415の分離株のうちレレバクタムの MIC が4~32 µg/mL であったのは22株 (5.3%) であり、その内訳は、*Desulfovibrio* spp. 10株中4株、*Porphyromonas* spp. 10株中7株、*Prevotella* spp. 41株中1株、*Clostridium* spp. 69株中8株、*Fingoldia magna* 11株中1株及び *Peptoniphilus harei* 10株中1株であった。MIC が4 µg/mL (in vitro 感受性試験においてイミペネム併用で用いたレレバクタム濃度) であったのは、*F. magna* の1株のみであった。なお、この *F. magna* 分離株に対するイミペネムの MIC は ≤0.03 µg/mL であった。In vitro で得られたこれらのすべての結果及びヒトにおけるレレバクタムの C_{avg} が約4 µg/mL [2.6.2.2.3 項] であることを考慮すると、in vitro 及び in vivo のいずれにおいてもレレバクタムが抗菌活性を示すことはないと考えられる[資料4.2.1.1.23: PD050]。

2.6.2.2.2 耐性発現及び耐性機序

2.6.2.2.2.1 AmpC の誘導[資料4.2.1.1.15: PD024]

イミペネムは、一部のセファロsporinと同様に AmpC 誘導活性を有する。レレバクタムについてもこれらの酵素を誘導するか否かを検討した。レレバクタムは AmpC を阻害することから、β-ラクタマーゼ活性測定により AmpC 誘導活性を評価することは不可能である。そこで、逆転写 PCR による方法を使用した。レレバクタムは、いずれの菌株に対しても検討した濃度で明らかな AmpC 誘導活性を示さなかった。数検体において *ampC* 発現のわずかな増加 (<10倍) がみられたが、レレバクタム濃度との関連性はみられず、また一貫したパターンも認められなかったことから実験のばらつきによるものと考えられた。以上のように、レレバクタムは AmpC を誘導しないことが示唆された。

2.6.2.2.2.2 薬剤排出[資料4.2.1.1.5: PD005]

P. aeruginosa は、抗菌薬及び他の有害物質に対する防御機能として薬剤排出ポンプを有している。*Pseudomonas* spp.における主な排出ポンプは、MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN 及び

MexXY-OprM といった resistance-nodulation-cell division (RND) ファミリーである。イミペネムは *Pseudomonas spp.* において排出されないことが知られているため[資料4.3: 019][資料4.3: 020]、レレバクタムが排出ポンプの基質であるか否かを検討した。検討は、イミペネム／レレバクタムの抗菌作用を排出ポンプ欠損株と野生型株の間で比較することで行った。

排出機能が正常な *P. aeruginosa* 野生型株 MB6477及びその排出ポンプ欠損株 MB6476をイミペネム感性とするために必要なレレバクタム濃度を[表 2.6.2-4]に示す。イミペネム感性とするために必要なレレバクタム濃度は両株間で2倍の違いしかなかったことから、結論として、臨床において排出が IMI/レレバクタムの耐性に関与することはないと考えられる。

表 2.6.2-4 *P. aeruginosa* の排出ポンプ欠損株及び野生型株においてイミペネムの感受性回復に必要なレレバクタム濃度

REL ^a (µM)	MB6477 efflux-wt ^b	MB6476 efflux-del ^c	Fold Efflux ^d
	6.25	3.125	2
a The amount of REL required to restore the imipenem susceptibility to breakpoint (4 µg/mL) is given for each isolate. The data result from checkerboard testing. b MB6447 efflux wt = Efflux wild-type strain c MB6476 efflux del = Isogenic multiple efflux pump-deleted strain that lacks MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexXY, MexJK-OprL, MexHI-OpmD and OpmH d The amount of REL required to restore the imipenem susceptibility to breakpoint (4 µg/mL) for the efflux wild-type strain MB6477 divided by the amount of REL required to restore the imipenem susceptibility to breakpoint (4 µg/mL) for the efflux-deleted strain MB6476.			
Source: [資料 4.2.1.1.5: PD005]			

排出ポンプ多重欠損又は4種類の RND 排出ポンプ過剰発現の MIC に対する影響を[表 2.6.2-5]に示す。イミペネム及びイミペネム／レレバクタムの MIC は、RND 排出ポンプを欠損又は過剰発現させた場合でも変化せず、排出による影響は認められなかった。唯一の例外は MexCD-OprJ を過剰発現する $\Delta nfxB$ 株であるが、この変異株では AmpC の発現低下が起こり、 β -ラクタム系抗菌薬の MIC は低下することが知られている[資料4.3: 021]。

野生型株と排出ポンプ欠損株の間でイミペネムに対する感受性を回復するのに必要なレレバクタム濃度が2倍しか違わなかったこと、並びに排出ポンプの欠損又は過剰発現はイミペネム／レレバクタムの MIC に影響しなかったことから、レレバクタムは *Pseudomonas spp.* において抗菌薬の感受性低下に寄与する主要な排出ポンプである RND ファミリー (MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexXY, MexJK-OprL, MexHI-OpmD 及び OpmH) の基質ではないと考えられる。

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-5 排出ポンプ変異 *P. aeruginosa* におけるイミペネム、イミペネム／レレバクタム及び RND ファミリーの基質として知られる抗菌薬の抗菌活性 (MIC、 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Antibacterial agent	MB6476 ^a	MB6477 ^b	MIC difference ^c	MB6477 ^{b,d} ΔmexR	MB6477 ^{b,e} ΔnfxB	MB6477 ^{b,f} ΔmexL	MB6477 ^{b,g} ΔmexZ
Imipenem	16	16	1-fold	16	4	16	16
Imipenem/REL	1	1	1-fold	1	0.25	1	1
Ceftazidime ^h	1	1	1-fold	ND	ND	ND	ND
Aztreonam ⁱ	0.5	4	8-fold	ND	ND	ND	ND
Meropenem ^h	1	1 to 2	1- to 2-fold	16	4	2	2
Chloramphenicol ⁱ	2	>256	>128-fold	ND	ND	ND	ND
Levofloxacin ⁱ	0.0078	4	512-fold	8	4	4	4

^a MB6476 = Isogenic multiple efflux pump-deleted strain that lacks MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexXY, MexJK-OprL, MexHI-OpmD and OpmH
^b MB6477 = Efflux wild-type strain
^c Ratio between the MIC for MB6477 divided by the MIC for MB6476, for the respective antibacterial agent.
^d Overexpresses MexAB
^e Overexpresses MexCD
^f Overexpresses MexJK
^g Overexpresses MexXY
^h Control antibacterial agent known to be an RND efflux pump substrate, with susceptibility known to be adversely affected by efflux pump overexpression [資料 4.3: 022] [資料 4.3: 023].
ⁱ Control antibacterial agent known to be an RND efflux pump substrate, with susceptibility known to be adversely affected even in wild-type *P. aeruginosa* with baseline efflux pump expression [資料 4.3: 022] [資料 4.3: 023].
 Source: [資料 4.3: 024].

2.6.2.2.2.3 イミペネム／レレバクタムに対する耐性発現

耐性出現頻度を評価し、耐性変異株を選択するために、コロニー形成率 (EOP) の測定試験を実施した[資料4.2.1.1.4: PD004]。また、臨床薬物動態プロファイルを模倣した条件下でイミペネム／レレバクタムを曝露した際の耐性出現の可能性を *in vitro* HF システムで評価した[資料4.2.1.1.17: PD033]。さらに、耐性メカニズムを明らかにするために、 β -ラクタマーゼ活性、外膜蛋白質 (OMP) の組成及び比較対照抗菌薬パネルに対する感受性を測定した[資料4.2.1.1.7: PD007]。

2.6.2.2.2.3.1 耐性出現頻度[資料4.2.1.1.4: PD004]

耐性出現頻度は EOP 測定により決定した。EOP は、抗菌薬含有プレート上の耐性コロニー数を試験化合物不含プレート上の CFU 数で除して求めた。また、イミペネム／レレバクタムに対する感受性測定により、選択された変異株の表現型を評価した。本検討では2セットの試験を実施した。試験セット1はイミペネムとレレバクタムを複数の濃度で組み合わせて実施し、試験セット2はレレバクタム濃度を4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に固定して実施した。試験セット1を実施した際の Enterobacteriaceae 及び *P. aeruginosa* におけるイミペネムの CLSI ブレイクポイントは4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったため、選択濃度はいずれもその濃度に基づいて設定した。

試験セット1では、*P. aeruginosa* 分離株 CL5701、並びに KPC 発現 *K. pneumoniae* 分離株 CL 6339 及び CL 6569を使用し、イミペネム及びレレバクタムの濃度がそれぞれの基準濃度 (イミペネムの

ブレイクポイント又はイミペネムのMICをブレイクポイントまで低下させるのに必要なレレバクタム濃度)の2倍、又は一方の濃度が基準濃度と同一でもう一方の濃度が基準濃度の4倍であるプレート上で変異株を選択した。検討した大部分のプレートに耐性変異株が検出されたのは、3株のうちイミペネムのMICが最も高い(MIC=256 µg/mL) CL 6569のみで、耐性出現頻度の平均値は 2.74×10^{-7} であった[表 2.6.2-6]。イミペネムのMICをブレイクポイントまで低下させるのに必要なレレバクタム濃度は、親株で4 µg/mLであったのに対して、選択された変異株ではいずれも32 µg/mL以下(範囲: 8~32 µg/mL)であった。次に、より高い濃度条件(4 µg/mL イミペネム/32 µg/mL レレバクタム又は16 µg/mL イミペネム/16 µg/mL レレバクタム)で耐性変異株の出現頻度を測定したところ、耐性変異株は得られなかった[表 2.6.2-6]。

試験セット2では、*P. aeruginosa* 分離株3株及びKPC発現 *K. pneumoniae* 分離株4株の耐性出現頻度をEOP測定により評価した。*P. aeruginosa* 分離株1株(CL 5701)及び*K. pneumoniae* 分離株1株(CL 6339)は試験セット1でも使用した菌株である。ブレイクポイント(*P. aeruginosa*: 2 µg/mL、*K. pneumoniae*: 1 µg/mL)の4倍濃度のイミペネム及び4 µg/mL レレバクタムの存在下では、KPC発現 *K. pneumoniae* のうち2株(CL 6339及びMB10540)から変異株が選択された。2つの菌株の耐性出現頻度はそれぞれ24時間培養で 2.00×10^{-8} 及び 1.32×10^{-8} 、48時間培養で 2.00×10^{-8} 及び 2.19×10^{-8} であった[表 2.6.2-7]。これらの変異株について、4 µg/mL レレバクタム存在下でのイミペネムのMICを測定したところ、それぞれ親株の4~32倍及び4~16倍であった。*P. aeruginosa* については、CLB 24433の48時間培養で変異が 3.58×10^{-9} の頻度で出現したが、その他の2株では変異株が出現しなかった。

これらの結果から、*P. aeruginosa* 及びKPC発現 *K. pneumoniae* において、イミペネム/レレバクタムに対する耐性が自然発生する頻度は非常に低いと予想される。

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-6 レレバクタム (1~32 µg/mL) 存在下における耐性出現頻度 (試験セット 1)

Isolate	Species	Imipenem N-fold (µg/mL) ¹	REL N-fold (µg/mL) ²	Replicate Plate Number ³	RF
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	4× (16)	1× (2)	1	5.56×10^{-9}
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	4× (16)	1× (2)	2	1.17×10^{-8}
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	4× (16)	1× (2)	3	$<2.78 \times 10^{-9}$
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	2× (8)	2× (4)	1	$<1.67 \times 10^{-9}$
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	2× (8)	2× (4)	2	$<1.67 \times 10^{-9}$
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	2× (8)	2× (4)	3	$<1.67 \times 10^{-9}$
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	1× (4)	4× (8)	1	$<2.33 \times 10^{-9}$
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	1× (4)	4× (8)	2	$<2.33 \times 10^{-9}$
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	1× (4)	4× (8)	3	2.33×10^{-9}
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	1× (1)	1	9.43×10^{-8}
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	1× (1)	2	$<4.57 \times 10^{-8}$
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	1× (1)	3	$<1.45 \times 10^{-8}$
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	2× (8)	2× (2)	1	$<3.14 \times 10^{-8}$
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	2× (8)	2× (2)	2	$<4.57 \times 10^{-8}$
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	2× (8)	2× (2)	3	2.89×10^{-8}
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	4× (4)	1	$<3.14 \times 10^{-8}$
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	4× (4)	2	$<4.57 \times 10^{-8}$
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	4× (4)	3	$<1.45 \times 10^{-8}$
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	1× (4)	1	2.02×10^{-8}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	1× (4)	2	3.82×10^{-7}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	1× (4)	3	1.55×10^{-8}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	2× (8)	2× (8)	1	5.04×10^{-9}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	2× (8)	2× (8)	2	8.09×10^{-7}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	2× (8)	2× (8)	3	6.19×10^{-9}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	4× (16)	1	1.06×10^{-7}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	4× (16)	2	1.05×10^{-6}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	4× (16)	3	7.43×10^{-8}
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	8× (32)	1	$<7.29 \times 10^{-9}$
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	8× (32)	2	$<8.36 \times 10^{-9}$
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	1× (4)	8× (32)	3	$<6.41 \times 10^{-9}$
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	4× (16)	1	$<7.29 \times 10^{-9}$
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	4× (16)	2	$<8.36 \times 10^{-9}$
CL 6569	<i>K. pneumoniae</i>	4× (16)	4× (16)	3	$<6.41 \times 10^{-9}$

1. Imipenem concentration fold over breakpoint and actual concentration used (µg/mL).
 2. REL concentration fold over that required to restore the imipenem MIC to breakpoint and actual concentration used (µg/mL).
 3. For EOP experiments three independent cultures were tested for resistance frequency.
 RF = resistance frequency as determined by efficiency of plating
 Source: [資料4.2.1.1.4: PD004]

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-7 レレバクタム (4 µg/mL) 存在下における耐性出現頻度 (試験セット 2)

Isolate	Species	Selection Concentration of Imipenem (µg/mL)	24 Hours	48 Hours	Phenotype of Mutants [†]
CL 5701	<i>P. aeruginosa</i>	8 [‡]	<2.00 × 10 ⁻⁹	<2.00 × 10 ⁻⁹	NA
		16	<2.00 × 10 ⁻⁹	<2.00 × 10 ⁻⁹	NA
CL 5835	<i>P. aeruginosa</i>	8 [‡]	<1.43 × 10 ⁻⁹	<1.43 × 10 ⁻⁹	NA
		16	<1.43 × 10 ⁻⁹	<1.43 × 10 ⁻⁹	NA
CLB 24433	<i>P. aeruginosa</i>	8 [‡]	<3.58 × 10 ⁻⁹	3.58 × 10 ⁻⁹	Imipenem ↑ 1-2×
		16	<3.58 × 10 ⁻⁹	3.58 × 10 ⁻⁹	Imipenem/REL ↑ 4×
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	2	8.10 × 10 ⁻⁷	8.10 × 10 ⁻⁷	Imipenem ↑ 1 - ≥4×
		4 [‡]	2.00 × 10 ⁻⁸	2.00 × 10 ⁻⁸	Imipenem/REL ↑ 4-32×
MB10540 (469593)	<i>K. pneumoniae</i>	1	~ 1.97 × 10 ⁻⁵	~ 1.97 × 10 ⁻⁵	Imipenem ↑ 1-≥2×
		2	~ 7.89 × 10 ⁻⁶	~ 7.89 × 10 ⁻⁶	Imipenem/REL ↑ 4-16×
		4 [‡]	1.32 × 10 ⁻⁸	2.19 × 10 ⁻⁸	
MB10541 (520288)	<i>K. pneumoniae</i>	0.25	~ 2.14 × 10 ⁻⁵	~ 2.14 × 10 ⁻⁵	Imipenem ↑ 2-4×
		0.5	~ 8.57 × 10 ⁻⁶	~ 8.57 × 10 ⁻⁶	Imipenem/REL ↑ 8-16×
		1	2.14 × 10 ⁻⁷	2.14 × 10 ⁻⁷	
		4 [‡]	<4.76 × 10 ⁻⁹	<4.76 × 10 ⁻⁹	NA
CLB 24920	<i>K. pneumoniae</i>	1	7.69 × 10 ⁻⁶	~ 7.69 × 10 ⁻⁶	Imipenem ↑ 1 - ≥16×
		2	<4.27 × 10 ⁻⁹	5.13 × 10 ⁻⁸	Imipenem/REL ↑ 2-4×
		4 [‡]	<4.27 × 10 ⁻⁹	<4.27 × 10 ⁻⁹	NA

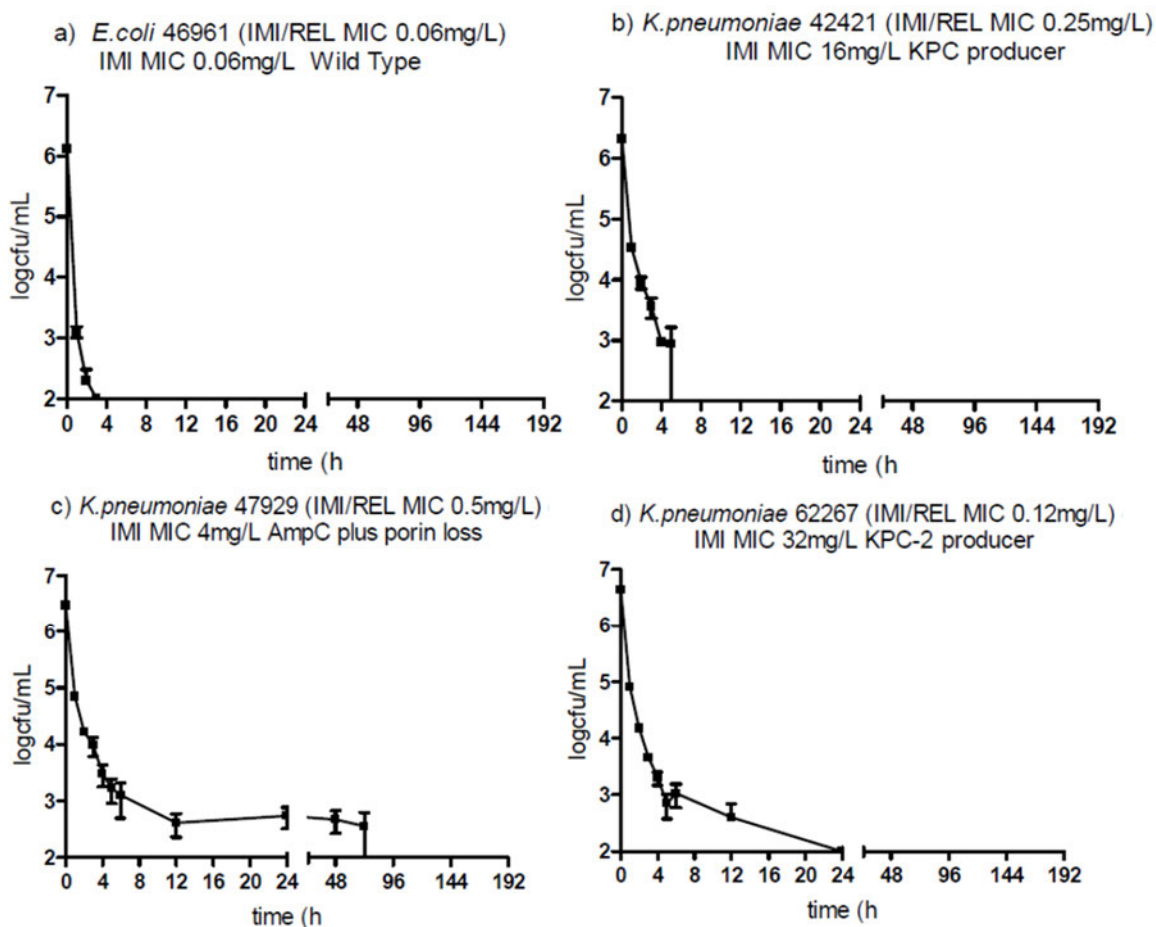
‡: Selection at 4-fold the CLSI breakpoint for imipenem for each isolate.
 ~: Approximately; in this case, an estimate due to clusters, patches of growth, and in general no single isolated colonies.
 †: Change of MIC value from parental isolate.
 Source: [資料4.2.1.1.4: PD004]

