CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 3
付録一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 6
2.7.1.1　背景及び概観 6
2.7.1.1.1　物理化学的性質 6
2.7.1.1.1.1　REL の物理化学的性質 6
2.7.1.1.1.2　IMI 原薬の物理化学的性質 7
2.7.1.1.2　REL/IMI 製剤開発の概観 8
2.7.1.1.2.1　第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験で用いた製剤 8
2.7.1.1.2.2　第Ⅰ相及び第Ⅲ相臨床試験で用いた製剤 8
2.7.1.1.3　臨床試料の生物学的分析法 10
2.7.1.1.3.1　レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法 10
2.7.1.1.3.2　臨床試料におけるレレバクタムのキラル反転の評価法 16
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.4　結論 16
2.7.1.5　付録 17

表一覧

頁
表 2.7.1-1　臨床試験で用いた製剤及び市販予定製剤.....10
表 2.7.1-2　レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンのバリデートされた分析法の要約.....12
表 2.7.1-3　各臨床試験に用いたレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの生物学的分析法、並びに試験の分析性能.....13
表 2.7.1-4　DM-965A でのパラメータ及びバリデーションの指標.....15

図一覧

頁

図 2.7.1-1　レレバクタム水和物の化学構造式.....7
図 2.7.1-2　イミペネム水和物の化学構造式.....7
図 2.7.1-3　シラスタチンナトリウムの化学構造式.....8

付録一覧

頁

付録 2.7.1-1　　臨床試験で用いた製剤 17

略号及び用語の定義

略号	定義	
%CV	Percent coefficient of variation	変動係数（%）
%RE	Percent relative error	相対誤差（%）
API	Active pharmaceutical ingredient	有効成分
BLI	β-lactamase inhibitor	β-ラクタマーゼ阻害薬
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
HABP	Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia	細菌性の院内肺炎
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
ISR	Incurred sample reproducibility	－
K_2EDTA	Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
QC	Quality control	品質管理
REL	Relebactam hydrate	レレバクタム水和物
REL/IMI	Relebactam hydrate/imipenem hydrate/cilastatin sodium	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
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量上限
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
VABP	Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

レレバクタム水和物（REL）はβ-ラクタマーゼ阻害薬（BLI）であり、β-ラクタム系抗菌薬であるイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（IMI）と配合して、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症治療薬として開発した。β-ラクタム系抗菌薬（ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系及びモノバクタム系）は臨床現場でよく使用される抗菌薬である。現在、β-ラクタム系抗菌薬に対する薬剤耐性が問題となっており、特にグラム陰性菌の薬剤耐性機序の代表として、β-ラクタマーゼの産生があげられる。薬剤耐性により、多くの β-ラクタム系抗菌薬の使用が困難になりつつある[資料5.4: 038] [資料5.4: 039] [資料5.4: 040] [資料5.4: 041] [資料5.4: 042] [資料5.4: 043]。このため、4種類の Ambler クラス（A、B、C 及び D）のうち1種類以上の β-ラクタマーゼを阻害して β-ラクタム系抗菌薬の加水分解を防ぐことができ、既存の β-ラクタム系抗菌薬と併用可能な新規の BLI が直ちに必要とされている。

REL は、クラス A 及びクラス C の β-ラクタマーゼを阻害する、新しい世代の BLI である。多くの菌（主に *Pseudomonas aeruginosa*）でよくみられるクラス C の β-ラクタマーゼである AmpC、及び *Klebsiella* 属を含む一部の Enterobacteriaceae に存在する *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ等のクラス A の β-ラクタマーゼに対して、REL は非常に有効である。In vitro 微生物学的試験、in vivo 感染モデルでの有効性等の非臨床データ及び臨床での有効性に関する情報から、臨床開発で選択した用量の REL と IMI の配合剤による治療は、グラム陰性菌による重度の感染症に対抗する新規の BLI として、増大しつつある重要な医療上のニーズを満たす可能性がある。

レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（REL/IMI）を含有する配合点滴静注製剤の予定している適応症での承認申請用法・用量は、「通常、成人には1回1.25 g（レレバクタムとして250 mg／イミペネムとして500 mg／シラスタチンとして500 mg）を1日4回30分かけて点滴静注する。」である。なお、臨床開発の一環として実施が想定されるバイオアベイラビリティ試験、生物学的同等性試験、in vitro 溶出試験及び食事の影響試験については、REL/IMI を点滴静注で投与するため実施しなかった。

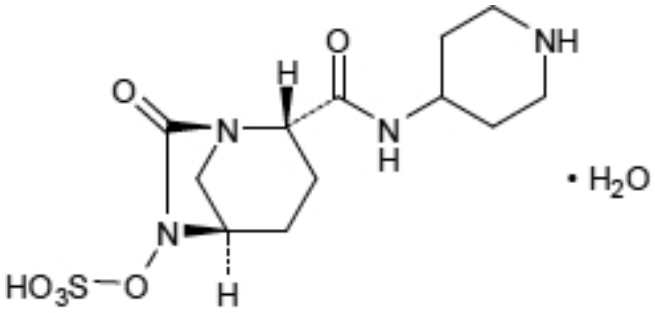
2.7.1.1.1　物理化学的性質

2.7.1.1.1.1　REL の物理化学的性質

REL は BLI である。[図 2.7.1-1]に REL の原薬の構造を示す。REL の分子式は $C_{12}H_{20}N_4O_6S•H_2O$ であり、分子量は366.39である。化学名は以下のとおりである。