2.6.2.2.3.2 臨床薬物動態モデルにおける耐性発現[資料4.2.1.1.17: PD033]

In vitro HF システムを用いて168時間にわたりレレバクタムとイミペネムを *E. coli* 1株、*K. pneumoniae* 3株及び *P. aeruginosa* 4株に曝露して抗菌作用を評価した。*E. coli* は野生型株46961、*K. pneumoniae* は、AmpC 産生ポリーリン欠損株47929並びに KPC 産生株の62267 (別称 CL 6339) 及び42421、*P. aeruginosa* は、OprD 欠損株62264、OprD 変異 AmpC 過剰発現株47235、カルバペネム耐性株17286(メロペネム存在下の連続継代培養により得られた変異株、メロペネム MIC: 6 µg/mL) 及び野生型株38475を使用した。ヒトにレレバクタム 250 mg 及び IMI 500 mg を q6h 投与したときの遊離形薬物濃度からシミュレーションした薬物動態プロファイル条件下でイミペネム又はイミペネム/レレバクタムを菌株に曝露した。シミュレーション中24時間ごとに CFU を測定した。MIC の変化並びに MIC の1~8倍のイミペネム及び4 µg/mL レレバクタムを含有するプレート上での変異株の増殖により、耐性の出現を評価した。

レレバクタムとイミペネムの併用により、Enterobacteriaceae の生菌数は曝露開始から24時間後及び168時間後に平均でそれぞれ4.23 ± 0.32及び4.35 ± 0.21 log₁₀ CFU/mL 減少した。Enterobacteriaceae 株はいずれも速やかに殺菌され、96時間以内に測定下限値未満となり再増殖はみられなかった[図 2.6.2-2]。*K. pneumoniae* 62267 (別称 CL 6339) は EOP による耐性出現頻度評価において、ブレイクポイントの4倍のイミペネム及び4 µg/mL レレバクタム存在下で低頻度で耐性株が出現したが[2.6.2.2.3.1 項]、本試験では再増殖は認められなかった。

図 2.6.2-2 HF モデルにおけるイミペネム／レレバクタムの *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する抗菌活性

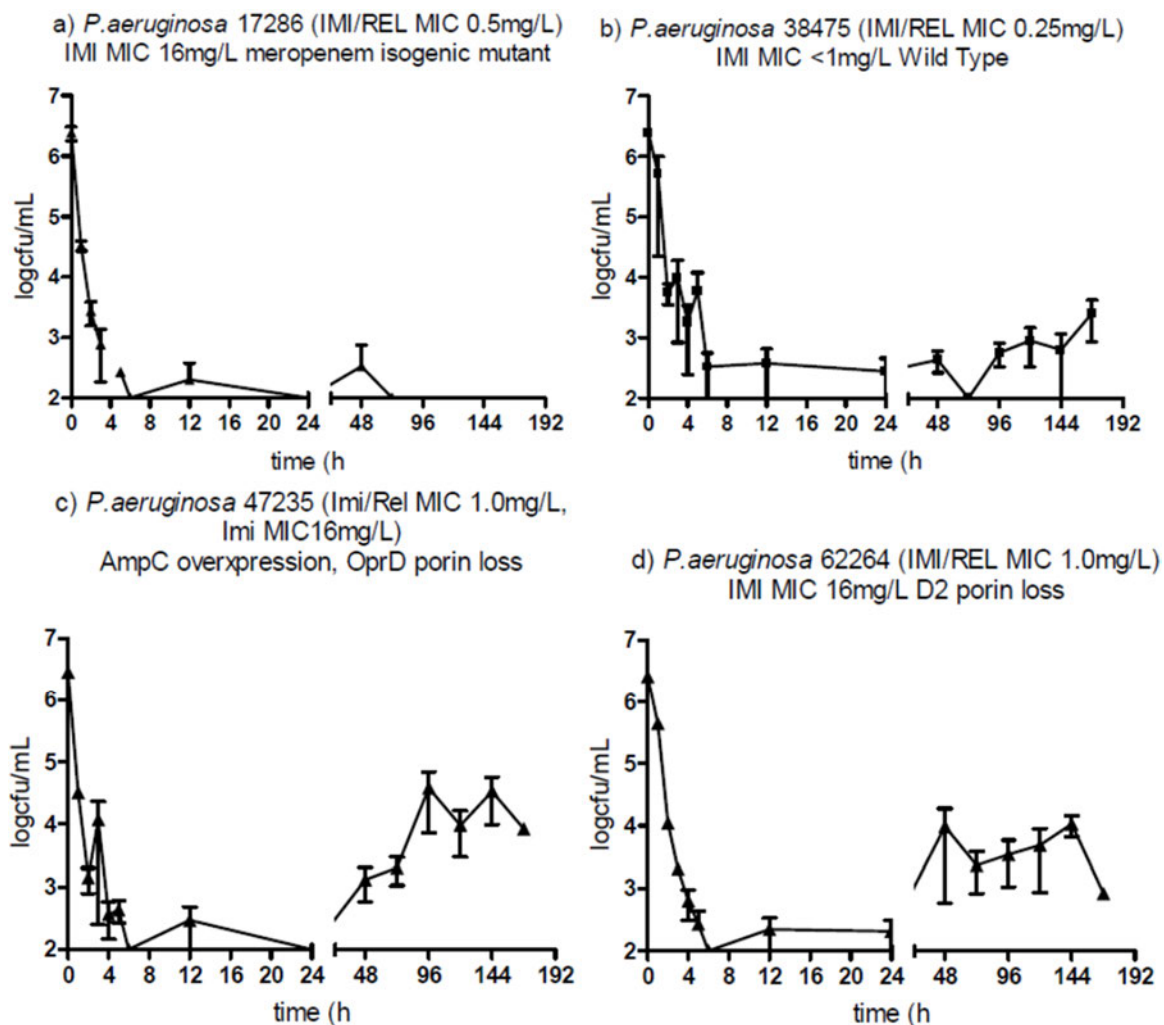


The log reduction in viable count at q24h over the duration of the simulations is plotted. Bacteria were exposed to PK profiles of imipenem and REL that simulated the free drug exposure in humans over 168 hours. Source: [資料4.2.1.1.17: PD033]

P. aeruginosa 株はいずれも曝露開始後6時間以内に細菌数が3~4 log₁₀減少したが、再増殖がみられなかったのは17286のみであった。17286は96時間以内に細菌数が測定下限値未満まで減少し、その後再増殖しなかった[図 2.6.2-3]。38475、62264及び47235の細菌数は曝露開始の6時間後には2 log₁₀であったのに対し、168時間後には3~4 log₁₀に増加したが、MICの上昇は認められなかった。*P. aeruginosa* 47235に対してイミペネム／レレバクタムの曝露を14日間まで延長すると、菌株の性質が変化し、MICの変化が認められた。47235の娘株6株のうち3株でイミペネム／レレバクタムのMICが上昇した。47235は7日間のイミペネム／レレバクタム曝露後に最も大きく再増殖した株であり、特に耐性を発現しやすい可能性がある。さらに、これら試験では実験系に免疫細胞が存在せず、接種密度が高いため、耐性出現のリスクが最大化される。*P. aeruginosa* はヘテロな集団を有することが知られており、他のβ-ラクタム系抗菌薬を用いた過去の研究では、*in vitro*における長時間の薬剤曝露条件で耐性出現を防ぐことは困難だと示されている[資料4.3: 025] [資料4.3: 026]。

14日間のイミペネム／レバクタム曝露は耐性出現を増加させる可能性があるが、試験に用いた菌株において、イミペネムとレバクタムの併用は、概して耐性の出現を抑制した。

図 2.6.2-3 HF モデルにおけるイミペネム／レバクタムの *P. aeruginosa* に対する抗菌活性



The log reduction in viable count at q24h over the duration of the simulations is plotted. Bacteria were exposed to PK profiles of imipenem and REL that simulated the free drug exposure in humans over 168 hours. Source: [資料4.2.1.1.17: PD033]

2.6.2.2.3.3 耐性機序[資料4.2.1.1.7: PD007]

[2.6.2.2.3.1 項]に示すように耐性変異株を選択した。感受性低下のメカニズムを解明するために他の抗菌薬に対する感受性、β-ラクタマーゼ活性及びその阻害プロファイル並びに OMP の組成を評価した。MIC 以下のイミペネム処理又は未処理の変異株から細菌溶解液を作製し、nitrocefin を用いて β-ラクタマーゼ活性を測定した。β-ラクタマーゼ阻害プロファイルは BLI で前処理した

後に残存する酵素活性を測定することで評価した。OMP (OmpA、OmpK35及びOmpK36) はドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) において陽性対照のバンドと比較することで同定した。

選択された変異株と親株の間で、 β -ラクタマーゼの発現、イミペネムによる β -ラクタマーゼの誘導、並びに溶解液中の β -ラクタマーゼ活性に対するレレバクタム及びその他 BLI の阻害作用に差は認められなかった。CL 6569変異株と親株で、OMP に明らかな差異は認められなかった。なお、この菌株は OmpK35及びOmpK36の両方をもともと欠損していた。薬剤排出の増加を検出するために排出ポンプの基質である抗菌薬を用いてこの変異株の薬剤感受性試験を行ったが、一貫した変化は認められなかった。以上のように、本試験では詳細な耐性機序を明らかにすることはできなかった。

2.6.2.2.3 抗菌活性スペクトル

感受性試験においてレレバクタムは固定濃度の4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で使用した。なお、健康被験者にレレバクタムを250 mg の用量で q6h 投与したときの C_{avg} は3.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった[資料4.3: 027]。また、母集団薬物動態 (PPK) 解析から、細菌感染症患者における平均遊離形 C_{avg} は4.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と予測された[資料5.3.3.5.1: 04VPMH]。したがって、臨床用量投与時におけるレレバクタム濃度は *in vitro* 感受性試験で設定した4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と同程度と考えられる。

2.6.2.2.3.1 *In vitro* 活性測定に影響する因子[資料4.2.1.1.9: PD013] [資料4.2.1.1.10: PD015] [資料4.2.1.1.24: PD057]

[資料4.2.1.1.9: PD013] [資料4.2.1.1.10: PD015]において、 β -ラクタマーゼ産生及び非産生 *E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* を用いて、イミペネム／レレバクタムの *in vitro* 抗菌活性に対する諸条件 (血清添加、pH、接種菌数、各種陽イオン添加、ポリソルベート添加及び5%二酸化炭素中での培養) 及び培地鮮度の影響を検討した。これらの試験で評価したパラメータは、試験に用いたいずれのレレバクタム濃度においても、イミペネム／レレバクタムの抗菌活性にほとんど影響を及ぼさないか (MIC が標準的条件と比較して2倍希釈系列の1管差以内)、又は全く影響を及ぼさなかった。

例外として、低 pH においてイミペネム単剤及びイミペネム／レレバクタムの MIC に上昇傾向が認められた。これは低 pH ではイミペネムが不安定であるためと考えられる[資料4.3: 028]。

以上より、イミペネム／レレバクタムの *in vitro* 抗菌活性は標準的試験条件下では概して安定だと考えられる。2価の陽イオン又は界面活性剤 (ポリソルベートなど) はイミペネム／レレバクタムの抗菌活性に大きく影響しなかったことから、これらを標準的試験培地に添加する必要はない。

[資料4.2.1.1.24: PD057]において、肺サーファクタント又は尿といった体液存在下でのイミペネム／レレバクタムの抗菌活性を評価した。本試験では、肺サーファクタントとして beractant を使用した。Beractant は、新生児呼吸窮迫症候群の予防及び治療のために気管内投与で使用される天然のウシ由来の肺サーファクタント及び肺抽出物である。Beractant、すなわち肺サーファクタント

はいかなる濃度においてもイミペネム又はイミペネム/レレバクタム（レレバクタムは4 µg/mL）の MIC に影響しなかった。50%尿の存在下では、いずれの分離株についても抗菌活性に減弱は認められなかったが（MIC は培地単独の場合の2倍以内）、1つの分離株において、イミペネム/レレバクタムの抗菌活性にわずかな増強が観察された。

肺サーファクタント及び尿はイミペネム/レレバクタムに対して拮抗作用を示さず、レレバクタムによるイミペネムに対する感受性の回復を妨げなかった。

2.6.2.2.3.2 *P. aeruginosa*

2.6.2.2.3.2.1 カルバペネム非感性 *P. aeruginosa*[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

2016年から2018年にかけて国際的サーベイランス試験（SMART）の中で *P. aeruginosa* 21,420株が採取され、このうち7,258株がイミペネム非感性であった。このイミペネム非感性株のうち、64.9%がイミペネム/レレバクタムに感性であった[表 2.6.2-8]。また、イミペネム/レレバクタムは *P. aeruginosa* 感染の治療で多用されるその他の抗菌薬よりも有効であった。

表 2.6.2-8 SMART2016-2018 で採取されたイミペネム非感性 *P. aeruginosa*^a に対するイミペネム/レレバクタム及び市販抗菌薬の抗菌活性（N = 7,258）

Antibacterial	CLSI Breakpoint (µg/mL)	% Susceptible
Imipenem	2	0
Imipenem/ REL	2	64.9
Meropenem	2	19.0
Ceftazidime	8	45.8
Piperacillin/tazobactam	16	38.2

^a Collected globally
Source: [資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

2.6.2.2.3.2.2 外膜ポーリン OprD 欠損 *P. aeruginosa*[資料4.2.1.1.1: PD001] [資料4.2.1.1.13: PD021]

イミペネム耐性 *P. aeruginosa* CL5701 に対して、イミペネム/レレバクタムの抗菌活性を評価した。CL 5701 は外膜ポーリン OprD 欠損と染色体性 AmpC の恒常発現を特徴とし、イミペネムの MIC は 16 µg/mL である。レレバクタムはチェッカーボード法においてイミペネムとの相乗作用を示した。レレバクタムは 2.18 µg/mL (6.25 µM) の濃度で CLSI ブレイクポイントの 2 µg/mL まで MIC を低下させた。このレレバクタム濃度は臨床における C_{avg} (約 4 µg/mL) より低かった[資料4.2.1.1.1: PD001]。

また、OprD を欠損したイミペネム耐性 *P. aeruginosa* 株 8 株のイミペネム/レレバクタム（レレバクタムは 4 µg/mL）に対する感受性を評価したところ、感性 4 株、中等度耐性 4 株及び耐性 0 株であり、レレバクタムによる感受性の回復が認められた[資料4.2.1.1.13: PD021]。

2.6.2.2.3.2.3 β -ラクタマーゼ発現と活性の関係[資料4.3: 024]

SMART2011、2015及び2016では、染色体性 β -ラクタマーゼである PDC 遺伝子のみを有し、プラスミド性 β -ラクタマーゼの獲得が検出されなかったイミペネム非感性の *P. aeruginosa* 分離株が2,691株あり、このうち2,283株（85%）においてレレバクタムによる感受性の回復が認められた。イミペネム及びイミペネム/レレバクタムの MIC と PDC 配列の関連性の有無を検討するため、これらの分離株の MIC₅₀及び MIC₉₀を求め、10株以上の分離株に存在した PDC 遺伝子と、それらを保有する分離株の MIC₅₀及び MIC₉₀を円形樹状図上にマッピングした。その結果、PDC 遺伝子とイミペネム又はイミペネム/レレバクタムの MIC との間にも関連性は認められなかった。これにより PDC 遺伝子の配列は *P. aeruginosa* のイミペネム又はイミペネム/レレバクタムに対する感受性に寄与しないことが示唆された。

SMART2009、2011、2015及び2016で得られた計3,747のイミペネム非感性 *P. aeruginosa* 分離株について β -ラクタマーゼに関する分子的プロファイリングを行ったところ、うち1,200株（32%）は4 $\mu\text{g/mL}$ のレレバクタム存在下でも感受性が回復しなかった。レレバクタムとイミペネムの併用に非感性であった分離株は、イミペネム/レレバクタムの MIC が高いほど、MBL 遺伝子を保有している割合が高く、イミペネム/レレバクタムの MIC が4 $\mu\text{g/mL}$ の分離株では MBL 遺伝子を保有する割合が3%にすぎなかったが、MIC が2倍ずつ上昇するにつれてこの割合は増加し、64 $\mu\text{g/mL}$ では92%に達した[表 2.6.2-9]。イミペネム/レレバクタムに非感性であった1,200株のうち、506株（42%）で MBL 遺伝子が認められた。クラス A β -ラクタマーゼを保有していたのは1,200株中222株（19%）で、このうち GES を保有する分離株は133株（11%）であった。また、AmpC のみを保有していたのは472株（39%、いずれも染色体性 AmpC の PDC であり、2株は更にプラスミド性 AmpC も保有していた）であった。なお、MIC が上昇するにつれて MBL をコードする分離株の割合は増加したが、AmpC のみをコードする分離株の割合は減少した。

表 2.6.2-9 SMART2009、2011、2015 及び 2016 で採取されたイミペネム／レレバクタム
非感性 *P. aeruginosa* の MIC 分布及び保有する β-ラクタマーゼ遺伝子
(N = 1,200) ^{a,b}

MIC ^c (µg/mL)	N	Class A					Class B	Class C
		ESBL			GES	KPC	Any MBL	AmpC only ^d
		PER	VEB	Other				
4	313	12 (4%)	18 (6%)	8 (3%)	9 (3%)	3 (1%)	9 (3%)	254 (81%)
8	239	4 (2%)	7 (3%)	3 (1%)	49 (21%)	5 (2%)	29 (12%)	142 (59%)
16	128	—	1 (1%)	3 (2%)	37 (29%)	9 (7%)	31 (24%)	47 (37%)
32	84	—	—	—	26 (31%)	6 (7%)	36 (43%)	16 (19%)
64	404	—	1 (<1%)	—	12 (3%)	9 (2%)	370 (92%)	12 (3%)
128	14	—	—	—	—	—	14 (100%)	—
>128	18	—	—	—	—	—	17 (94%)	1 (6%)
Total number of isolates	1,200	16	27	14	133	32	506	472

^a Class D enzymes were not detected in any of the isolates collected.
^b Approximately 100 isolates possessed more than 1 acquired β-lactamase. For purposes of this table, each of these isolates was only counted once; the specific category each isolate was assigned to was based on the following algorithm: MBL > KPC > GES > ESBL.
^c Imipenem MIC in the presence of 4 µg/mL of REL.
^d Isolates that only encoded AmpC, and not any of the other studied β-lactamases. All 472 isolates contained a gene for chromosomal PDC and 2 isolates also that contained a gene for a plasmid-borne AmpC, i.e., FOX-14 and DHA-1. Both of these isolates had an imipenem/REL MIC of 8 µg/mL.
 “—“ indicates none
 Source: [資料 4.3: 024]

2.6.2.2.3.2.4 感受性の経年変化[資料4.2.1.1.14: PD022] [資料4.2.1.1.18: PD034] [資料
4.2.1.1.19: PD035]

SMART で得られた *P. aeruginosa* 分離株のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに対する感受性は、2011年から2016年にかけてほとんど変化がなかった。CLSI 基準に基づく、SMART2011で採取された全分離株 (N=1,664) のうち67.7%がイミペネム感性であり、4 µg/mL のレレバクタムの併用により感性率は85.9%に上昇した[表 2.6.2-10]。2015年の全分離株 (N=5,953) 中でイミペネム感性だったのは70.4%であり、4 µg/mL のレレバクタムの併用により感性率は91.7%に上昇した。2016年の全分離株 (N=6,165) 中でイミペネム感性だったのは67.4%であり、4 µg/mL のレレバクタムの併用により89.9%に上昇した。レレバクタムの非存在下及び存在下での MIC₉₀は、2011年にはそれぞれ32及び4 µg/mL であり、2015年には16及び2 µg/mL、2016年には16及び4 µg/mL であった。MIC の分布はこれら3つの年の間で同様であった。イミペネムにレレバクタムを添加したとき、感性率は検討したいずれの年でも上昇した。イミペネム／レレバクタムに対する感性率の範囲は85.9% (2011年) から91.7% (2015年) であった。

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-10 SMART で採取された *P. aeruginosa* におけるイミペネム／レレバクタムの MIC の経年比較

SMART Study (N)		MIC Range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	% Sus. CLSI
SMART2011 (1,664)	Imipenem	≤0.06 - >128	2	32	67.7
	Imipenem/ REL	≤0.06 - >32	0.5	4	85.9
SMART2015 (5,953)	Imipenem	≤0.5 - >32	1	16	70.4
	Imipenem/ REL	≤0.03 - >32	0.5	2	91.7
SMART2016 (6,165)	Imipenem	≤0.5 - >32	1	16	67.4
	Imipenem/ REL	≤0.06 - >32	0.5	4	89.9

Sus. = susceptible
Source: [資料 4.2.1.1.14: PD022] [資料 4.2.1.1.18: PD034] [資料 4.2.1.1.19: PD035]

2.6.2.2.3.2.5 国内の *P. aeruginosa*[資料4.2.1.1.25: IHMA3972] [資料4.2.1.1.26: PNM B049]

SMART2016-2018において、日本から328株の *P. aeruginosa* 分離株が採取され、そのうち68株がイミペネム非感性であった。これらの分離株のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに対する感受性は、世界の他の地域よりもわずかに高かった[表 2.6.2-11]。イミペネム／レレバクタムに対するイミペネム非感性株の感性率は、日本の分離株では82.4%、他地域の分離株では64.8%であった[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]。

表 2.6.2-11 SMART2016-2018 において日本及び他地域で収集された *P. aeruginosa* の イミペネム及びイミペネム／レレバクタムに対する感受性

Phenotype	Region	N	Drugs	MIC Range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	% Sus.
All isolates	Japan	328	Imipenem	≤0.5 - >32	1	8	79.3
			Imipenem/ REL	≤0.12 - >32	0.5	1	96.3
	Global ^a	21,092	Imipenem	≤0.5 - >32	2	16	65.9
			Imipenem/ REL	≤0.12 - >32	0.5	4	88.0
Imipenem-NS	Japan	68	Imipenem	4 - >32	8	32	0
			Imipenem/ REL	0.25 - >32	1	4	82.4
	Global ^a	7,190	Imipenem	4 - >32	16	>32	0
			Imipenem/ REL	≤0.12 - >32	2	>32	64.8

^a Collected globally excluding Japan.
Sus. = susceptible; NS = nonsusceptible
Source: [資料 4.2.1.1.25: IHMA3972]

日本で実施したイミペネム非感性 *P. aeruginosa* 国内臨床分離株100株に対するイミペネム／レレバクタムの感受性試験の結果は、他の地域におけるイミペネム非感性株の結果[表 2.6.2-11]と概

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

ね同様であった。4 µg/mL のレレバクタムを併用することで、感性/中等度耐性/耐性の割合は、それぞれ0/11/89%から52/15/33%に変化した[表 2.6.2-12]。さらに、レレバクタムの併用により、イミペネムの MIC₅₀は16 µg/mL から2 µg/mL に低下した。β-ラクタマーゼ産生をいくつかの抗菌薬及び β-ラクタマーゼ阻害剤に対する感受性により判定したところ、100株のうち、24株が AmpC 産生、19株が MBL 産生の表現型を示した。このうち、AmpC 産生株はすべてがイミペネム耐性であったが、レレバクタムの併用により感性率は66.7%に上昇し、これは *P. aeruginosa* 感染症の治療で多用されるメロペネム、セフトアジジム、セフェピム、及びピペラシリン/タゾバクタムよりも優れていた。このように、レレバクタムは日本の分離株においてもイミペネムに対する感受性を回復させることから、イミペネム/レレバクタムが日本においても有用であることが示された。レレバクタムは MBL 産生株のイミペネム感受性を回復しなかったが、これはレレバクタムの β-ラクタマーゼ阻害プロファイルと一致していた[2.6.2.2.1.1 項][資料4.2.1.1.26: PNM B049]。

表 2.6.2-12 日本で採取されたイミペネム非感性 *P. aeruginosa* に対するイミペネム/レレバクタム及び市販抗菌薬の抗菌活性 (N = 100) ^a

β-lactamase (N)	Drugs	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Susceptibility (%) ^e		
					S	I	R
All isolates (100)	Imipenem	4 ->128	16	128	0	11.0	89.0
	Imipenem/REL ^d	0.25 ->128	2	128	52.0	15.0	33.0
	Piperacillin/tazobactam	2 ->128	32	>128	39.0	33.0	28.0
	Ceftazidime	1 ->128	8	>128	51.0	8.0	41.0
	Cefepime	1 ->128	16	>128	49.0	16.0	35.0
	Meropenem	0.5 ->128	16	>128	13.0	9.0	78.0
AmpC (24) ^b	Imipenem	8 - 32	16	32	0	0	100
	Imipenem/REL ^d	1 - 8	2	8	66.7	20.8	12.5
	Piperacillin/tazobactam	16 ->128	128	>128	4.2	33.3	62.5
	Ceftazidime	8 - 128	32	64	20.8	20.8	58.3
	Cefepime	4 - 64	16	32	25.0	45.8	29.2
	Meropenem	4 - 64	16	32	0	4.2	95.8
MBL (19) ^c	Imipenem	16 ->128	128	>128	0	0	100
	Imipenem/REL ^d	8 ->128	128	>128	0	0	100
	Piperacillin/tazobactam	32 ->128	64	>128	0	52.6	47.4
	Ceftazidime	>128	>128	>128	0	0	100
	Cefepime	64 ->128	>128	>128	0	0	100
	Meropenem	32 ->128	>128	>128	0	0	100

^a Imipenem nonsusceptible *P. aeruginosa* has imipenem MIC of ≥4 µg/mL
^b MIC of ceftazidime or cefotaxime alone was 2 µg/mL or more and MIC of ceftazidime/3-aminophenylboronic acid or cefotaxime/3-aminophenylboronic acid combination decreased 8-folds or more compared to that of ceftazidime alone or cefotaxime alone.
^c MIC of ceftazidime/dipicolinic acid or IPM/dipicolinic acid combination decreased 8-folds or more compared to that of ceftazidime alone or imipenem alone.
^d REL is included at a fixed concentration of 4 µg/mL.
^e The number of susceptible isolates based on CLSI.
S = susceptible; I = intermediate; R = resistant.
Source: [資料4.2.1.1.26: PNM B049]

2.6.2.2.3.3 Enterobacteriaceae

2.6.2.2.3.3.1 カルバペネム非感性の主要な Enterobacteriaceae[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

2016年から2018年にかけて SMART 試験において主要な Enterobacteriaceae [*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *C. koseri* 及び *S. marcescens*] 86,474株が採取され、このうち6,556株がイミペネム非感性であった。これらイミペネム非感性の主要な Enterobacteriaceae のイミペネム／レレバクタムに対する感性率は50.5%であった[表 2.6.2-13]。また、イミペネム／レレバクタムは Enterobacteriaceae 感染の治療で多用されるその他の抗菌薬よりも有効であった。

表 2.6.2-13 SMART2016-2018 で採取されたイミペネム非感性の主要な Enterobacteriaceae^a に対するイミペネム／レレバクタム及び市販抗菌薬の抗菌活性 (N = 6,556)

Antibacterial	CLSI Breakpoint (µg/mL)	% Susceptible
Imipenem	1	0
Imipenem/ REL	1	50.5
Meropenem	1	32.6
Ceftazidime	4	27.1
Piperacillin/tazobactam	16	25.8
^a Collected globally Source: [資料4.2.1.1.25: IHMA3972]		

2.6.2.2.3.3.2 ポーリン（透過孔）を欠損した主要な Enterobacteriaceae[資料4.2.1.1.1: PD001]

イミペネム／レレバクタムはポーリンを欠損した Enterobacteriaceae に対しても有効であった。2つのポーリン（OmpK35及び OmpK36）を欠損した *K. pneumonia* 株[資料4.3: 029]にプラスミド性クラス A 及び／又はクラス C β-ラクタマーゼを導入して作成した娘株9株を用いて検討を行った。イミペネムの MIC₅₀は、レレバクタム非存在下では8～64 µg/mL の範囲であったのに対し、4 µg/mL のレレバクタムを添加すると9株中7株で2 µg/mL 以下にまで低下した[表 2.6.2-14]。

表 2.6.2-14 ポーリン欠損及びβ-ラクタマーゼ保有 *K. pneumoniae* の
イミペネム／レレバクタムに対する感受性

Strain	β-lactamase	Imipenem Minimum Inhibitory Concentration when Combined with REL (µg/mL)				
		Imipenem alone	32 µg/mL REL	16 µg/mL REL	8 µg/mL REL	4 µg/mL REL
pGL3	FOX-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2
pHP15	LAT-1	8	≤2	≤2	≤2	≤2
pMG247	DHA-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2
CLB 24929	MOX, SHV, CTX-M	8	≤2	≤2	≤2	≤2
SM3	DHA, SHV, TEM	16	≤2	≤2	≤2	4
pMG251	ACT-1	64	≤2	≤2	≤2	4
pSLK54	ACC-1	8	≤2	≤2	≤2	≤2
pMG233	MIR-1	16	≤2	≤2	≤2	≤2
pMG250	CMY-2	8	≤2	≤2	≤2	≤2
Imipenem MIC ₅₀ (µg/mL)		16	≤2	≤2	≤2	≤2
Imipenem MIC Range (µg/mL)		8 to 64	≤2	≤2	≤2	≤2 to 4

Source: [資料 4.2.1.1.1: PD001]

2.6.2.2.3.3.3 β-ラクタマーゼを保有する主要な Enterobacteriaceae[資料4.2.1.1.1: PD001]
[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

クラス C 及び／又はクラス A β-ラクタマーゼを産生する Enterobacteriaceae の代表的な臨床分離株のパネルを用いて、イミペネム／レレバクタムの効果を評価した。KPC 型カルバペネマーゼを含むクラス A 又はクラス C β-ラクタマーゼのいずれかを産生するイミペネム非感性 Enterobacteriaceae に対して、イミペネム／レレバクタムは高い効果を示した[表 2.6.2-15]。本試験は、CLSI 基準において Enterobacteriaceae に対するイミペネムのブレイクポイントが4 µg/mL であったときに実施した。この結果をさらに検証するため、より大規模な KPC 発現臨床分離株パネルで検討を行った。CLSI 基準に基づくと、KPC 発現 Enterobacteriaceae 76株 (*K pneumoniae* 73株、*E. coli* 1株、*C. freundii* 1株及び *E. cloacae* 1株) のうち、5%がイミペネム単剤に感性であり、96%がイミペネム／レレバクタムに感性であった。イミペネムの MIC₅₀/MIC₉₀は、レレバクタム非存在下では16/64 µg/mL であったのに対して、4 µg/mL のレレバクタム存在下では0.25/1 µg/mL に低下した (レレバクタム非存在下の1/64) [資料4.2.1.1.1: PD001]。

表 2.6.2-15 クラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼ保有 Enterobacteriaceae における
レレバクタムの作用

Species	Enzyme Class	Enzyme	Imipenem MIC (µg/mL)	Concentration of REL required to reduce Imipenem MIC to 4 µg/mL (µg/mL)
<i>K. pneumoniae</i>	C	CMY-2	8	<0.125
<i>K. pneumoniae</i>	A & C	SHV/CTX-M/MOX	8	1
<i>K. pneumoniae</i>	A & C	SHV/TEM/DHA	16	4
<i>K. pneumoniae</i>	A	KPC-3	16	<0.125
<i>K. pneumoniae</i>	C	ACT-1	32	4
<i>K. pneumoniae</i>	A & C	SHV/TEM/KPC-2	32	1
<i>K. pneumoniae</i>	A	KPC-2	256	4
<i>E. cloacae</i>	ND	ND	64	4

Source: [資料 4.2.1.1.1: PD001]

SMART2016-2018において、KPC 遺伝子を保有する (OXA-48-like 又は MBL は保有しない) 主要な Enterobacteriaceae 分離株1,200株を分析したところ、イミペネムの MIC₅₀/MIC₉₀はレレバクタム非存在下で>8/>8 µg/mLであったのに対し、レレバクタム存在下では0.25/1 µg/mLに低下した[表 2.6.2-16]。CLSI 基準に基づく感性率は、イミペネム単剤で2.1%であったのに対し、レレバクタム存在下では94.8%に上昇した。また、メロペネム、セフトジジム及びピペラシリン／タゾバクタムといったその他の主要な抗菌薬に対する感性率はいずれも5%以下であり、イミペネム／レレバクタムはこれらの薬剤よりも優れていた[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]。

表 2.6.2-16 SMART2016-2018 で採取された KPC を保有する主要な Enterobacteriaceae^a に対するイミペネム／レレバクタム及び市販抗菌薬の抗菌活性 (N = 1,200)

Antibacterial	% Susceptibility CLSI	CLSI Breakpoint (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
Imipenem	2.1	1	>8	>8
Imipenem/REL	94.8	1	0.25	1
Meropenem	4.4	1	>8	>8
Ceftazidime	4.6	4	>16	>16
Piperacillin/ Tazobactam	0.4	16	>64	>64

^a Collected globally
Source: [資料 4.2.1.1.25: IHMA3972]

KPC 以外のクラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼを保有する Enterobacteriaceae の標準菌株及び臨床分離株計77株に対して、イミペネム／レレバクタムの活性を評価した。本パネルの分離株は、ESBL 及びプラスミド性 AmpC のいずれか又は両方を保有していた。また、一部の分離株は、イミ

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

ペネム MIC 上昇に寄与する薬剤透過性の変異を有していた。結果を[表 2.6.2-17]に示す。本パネルにおけるイミペネムの MIC₉₀は、レレバクタム非存在下では2 µg/mL であり、Enterobacteriaceae の CLSI ブレイクポイント (1 µg/mL) を上回っていたのに対し、4 µg/mL のレレバクタム存在下では 1 µg/mL であった。イミペネム／レレバクタムに対する感性率は99%であった。イミペネム MIC の範囲の上限は、4 µg/mL のレレバクタムの併用により128 µg/mL から4 µg/mL に低下した。感性とならなかった1株 (CHP37) は CMY-2-like β-ラクタマーゼを発現する *K. pneumoniae* であり、ポーリンを欠損している可能性があった[資料4.2.1.1.1: PD001]。

表 2.6.2-17 KPC 以外のクラス A 及びクラス C β-ラクタマーゼを保有する Enterobacteriaceae に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性 (N = 77) ^a

	MIC Range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	% Sus. CLSI ^b
Imipenem	0.25 - 128	0.5	2	88
Imipenem/REL	≤0.125 - 4	0.25	1	99

^a 77 total isolates: 33 *K. pneumoniae*, 36 *E. coli*, 2 *C. freundii*, 1 *K. aerogenes*, 5 *E. cloacae*
^b Percentage of imipenem susceptible isolates based on CLSI breakpoint of 1 µg/mL
 Sus. = susceptible
 Source: [資料 4.2.1.1.1: PD001]

SMART2016-2018において、ESBL 又は染色体性若しくはプラスミド性 AmpC を保有する (KPC、OXA-48-like 又は MBL は保有しない) Enterobacteriaceae 株を用いて、イミペネム MIC に対するレレバクタムの作用を検討した。イミペネムは ESBL 発現株に対する抗菌効果を保持しており、CLSI 基準に基づく感性率は96.7%であったが、レレバクタムの併用により98.7%に上昇した[表 2.6.2-18]。染色体性又はプラスミド性の AmpC 発現株のイミペネム感性率は88.2%であったが、レレバクタムの併用により98.7%に上昇した[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]。

表 2.6.2-18 SMART2016-2018 で採取された ESBL 又は AmpC 陽性の主要な Enterobacteriaceae^a に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性

Phenotype	N	Drug	MIC Range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	% Sus. CLSI
ESBL	4,392	Imipenem	≤0.5 - >8	≤0.5	≤0.5	96.7
		Imipenem/REL	≤0.12 - >8	≤0.12	0.5	98.7
AmpC	1,854	Imipenem	≤0.5 - >8	≤0.5	2	88.2
		Imipenem/REL	≤0.12 - >8	≤0.12	0.5	98.7

^a Collected globally
 Sus. = susceptible
 Source: [資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

2.6.2.2.3.3.4 その他の Enterobacteriaceae[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

SMART2016-2018では、主要な種以外の Enterobacteriaceae の収集も行った[表 2.6.2-19]。Enterobacteriaceae の CLSI 基準に基づくイミペネムのブレイクポイントは1 µg/mL であり、*Enterobacter asburiae* のイミペネム/レレバクタムに対する感性率は98.4%であった。イミペネム単剤に対する感性率は82.1%であり、レレバクタムの併用により *E. asburiae* 感性率は16.3%上昇した。

Morganella morganii、*Proteus mirabilis* 及び *Proteus vulgaris* は、概して他の Enterobacteriaceae よりイミペネム/レレバクタムに対する感受性が低かった。これらの菌種は、カルバペネマーゼ産生以外の機序により、イミペネムに対する感受性がもともと低いことで知られる[資料4.3: 030][資料4.3: 031]。CLSI 基準に基づく、これらの菌種のイミペネム/レレバクタムに対する感性率は34.4% (*M. morganii*) から69.8% (*P. vulgaris*) の範囲であった。レレバクタムはこれらの菌種のイミペネム感受性の上昇に有効であり、感性率は2.5% (*P. mirabilis*) から26.2% (*M. morganii*) の範囲で上昇した。

表 2.6.2-19 SMART2016-2018 で採取されたその他の Enterobacteriaceae^aに対するイミペネム/レレバクタムの抗菌活性

Organism	Drug	N	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	%S CLSI ^b
<i>E. asburiae</i>	Imipenem	553	1	2	≤0.5 - >8	82.1
	Imipenem/REL	553	0.25	0.5	≤0.12 - >8	98.4
<i>M. morganii</i>	Imipenem	1,677	2	4	≤0.5 - >8	8.2
	Imipenem/REL	1,677	2	4	≤0.12 - >8	34.4
<i>P. mirabilis</i>	Imipenem	4,940	1	4	≤0.5 - >8	52.7
	Imipenem/REL	4,940	1	4	≤0.12 - >8	55.2
<i>P. vulgaris</i>	Imipenem	387	1	2	≤0.5 - >8	64.6
	Imipenem/REL	387	1	2	≤0.12 - >8	69.8

^a Collected globally
^b The imipenem CLSI breakpoint for Enterobacteriaceae is 1 µg/mL.
 Source: [資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

2.6.2.2.3.3.5 国内の Enterobacteriaceae[資料4.2.1.1.25: IHMA3972] [資料4.2.1.1.27: M■■000501] [資料4.2.1.1.28: M■■002201]

SMART2016-2018において、日本から計1,374株の主要な Enterobacteriaceae 分離株が採取された。これらの分離株のイミペネム及びイミペネム/レレバクタムに対する感受性は世界の他の地域と概ね同様であった[表 2.6.2-20]。唯一 *K. pneumoniae* に関しては、日本の分離株のイミペネム及びイミペネム/レレバクタムに対する感受性が世界の他の地域よりもわずかに高かった。日本で分離された *K. pneumoniae* のイミペネム及びイミペネム/レレバクタムに対する MIC₅₀/MIC₉₀はそれぞれ