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

図 2.7.1-1　　レレバクタム水和物の化学構造式



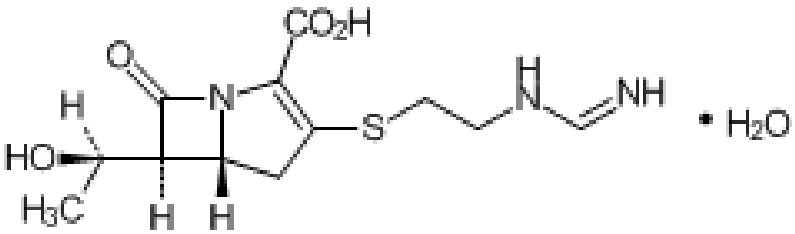
REL は白色の粉末である。REL の水への溶解度は25℃ で55 mg/mL 超である。REL の酢酸イソプロピル、メタノール及びアセトニトリルへの溶解度はそれぞれ、0.006、0.39及び0.017 mg/mL である。REL は250ºC 超で分解する。REL は一水和物として単離され、理論上の含水量は[redacted]% w/w で非吸湿性である。

2.7.1.1.1.2　　IMI 原薬の物理化学的性質

イミペネム水和物[図 2.7.1-2]の分子式は $C_{12}H_{17}N_3O_4S•H_2O$ であり、分子量は317.36である。化学名は以下のとおりである。

(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 2.7.1-2　　イミペネム水和物の化学構造式

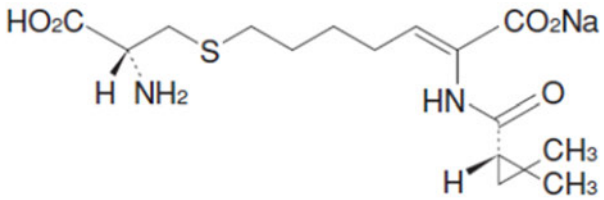


イミペネム水和物は白色～淡黄色の流動性粉末である。水への溶解度は10 mg/mL であり、130ºC 超で分解する。

シラスタチンナトリウム[図 2.7.1-3]の分子式は $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$ であり、分子量は380.43である。化学名は以下のとおりである。

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

図 2.7.1-3　　シラスタチンナトリウムの化学構造式



シラスタチンナトリウムは白色～微帯黄白色の非晶質の粉末である。水への溶解度は2000 mg/mL 超であり、180ºC 超で分解する。

2.7.1.1.2　　REL/IMI 製剤開発の概観

2.7.1.1.2.1　　第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験で用いた製剤

第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験で使用した REL は、レレバクタムとして500 mg 及び160 mg を含有する2種類の注射用無菌[redacted]粉末バイアル製剤であった。REL 500 mg の注射用[redacted]粉末の成分は、有効成分（API）であるレレバクタム500 mg と[redacted]であった。REL 160 mg の注射用[redacted]粉末の成分は API であるレレバクタム160 mg と[redacted]及び[redacted]であった。

REL の安全性を評価する第Ⅰ相単回漸増投与及び反復漸増投与試験並びに市販の IMI と併用点滴静注する第Ⅰ相及び第Ⅱ相用量範囲探索試験で使用可能な有効期間の REL 単独[redacted]製剤を開発した。

REL の注射用[redacted]粉末は、充填されていたバイアル中で0.9%塩化ナトリウム注射液（生理食塩液）を用いて溶解し、外観が無色の濃縮液とした後、治験実施計画書に従った濃度の点滴静注液になるように0.9%塩化ナトリウム注射液で更に希釈した。REL の溶解済み溶液に対して、臨床の点滴静注で広く用いられている様々な資材を用いた使用時適合性試験を実施し、静脈内投与する混合液が静脈内投与用資材に適合することが示された[3.2.P.2.6 項]。

2.7.1.1.2.2　　第Ⅰ相及び第Ⅲ相臨床試験で用いた製剤

第Ⅰ相試験1試験（019試験）及びすべての第Ⅲ相試験では、各バイアルに REL/IMI 注射用粉末としてレレバクタム250 mg、イミペネム500 mg 及びシラスタチン500 mg を含有する配合剤を用いた。REL/IMI 注射用粉末（注射液用粉末、点滴静注用粉末とも呼ばれる）及び IMI には、市販用に申請者が製造したイミペネム水和物及びシラスタチンナトリウムと同一原薬を用いた。

REL/IMI 注射用粉末は、無菌操作法で製造したレレバクタムの結晶性一水和物も含有する。REL 及び IMI の注射用[redacted]粉末、並びに REL/IMI の注射用粉末は澄明な溶液に調製し、点滴静注した。したがって、配合製剤と単独製剤の併用投与で、各成分の in vivo での挙動は投与方法を問わず類似していると予想される。各バイアルは[redacted]剤として炭酸水素ナトリウムも含有する[3.2.P.2.2 項]。バイアルは白色～淡黄色の粉末を含有し、0.9%塩化ナトリウム注射液又は5%ブドウ糖点滴静注液を用いて溶解した。