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

れ $\leq 0.5/\leq 0.5$ 及び $0.25/0.5$ であったのに対し、他地域の分離株の MIC_{50}/MIC_{90} はそれぞれ $\leq 0.5/8$ 及び $0.25/1$ であった。日本で分離された主要な Enterobacteriaceae のうち39株がイミペネム非感性であったが、そのイミペネム/レレバクタムに対する感性率は61.5%であり、世界の他の地域で収集された分離株の感性率 (50.5%) よりわずかに高かった。なお、本サーベイランスでは、日本から KPC 陽性株は分離されなかった[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]。

表 2.6.2-20 SMART2016-2018 において日本及び他地域で収集された主要な Enterobacteriaceae のイミペネム及びイミペネム/レレバクタムに対する感受性

Organisms	Region	N	Drugs	MIC Range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	% Sus.
<i>E. coli</i>	Japan	602	Imipenem	$\leq 0.5 - 4$	≤ 0.5	≤ 0.5	99.8
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - 1$	≤ 0.12	0.25	100
	Global ^a	44,296	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	≤ 0.5	≤ 0.5	98.2
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - >8$	≤ 0.12	0.25	98.9
<i>K. pneumoniae</i>	Japan	333	Imipenem	$\leq 0.5 - 2$	≤ 0.5	≤ 0.5	98.8
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - 2$	0.25	0.5	98.8
	Global ^a	23,745	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	≤ 0.5	8	84.4
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - >8$	0.25	1	91.9
<i>K. oxytoca</i>	Japan	102	Imipenem	$\leq 0.5 - 1$	≤ 0.5	≤ 0.5	100
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - 1$	0.25	0.5	100
	Global ^a	3,044	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	≤ 0.5	≤ 0.5	97.7
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - >8$	0.25	0.5	98.7
<i>K. aerogenes</i>	Japan	79	Imipenem	$\leq 0.5 - 2$	1	2	83.5
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - 1$	0.25	0.5	100
	Global ^a	2,387	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	1	2	83.8
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - >8$	0.25	1	98.1
<i>E. cloacae</i>	Japan	110	Imipenem	$\leq 0.5 - 1$	≤ 0.5	≤ 0.5	100
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - 0.5$	0.25	0.25	100
	Global ^a	5,399	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	≤ 0.5	1	93.1
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - >8$	0.25	0.5	96.4
<i>C. freundii</i>	Japan	57	Imipenem	$\leq 0.5 - 2$	≤ 0.5	1	96.5
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - 2$	≤ 0.12	0.5	98.3
	Global ^a	1,604	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	≤ 0.5	1	93.0
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - >8$	≤ 0.12	0.5	96.8
<i>C. koseri</i>	Japan	26	Imipenem	$\leq 0.5 - 1$	≤ 0.5	≤ 0.5	100
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - 0.5$	≤ 0.12	0.25	100
	Global ^a	1,178	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	≤ 0.5	≤ 0.5	97.5
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - >8$	≤ 0.12	0.25	99.4
<i>S. marcescens</i>	Japan	65	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	1	4	70.8
			Imipenem/ REL	0.25 - 8	0.5	2	83.1
	Global ^a	3,447	Imipenem	$\leq 0.5 - >8$	1	2	69.9
			Imipenem/ REL	$\leq 0.12 - >8$	1	2	83.8

^a Collected globally excluding Japan
 Sus. = susceptible
 Source: [資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

20██年に日本の医療施設の患者から1,105株の Enterobacteriaceae 分離株が収集され、そのうち167株がイミペネム非感性であった。CLSI 基準に基づく、イミペネム非感性の主要な Enterobacteriaceae のうち、*E. cloacae* 及び *K. aerogenes* は100%が、*S. marcescens* は50%がイミペネム／レレバクタムに対して感性であった[表 2.6.2-21]。*Proteus spp.*、*Providencia spp.* 及び *M. morgani* は、主要な Enterobacteriaceae よりもイミペネム／レレバクタムに対する感受性が低く、感性率は0%～38.5%の範囲であった。これらの結果は他の地域の結果[表 2.6.2-20]と概ね類似しており、日本においても、主要な Enterobacteriaceae のイミペネムに対する感受性が回復したため、レレバクタムの有用性が示唆された[資料4.2.1.1.27: M██000501]。

表 2.6.2-21 日本で採取されたイミペネム非感性 Enterobacteriaceae に対するイミペネム／レレバクタムの抗菌活性 (N = 167)

Organism	N	Drug	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Susceptibility (%) ^a
<i>P. mirabilis</i>	15	Imipenem	2 - 4	2	4	0
		Imipenem/REL	2 - 4	2	4	0
<i>P. vulgaris</i>	31	Imipenem	2 - 4	2	2	0
		Imipenem/REL	1 - 2	2	2	6.5
<i>E. cloacae</i>	2	Imipenem	2	NA	NA	0
		Imipenem/REL	0.25	NA	NA	100
<i>K. aerogenes</i>	33	Imipenem	2	2	2	0
		Imipenem/REL	0.5 - 1	0.5	1	100
<i>S. marcescens</i>	2	Imipenem	2 - 16	NA	NA	0
		Imipenem/REL	1 - 2	NA	NA	50.0
<i>M. morgani</i>	65	Imipenem	2 - 4	2	2	0
		Imipenem/REL	1 - 2	2	2	38.5
<i>Providencia spp.</i>	19	Imipenem	2 - 4	2	4	0
		Imipenem/REL	2 - 4	2	4	0

^a Susceptibility based on the CLSI breakpoint of 1 µg/mL
Source: [資料4.2.1.1.27: M██000501]

同じ試験において、β-ラクタマーゼ産生をいくつかの抗菌薬に対する感受性により決定したところ、主要な Enterobacteriaceae の58株が AmpC 産生菌、34株が ESBL 産生菌であった。AmpC 産生 *K. aerogenes* についてはレレバクタムによりイミペネムの感性率が85.0%から100%に上昇した。AmpC 産生 *S. marcescens* の感性率はレレバクタムの有無によらず95.5%であった。それ以外については、100%がイミペネムに感性であったため、レレバクタムの効果は検出されなかった[表 2.6.2-22] [資料4.2.1.1.27: M██000501]。

また、日本で収集された分子的特徴が既知の Enterobacteriaceae (*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*K. aerogenes*、*E. coli*、*Citrobacter spp.* 及び *Enterobacter spp.*) 24株を用いて、イミペネム／レレバクタムの活性を評価した[表 2.6.2-23]。本試験では、国内のカルバペネム耐性菌の数が少ない中で、アカデミアの協力を得て可能な限り多くの耐性菌株を収集したが、日本の患者から分離した KPC 発現株は入手できなかった。GES をコードする分離株において、レレバクタムはイミペネムに対

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

する感性率を上昇させ、3株中1株がイミペネム/レレバクタムに対して感性であった。AmpC をコードする分離株はイミペネムに対して感性であったため、これらの分離株に対するレレバクタムの併用効果は低かった。ESBL をコードする分離株において、レレバクタムの併用によりイミペネム感性の株数は7株中3株から7株中7株に増加した[資料4.2.1.1.28: M-002201]。

イミペネム/レレバクタムは主要な AmpC 又は ESBL を保有する Enterobacteriaceae に対して有効であり、この結果は他の地域と概ね同様であった[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]。

表 2.6.2-22 日本で採取された β -lactamase 陽性 Enterobacteriaceae に対するイミペネム/レレバクタムの抗菌活性

β -lactamase	Organism	N	Drug	MIC range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^c	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^c	Susceptibility (%) ^d		
							S	I	R
AmpC ^a	<i>Citrobacter</i> spp.	1	Imipenem	0.5	NA	NA	100	0	0
			Imipenem/REL	0.12	NA	NA	100	0	0
	<i>E. cloacae</i>	15	Imipenem	0.12 - 0.5	0.25	0.25	100	0	0
			Imipenem/REL	0.12 - 0.25	0.25	0.25	100	0	0
	<i>K. aerogenes</i>	20	Imipenem	0.5 - 2	1	2	85.0	15.0	0
			Imipenem/REL	0.12 - 0.5	0.25	0.5	100	0	0
<i>S. marcescens</i>	22	Imipenem	0.25 - 16	0.5	1	95.5	0	4.5	
		Imipenem/REL	0.12 - 2	0.5	1	95.5	4.5	0	
ESBL ^b	<i>E. coli</i>	15	Imipenem	$\leq 0.06 - 0.5$	0.12	0.5	100	0	0
			Imipenem/REL	$\leq 0.06 - 0.5$	0.12	0.5	100	0	0
	<i>K. pneumoniae</i>	13	Imipenem	$\leq 0.06 - 0.5$	0.12	0.5	100	0	0
			Imipenem/REL	$\leq 0.06 - 0.5$	0.12	0.25	100	0	0
	<i>K. oxytoca</i>	6	Imipenem	0.12 - 0.25	NA	NA	100	0	0
			Imipenem/REL	0.12 - 0.25	NA	NA	100	0	0

^a MIC of ceftazidime or cefotaxime was $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$, in addition MIC of ceftazidime/3-aminophenylboronic acid or cefotaxime/3-aminophenylboronic acid was more than 8-fold decrease in MIC of ceftazidime or cefotaxime, respectively.

^b MIC of ceftazidime or cefotaxime was $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$, in addition MIC of ceftazidime/clavulanic acid or cefotaxime/clavulanic acid was more than 8-fold decrease in MIC of ceftazidime or cefotaxime, respectively.

^c When the number of isolates was less than 10, the MIC₅₀ and MIC₉₀ were not calculated.

^d The number of susceptible isolates based on CLSI.

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

Source: [資料4.2.1.1.27: M-000501]

表 2.6.2-23 日本で採取されたβ-ラクタマーゼを保有する Enterobacteriaceae に対する
イミペネム／レレバクタムの抗菌活性^{a, b}

Phenotype category	N	Drug	MIC Range (µg/mL)	Number of isolates ^c		
				Susceptible	Intermediate	Resistant
GES	3	Imipenem	8 - 16	0	0	3
		Imipenem/ REL	0.5 - 2	1	2	0
AmpC	14	Imipenem	0.12 - 32	12	0	2
		Imipenem/ REL	≤0.06 - 16	13	0	1
ESBL	7	Imipenem	0.12 - 4	3	3	1
		Imipenem/ REL	0.12 - 0.5	7	0	0

^a 24 total isolates: 7 *K. pneumoniae*, 2 *K. oxytoca*, 1 *K. aerogenes*, 7 *E. coli*, 2 *Citrobacter* spp., and 5 *Enterobacter* spp.
^b Each of isolates was only counted once; the specific category each isolate was assigned to was based on the following algorithm: GES > AmpC > ESBL.
^c The number of susceptible isolates based on CLSI

Source: [資料 4.2.1.1.28: M002201]

2.6.2.2.3.4 *Acinetobacter* spp.[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]

SMART2016-2018において、日本及び世界の他の地域で収集された *Acinetobacter* spp.におけるイミペネム単剤及びイミペネム／レレバクタムの MIC の集計を[表 2.6.2-24]に示す。日本及び他地域におけるイミペネム／レレバクタムの感性率は、それぞれ94.4%及び18.3%であり、イミペネム／レレバクタムは国内の *Acinetobacter* spp.に有効であった。なお、レレバクタムは *Acinetobacter* spp.のイミペネムに対する感受性にほとんど影響しなかったことから、*Acinetobacter* spp.のカルバペネム耐性がクラス A 又はクラス C β-ラクタマーゼのみに起因することはまれであることが示唆された。

表 2.6.2-24 SMART2016-2018 で採取された *Acinetobacter* spp.に対する
イミペネム／レレバクタムの抗菌活性

Region	Drug ¹	N	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Range (µg/mL)	%S CLSI ²
Japan	Imipenem	18	≤0.5	≤0.5	≤0.5 - 32	94.4
Japan	Imipenem/REL	18	0.12	1	≤0.12 - 32	94.4
Global ³	Imipenem	7,188	32	>32	≤0.5 - >32	17.9
Global ³	Imipenem/REL	7,188	>32	>32	≤0.12 - >32	18.3

¹ REL is included at a fixed concentration of 4 µg/mL.
² The imipenem CLSI breakpoint for *Acinetobacter* spp. is ≤2 µg/mL.
³ Collected globally excluding Japan

Source: [資料 4.2.1.1.25: IHMA3972].

2.6.2.2.3.5 嫌気性菌[資料4.2.1.1.23: PD050]

CLSI (M11-A8) の方法に従い、嫌気性菌に対するイミペネム／レレバクタムの活性を寒天平板希釈法で検討した。イミペネム単剤及び4 µg/mL のレレバクタムとの併用について評価した。

計415株の嫌気性菌を用いて試験を実施した。レレバクタムを併用してもイミペネム単剤と比較して効果の増強はほとんど認められなかった[表 2.6.2-25]。例外として、*Bacteroides ovatus* 24株中3株（レレバクタム存在下で MIC が1/4～1/16に低下）、*Bilophila wadsworthia* 10株中6株（MIC: 1/4～1/64）、*Fusobacterium necrophorum* 10株中7株（MIC: 1/4～1/16）、*Fusobacterium nucleatum* 10株中1株（MIC: 1/4）、*Fusobacterium varium* 10株中6株（MIC: 1/4）、*Eggerthella lenta* 11株中1株（MIC: 1/8）及び non-sporeforming rod bacteria 10株中1株（MIC: 1/4）でレレバクタムによるイミペネムの効果増強が認められた。

他の研究において、レレバクタムは *Bacteroides fragilis* 及びその他の *Bacteroides* spp. (N = 451) に対するイミペネムの活性を増強も阻害もせず、相乗作用及び拮抗作用は認められなかった[資料 4.3: 032]。これら分離株において、イミペネム／レレバクタムの MIC は、イミペネム単剤の MIC と等しいか、又は1管差以内であった。また、イミペネム／レレバクタム又はイミペネム単剤に対する耐性率は1%以下であった。

2つの試験において、レレバクタムの作用はほぼ検出されなかったが、イミペネム／レレバクタムは嫌気性菌に概して優れた活性を示しており、これは典型的な嫌気性菌及び好気性菌の混合感染症で見られる菌種をカバーすると考えられる。

表 2.6.2-25 嫌気性菌パネルにおけるイミペネム／レレバクタムの抗菌活性 (N = 415)

Species	N	Antimicrobial agent	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Bacteroides fragilis</i>	38	Imipenem	0.06 - 2	0.125	1
		Imipenem/REL	≤0.03 - 2	0.125	2
<i>Bacteroides cacae</i>	10	Imipenem	≤0.03 - 32	0.125	0.5
		Imipenem/REL	≤0.03 - 32	0.25	0.5
<i>Bacteroides ovatus</i>	24	Imipenem	0.125 - 8	0.25	4
		Imipenem/REL	0.125 - 2	0.25	2
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	24	Imipenem	0.125 - 4	0.25	2
		Imipenem/REL	0.125 - 4	0.25	1
<i>Bacteroides uniformis</i>	10	Imipenem	0.125 - 0.5	0.25	0.25
		Imipenem/REL	0.125 - 0.5	0.25	0.25
<i>Bacteroides vulgatus</i>	12	Imipenem	0.06 - 1	0.5	1
		Imipenem/REL	0.06 - 1	0.5	1
<i>Bacteroides</i> spp.	13	Imipenem	0.125 - 2	0.5	2
		Imipenem/REL	0.125 - 2	0.25	2
<i>Parabacteroides distasonis</i>	11	Imipenem	0.25 - 8	0.5	2
		Imipenem/REL	0.25 - 4	0.5	2
<i>Parabacteroides merdae</i>	10	Imipenem	0.5 - 16	1	8
		Imipenem/REL	0.5 - 16	1	4
<i>Parabacteroides goldsteinii</i>	10	Imipenem	0.5 - 4	1	2
		Imipenem/REL	0.25 - 4	1	2
<i>Bilophila wadsworthia</i>	10	Imipenem	0.5 - >32	8	16
		Imipenem/REL	0.125 - >32	0.25	4
<i>Desulfovibrio</i> spp.	10	Imipenem	0.25 - 0.5	0.5	0.5
		Imipenem/REL	0.125 - 0.5	0.25	0.5
<i>Veillonella</i> spp.	10	Imipenem	0.06 - 1	0.5	1
		Imipenem/REL	0.06 - 0.5	0.5	0.5
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	10	Imipenem	1 - 4	2	2
		Imipenem/REL	1 - 2	2	2
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	10	Imipenem	0.06 - 2	0.5	2
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.5	0.125	0.5
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10	Imipenem	0.06 - 0.125	0.06	0.06
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06
<i>Fusobacterium varium</i>	10	Imipenem	2 - 16	16	16
		Imipenem/REL	2 - 4	4	4
<i>Porphyromonas</i> spp.	10	Imipenem	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06
		Imipenem/REL	≤0.03	≤0.03	≤0.03
<i>Prevotella bivia</i>	11	Imipenem	≤0.03 - 0.125	0.06	0.125
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.125	0.06	0.125
<i>Prevotella buccae</i>	10	Imipenem	0.06 - 0.25	0.125	0.125
		Imipenem/REL	0.06 - 0.25	0.125	0.125
<i>Prevotella melaninogenica</i>	10	Imipenem	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06
		Imipenem/REL	≤0.03	≤0.03	≤0.03
<i>Prevotella</i> spp.	10	Imipenem	≤0.03 - 0.125	0.06	0.125
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.125	0.06	0.125

表 2.6.2-25 嫌気性菌パネルにおけるイミペネム／レレバクタムの抗菌活性 (N = 415)

(続き)

Species	N	Antimicrobial agent	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Clostridium clostridioforme</i> group	20	Imipenem	1 - 4	2	4
		Imipenem/REL	1 - 4	2	4
<i>Clostridium innocuum</i>	14	Imipenem	0.25 - 4	1	2
		Imipenem/REL	0.5 - 4	2	2
<i>Clostridium perfringens</i>	10	Imipenem	0.06 - 0.25	0.125	0.125
		Imipenem/REL	0.06 - 0.25	0.125	0.125
<i>Clostridium</i> spp.	15	Imipenem	0.06 - 0.5	0.25	0.5
		Imipenem/REL	0.06 - 0.5	0.25	0.5
<i>Clostridium difficile</i>	10	Imipenem	4 - 8	4	8
		Imipenem/REL	4 - 8	4	4
<i>Eggerthella lenta</i>	11	Imipenem	≤0.03 - 0.5	0.5	0.5
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.5	0.5	0.5
Anaerobic, non-sporeforming rod bacteria	10	Imipenem	≤0.03 - 2	0.06	0.5
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.5	0.06	0.5
<i>Fingoldia magna</i>	11	Imipenem	≤0.03 - 0.06	0.06	0.06
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.06	0.06	0.06
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	10	Imipenem	≤0.03 - 0.25	0.06	0.06
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.5	0.06	0.06
<i>Peptoniphilus harei</i>	10	Imipenem	≤0.03	≤0.03	≤0.03
		Imipenem/REL	≤0.03	≤0.03	≤0.03
<i>Parvimonas micra</i>	11	Imipenem	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06
		Imipenem/REL	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06
Total Isolates	415				
Source: [資料 4.2.1.1.23: PD050]					