REL/IMI 注射用粉末の各バイアルは単回使用のみとした。各バイアルの内容物は100 mL の適切な注射液（0.9%塩化ナトリウム注射液）に移さなければならない。0.9%塩化ナトリウム注射液が臨床上の理由で使用できない例外的な状況下では、5%ブドウ糖注射液を代わりに使用できる。得られた混合液（約100 mL）は澄明になるまで振とうしなければならない。上記手順で調製後の溶液の濃度は、レレバクタムで約2.5 mg/mL、並びにイミペネム及びシラスタチンの両者で5 mg/mL である。手順どおりに溶解した後の溶液の pH は6.5から7.6である。溶液の外観は無色～わずかに黄色である。

0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方［USP］）及び5%ブドウ糖注射液（USP）を用いて調製した REL/IMI 注射用粉末の静脈内投与用混合液としての適合性及び安定性を評価し、広く用いられている様々な静脈内投与用資材と適合することを確認した[3.2.P.2.6 項]。REL/IMI 注射用粉末の溶解後、溶液中の[redacted]は[redacted]により経時的に[redacted]する。静脈内投与用混合液の化学的安定性に基づき、溶解後直ちに投与用液を使用することが推奨される。溶解後直ちに使用しない場合、投与用液を冷蔵（2℃～8℃）下で保存して24時間以内に使用するか、室温（30℃ 以下）で保存して4時間以内に使用する。

[表 2.7.1-1]に臨床試験で用いた製剤及び市販予定製剤の概要を示す。REL/IMI の市販予定製剤は、第Ⅲ相試験［イミペネム耐性菌による複雑性腹腔内感染症（cIAI）、複雑性尿路感染症（cUTI）、細菌性の院内肺炎（HABP）及び人工呼吸器関連肺炎（VABP）患者対象の実薬対照、二重盲検試験（013試験）、HABP/VABP 患者対象の実薬対照、二重盲検試験（014試験）、cIAI 又は cUTI 患者対象の非対照、非盲検試験（017試験）］で用いた製剤と同一である。

表 2.7.1-1　　臨床試験で用いた製剤及び市販予定製剤

成分	含量（mg）／バイアル				
	IMI の市販製剤（第Ⅰ相及び第Ⅱ相）	製剤 B（第Ⅰ相）	製剤 C（第Ⅰ相及び第Ⅱ相）	製剤 D（第Ⅲ相及び 019試験）	市販予定製剤
イミペネム†	500	-	-	500	500
シラスタチン‡	500	-	-	500	500
炭酸水素ナトリウム	20	-	-	20	20
レレバクタム§	-	500	160	250	250
[redacted]‖	-	[redacted]	[redacted]	-	-
[redacted]	-	-	[redacted]	-	-
[redacted]¶	-	[redacted]	[redacted]	-	-
[redacted]¶	-	[redacted]	[redacted]	-	-

† イミペネム水和物は IMI の市販製剤（[redacted]も含む）、製剤 D 及び市販予定製剤に含まれ、イミペネム遊離体として500 mg を供給する。
‡ シラスタチンナトリウムは IMI の市販製剤、製剤 D 及び市販予定製剤に含まれ、シラスタチン遊離酸として 500 mg を供給する。
§ レレバクタム水和物は製剤 B、製剤 C、製剤 D 及び市販予定製剤に含まれ、レレバクタム遊離体としてそれぞれ、500 mg、160 mg、250 mg 及び250 mg を供給する。
‖ [redacted]は製剤 B 及び C で、[redacted]製剤の[redacted]剤及び[redacted]剤として用いられたが、製剤 D 及び市販予定製剤のバイアル中の混合粉末から除いた。
¶ [redacted]及び[redacted]は、[redacted]前に[redacted]を[redacted]するため、必要に応じて添加した。

Data source：[資料5.3.3.1.1: P001] [資料5.3.3.1.2: P007] [資料5.3.3.3.1: P002] [資料5.3.3.3.2: P005] [資料5.3.3.3.3: P012] [資料5.3.3.4.1: P019] [資料5.3.4.1.1: P009] [資料5.3.5.1.1: P003] [資料5.3.5.1.2: P004] [資料5.3.5.1.3: P013] [資料5.3.5.1.4: P014] [資料5.3.5.2: P017]

[付録 2.7.1-1]に種々の試験で用いた製剤に関する詳細を示す。製剤開発に関する詳細を[3.2.P.2.2 項]に示す。

2.7.1.1.3　　臨床試料の生物学的分析法

2.7.1.1.3.1　　レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法

ヒト血漿（DM-965 [資料5.3.1.4.4: 03DSHK]、DM-965A [資料5.3.1.4.6: 03DSS5]、BP-0005 [資料5.3.1.4.8: 03T0TD]）、ヒト尿（DM-990 [資料5.3.1.4.10: 03DT8V]）及び透析液（DM-1025 [資料5.3.1.4.11: 03DVG4]）中のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンを定量するため、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）を用いた特異的かつ高感度の生物学的分析法を開発した。また、肺上皮被覆液（DM-1019 [資料5.3.1.4.12: 03DVG3]）及び肺胞上皮細胞（DM-1020 [資料5.3.1.4.13: 03DVG5]）中のレレバクタム及びイミペネムを定量するため、HPLC-MS/MS を用いた特異的かつ高感度の生物学的分析法も開発した。開発した分析法に基づき、業務受託機関がヒト血漿中のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの HPLC-MS/MS による定量及びバリデーションを実施した（[redacted]0735MWP7655HPL_S 及び[redacted]0525MWP7655HPL_S [資料5.3.5.1.4: P014]）。透析液中のイミペネムの定量については、探索的分析法（DM-1025 [資料5.3.1.4.11: 03DVG4] [資料5.3.3.3.2: P005]）を用いた。他のすべての分析法は、開発当時に有効であった規制当局のガイダンス[資料5.4: 044] [資料5.4: 045]に従ってバリデーションを実施した。各分析法の概

要を[表 2.7.1-2]に示す。

各臨床試験に用いた分析法、測定間の分析真度及び精度の一覧を[表 2.7.1-3]に示す。Incurred sample reproducibility（ISR）評価を実施したところ、すべての分析で許容基準を満たした。すべての試料は、マトリックス中の被験物質の安定性が確認されている期間中に測定した。

血漿試料分析に用いた測定法である DM-965A [資料5.3.1.4.6: 03DSS5]のパラメータ及びバリデーション指標を[表 2.7.1-4]に示す。臨床試験に用いた他の分析法での同様の情報は、各試験の総括報告書又は薬物濃度分析報告書の付録の分析法バリデーション報告書に示す[資料5.3.3.1.1: P001] [資料5.3.3.1.2: P007] [資料5.3.3.3.1: P002] [資料5.3.3.3.2: P005] [資料5.3.3.3.3: P012] [資料5.3.3.4.1: P019] [資料5.3.4.1.1: P009] [資料5.3.5.1.4: P014] [資料5.3.5.2: P017] [資料5.3.1.4.1: 04NVWN] [資料5.3.1.4.2: 043RH8] [資料5.3.1.4.3: 04TRR6]。

表 2.7.1-2　　レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンのバリデートされた分析法の要約

分析法番号	分析機関	分析化合物	LLOQ（μg/mL）	検量線範囲（μg/mL）	マトリックス
DM-965	Merck Research Laboratories†	レレバクタム、イミペネム、シラスタチン	0.25	0.25～100	血漿
DM-965A‡	Merck Research Laboratories†	レレバクタム、イミペネム、シラスタチン	0.25	0.25～100	血漿
DM-990	Merck Research Laboratories†	レレバクタム、イミペネム、シラスタチン	0.25	0.25～100	尿
DM-1019	Merck Research Laboratories†	レレバクタム、イミペネム	0.005	0.005～0.5	肺上皮被覆液
DM-1020	Merck Research Laboratories†	レレバクタム、イミペネム	0.005	0.005～0.5	肺胞上皮細胞
DM-1025	Merck Research Laboratories†	レレバクタム、イミペネム§、シラスタチン	0.01	0.01～2.5	透析液
BP-0005	Merck Research Laboratories‖	レレバクタム、イミペネム、シラスタチン	0.25	0.25～100	血漿
[redacted]0735MWP7655HPL_S	[redacted]¶	レレバクタム、イミペネム、シラスタチン	0.25	0.25～100	血漿
[redacted]0525MWP7655HPL_S	[redacted]#	レレバクタム、イミペネム、シラスタチン	0.25	0.25～100	血漿

LLOQ：定量下限
† 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, 米国
‡ DM-965A 法は、DM-965法の改変版である。試料抽出物に Mueller Hinton broth を添加すると、クロマトグラフ上のシラスタチンのピークの広がりが抑制された。DM-965A 法ではこの変更を組み入れた。
§ 探索的分析法
‖ Molenstraat 110, 5342 CC Oss, オランダ
¶ [redacted], オランダ
# [redacted], 米国

Data source : [資料5.3.1.4.4: 03DSHK] Summary、[資料5.3.1.4.6: 03DSS5] Summary、[資料5.3.1.4.10: 03DT8V] Summary、[資料5.3.1.4.12: 03DVG3] Summary、[資料5.3.1.4.13: 03DVG5] Summary、[資料5.3.1.4.11: 03DVG4] Summary、[資料5.3.1.4.8: 03T0TD] Summary、[資料5.3.5.1.4: P014] Appendix 16.2.5.1 Appendix 1 Summary table

表 2.7.1-3　各臨床試験に用いたレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの生物学的分析法、並びに試験の分析性能