2.6.2.2.4 イミペネム／レレバクタムのその他の特徴

2.6.2.2.4.1 In vitro Time-Kill 試験[資料4.2.1.1.3: PD003]

殺菌速度及び殺菌作用が頭打ちになるまでの所要時間のデータを得るために、Time-kill 試験を実施した。この試験では、MIC を超える任意の濃度のイミペネム単剤又はイミペネム／レレバクタムで分離株を曝露し、一定間隔で生菌数を測定することで、24時間にわたって薬剤存在下の生菌数の変化をモニターした。レレバクタムは殺菌性及び静菌性のいずれの抗菌活性も持たないため[2.6.2.2.1.2 項]、β-ラクタマーゼの阻害によって増強されたイミペネムの抗菌活性を測定した。イミペネム耐性 *P. aeruginosa* CL 5701及び CLB 24228を用いて、イミペネム／レレバクタムの殺菌速度をイミペネム単剤と比較した。

CL 5701及び CLB 24228のいずれもイミペネムに耐性であり、MIC はそれぞれ16 µg/mL 及び 32 µg/mL であったが、イミペネムは MIC を超える濃度では殺菌活性を維持しており、菌を速やかに死滅させた。培地にレレバクタムを添加すると、2006 CLSI ブレイクポイント (4 µg/mL) まで

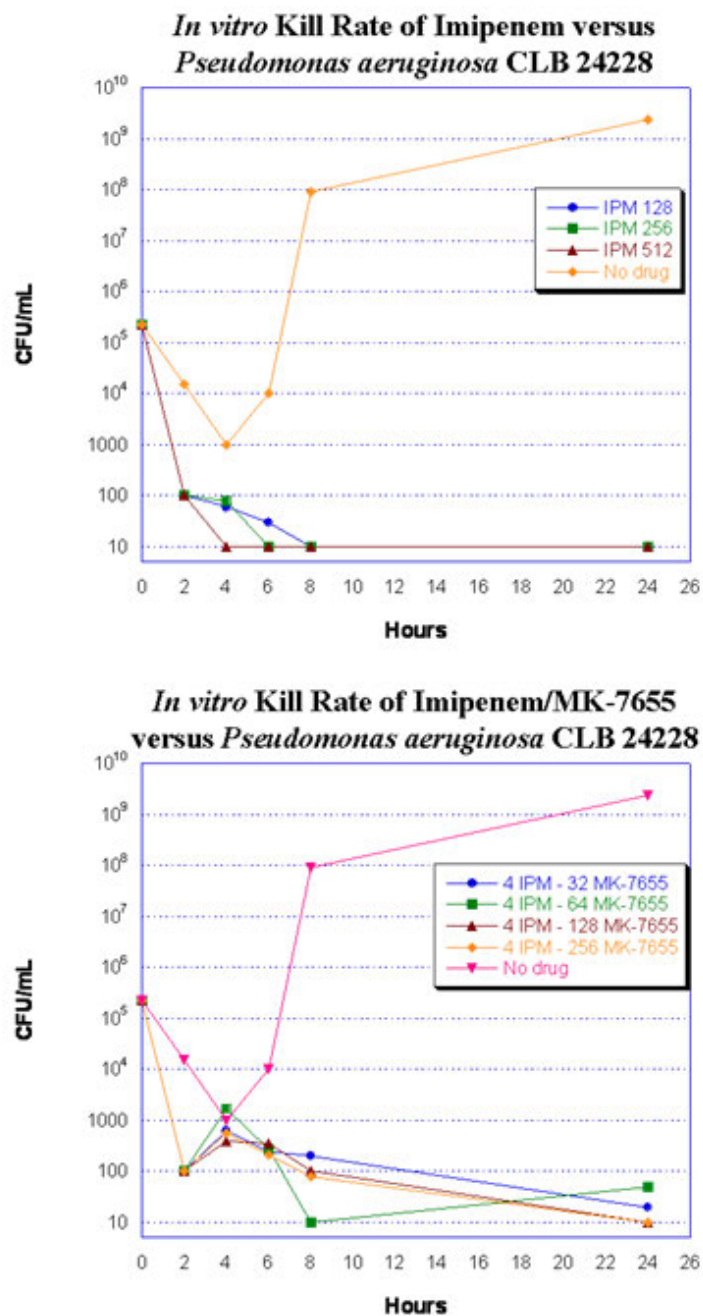
イミペネムに対する感受性が回復したほか、このイミペネムの MIC 以下の濃度においてもイミペネムの速やかな殺菌作用がみられた[表 2.6.2-26] [図 2.6.2-4]。

表 2.6.2-26 イミペネム及びイミペネム／レレバクタム処理による CL 5701 の生菌数の経時的変化

Imipenem Concentration	REL Concentration	Log CFU/mL Reduction			
		2 hr	4 hr	8 hr	24 hr
4× MIC (64 µg/mL)	None	2.53	4.12	3.78	4.73
0.5× MIC (8 µg/mL)	4 µg/mL	2.76	3.82	4.69	4.35
0.25× MIC (4 µg/mL)	8 µg/mL	2.55	3.73	4.48	3.38

Source: [資料 4.2.1.1.3: PD003]

図 2.6.2-4 イミペネム及びイミペネム/レレバクタム処理による CLB 24228 の生菌数の経時的変化



The top panel depicts the in vitro time-kill rate of imipenem alone (“IPM”) at 128, 256, or 512 µg/mL against *P. aeruginosa* CLB 24228. The bottom panel depicts the in vitro time-kill rate of imipenem at 4 µg/mL with REL (IPM – MK-7655) at 32, 64, 128, or 256 µg/mL. The y-axis shows CFU/mL; the x-axis is time in hours. Source: [資料 4.2.1.1.3: PD003]

2.6.2.2.4.2 PAE 及び PIE[資料4.2.1.1.11: PD016] [資料4.2.1.1.12: PD018]

抗菌薬の活性における重要な特徴は、細菌をその薬物に短期間曝露した後の持続的な細菌増殖

抑制作用であり、通常 PAE と称される。 β -ラクタム系抗菌薬と BLI の併用では、もう1つの重要な指標として PIE がある。これは、BLI を除去した後の持続的な β -ラクタマーゼ阻害作用であり、増殖阻害濃度を下回る濃度の β -ラクタム系抗菌薬を併用して測定する。イミペネムの PAE 及びレレバクタムの PIE は2つの試験で評価した。細菌をイミペネムとレレバクタムの併用又はイミペネム単剤に1時間曝露した後、新鮮培地又は4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のイミペネムを含む培地中で殺菌速度をモニターした。PAE 及び PIE は次の式に従って計算した。

$$\text{PAE} = T - C$$

$$\text{PIE} = T_{\text{imipenem/REL}} - T_{\text{imipenem}}$$

ここで、T は薬剤処理をした細胞が1 \log_{10} CFU/mL 増殖するのに要する時間、C は薬剤未処理の細胞が1 \log_{10} CFU/mL 増殖するのに要する時間である。また、 $T_{\text{imipenem/REL}}$ 及び T_{imipenem} は、それぞれイミペネム/レレバクタム又はイミペネムで処理した後、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のイミペネム存在下で再増殖を測定した場合の T である。

[資料4.2.1.1.11: PD016]において、イミペネム単剤及びイミペネム/レレバクタムの殺菌作用、PAE 及び PIE をイミペネム耐性 *P. aeruginosa* CL 5701 を用いて評価した。イミペネム単剤は MIC (16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の2倍及び4倍の濃度で殺菌作用 (CFU/mL が薬剤処理前から3- \log_{10} 以上減少) を示した。また、4、8又は16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のレレバクタムと併用したとき、イミペネムは MIC の1/4の濃度 (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で殺菌作用を示した。分離株を MIC の1倍、2倍及び4倍の濃度のイミペネムで曝露すると、PAE は1~3時間であった。4、8又は16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のレレバクタムと MIC の1/4濃度のイミペネムを併用した場合にも、同程度の時間の PAE が認められた。一方、MIC の1/4の濃度 (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) のイミペネム単剤で処理した場合には、薬剤未処理群と増殖に差がなく、PAE はほとんど認められなかった。

菌株を4、8又は16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のレレバクタムに事前に曝露した後、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のイミペネム存在下で培養したとき、対照 (レレバクタムに曝露せず、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のイミペネム存在下で培養した細胞) と比較して増殖が4~6時間長く抑制された。すなわち、イミペネム耐性 *P. aeruginosa* CL 5701 に対してレレバクタムと4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のイミペネムを併用すると、殺菌作用と長い PIE が認められた。

[資料4.2.1.1.12: PD018]において、様々な濃度のレレバクタムをイミペネムと併用したときの PIE を、*P. aeruginosa* CL 5701 を用いて評価した。MIC に近い濃度 (MIC の0.5倍、1倍及び2倍) のイミペネム単剤の PAE は0~2.3時間であった。PAE の最大値は MIC の4倍濃度でみられた2.6時間であったが、これにはイミペネムのキャリーオーバーが寄与している可能性がある。MIC の1/4濃度のイミペネム単剤については、薬剤不含培地で再懸濁した場合 PAE が認められず、イミペネム含有培地で再懸濁した場合でも PAE は0.6時間と非常に短かった。

2、4、8及び16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のレレバクタムを4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のイミペネムと併用したところ、PAE はイミペネム単剤よりも長かった[表 2.6.2-27]。さらに、これらの濃度のレレバクタムと4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のイミペネムで処理した菌をイミペネム含有培地に再懸濁したとき、PIE は4.1~4.7時間であった。

イミペネム含有培地に菌を再懸濁すると、レレバクタムが4~16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合の PIE は同程度であり、この濃度範囲ではレレバクタムは濃度反応性を示さないことが明らかになったがレレバクタムの濃度が2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では PIE が4.1時間に短縮したことから、レレバクタムの濃度が4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以

下で濃度反応性がみられることが示唆された[表 2.6.2-27]。

表 2.6.2-27 *P. aeruginosa* CL 5701 に対するイミペネム／レレバクタムの PAE 及び PIE

Exposure condition		Reconstitution condition		PAE (hr)	PIE (hr)
Imipenem (µg/mL)	REL (µg/mL)	Imipenem (µg/mL)			
4	0	0		0.0 [†]	NA
4	2	0		1.1	NA
4	4	0		2.0	NA
4	8	0		1.4	NA
4	16	0		1.8	NA
4	0	4		0.6	NA
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

[†]: Negative PAE value (treated cells grew slightly faster than untreated control)
Source: [資料4.2.1.1.12: PD018] [資料4.3: 033]

2.6.2.2.5 In vivo 試験

レレバクタム及びイミペネムの非臨床におけるヒト相当曝露量は、PPK 解析により算出した。レレバクタムのヒト相当曝露量として、細菌感染症患者にレレバクタムを臨床用量250 mg q6h で投与した際の血漿中濃度のシミュレーションから求めた、AUC_{0-24 hr} 及び C_{max} の幾何平均値である 390.5 µM·hr 及び 58.5 µM を用いた。また、イミペネムのヒト相当曝露量として、イミペネムを臨床用量500 mg q6h で投与した際の血漿中濃度のシミュレーションから求めた、AUC_{0-24 hr} 及び C_{max} の幾何平均値である 500.0 µM·hr 及び 88.9 µM を用いた[資料5.3.3.5.1: 04VPMH]。

2.6.2.2.5.1 有効性

2.6.2.2.5.1.1 In vivo 薬効評価試験の方法の要約

P. aeruginosa 及び *K. pneumoniae* 感染動物モデルを用いて、IMI/レレバクタムの in vivo における有効性を評価した。雌マウス (DBA/2N) の頸静脈にカニューレを挿入し、感染4日前にシクロホスファミドを投与して好中球減少を誘導した。その後、イミペネム耐性の *P. aeruginosa* 株又は *K. pneumoniae* 株を IP (播種性感染) 又は IN (呼吸器感染) で接種した (細菌学的データは[表 2.6.2-28]に記載した)。感染マウスを対照 (薬剤非投与) 群、IMI 単独投与群及び IMI/レレバクタム併用投与群に無作為に振り分けた。即時投与試験では、感染後30分以内に薬剤の投与を開始した。遅延投与試験では、投与前に、*P. aeruginosa* 又は *K. pneumoniae* の感染をそれぞれ16から17時間又は3時間かけて成立させた。IMI/レレバクタムの臨床における投与レジメンを参考にして、投与は1時間の持続静注を q6h で4回実施した。尾静脈から逐次採血を行い、薬剤の曝露量を評価した。投与開始24時間後に、播種性感染又は呼吸器感染マウスからそれぞれ脾臓又は肺を無菌条件下で採

取し、CFUを測定した。

表 2.6.2-28 In vivo 試験で使用した菌株のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに対する感受性

Species	Organism	Imipenem MIC (µg/mL)	Imipenem/REL MIC (µg/mL)	Report No.
<i>P. aeruginosa</i>	CL 5701	16	2	PD040
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 24228	32	8	PD006, PD040
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 24385B	64	16	PD040
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 24427	16	8	PD040
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 25005A	32	8	PD040
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 25649	64	16	PD040
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 25677	64	8	PD040
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 25893	64	16	PD040
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 26735	64	16	PD040
<i>K. pneumoniae</i>	CL 6339	64	1	PD006
<i>K. pneumoniae</i>	487710	64	0.25	PD040
<i>K. pneumoniae</i>	515744	64	0.5	PD040

Source: [資料4.2.1.1.1: PD001] [資料4.2.1.1.6: PD006] [資料4.2.1.1.22: PD040]

2.6.2.2.5.1.2 播種性感染モデル[資料4.2.1.1.6: PD006]

2.6.2.2.5.1.2.1 イミペネム耐性 *P. aeruginosa* 播種性感染モデルに対する即時投与

イミペネム耐性 *P. aeruginosa* CLB 24228の播種性感染モデルを用いて、レレバクタムの in vivo における有効性を評価した。2.2 × 10⁶ CFU の *P. aeruginosa* をマウスに IP で接種して感染させた。レレバクタム（10、20又は40 mg/kg/dose）及び IMI（5 mg/kg/dose）を併用投与したところ、脾臓内の細菌量が対照群と比較してそれぞれ1.72、3.13及び3.73 log₁₀減少した。一方、IMI 単独投与群では、脾臓内細菌量の減少は0.45 log₁₀とわずかであった。

IMI/レレバクタム併用投与群では、4回目の投与開始後20分、40分、75分及び105分に採血を行った。レレバクタムの曝露量は投与開始後40分（持続投与中）に最大に達し、このときの10、20及び40 mg/kg/dose 群における血漿中濃度はそれぞれ58、108及び202 µM であった。脾臓内細菌量の対照群に対する減少量は、20 mg/kg/dose 群で>3 log₁₀ CFU に達した。20 mg/kg/dose 群のレレバクタムの C_{max}は108 µM、AUC_{0-24 hr}は約57.1 mg·hr/L（164 µM·hr）であった。

2.6.2.2.5.1.2.2 イミペネム耐性 *K. pneumoniae* 播種性感染モデルに対する即時投与

イミペネム耐性 KPC-2産生 *K. pneumoniae* CL 6339の播種性感染モデルを用いて、レレバクタム

の *in vivo* における有効性を評価した。5.5 × 10⁵ CFU の *K. pneumoniae* をマウスに IP で接種して感染させた。レレバクタム (20、40及び80 mg/kg/dose) 及び IMI (5 mg/kg/dose) を併用投与したところ、脾臓内細菌量が対照群と比較してそれぞれ2.29、3.06及び2.36 log₁₀減少した。一方、IMI 単独投与群では、脾臓内細菌量が対照群と同程度であった。

この試験では、脾臓内細菌量の対照群に対する減少量は、20 mg/kg/dose 群で2.29 log₁₀ CFU に達し、このときレレバクタムの C_{max} は40 µM、AUC_{0-24 hr} は約36.2 mg·hr/L (104 µM·hr) であった。

2.6.2.2.5.1.3 呼吸器感染モデル

2.6.2.2.5.1.3.1 イミペネム耐性 *P. aeruginosa* 呼吸器感染モデルに対する即時投与[資料4.2.1.1.6: PD006]

イミペネム耐性 *P. aeruginosa* CLB 24228の呼吸器感染モデルを用いて、レレバクタムの *in vivo* における有効性を評価した。1.4 × 10⁵ CFU の *P. aeruginosa* をマウスに IN で接種して感染させた。レレバクタム (20、40及び80 mg/kg/dose) 及び IMI (5 mg/kg/dose) を24時間にわたり q6h で併用投与したところ、肺中細菌量が対照群と比較してそれぞれ2.37、3.59及び4.59 log₁₀減少した。一方、IMI 単独投与群では、肺中細菌量が対照群と同程度であった。

IMI/レレバクタム併用投与群では、4回目の投与開始後20分、40分、75分及び105分に採血を行った。レレバクタムの曝露量は投与開始後40分(持続投与中)に最大に達し、このときの20、40及び80 mg/kg/dose 群における血漿中濃度はそれぞれ42、140及び175 µM であった。肺中細菌量の対照群に対する減少量は、20 mg/kg/dose 群で2.37 log₁₀ CFU に達した。20 mg/kg/dose 群のレレバクタムの C_{max} は42 µM、AUC_{0-24 hr} は約37.0 mg·hr/L (106 µM·hr) であった。

この呼吸器感染モデルにおいて、投与時間を延長すると有効性が改善した。3.5 × 10⁵ CFU の *P. aeruginosa* CLB 24228をマウスに IN で接種して感染させ、レレバクタム (20及び40 mg/kg/dose) と IMI (5 mg/kg/dose) を60分間の持続静注により q6h で24又は48時間にわたり併用投与した(それぞれ計4又は8回の注入)。対照群の全例が、細菌接種の24~48時間後に感染により死亡したため、24又は48時間後の細菌の減少量は、IMI 単独投与群との比較で表した。レレバクタム (20及び40 mg/kg/dose) と IMI を24時間にわたり q6h で併用投与したとき、肺中細菌量はそれぞれ2.02及び3.19 log₁₀減少した。本試験ではより多量(24時間の投与のみを行った最初の試験の2.5倍)の細菌を負荷したにもかかわらず、有効性は最初の試験の結果と同程度であった。投与開始後48時間には、肺中細菌量が更に減少し、20及び40 mg/kg のレレバクタム用量で、肺中細菌量がそれぞれ2.98及び4.57 log₁₀減少した。

2.6.2.2.5.1.3.2 イミペネム耐性菌呼吸器感染モデルに対する遅延投与[資料4.2.1.1.6: PD006] [資料4.2.1.1.22: PD040]

初めに、即時投与試験を用いてイミペネム耐性菌株感染に対するレレバクタムと IMI の併用効果を確認した[2.6.2.2.5.1.3.1 項]。次に、より臨床を反映するモデルとして、感染成立後に投与を開始するモデルを用いて IMI/レレバクタムを評価した。本モデルでは、投与開始前に生体内で細菌

を4 log₁₀ CFU/g まで増殖させた。

[資料4.2.1.1.6: PD006]において、約10⁵ CFU の *P. aeruginosa* CLB 24228を好中球減少マウスに IN で接種して感染させた。感染の16.5、24及び40時間後に試験群外の感染動物を用いて、肺中細菌量の増加をモニタリングした。独立した試験を計3回実施した (PATOLA-04-08及び PATOLA-05-08の2試験で得られたデータを[表 2.6.2-29]に示す)。感染16.5時間後の肺中細菌量は約10⁵ CFU であり、その後の24時間で細菌量はさらに2 log₁₀ CFU 超増加した。感染16時間後に、5 mg/kg の IMI 単独又はレレバクタムとの併用で投与を開始した。感染40時間後にすべての投与群で肺中細菌量を測定した。これらの試験において、5 mg/kg の IMI 単独は明らかな作用を示さず、肺中細菌量は >7 log₁₀ CFU に達した。しかし、5 mg/kg IMI と20 mg/kg レレバクタムの併用投与群では、肺中の *P. aeruginosa* に対して静菌作用が認められた。すなわち、投与開始時と比較して肺中細菌量に明らかな増加は認められなかった。