臨床試験	分析法	分析化合物	マトリックス	真度（%RE†）	精度（%CV†）
001	DM-965 及び DM-965A	レレバクタム	血漿	-2.9～-1.3	5.4
		イミペネム	血漿	-3.9～-1.3	5.4
		シラスタチン	血漿	-3.5～-1.3	5.4
001	DM-990	レレバクタム	尿	-8.0～-4.6	5.7
		イミペネム	尿	-6.6～1.3	5.3
		シラスタチン	尿	-4.2～1.3	6.1
002	DM-965A	レレバクタム	血漿	0.8～4.0	10.7
		イミペネム	血漿	-0.1～3.2	9.6
		シラスタチン	血漿	-0.2～3.2	6.8
002	DM-990	レレバクタム	尿	-9.3～-7.6	8.8
		イミペネム	尿	-7.3～-2.7	6.9
		シラスタチン	尿	-4.9～-1.3	5.4
003	BP-0005	レレバクタム	血漿	-9.0～0.0	8.4
		イミペネム	血漿	-11.0～-1.6	10.9
		シラスタチン	血漿	-14.1～-2.8	6.7
004	BP-0005	レレバクタム	血漿	-12.6～5.6	6.5
		イミペネム	血漿	-13.5～-1.9	5.7
		シラスタチン	血漿	-14.6～-4.0	5.3
005	DM-965A	レレバクタム	血漿	-3.6～-2.0	5.4
		イミペネム	血漿	-4.7～-1.3	17.4
		シラスタチン	血漿	-1.6～-0.4	17.1
005	DM-990	レレバクタム	尿	-11.4～-7.5	6.2
		イミペネム	尿	-3.2～7.3	6.6
		シラスタチン	尿	-4.3～10.0	4.5
005‡	DM-1025	レレバクタム	透析液	-9.4～-3.4	9.0
		イミペネム	透析液	-25.8～-19.7	7.4
		シラスタチン	透析液	-5.0～-1.7	7.4
007	DM-965A	レレバクタム	血漿	-6.0～-1.3	8.1
		イミペネム	血漿	-1.7～4.0	3.9
007	DM-1019	レレバクタム	肺上皮被覆液	-9.1～-2.0	4.9
		イミペネム	肺上皮被覆液	-11.3～4.6	6.7
007	DM-1020	レレバクタム	肺胞上皮細胞	-2.2～5.1	2.4
		イミペネム	肺胞上皮細胞	-9.1～-5.2	3.0
009	BP-0005	レレバクタム	血漿	-11.6～-1.3	5.7
012	BP-0005	レレバクタム	血漿	-12.0～-1.1	3.6
		イミペネム	血漿	1.6～7.6	9.4
		シラスタチン	血漿	-5.4～5.1	4.5
013	[redacted]0735MWP7655HPL_S_V4	レレバクタム	血漿	4.6～13.9	3.9
		イミペネム	血漿	5.4～12.3	4.0
		シラスタチン	血漿	0.6～10.9	3.4
	[redacted]0525MWP7655HPL_S_V1-3	レレバクタム	血漿	-6.3～0.4	4.8
		イミペネム	血漿	-5.1～1.9	4.0
		シラスタチン	血漿	-6.4～0.3	3.5
014	[redacted]0735MWP7655HPL_S_V3-4	レレバクタム	血漿	1.1～9.9	6.9
		イミペネム	血漿	1.7～9.1	6.7
		シラスタチン	血漿	-1.1～6.9	6.0
	[redacted]0525MWP7655HPL_S_V1-6	レレバクタム	血漿	-8.3～1.8	7.4
		イミペネム	血漿	-4.8～1.8	6.9
		シラスタチン	血漿	-6.5～0.8	6.3
017	[redacted]0525MWP7655HPL_S_V6	レレバクタム	血漿	-1.4～1.3	5.0
		イミペネム	血漿	2.6～5.4	5.5
		シラスタチン	血漿	0.1～1.8	5.6

表 2.7.1-3　各臨床試験に用いたレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの生物学的分析法、並びに試験の分析性能（続き）

臨床試験	分析法	分析化合物	マトリックス	真度（%RE†）	精度（%CV†）
019	[redacted]0735MWP7655HPL_S_V3	レレバクタム	血漿	-8.5～2.1	5.9
		イミペネム	血漿	-5.7～2.0	5.0
		シラスタチン	血漿	-8.6～1.0	4.4
019	DM-990	レレバクタム	尿	-6.1～-0.9	6.9
		イミペネム	尿	-1.6～5.4	5.5
		シラスタチン	尿	-4.1～-2.4	5.3

%RE：相対誤差（%）、%CV：変動係数（%）
† 許容基準を満たすすべての生物学的分析バッチから得られた、低濃度、中濃度、高濃度及び希釈した品質管理（QC）試料の平均分析性能に基づく統計量（%RE 及び%CV）
‡ 透析液中の定量については、イミペネムでは探索的分析法、レレバクタム及びシラスタチンでは十分にバリデートされた分析法を用いた。