本モデルにおいて、5 mg/kg IMI と40又は80 mg/kg のレレバクタムを併用した場合にも *P. aeruginosa* に対して静菌作用が認められた。5 mg/kg IMI と20 mg/kg レレバクタムの併用投与群におけるレレバクタムの C_{max} は、PATOLA-04-08試験及び PATOLA-05-08試験でそれぞれ37.8及び44.3 µM であった。第3の試験における C_{max} は32.8 µM であった。C_{max} の平均値は38.3 µM であり、AUC_{0-24 hr} の平均値は約48.4 mg·hr/L (140 µM·hr) であった。

表 2.6.2-29 *P. aeruginosa* 呼吸器感染モデルに対して IMI/レレバクタムを遅延投与した際の有効性及びレレバクタムの血漿中濃度

Time post-infection ^a (hours)	Dose (mg/kg IV, q6h x 4)		PATOLA-04-08			PATOLA-05-08		
	IMI	REL	Total log ₁₀ CFU (SD)	Change from 16.5 hours	REL Plasma conc. ^d (μM)	Total log ₁₀ CFU (SD)	Change from 16.5 hours	REL Plasma conc. ^d (μM)
16.5	NA	NA	5.04 (0.556)	NA	NA	4.91 (0.736)	NA	NA
24	NA	NA	5.99 (0.478)	+0.95	NA	5.84 (0.930)	+0.93	NA
40	NA	NA	7.92 (0.472)	+2.88	NA	6.96 (0.358)	+2.05	NA
40	5	0	7.14 (0.800)	+2.10	NA	7.11 (0.501)	+2.20	NA
40	5	80	5.80 (0.775)	+0.76 ^c	217.5	ND	ND	ND
40	5	40	5.86 ^b (0.186)	+0.82 ^c	121.1	5.09 (0.355)	+0.18 ^c	65.0
40	5	20	4.98 (0.802)	-0.06 ^c	37.8	4.99 (0.596)	+0.08 ^c	44.3
40	5	10	ND	ND	ND	6.46 (0.772)	+1.55	23.3

^a Five animals per group.
^b Three animals per group.
^c Not significantly different from burden at start of therapy (p<0.05, student's t-test).
^d REL plasma concentration at 40 minutes after start of infusion

Source: [資料 4.2.1.1.6: PD006]

[資料4.2.1.1.22: PD040]において、好中球減少マウスの呼吸器感染モデルを用いて、肺中細菌量に対する IMI/レレバクタム遅延投与の効果を、多様な菌株を用いて更に検討した。

In vitro 感受性の異なる *K. pneumoniae* 2株及び *P. aeruginosa* 9株を使用した[表 2.6.2-28]。投与後24時間における肺中細菌の薬剤非投与群に対する減少量及び投与前から投与後24時間までの肺中細菌量の変化量を評価した。投与前と比較して投与後24時間の肺中細菌量に明らかな変化がない場合を静菌的と定義した。レレバクタムの曝露量を評価するために、投与開始後40分に全血を採取した。

K. pneumoniae 株をマウスに接種し、投与開始前に3時間かけて感染を成立させた。細菌接種後3時間における平均細菌量は、2株で5.17～5.95 log₁₀ CFU/g lung の範囲であった。薬剤非投与群の細菌量は細菌接種後3～27時間の間に2.12～3.15 log₁₀ CFU/g lung 増加した。*P. aeruginosa* 株をマウスに接種し、投与開始前に17時間かけて感染を成立させた。細菌接種後17時間における平均細菌量は、9株で4.78～6.39 log₁₀ CFU/g lung の範囲であった。薬剤非投与群の細菌量は細菌接種後17～41時間の間に1.80～4.38 log₁₀ CFU/g lung 増加した。

感染マウスに IMI/レレバクタムを投与したとき、レレバクタムの AUC_{0-24hr} が *K. pneumoniae* 2株においては20.5～81.3 mg·hr/L (58.8～233 μM·hr)、*P. aeruginosa* 9株中8株においては11.1～

148 mg·hr/L (31.9~425 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) となる用量で、静菌作用がみられた。イミペネム/レレバクタムの MIC が CLSI 基準に基づくイミペネムのブレイクポイントよりも高い菌株に対しても IMI/レレバクタムは有効であった。すべての *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* 株における、静菌作用に必要なレレバクタムの平均 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は約 40.5 mg·hr/L (116 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$) であった。この $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は、最初に実施した呼吸器感染モデルに対する遅延投与試験における静菌作用に必要な $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ と同程度であり、一貫した結果であった。

2.6.2.2.5.1.4 In vivo 薬効評価試験の結果の要約

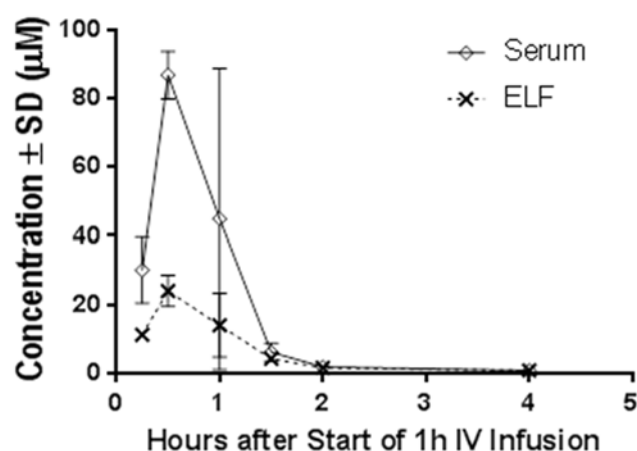
In vivo PD モデリングにおいて、レレバクタムの効果は AUC と最も良く相関した[2.6.2.2.6.4.1 項]。播種性及び呼吸器感染モデルに対して即時投与をしたとき、レレバクタムの $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ が 104~164 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ の範囲において $2\log_{10}$ 以上の細菌量の減少が認められた。呼吸器感染モデルに対する遅延投与を実施した2つの試験において、レレバクタムの $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ が 140及び116 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ のとき静菌作用が認められた。これらの曝露量はレレバクタムの PPK 解析により算出されたヒト相当曝露量 ($\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$) の 390.5 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ よりも小さい。IMI の用量も、マウスにおける $f\text{AUC}$ 換算の臨床用量相当量 (64 mg/kg, q6h) の約 1/13 であり、治療用量より低い。したがって、IMI/レレバクタムは臨床用量相当量よりも低い用量であっても、in vivo 感染モデルにおいて有効であった。

2.6.2.2.5.2 分布[資料4.2.1.1.21: PD038]

好中球減少マウスの肺上皮被覆液 (ELF) へのレレバクタムの分布を評価した。肺 ELF は、細胞外で増殖する細菌による肺感染症における、抗菌薬の作用部位である[資料4.3: 034]。好中球減少マウスの呼吸器感染モデルで有効性が認められていることから[2.6.2.2.5.1.3 項]、レレバクタムは肺 ELF に分布することが予想された。

好中球減少マウスにレレバクタムを 40 mg/kg で1時間持続静注したときの血清中及び肺 ELF 中のレレバクタム濃度推移を[図 2.6.2-5]に示す。肺 ELF 中及び血清中 AUC はそれぞれ 22.25及び 64.86 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ であり、レレバクタムの肺 ELF への浸透が認められた。総薬物濃度の AUC の ELF/血清比は 34.3%であった (蛋白結合率で補正した場合 43.3%)。

図 2.6.2-5 レレバクタムを 40 mg/kg で 1 時間持続静注したときの血清中及び肺 ELF 中の濃度推移



Jugular vein cannulated DBA/2J mice were rendered neutropenic by administration of cyclophosphamide on Days -4 and -1 relative to infusion. Mice received a single 1 hour IV infusion of REL at 40 mg/kg on Day 0. Serum and bronchoalveolar lavage (BAL) containing pulmonary ELF were collected at time points after start of infusion. Dilution of pulmonary ELF into BAL was determined by dilution of urea in BAL relative to serum. Mean concentration of REL \pm SD are presented. There were 3 animals sampled at each time point. Serum data are depicted as open diamonds (\diamond); ELF data are shown as “X”.

Source: [資料 4.2.1.1.21: PD038]

2.6.2.2.6 PK/PD の関係性

2.6.2.2.6.1 薬物動態の要約

ヒトにおける薬物動態試験の結果の詳細は[2.7.2.2 項]及び[2.7.2.3 項]に示した。

2.6.2.2.6.2 薬力学的作用の要約

新規の抗菌薬と BLI について PK/PD の関係性を解明することは、最適な投与レジメンの決定に不可欠である。β-ラクタム系抗菌薬については、遊離形薬物濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合 ($\%T > MIC$) が、治療効果と良く相関する PK/PD パラメータとして確立されている[資料4.3: 035]。レレバクタムについては、有効性と良く相関する PK/PD パラメータは $fAUC/MIC$ であった。レレバクタムの有効性と相関する PK/PD パラメータは、in vivo マウス大腿部感染モデル試験、in vivo 呼吸器感染マウスに対する遅延投与試験及び in vitro HF モデルから決定した[2.6.2.2.6.4 項][2.6.2.2.6.3 項]。なお、in vitro HF モデルにおいて、イミペネム/レレバクタムによる *P. aeruginosa* の菌数の減少は Enterobacteriaceae と比較して遅く、増殖阻害に必要なイミペネム及びレレバクタムの曝露量は Enterobacteriaceae と比較して *P. aeruginosa* でより大きいことが示唆されたため[2.6.2.2.6.3 項]、イミペネム及びレレバクタムの PK/PD 指標の推定には *P. aeruginosa* のデータを使用した。

2.6.2.2.6.3 In vitro PD モデル[資料4.2.1.1.16: PD031]

計15種類のイミペネム耐性株を用いた in vitro HF モデル試験により、IMI 500 mg とレレバクタム125又は250 mg を併用して q6h、30分間投与したときの抗菌作用を評価した。すなわち、ヒトに IMI 500 mg とレレバクタム125又は250 mg を q6h、30分間で持続静注した際の遊離形薬物の PK プロファイルを模倣するように、薬液濃度、導入速度及び排出速度を in vitro でデザインした。それぞれ異なる染色体性 AmpC を持つ *P. aeruginosa* (N=4)、KPC-2 (N=3)、KPC-3 (N=2) 又は KPC-11 (N=1) を発現する *K. pneumoniae*、並びに KPC-6を発現する *K. oxytoca* (N=1) を含め、選択した菌株は多くの異なる β -ラクタマーゼを有していた。加えて、CTX-M 単独又は CTX-M とプラスミド性 AmpC (DHA 又は CMY) を発現する Enterobacteriaceae 4株についても試験を実施した。

イミペネムとレレバクタム250 mg の併用はすべてのイミペネム耐性 *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae に対し有効性を示し、CFU は検出限界未満に低下し、再増殖は認められなかった[表 2.6.2-30]。CFU が検出限界未満になるまでに要した時間は、*P. aeruginosa* では12~54時間だったのに対し、Enterobacteriaceae では3~30時間であり、増殖阻害に必要なイミペネム及びレレバクタムの曝露量は Enterobacteriaceae と比較して *P. aeruginosa* でより大きいことが示唆された。特筆すべきこととして、*P. aeruginosa* 4株中3株及び Enterobacteriaceae 11株中2株については、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のレレバクタム存在下でも MIC がイミペネムのブレイクポイントよりも高かったにもかかわらず、HF モデルでは増殖が強く抑制された。イミペネムとレレバクタム125 mg の併用の評価は *P. aeruginosa* 4株及び *K. pneumoniae* 1株で実施したが、うち *P. aeruginosa* 1株 (CLB 24354) でのみ再増殖が認められた。

表 2.6.2-30 HF モデルにおけるイミペネム耐性株に対するイミペネム／レレバクタムの
抗菌活性

Organism	Isolate Number	MIC (µg/mL)		β-lactamase	HF Results
		Imipenem	Imipenem /REL ^a		Imipenem 500 mg/REL 250 mg
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 24226	32	4	blaPDC-19	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 24227	16	2	blaPDC-35	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 24228	32	8	blaPDC-16	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>P. aeruginosa</i>	CLB 24354	64	16	blaPDC-3	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>K. pneumoniae</i>	CL 5763	32	0.5	KPC-3	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>K. pneumoniae</i>	CL 6339	64	1	KPC-2, TEM, SHV	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>K. pneumoniae</i>	CL 6569	256	4	KPC-2	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>K. pneumoniae</i>	CL 6838	16	0.5	KPC-3	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>K. pneumoniae</i>	CLB 26410	> 256	8	KPC-2	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>E. coli</i>	IHMA 1224137	8	≤ 0.5	TEM-OSBL, CTX-M-14, CMY-140	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>E. coli</i>	IHMA 1231530	4	0.5	CTX-M-15, CMY-2	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>K. pneumoniae</i>	IHMA 516426	16	0.5	CTX-M-14, DHA	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>S. marcescens</i>	IHMA 1203541	8	1	CTX-M-3	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>K. oxytoca</i>	IHMA 1211369	32	0.25	KPC-6	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr
<i>K. pneumoniae</i>	IHMA 520284	16	0.25	KPC-11	> 4 log kill with no regrowth up to 70 hr

^a Imipenem MIC in the presence of 4 µg/mL REL
Source: [資料 4.2.1.1.16: PD031]

HF 試験のデータを用いて、トランスレーショナル PK/PD モデルを構築し、また構築したモデルの確認を行った[2.7.2.3.5 項]。ヒト PK を組み込んだトランスレーショナル PK/PD モデルを用いて、IMI の用量を 500 mg、q6h に固定しつつレレバクタムの用法・用量を変化させた種々の in silico 用量分割試験を実施し、レレバクタムの効果と関連する PK パラメータを探索した。結果として、AUC がレレバクタムの効果と最も良く相関し、試験開始後 24 時間までに静菌効果、1-log₁₀ kill 及び 2-log₁₀ kill を達成するのに必要な fAUC_{0-24 hr}/MIC は、それぞれ 2.7、4.7 及び 7.5 であった[資料 5.3.5.3.3: 04WBXC]。

2.6.2.2.6.4 In vivo PD モデル

2.6.2.2.6.4.1 大腿部感染モデル[資料 4.3: 036] [資料 5.3.5.3.4: 05873G]

好中球減少 CD-1 マウスの大腿部感染モデルを用いて、in vivo PD 試験を実施した。菌株は *P. aeruginosa* 4 株及び *K. pneumoniae* 2 株を使用した[表 2.6.2-31]。イミペネム及びレレバクタムの PK は、IMI/レレバクタムをそれぞれ 8/4、16/8、32/16、64/32 及び 128/64 mg/kg の用量で IP 投与し

て評価した。投与開始2時間前に、好中球減少 CD-1マウスの両大腿部に約 5×10^6 CFU の菌を接種して感染させた。マウスに IMI/レレバクタムを投与し、24時間後に CFU 測定のために安楽死させた。PD 効果は、感染マウスに fAUC 換算臨床相当投与量 (16 mg/kg, q2h) の1/2以上の IMI (8及び15.9 mg/kg) 又は生理食塩水を2時間ごとに24時間投与し、様々な用量及び頻度でレレバクタムを併用して測定した。CFU 測定は投与開始24時間後に実施した。

表 2.6.2-31 大腿部感染モデルで使用した菌株一覧

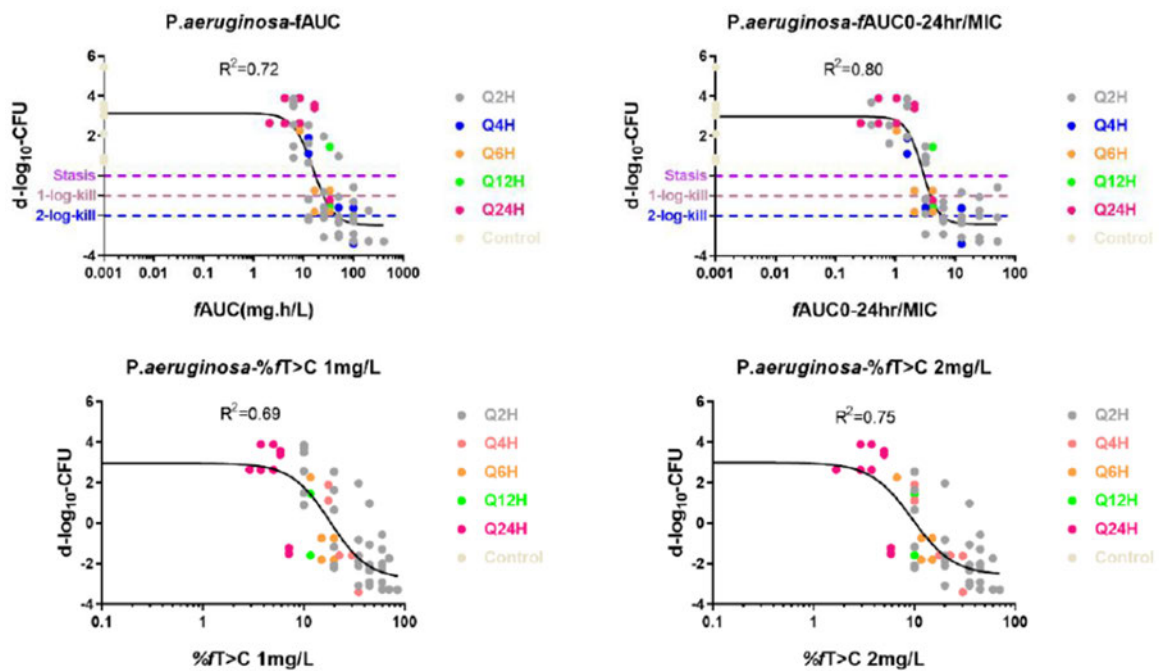
Strain	Species	β -lactamases	Imipenem/REL MIC ($\mu\text{g/mL}$) [†]
CLB 24226	<i>P. aeruginosa</i>	PDC-19	4
CLB 24227	<i>P. aeruginosa</i>	PDC-35	2
CLB 24354	<i>P. aeruginosa</i>	PDC-8	16
CLB 24228	<i>P. aeruginosa</i>	PDC-16	8
CL 6755	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-3, TEM, SHV	≤ 1
CL 6339	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2, TEM, SHV	1

[†] Imipenem MIC in presence of 4 $\mu\text{g/mL}$ of REL
Source: [資料4.2.1.1.1: PD001]

イミペネム及びレレバクタムの PK プロファイルは、検討した用量範囲では線形であり、分布容積はそれぞれ0.434及び0.544 L/kg、 $t_{1/2}$ はそれぞれ0.24及び0.25 hr であった。*P. aeruginosa* 及び *K pneumoniae* のそれぞれについて、投与開始後24時間の \log_{10} CFU の変化量に対するレレバクタムの fAUC、 $fAUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ 、 fC_{max} 、 $fC_{\text{max}}/\text{MIC}$ 又は $\%T > C_t$ をプロットし、シグモイド E_{max} モデルにフィッティングした。 C_{max} と \log_{10} CFU の変化量の間には明らかな関係性は認められなかった。目視による判定及び決定係数 (R^2) の両方を考慮すると、*P. aeruginosa* 及び *K pneumoniae* の両方で $fAUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ と \log_{10} CFU の変化量の間には最も強い関連が認められた[図 2.6.2-6] [図 2.6.2-7]。 $\%T > C_t$ は R^2 値が大きかったが、モデルフィットにおけるばらつきが大きかった。以上のように、 $fAUC/\text{MIC}$ がレレバクタムの効果の PK/PD 指標であることが示唆された。マウス大腿部感染モデルで静菌効果、 $1-\log_{10}$ kill 及び $2-\log_{10}$ kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ はそれぞれ3.3、4.3及び7.0であった。この試験では *P. aeruginosa* 株の数がより多く、HF 試験の結果から *K. pneumoniae* と比較して *P. aeruginosa* の増殖阻害には REL の曝露がより多く必要であると示唆されたことから、*P. aeruginosa* のデータのみを用いて $fAUC_{0-24 \text{ hr}}/\text{MIC}$ のターゲット値を算出した。