Data source：[資料5.3.3.1.1: P001] Appendix 16.1.11.1 II. Analytical Protocol (DM Protocol) Information 及び Table 4、[資料5.3.3.3.1: P002] Appendix 16.1.11.1 II. Analytical Protocol (DM Protocol) Information 及び Table 4、[資料5.3.1.4.1: 04NVWN] I. Study Outlines 及び Table 1-3、[資料5.3.1.4.2: 043RH8] 2. Bioanalytical Procedure Information 及び Table 4、[資料5.3.3.3.2: P005] Appendix 16.1.11.1 2. Bioanalytical Procedure Information 及び Table 4、[資料5.3.3.1.2: P007] Appendix 16.1.11.2 2. Bioanalytical Procedure Information 及び Table 4、[資料5.3.4.1.1: P009] Appendix 16.1.11.2 2. Bioanalytical Procedure Information 及び Table 4、[資料5.3.3.3.3: P012] Appendix 16.1.11.1 2. Bioanalytical Procedure Information 及び Table 4、[資料5.3.1.4.3: 04TRR6] I. STUDY OUTLINES 及び Table 16-21、[資料5.3.5.1.4: P014] Appendix 16.2.5.1 I. STUDY OUTLINES 及び Table 25-30、[資料5.3.5.2: P017] Appendix 16.1.11.2 I. STUDY OUTLINES 及び Table 4-6、[資料5.3.3.4.1: P019] Appendix 16.1.11.1 I. STUDY OUTLINES 及び Table 7-9、Appendix 16.1.11.2 2 BIOANALYTICAL PROCEDURE INFORMATION 及び Table 10-12

表 2.7.1-4　　DM-965A でのパラメータ及びバリデーションの指標

分析条件	
試料の保管温度	-70°C
抽出法	タンパク質沈殿
検出法	HPLC-MS/MS
分取した試料容量	50 µL
回帰重み付け	二次曲線、$1/x^2$
定量化	ピーク面積比
検量線範囲	0.25～100 µg/mL
ULOQ	100 µg/mL
LLOQ	0.25 µg/mL
QC 試料濃度	0.75、25及び80 µg/mL
分析性能	
試験内における QC 試料の統計量	
精度（%CV）	レレバクタム：5.4 イミペネム：4.2 シラスタチン：6.8
真度（%RE）	レレバクタム：-3.5～5.2 イミペネム：-5.7～4.3 シラスタチン：-6.9～5.1
回収率	
被験物質の平均回収率（%）	レレバクタム：99～100 イミペネム：99～102 シラスタチン：100～105
選択性	
マトリックスイオン化効果	脂質異常症患者の安定化 K_2EDTA 血漿の1ロット及び溶血患者の安定化 K_2EDTA 血漿の1ロットを含むヒト安定化 K_2EDTA 血漿の8ロットを用いすべての被験物質で適合
安定性	
溶液の安定性	
一次保存溶液	レレバクタム及びシラスタチン：室温で3日 イミペネム：室温で17時間 すべての被験物質：-70°C で15ヵ月
高濃度希釈標準溶液	すべての被験物質：室温で24時間 すべての被験物質：-70°C で70日
低濃度希釈標準溶液	すべての被験物質：室温で24時間 レレバクタム及びイミペネム：-70°C で70日 シラスタチン：-70°C で40日
マトリックスの安定性	
室温における安定化マトリックスの安定性	ヒト安定化 K_2EDTA 血漿中のすべての被験物質：室温で6時間
凍結／融解安定化マトリックスの安定性	ヒト安定化 K_2EDTA 血漿中のすべての被験物質：-70°C で3サイクル
凍結安定化マトリックスの保存安定性	ヒト安定化 K_2EDTA 血漿中のすべての被験物質：-20°C で29日 ヒト安定化 K_2EDTA 血漿中のレレバクタム：-70°C で1255日 ヒト安定化 K_2EDTA 血漿中のイミペネム及びシラスタチン：-70°C で1240日
全血の安定性	すべての被験物質：氷冷下で20時間後に4～7°C 及び氷冷下で0.5時間後に環境温度で遠心分離したとき、安定

表 2.7.1-4　　DM-965A でのパラメータ及びバリデーションの指標（続き）

抽出液の安定性	
オートサンプラーでの安定性	すべての被験物質：10°C で74時間
処理試料の安定性	すべての被験物質：-70°C で128時間
再注入時再現性の安定性	すべての被験物質：10°C で72時間
%CV：変動係数（%）、%RE：相対誤差（%）、K_2EDTA：エチレンジアミン四酢酸二カリウム、HPLC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析、ULOQ：定量上限、LLOQ：定量下限、QC：品質管理	

Data source：[資料5.3.1.4.5: 03DSY4] Assay Validation 及び Appendix I、[資料5.3.1.4.7: 03DTJ7] Table 3a-3d、[資料5.3.1.4.9: 043BPJ] Table 2、Table 17a-17c 及び Appendix 6 Results

2.7.1.1.3.2　　臨床試料におけるレレバクタムのキラル反転の評価法

REL/IMI を投与した被験者7例から得られた血漿試料を用いて（019試験）、レレバクタムの in vivo キラル反転の可能性を評価した。合成したキラル反転の可能性を有する物質から、レレバクタムを分離するために、逆相キラルクロマトグラフィー法を開発した。このキラル反転評価のための分析法の詳細は、キラル反転評価記録[資料5.3.1.4.14: 04QDLD]に記載した。ヒトでキラル反転は認められなかった。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

REL/IMI は点滴静注で投与するため、臨床生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

REL/IMI は点滴静注で投与するため、バイオアベイラビリティは100%である。生物薬剤学的分類、in vitro 溶出試験及び食事の影響の評価は、静脈内投与する製品では該当しない。したがって、臨床生物薬剤学試験は実施しなかった。臨床開発で用いた様々な製剤の in vivo 挙動は類似しており、試験間の比較を要する製剤の変更はない。