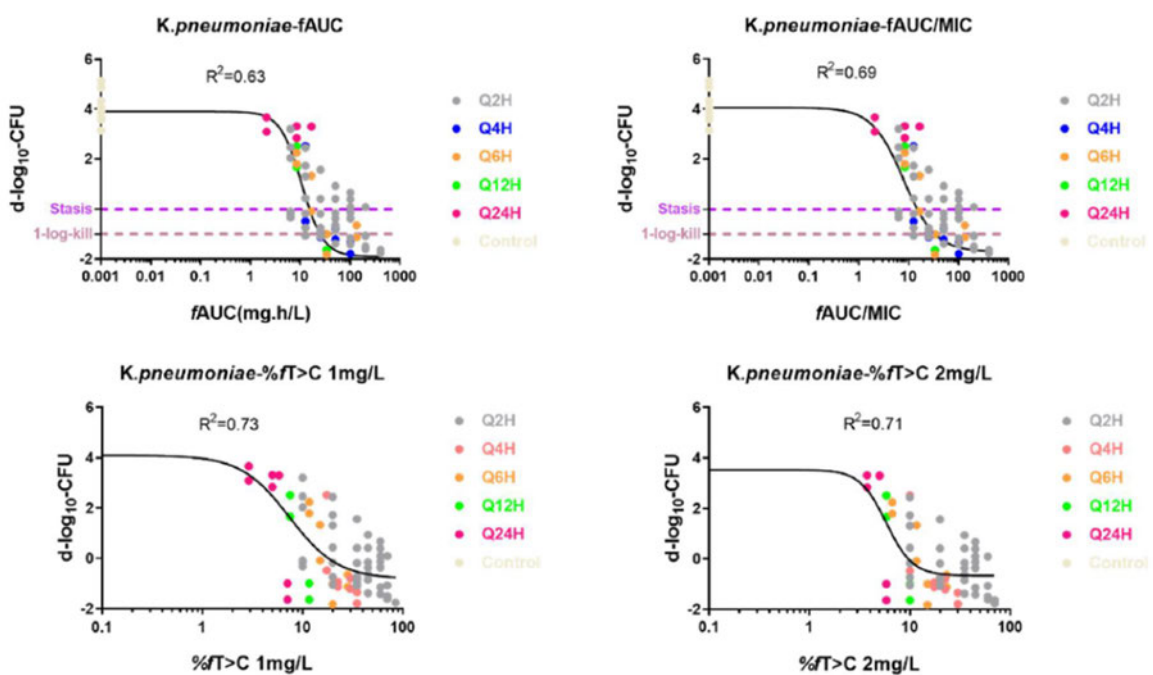
In vitro HF 及び in vivo マウス大腿部感染モデルの結果は一貫しており、共にレレバクタムの PK/PD 指標は $fAUC/\text{MIC}$ という結論であり、ターゲット値は同程度であった。なお、PK/PD 指標が $fAUC/\text{MIC}$ である BLI はレレバクタムだけではなく、最近 vaborbactam についても報告されている[資料4.3: 037]。

図 2.6.2-6 *P. aeruginosa* を用いた大腿部感染モデルにおけるレレバクタムの PK/PD の関係性



Source: [資料5.3.5.3.4: 05873G]

図 2.6.2-7 *K. pneumoniae* を用いた大腿部感染モデルにおけるレレバクタムの PK/PD の関係性



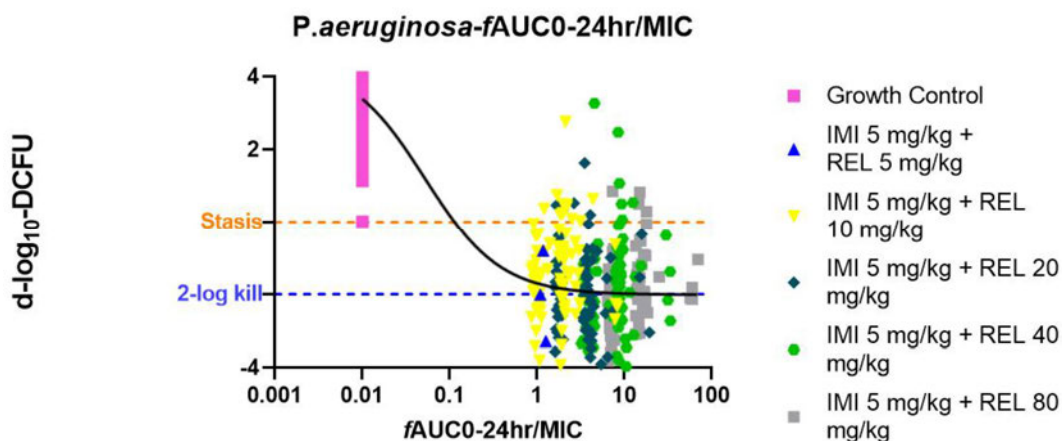
Source: [資料5.3.5.3.4: 05873G]

2.6.2.2.6.4.2 呼吸器感染モデル[資料5.3.5.3.5: 058X5B]

呼吸器感染モデルに対する遅延投与において、IMI/レレバクタムは *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* 株に対して有効であった[2.6.2.2.5.1.3.2 項]。

レレバクタムの肺 ELF/血清中濃度比は、マウスでヒトよりわずかに低いだけであり（タンパク結合について補正した場合、43%対54%）、血中濃度は、種を越えて肺曝露の良好な代替指標になり得る[2.6.2.2.5.2 項] [2.7.2.2.1.2 項]。投与開始後24時間の *P. aeruginosa* の \log_{10} CFU の変化量に対する REL の血漿中 $fAUC/MIC$ をプロットし、シグモイド E_{max} モデルにフィッティングした。有効性が中程度のデータは限られていたが、投与開始後24時間の \log_{10} CFU の変化量とレレバクタムの $fAUC$ の間に関係性が認められた[図 2.6.2-8]。マウス呼吸器感染モデルにおける遅延投与において、静菌効果、 $1-\log_{10}$ kill 及び $2-\log_{10}$ kill を達成するために必要なレレバクタムの $fAUC_{0-24\text{hr}}/MIC$ は、それぞれ0.1、0.3及び8.0であった。なお、本モデルで推定された $2-\log_{10}$ kill のターゲット値は、マウス大腿部感染モデルのターゲット値である7.0と同程度であった[2.6.2.2.6.4.1 項]。本試験で使用された IMI 用量（5 mg/kg）は単独では有効性を示さない用量であり、マウスにおける $fAUC$ 換算の臨床用量相当量（64 mg/kg, q6h）の約1/13である。したがって、 $fAUC_{0-24\text{hr}}/MIC$ の推定値は、臨床用量相当量の IMI と併用した場合に対し、保守的な値である可能性が高い。

図 2.6.2-8 *P. aeruginosa* を用いた呼吸器感染モデルにおけるレレバクタムの PK/PD の関係性



Source: [資料5.3.5.3.5: 058X5B]

2.6.2.2.6.5 PK/PD の要約

In vitro HF 及び in vivo マウス大腿部感染モデルのいずれにおいても、レレバクタムの PK/PD 指標は $fAUC/MIC$ という結論であり、これらの結果は一貫していた。これら2つのモデル及び呼吸器感染モデルにおいて有効性（静菌効果、 $1-\log_{10}$ kill 及び $2-\log_{10}$ kill）を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0-24\text{hr}}/MIC$ を[表 2.6.2-32]にまとめた。In vitro HF のデータを用いて構築したトラン

スレーショナル PK/PD モデルにより得られた2- \log_{10} kill のターゲット値は、2つの in vivo モデルから得られた値と同程度であった。これはレレバクタムの PK/PD の関係性を表現するうえでの PK/PD モデルの頑健性を支持する結果である。

以上のように、2- \log_{10} kill のターゲット値は複数のモデルで一貫しており、レレバクタムの PK/PD の関係性を十分かつ頑健に特徴付けるものだと考えられるため、目標達成確率 (PTA) 解析においては2- \log_{10} kill のターゲット値を使用した[2.7.2.3.4 項]。

表 2.6.2-32 非臨床試験で求められたレレバクタムの PK/PD ターゲット値のまとめ

Pre-clinical model	REL fAUC _{0-24 hr} /MIC PK target			Notes
	Stasis	1- \log_{10} kill	2- \log_{10} kill	
In vivo Murine Thigh Model	3.3	4.3	7.0	<i>P. aeruginosa</i> (4 strains); imipenem dosed within 2-fold of humanized dose (8-15.9 mg/kg q2h)
In vivo Delayed Treatment Murine Lung Model	0.1	0.3	8.0	<i>P. aeruginosa</i> (9 strains); imipenem dosed at 5 mg/kg q6h
In vitro HF system	2.7	4.7	7.5	<i>P. aeruginosa</i> (5 strains); based on model-based assessment leveraging TPKPD modeling of hollow fiber data
Source: [資料5.3.5.3.4: 05873G] [資料5.3.5.3.5: 058X5B] [資料5.3.5.3.3: 04WBXC]				

2.6.2.3 副次的薬理試験[資料4.2.1.2.1: PD009]

2.6.2.3.1 In vitro 副次的薬理試験

レレバクタムの特異性を評価するため、標準的な酵素及びその他の受容体アッセイから成る大型パネルに対するレレバクタムの活性を [REDACTED] で評価した。レレバクタムは、163種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素アッセイのいずれにおいても、10~100 μ M の濃度で阻害率が50%未満であったことから、オフターゲット作用を有さないことが示された。

2.6.2.3.2 In vivo 副次的薬理試験

in vivo 副次的薬理に関する特別な試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

レレバクタムの心血管系、中枢神経系及び呼吸器系への潜在的な影響を評価するため、ICH S7A 及び S7B ガイドラインに従った安全性薬理試験[表 2.6.2-33]を実施した。

すべての重要な安全性薬理試験は GLP を遵守して実施した。すべての試験は Merck Research

Laboratories (米国、ペンシルベニア州ウエストポイント、又は日本、茨城県つくば市) で実施した。米国及び日本は経済協力開発機構 (OECD) の加盟国であるため、OECD のデータ相互受入れ制度が適用される。すべての GLP 試験報告書に GLP 適合陳述書が含まれている。

表 2.6.2-33 レレバクタムの ICH S7A 及び S7B ガイダンスに従った安全性薬理試験

Study No. (GLP Status)	Study Title	Dose Levels (mg/kg)
TT #■■-3039 (Non-GLP)	Effects of REL on hERG (I_{Kr}), hKCNQ1/hKCNE1 (I_{Ks}), and hNav1.5 (I_{Na}) Currents Stably Expressed in Mammalian Cells. Exploratory Study Conducted with PatchXpress 7000A	NA (in vitro)
TT #■■-4701 (GLP)	Electrophysiological Evaluation on hERG Channel Current Stably Expressed in CHO Cells	NA (in vitro)
TT #■■-5067 (Non-GLP)	Ancillary Pharmacology: Effect of REL on Cardiovascular Function in Anesthetized Dogs	0, 3, 7, 20 ^a
TT #■■-5601 (GLP)	Intravenous Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Monkeys	0, 25, 75, 225 ^b
TT #■■-9822 (GLP)	One-Month Intravenous Toxicity Study in Rats With a Functional Observational Battery With a 4-Week Recovery Period	0, 50, 150, 450
NA = Not applicable; REL = Relebactam		
a 3 sequential 30-minute periods at 3, 7, and 20 mg/kg (cumulative doses: 3, 10 and 30 mg/kg, respectively)		
b Administered as 30-minute infusions using an ascending dose regimen with at least 2 days between REL doses.		

2.6.2.4.1 哺乳類細胞に安定的に発現させた hERG (I_{Kr})、hKCNQ1/hKCNE1 (I_{Ks}) 及び hNav1.5 (I_{Na}) 電流に対するレレバクタムの影響 (PatchXpress 7000A で実施した探索的試験) (TT #■■-3039) [資料4.2.1.3.1: TT #■■-3039]

3種類の心イオンチャンネル [ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 (hERG) にコードされている hERG チャンネルを介する急速活性型遅延整流性カリウム電流 (I_{Kr})、hKCNQ1/hKCNE1にコードされている緩徐活性型遅延整流性カリウム電流 (I_{Ks}) 及び hNav1.5にコードされているヒト心筋ナトリウム電流 (I_{Na})] に対する in vitro でのレレバクタムの影響を探索的に評価した (TT #■■-3039) [2.6.3.4 項]。これらのイオンチャンネルをチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞又はヒト胎児腎 (HEK) 293細胞に安定的に発現させた。この機能分析は、ハイスループット平面電圧固定法 (PatchXpress 7000A) を用いて実施した。

試験最高濃度の30 μ Mにおいて、hERG (I_{Kr}) 電流は2% \pm 3%阻害され、 I_{Ks} 及び I_{Na} に対する検出可能な影響は認められなかった[2.6.3.4 項]。

2.6.2.4.2 hERG 電流に対する影響 (TT #■■-4701) [資料4.2.1.3.2: TT #■■-4701]

CHO-K1細胞に異種発現させた hERG チャンネルに対するレレバクタムの影響を、GLP 下で標準的なホールセル電圧固定法を用いて検討した (TT #■■-4701) [2.6.3.4 項]。レレバクタムは、試験可能な最高実測濃度である318 μ Mにおいて、溶媒対照でみられる経時的変化と比較して、hERG 電流に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.3 麻酔イヌにおける心血管機能 (TT #■■-5067) [資料4.2.1.3.3: TT■■5067]

レレバクタムの心血管系機能への影響を検討するため、迷走神経を切除した3匹の雌雑種犬に麻酔下でレレバクタム (溶媒は100%脱イオン水) を3、7及び20 mg/kg (血漿中濃度は206 µM 以下) で連続的に30分間ずつ IV 投与した (TT #■■-5067) [2.6.3.4 項]。溶媒のみの影響を別の4匹 (雄3匹、雌1匹) のイヌで検討した。30分間の各注入期間において、心拍数、平均動脈血圧及び心電図 (ECG) パラメータ (PR、QRS 及び QT/QTc 間隔) をモニタリングした。レレバクタムは投与したいずれの用量においても平均動脈血圧、心拍数及び ECG 間隔に影響を及ぼさなかった。3、7及び20 mg/kg の用量で30分間注入したときに得られた最高血漿中レレバクタム濃度は、それぞれ 28 ± 1.4 、 84 ± 29 及び 206 ± 29 µM (平均値 ± 標準偏差) であった。

2.6.2.4.4 アカゲザルへの静脈内投与による心血管系及び呼吸器系テレメトリー試験 (TT #■■-5601) [資料4.2.1.3.4: TT■■5601]

レレバクタムの心血管系機能、呼吸器系機能及び体温への潜在的な影響を評価するため、テレメータ装着覚醒アカゲザルに IV 投与した (TT #■■-5601) [2.6.3.4 項]。4匹の雄サルに溶媒 (0.9% 塩化ナトリウム) 並びに用量25、75及び225 mg/kg のレレバクタムを、溶媒投与から始める用量漸増法で単回 IV 投与した。被験物質の投与は3日以上の間隔をあけて実施した。投与後約24時間にわたり、心拍数、動脈圧 (収縮期、拡張期及び平均血圧)、ECG 間隔 (PR、QRS 及び QT 間隔)、呼吸数、呼吸深度及び体温をラジオテレメトリーでモニタリングした。QT 間隔は、個々の動物での補正法 (Miyazaki の補正法) を用いて、心拍数の変化に基づいて補正した (QTc 間隔)。レレバクタムを25、75及び225 mg/kg の用量で IV 投与 (30分間注入) したとき、血行動態 (心拍数及び血圧)、ECG 間隔、呼吸パラメータ及び体温への影響は認められなかった。これらの結果に基づくと、本試験における心血管系及び呼吸器系機能に関する無影響量 (NOEL) は225 mg/kg 以上 (サルを用いた1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験の225 mg/kg の用量における試験1日目の C_{max} は4460 µM、TT #■■-1153) であった[2.6.7.7C 項]。

2.6.2.4.5 ラットへの静脈内投与による機能観察総合評価法試験 (TT #■■-9822) [資料4.2.3.2.2: TT■■9822]

レレバクタムの神経系への影響を評価するため、ラットを用いた1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験の試験1日目に雄 Wistar (Hannover) ラット (6匹/投与群) において、溶媒 (0.9%塩化ナトリウム) 又は50、150若しくは450 mg/kg のレレバクタムの IV 投与後に機能観察総合評価 (FOB) を実施した (TT #■■-9822) [2.6.3.4 項]。FOB では、ホームケージ、ハンドリング及びオープンフィールドでの観察、刺激反応性の評価並びに握力、開脚幅、ホットプレート刺激に対する反応潜時及び体温の測定を実施した。FOB は、溶媒及びレレバクタムの IV 投与の約15分後に実施した。FOB において、50、150及び450 mg/kg のレレバクタムを投与したとき、被験物質に関連した神経行動学的な影響は認められなかった。しかしながら、ラットを用いた1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験 (TT #■■-9822) [2.6.7.7A 項]の雌2匹及び3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験 (TT #■■-1003) [2.6.7.7B 項]の大

半の動物において、450 mg/kg の用量での単回投与後に活動性低下、腹臥位、歩行失調、喘ぎ及び間欠性異常発声あるいは痙攣様症状といった神経行動学的変化が認められた。一部の動物では計画外の安楽殺の原因となったこれらの所見は、450 mg/kg の IV 投与後にみられた過度に高い C_{max} (ラットを用いた1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験の試験5週目における450 mg/kg/日群の C_{max} は6480 μM 、TT#■■■-9822) に関連していた。ラットを用いた3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験 (TT#■■■-1003) [2.6.7.7B 項]において、450 mg/kg の用量で1日間投与した後、300 mg/kg/日の用量で2日間投与した雌1匹では、450 mg/kg/日での投与後及び300 mg/kg/日 ($C_{max} = 3590 \mu\text{M}$) の2回目の投与後に神経行動学的な変化が認められた。しかしながら、300 mg/kg/日群の別の動物には一般状態の変化がみられなかったことから、300 mg/kg/日群の1匹のみにみられた変化は、少なくともレレバクタムの450 mg/kg/日における低い忍容性に部分的に関連する変化又はそれによる二次的変化と考えられる。本 FOB 並びにラットを用いた1及び3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験において、150 mg/kg (ラットを用いた1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験の試験5週目における150 mg/kg/日群の C_{max} は2090 μM 、TT#■■■-9822) の用量では神経行動学的な変化は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験[資料4.2.1.1.20: PD036]

イミペネム／レレバクタムを他の抗菌薬と併用した場合の効果を、チェッカーボード法により fractional inhibitory concentration index を求めて評価した。イミペネム／レレバクタムと併用する可能性があり、グラム陰性菌又はグラム陽性菌に対して活性を有する10種類の抗菌薬 (アミカシン、アズトレオナム、アジスロマイシン、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) を選択した。評価した160通りの抗菌薬：分離株の組合せのうち107通り (66.9%) については、イミペネム／レレバクタム又は他の抗菌薬の MIC が評価濃度範囲外であった。しかし、各抗菌薬について少なくとも1組は MIC が評価濃度範囲内である抗菌薬：分離株の組合せがあった。残りの53通りの抗菌薬：分離株の組合せにおいて、相互作用なしは48株 (90.6%)、相乗作用は4分離株 (7.5%) 及び拮抗作用は1分離株 (1.9%) であった。これらの結果から、イミペネム／レレバクタムによって他の抗菌薬の作用が阻害される可能性は低いと予想される。

また、レレバクタムの安全性薬理試験で懸念が認められなかったこと、IMI の過去の薬理学的プロファイルデータ及び ICH M3 (R2) ガイドラインの「遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない」との記載に基づき、レレバクタムと IMI の併用投与に関して安全性薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