REL/IMI の薬物動態を説明する、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を通しての結果の比較と解析は[2.7.2.3 項]を参照のこと。

2.7.1.4　　結論

臨床開発プログラムで用いたすべての主な製剤の挙動は、市販予定製剤を含めて類似している。REL/IMI 配合製剤は、完了した第Ⅲ相試験3試験で評価した。

2.7.1.5　　付録

付録 2.7.1-1　臨床試験で用いた製剤

試験番号（被験者数）	標題	製剤の種類†
第 I 相試験		
001（106例）	非日本人健康被験者を対象として REL を単回並びに REL と IMI を併用単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験	IMI の市販製剤、製剤 B 及び製剤 C
002（24例）	非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者を対象として REL 及び IMI を併用単回静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験	IMI の市販製剤及び製剤 B
005（49例）	非日本人腎機能障害者を対象としてレレバクタムの薬物動態を検討する単回投与試験	製剤 C
007（17例）	非日本人健康被験者を対象として REL 及び IMI を併用反復静脈内投与した際の肺内薬物動態を評価する試験	IMI の市販製剤及び製剤 C
009（36例）	非日本人健康被験者を対象としてレレバクタムが QTc 間隔に及ぼす影響を評価する単回投与試験	製剤 C
012（19例）	日本人健康被験者を対象としてレレバクタムの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験	IMI の市販製剤及び製剤 C
019（14例）	非日本人健康被験者を対象として REL/IMI を投与した際のレレバクタムの薬物動態にプロベネシドが及ぼす影響を評価する無作為化、2期クロスオーバー試験	製剤 D
第Ⅱ相試験		
003（302例）	cUTI 患者を対象とした REL と IMI の併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を IMI 単独投与と比較する第Ⅱ相、無作為化、実薬対照試験	IMI の市販製剤及び製剤 C
004（351例）	cIAI 患者を対象とした REL と IMI の併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を IMI 単独投与と比較する第Ⅱ相、無作為化、実薬対照試験	IMI の市販製剤及び製剤 C
第Ⅲ相試験		
013（50例）	イミペネム耐性菌感染症患者を対象とし、REL/IMI の有効性及び安全性を、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムと IMI の併用投与と比較する第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験	製剤 D
014（537例）	HABP/VABP 患者を対象とした REL/IMI の有効性、安全性及び忍容性を評価するためのタゾバクタムナトリウム／ピペラシリンナトリウム対照、無作為化、第Ⅲ相、二重盲検試験	製剤 D
017（83例）	日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象として、REL/IMI の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相、非対照、非盲検試験	製剤 D
† [表 2.7.1-1]の製剤を記載した。		

Data Sources: [資料5.3.3.1.1: P001] [資料5.3.3.3.1: P002] [資料5.3.3.3.2: P005] [資料5.3.3.1.2: P007] [資料5.3.4.1.1: P009] [資料5.3.3.3.3: P012] [資料5.3.3.4.1: P019] [資料5.3.5.1.1: P003] [資料5.3.5.1.2: P004] [資料5.3.5.1.3: P013] [資料5.3.5.1.4: P014] [資料5.3.5.2: P017]

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 4
図一覧 6
付録一覧 9
略号及び用語の定義 10
2.7.2　臨床薬理試験 13
2.7.2.1　背景及び概観 13
2.7.2.1.1　臨床薬理試験の概観 13
2.7.2.1.2　第II相及び第III相試験の概観 15
2.7.2.1.3　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要 16
2.7.2.1.3.1　血中蛋白結合及び血液／血漿分配比 16
2.7.2.1.3.2　In vitro 代謝 17
2.7.2.1.3.3　In vitro トランスポーター試験 17
2.7.2.1.3.4　ヒトチトクロム P450（CYP）及び他の関連酵素の in vitro 阻害並びに誘導 18
2.7.2.1.4　用量選択の概要 18
2.7.2.1.4.1　全患者集団 18
2.7.2.1.4.2　日本人患者集団 21
2.7.2.1.5　レレバクタム及びイミペネムの臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲の概要 21
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 23
2.7.2.2.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 23
2.7.2.2.1.1　非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（001試験） 23
2.7.2.2.1.2　非日本人健康被験者を対象とした肺移行性試験（007試験） 26
2.7.2.2.2　内因性要因を検討した PK 試験 27
2.7.2.2.2.1　非日本人健康高齢男性、高齢女性、及び若年女性被験者を対象とした単回投与試験（002試験） 27
2.7.2.2.2.2　非日本人腎機能障害者及び健康被験者を対象とした単回投与試験（005試験） 28
2.7.2.2.2.3　日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（012試験） 29
2.7.2.2.3　外因性要因を検討した PK 試験 30
2.7.2.2.3.1　非日本人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（019試験） 30
2.7.2.2.4　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 31
2.7.2.2.4.1　非日本人健康被験者を対象とした QT 試験（009試験） 31
2.7.2.2.5　複数の試験のデータ解析の要約 32