レレバクタムはクラス A 及びクラス C β -ラクタマーゼに対する BLI である。レレバクタムは AmpC に非常に強い活性を示し、*K. pneumoniae* といった一部の Enterobacteriaceae に存在するクラス AKPC 型 β -ラクタマーゼに対して活性を示した。レレバクタムはメチシリン感性 *S. aureus*、メ

チシリン耐性 *S. aureus*、*B. subtilis*、*E. coli*、*S. pneumoniae*、*E. faecalis* 及び *H. influenzae* に対する抗菌活性を有しておらず、また *C. albicans* に対する抗真菌活性も有していなかった。レレバクタムは Enterobacteriaceae 及び嫌気性菌に対する抗菌活性をほとんど又は全く有していなかった。レレバクタムは β -ラクタマーゼを阻害することにより、イミペネムの抗菌活性を増強する。

In vitro 生化学アッセイにおいて、レレバクタムは、臨床上問題となる β -ラクタマーゼ酵素である AmpC 並びに KPC-2及び KPC-3に対して阻害活性を示した。これらの β -ラクタマーゼは *P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae といったグラム陰性分離株のカルバペネム耐性に関与している。薬物動態学的に到達可能な濃度範囲で、レレバクタムはこの阻害作用によりカルバペネム系抗菌薬イミペネムの抗菌活性を増強し、イミペネム非感性分離株の感受性を回復させた。

レレバクタムは *P. aeruginosa* の一般的な排出ポンプにより排出されず、自然発生的耐性を生じる頻度が低いことが示された。イミペネム耐性 *P. aeruginosa* に対してイミペネムとレレバクタムを併用すると、長い PIE が得られ、イミペネムの抗菌活性が回復した。

SMART 試験において、イミペネム非感性 *P. aeruginosa* 及び KPC 保有 Enterobacteriaceae の臨床分離株に対するイミペネム/レレバクタムの効果を評価した。レレバクタムの併用により、*P. aeruginosa* 株のイミペネムに対する感受性が大幅に上昇した。イミペネム非感性 *P. aeruginosa* 株 (N = 7,258) の CLSI 基準に基づくイミペネム/レレバクタムに対する感性率は64.9%であった。KPC 保有 Enterobacteriaceae (N = 1,200) のイミペネム感性率は、レレバクタム併用により2.1%から94.8%に上昇した。ESBL 及び染色体性若しくはプラスミド性 AmpC 陽性の主要な Enterobacteriaceae 株についても評価をしたところ、これらの菌株でも感性率は95%超に上昇した。

国内で収集された分離株についてもイミペネム/レレバクタムに対する感受性を評価した。4 $\mu\text{g/mL}$ のレレバクタムと併用した場合、イミペネム非感性 *P. aeruginosa* 株 (N=100) の52.0%がイミペネム感性となった。イミペネム非感性の主要な Enterobacteriaceae (N=39) の61.5%がイミペネム/レレバクタムに感性であった。なお、KPC 陽性株は国内では収集されなかった。イミペネム/レレバクタムの抗菌スペクトルは概ね海外と同様であった。

好中球減少マウスを用いたイミペネム耐性 *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* 株の一連の感染モデル (*P. aeruginosa* 又は *K. pneumoniae* の播種性感染モデル及び *P. aeruginosa* の呼吸器感染モデル) において、IMI/レレバクタムは有効性を示した。呼吸器感染モデルにおいては、イミペネム/レレバクタムの MIC が現在のブレイクポイントよりも高い *P. aeruginosa* に対しても IMI/レレバクタムは有効であった。

In vitro HF 及び in vivo マウス大腿部感染モデルの結果から、レレバクタムの PK/PD 指標は $f\text{AUC}/\text{MIC}$ であることが示唆された。これら2つのモデル及び呼吸器感染モデルにおいて2- \log_{10} kill を達成するのに必要なレレバクタムの $f\text{AUC}_{0-24\text{hr}}/\text{MIC}$ は、それぞれ7.5、7.0及び8.0であった。

レレバクタムの心血管系、中枢神経系及び呼吸器系機能に対する潜在的な影響を評価するため、確立された非臨床 in vitro 及び in vivo 安全性薬理試験を実施した。これらの試験において、レレバクタムは、RHD での臨床曝露量と同程度の曝露量で、懸念となる影響を示さなかった。ヒトに対するレレバクタムの非臨床曝露量比は、日本人院内肺炎又は人工呼吸器関連肺炎 (HABP/VABP) 患者に臨床用量の IMI/レレバクタムを q6h で投与した際[資料5.3.5.1.4: P014]に得られた、レレバ

クタムの最高濃度 (C_{max}) の幾何平均値である $55.1 \mu\text{M}$ を用いて算出した。レレバクタムは、試験可能な最高実測濃度である $318 \mu\text{M}$ [RHDにおける臨床遊離形 C_{max} ($43.0 \mu\text{M}$) の約7倍、遊離形分率78%] で hERG 電流に影響を及ぼさず、麻酔イヌ心血管系モデルに3、7及び20 mg/kg (臨床 C_{max} の約4倍) の用量で IV 投与したとき、又はテレメトリー装着覚醒雄アカゲザルに25、75及び225 mg/kg (臨床 C_{max} の約81倍) の用量で IV 投与したとき、QT/QTc 間隔への影響は認められなかった。また、麻酔イヌ又はサルテレメトリー試験のいずれにおいても、試験最高用量まで血行動態 (動脈血圧及び心拍数) への影響は認められなかった。サルテレメトリー試験において、検討したレレバクタムの最高用量まで、被験物質に関連した呼吸器系機能 (呼吸数及び呼吸深度) 及び体温の変化は認められなかった。サルテレメトリー試験における心血管系及び呼吸器系への影響に関する NOEL は225 mg/kg (ヒト C_{max} の約81倍) 以上であった。

ラットを用いた1ヵ月間反復 IV 投与試験の試験1日目に雄6匹/用量で実施した FOB 評価では450 mg/kg までの用量で神経行動学的変化は認められなかったが、ラットを用いた1ヵ月間反復 IV 投与毒性試験[2.6.7.7A 項]の雌2匹及び3ヵ月間反復 IV 投与毒性試験[2.6.7.7B 項]の大半の動物において、450 mg/kg ($C_{max} = 6480 \mu\text{M}$ 、臨床 C_{max} の約118倍) の用量での単回投与後に活動性低下、腹臥位あるいは痙攣様症状といった神経行動学的変化が認められた。これらの神経行動学的変化は臨床とは関連のない高い曝露量でみられたものであり、ヒトのリスクには関連しないと考えられる。150 mg/kg ($C_{max} = 2090 \mu\text{M}$ 、臨床 C_{max} の約38倍) の用量で単回投与したときには、神経行動学的変化は認められなかった。

結論として、レレバクタムの非臨床薬理特性は十分に明らかになり、クラス A 及び C β -ラクタマーゼ発現並びにポーリン欠損によるものを含むカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症の治療薬として、IMI 及びレレバクタムの配合剤を使用する際の安全性及び有効性が裏付けられた。

2.6.2.7 参考文献

参考文献は、Module 1.12 「4.3 参考文献」に示した。

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

MSD 株式会社

目次

	頁
2.6.3 薬理試験の概要表.....	2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....	2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....	8
2.6.3.3 副次的薬理試験.....	9
2.6.3.4 安全性薬理試験.....	10
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	12

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: REL

<u>Type of Study</u>	<u>Test System</u>	<u>Method of Administration</u>	<u>Testing Facility</u>	<u>Study Number</u>	<u>Location</u>
1. Primary Pharmacodynamics					
Mode of Action					
Biochemical Properties	Enzyme assay	In vitro	MRL-Rahway	PD002	[資料 4.2.1.1.2: PD002]
Intrinsic Antibacterial Activity	Bacterial culture	In vitro	MRL-Rahway	PD001	[資料 4.2.1.1.1: PD001]
Intrinsic Antibacterial Activity	Bacterial culture	In vitro	[REDACTED]	PD050	[資料 4.2.1.1.23: PD050]
Resistant Development and Mechanism					
AmpC Induction	Bacterial culture	In vitro	[REDACTED]	PD024	[資料 4.2.1.1.15: PD024]
Influences of Efflux Systems	Bacterial culture	In vitro	MRL-Rahway	PD005	[資料 4.2.1.1.5: PD005]
Spontaneous Resistance Frequency	Bacterial culture	In vitro	MRL-Rahway	PD004	[資料 4.2.1.1.4: PD004]

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

Test Article: REL

<u>Type of Study</u>	<u>Test System</u>	<u>Method of Administration</u>	<u>Testing Facility</u>	<u>Study Number</u>	<u>Location</u>
Spontaneous Resistance in the Clinical Pharmacokinetic Profiles	Hollow fiber system	In vitro	[REDACTED]	PD033	[資料 4.2.1.1.17: PD033]
Spontaneous Resistance Mechanism	Bacterial culture and biochemical assay	In vitro	MRL-Rahway	PD007	[資料 4.2.1.1.7: PD007]
Antibacterial Activity In Vitro					
Impact of In Vitro Parameters	Bacterial culture	In vitro	[REDACTED]	PD013	[資料 4.2.1.1.9: PD013]
Impact of In Vitro Parameters	Bacterial culture	In vitro	[REDACTED]	PD015	[資料 4.2.1.1.10: PD015]
Impact of Biological Fluids	Bacterial culture	In vitro	MRL-WP	PD057	[資料 4.2.1.1.24: PD057]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
Surveillance	Bacterial culture	In vitro	IHMA	IHMA3972	[資料 4.2.1.1.25: IHMA3972]
Influence of OprD	Bacterial culture	In vitro	MRL-Rahway	PD001	[資料 4.2.1.1.1: PD001]
Influence of OprD	Bacterial culture	In vitro	[REDACTED]	PD021	[資料 4.2.1.1.13: PD021]
Surveillance	Bacterial culture	In vitro	IHMA	PD022	[資料 4.2.1.1.14: PD022]

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

Test Article: REL

<u>Type of Study</u>	<u>Test System</u>	<u>Method of Administration</u>	<u>Testing Facility</u>	<u>Study Number</u>	<u>Location</u>
Surveillance	Bacterial culture	In vitro	IHMA	PD034	[資料 4.2.1.1.18: PD034]
Surveillance	Bacterial culture	In vitro	IHMA	PD035	[資料 4.2.1.1.19: PD035]
Surveillance	Bacterial culture	In vitro	██████████	PNM████B049	[資料 4.2.1.1.26: PNM████B049]
<i>Enterobacteriaceae</i>					
Surveillance	Bacterial culture	In vitro	IHMA	IHMA3972	[資料 4.2.1.1.25: IHMA3972]
Influence of Entry Porins	Bacterial culture	In vitro	MRL-Rahway	PD001	[資料 4.2.1.1.1: PD001]
Panel of β-lactamase Expressing Isolates	Bacterial culture	In vitro	MRL-Rahway	PD001	[資料 4.2.1.1.1: PD001]
Surveillance	Bacterial culture	In vitro	██████████	M████000501	[資料 4.2.1.1.27: M████000501]
Panel of β-lactamase Expressing Isolates	Bacterial culture	In vitro	██████████	M████002201	[資料 4.2.1.1.28: M████002201]
<i>Acinetobacter spp.</i>					
Surveillance	Bacterial culture	In vitro	IHMA	IHMA3972	[資料 4.2.1.1.25: IHMA3972]
<i>Anaerobic Organisms</i>					
Panel of Clinical Isolates	Bacterial culture	In vitro	██████████	PD050	[資料 4.2.1.1.23: PD050]

<u>Type of Study</u>	<u>Test System</u>	<u>Method of Administration</u>	<u>Testing Facility</u>	<u>Study Number</u>	<u>Location</u>
Other Properties of Imipenem/REL					
In Vitro Time-Kill Rate	Bacterial culture	In vitro	MRL-Rahway	PD003	[資料 4.2.1.1.3: PD003]
PAE and PIE	Bacterial culture	In vitro	██████████	PD016	[資料 4.2.1.1.11: PD016]
PAE and PIE	Bacterial culture	In vitro	██████████	PD018	[資料 4.2.1.1.12: PD018]
Effect of Combining with Other Antimicrobial Agents	Bacterial culture	In vitro	██████	PD036	[資料 4.2.1.1.20: PD036]
In Vivo Studies					
Efficacy					
Disseminated Infection	IP infected neutropenic mice	IV	MRL-Rahway	PD006	[資料 4.2.1.1.6: PD006]
Pulmonary Infection	IN infected neutropenic mice	IV	MRL-Rahway	PD006	[資料 4.2.1.1.6: PD006]
Pulmonary Infection	IN infected neutropenic mice	IV	MRL-KW	PD040	[資料 4.2.1.1.22: PD040]
Distribution	Neutropenic mice	IV	MRL-KW	PD038	[資料 4.2.1.1.21: PD038]
PK/PD Relationship					
In Vitro Modeling	Hollow fiber system	In vitro	MRL-KW	PD031	[資料 4.2.1.1.16: PD031]

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

Test Article: REL

<u>Type of Study</u>	<u>Test System</u>	<u>Method of Administration</u>	<u>Testing Facility</u>	<u>Study Number</u>	<u>Location</u>
In Vivo Modeling	Thigh infected neutropenic mice	IP	MRL	05873G	[資料 5.3.5.3.4: 05873G]
In Vivo Modeling	IN infected neutropenic mice	IV	MRL	058X5B	[資料 5.3.5.3.5: 058X5B]
2. Secondary Pharmacodynamics					
Off-Target Screening	Enzyme and receptor assay	In vitro	[REDACTED]	PD009	[資料 4.2.1.2.1: PD009]
3. Safety Pharmacology					
PatchXpress	CHO or HEK293 cells	In vitro	MRL-WP	TT # [REDACTED]-3039	[資料 4.2.1.3.1: TT [REDACTED] 3039]
hERG Assay ^a	hERG channels stably expressed in CHO-K1 cells	In vitro	MRL-WP	TT # [REDACTED]-4701	[資料 4.2.1.3.2: TT [REDACTED] 4701]
Cardiovascular Function	Dog/mongrel ^b	IV	MRL-WP	TT # [REDACTED]-5067	[資料 4.2.1.3.3: TT [REDACTED] 5067]
Cardiovascular and Respiratory Function ^a	Monkey/rhesus	IV	MRL-WP	TT # [REDACTED]-5601	[資料 4.2.1.3.4: TT [REDACTED] 5601]
Neurobehavioral & CNS Function (FOB) ^a	Rat/Crl:WI (HAN)	IV	MRL-TJ	TT # [REDACTED]-9822	[資料 4.2.3.2.2: TT [REDACTED] 9822]

<u>Type of Study</u>	<u>Test System</u>	<u>Method of Administration</u>	<u>Testing Facility</u>	<u>Study Number</u>	<u>Location</u>
----------------------	--------------------	---------------------------------	-------------------------	---------------------	-----------------

4. Pharmacodynamic Drug Interactions

No studies have been performed to date.

-
- a. Report contains a GLP compliance statement.
 - b. Anesthetized, vagotomized.

CHO = Chinese Hamster Ovary; HEK = Human Embryonic Kidney; CNS = Central Nervous System; FOB = Functional Observational Battery; IHMA = International Health Management Associates, Inc.; IN = Intranasal; IP = intraperitoneal; IV = Intravenous; MRL = Merck Research Laboratories; MRL-KW = Merck Research Laboratories, Kenilworth, New Jersey, US; MRL-Rahway = Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey, US; MRL-TJ = Tsukuba Safety Assessment Laboratories, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tsukuba, Japan; MRL-WP = Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, US; PAE = Postantibiotic effect; PIE = Post-inhibitor effect.

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 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付けるすべての試験データは、薬理試験の概要文の効力を裏付ける試験[2.6.2.2 項]に記載した。

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 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験のすべての試験データは、薬理試験の概要文の副次的薬理試験[2.6.2.3 項]に記載した。

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article: REL

<u>Organ Systems Evaluated</u>	<u>Species/ Strain</u>	<u>Method of Administration</u>	<u>Dose/Concentration Level^a</u>	<u>Gender and No.</u>	<u>Noteworthy Findings</u>	<u>GLP Compliance</u>	<u>Study Number</u>
PatchXpress	CHO or HEK293 cells	In vitro	0, 3, 10, 30 µM	NA	At the highest tested concentration of 30 µM, hERG current was inhibited by 2% ± 3%. REL had no detectable effect on I _{Ks} (KCNQ1/KCNE1), or I _{Na} (hNav1.5).	No	TT #■■-3039 [資料 4.2.1.3.1: TT■■3039]
hERG Assay	CHO-K1 hERG cell line	In vitro	0, 30, 300 µM (nominal concentrations) ^b	NA	No statistically significant inhibition at highest testable actual concentration of 318 µM	Yes	TT #■■-4701 [資料 4.2.1.3.2: TT■■4701]
Cardiovascular Function	Dog/ mongrel	IV	0, 3, 7, 20 mg/kg ^c	3F (REL); 1F, 3M (vehicle control)	No test article-related cardiovascular findings. Peak mean plasma concentrations: 3 mg/kg = 28 µM 7 mg/kg = 84 µM 20 mg/kg = 206 µM	No	TT #■■-5067 [資料 4.2.1.3.3: TT■■5067]
Cardiovascular and Respiratory Function	Monkey/rhesus	IV	0, 25, 75, 225 mg/kg ^d	4M	No test article-related effects on cardiovascular or respiratory parameters or body temperature.	Yes	TT #■■-5601 [資料 4.2.1.3.4: TT■■5601]

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

Test Article: REL

<u>Organ Systems Evaluated</u>	<u>Species/ Strain</u>	<u>Method of Administration</u>	<u>Dose/Concentration Level^a</u>	<u>Gender and No. per Group</u>	<u>Noteworthy Findings</u>	<u>GLP Compliance</u>	<u>Study Number</u>
Neurobehavioral and CNS Function (FOB) ^e	Rat/ CrI:WI (HAN)	IV	0, 50, 150, 450 mg/kg ^f	6M/GRP	No test article-related changes in FOB assay. Note: 2 out of 15 high-dose females were found dead on SD 1. Clinical signs seen prior to the death included urine staining (pink to reddish), tremors, sternal recumbency, and/or convulsion-like activity.	Yes	TT # [REDACTED]-9822 [資料 4.2.3.2.2: TT # [REDACTED] 9822]

- a Single dose unless specified otherwise.
- b TT # [REDACTED]-4701: Actual REL concentrations at the low- and high-doses were 32 and 318 µM.
- c TT # [REDACTED]-5067: REL (in 100% deionized water) was administered IV to 3F dogs (vagotomized/anesthetized) during 3 sequential 30-minute periods at 3, 7, and 20 mg/kg, yielding cumulative doses of 3, 10, and 30 mg/kg (total dose of 30 mg/kg). Vehicle alone (100 % deionized water) was administered to a separate set of dogs (1F, 3M).
- d TT # [REDACTED]-5601: REL (in 0.9% (w/v) sodium chloride) was administered IV (30-minute infusions) to 4M monkeys using an ascending dose regimen, with at least 2 days between REL doses.
- e TT # [REDACTED]-9822: FOB was performed at approximately 15 minutes after IV administration on SD 1.
- f TT # [REDACTED]-9822: REL (in 0.9% (w/v) sodium chloride) was administered IV (2-minute infusion/animal).
- F = Female; FOB = Functional Observational Battery; GRP = Group; M = Male; NA = Not Applicable; SD = Study Day

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 注射剤

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

レレバクタムの安全性薬理試験で懸念が認められなかったこと、IMIの過去の薬理学的プロファイルデータ及びICH M3 (R2)ガイドラインの「遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない」との記載に基づき、レレバクタムとIMIの併用投与に関して安全性薬理試験は実施しなかった。