2.7.2.2.5.1　母集団 PK 解析 32
2.7.2.2.5.2　PTA 評価のためのモンテカルロシミュレーション 34
2.7.2.2.5.3　トランスレーショナル PK/PD モデル解析 35
2.7.2.2.5.4　有効性に関する曝露－反応解析 38
2.7.2.2.5.5　安全性に関する曝露－反応解析 39
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.2.3.1　ヒトの PK 39
2.7.2.3.1.1　レレバクタム及びイミペネムの PK プロファイル 39
2.7.2.3.1.2　ヒトの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）プロファイル 45
2.7.2.3.2　内因性要因の評価 48
2.7.2.3.2.1　年齢 48
2.7.2.3.2.2　性別 49
2.7.2.3.2.3　体重 49
2.7.2.3.2.4　人種／民族 50
2.7.2.3.2.5　腎機能障害 50
2.7.2.3.3　外因性要因の評価 52
2.7.2.3.3.1　薬物相互作用 52
2.7.2.3.3.2　人工呼吸器の装着の影響 53
2.7.2.3.4　PTA 評価のためのモンテカルロシミュレーション 54
2.7.2.3.4.1　腎機能正常患者集団及び腎機能が亢進した患者集団での PTA 評価 58
2.7.2.3.4.2　軽度、中等度及び重度腎機能障害患者集団での PTA 評価 58
2.7.2.3.5　トランスレーショナル PK/PD モデル 58
2.7.2.3.6　有効性に関する曝露－反応解析 62
2.7.2.3.6.1　レレバクタム 62
2.7.2.3.6.2　イミペネム 69
2.7.2.3.7　安全性に関する曝露－反応解析 74
2.7.2.4　特別な試験 77
2.7.2.4.1　イミペネム／レレバクタムのブレイクポイント 77
2.7.2.4.2　臨床試験におけるイミペネム／レレバクタムの in vitro 試験 77
2.7.2.4.2.1　第II相試験（003試験及び004試験）の精度管理 78
2.7.2.4.2.2　第III相試験（013試験）の精度管理 81
2.7.2.4.2.3　第III相試験（014試験）の精度管理 83
2.7.2.4.2.4　第III相試験（017試験）の精度管理 85
2.7.2.4.2.5　第II相及び第III相臨床試験での細菌学的評価 85
2.7.2.4.3　予定適応菌種に対する MIC 86
2.7.2.4.3.1　*Escherichia coli* 87
2.7.2.4.3.2　*Citrobacter* spp. 87

2.7.2.4.3.3　*Klebsiella* spp. 88
2.7.2.4.3.4　*Enterobacter* spp. 89
2.7.2.4.3.5　*Serratia* spp. 89
2.7.2.4.3.6　*Haemophilus influenzae* 90
2.7.2.4.3.7　*Pseudomonas aeruginosa* 90
2.7.2.4.3.8　*Acinetobacter* spp. 90
2.7.2.4.3.9　*Bacteriodes* spp. 91
2.7.2.4.3.10　*Parabacteriodes* spp. 91
2.7.2.4.3.11　*Prevotella* spp. 92
2.7.2.4.3.12　*Fusobacterium* spp. 92
2.7.2.4.3.13　申請する適応症に関連する KPC 発現 Enterobacteriaceae に対する MIC の頻度分布 109
2.7.2.4.3.14　申請する適応症に関連する AmpC 産生 Enterobacteriaceae に対する MIC の頻度分布 111
2.7.2.5　結論 114
2.7.2.6　付録 116

表一覧

頁

表 2.7.2-1　臨床薬理試験 15
表 2.7.2-2　第Ⅱ及びⅢ相試験 16
表 2.7.2-3　非臨床モデルにおけるレレバクタムの PK/PD 目標値 19
表 2.7.2-4　001試験の用法・用量 24
表 2.7.2-5　非日本人健康被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を30分かけて6時間ごとに7日間投与した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの定常状態での血漿中 PK パラメータの要約（パート2パネル F、001試験） 26
表 2.7.2-6　トランスレーショナル PK/PD モデルに用いた in vitro 及び in vivo データの要約 36
表 2.7.2-7　総合効果の評価に用いた感染症の種類別の評価項目（013試験） 39
表 2.7.2-8　腎機能が正常（90 mL/min ≤ CrCL < 150 mL/min）な HABP/VABP 患者及び健康被験者における定常状態時のレレバクタム及びイミペネムの PK パラメータ 42
表 2.7.2-9　003、004、013、014及び017試験の患者におけるレレバクタム及びイミペネムの PK パラメータに関する日本人と非日本人の比較 45
表 2.7.2-10　レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態学的特性 46
表 2.7.2-11　腎機能に応じた REL/IMI の投与量 52
表 2.7.2-12　腎機能が正常（90 mL/min ≤ CrCL < 150 mL/min）な人工呼吸器を装着した肺炎患者及び人工呼吸器を装着していない肺炎患者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際の定常状態時のレレバクタム及びイミペネムの PK パラメータ ... 54
表 2.7.2-13　HABP/VABP 患者において定常状態時にレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0 及びイミペネムの30% fT>MIC を達成した患者の割合 55
表 2.7.2-14　cIAI/cUTI 患者において定常状態時にレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0及びイミペネムの30% fT>MIC を達成した患者の割合 55
表 2.7.2-15　HABP/VABP 患者において定常状態時のレレバクタム及びイミペネムの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max}）が臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲上限を超えた患者の割合 56
表 2.7.2-16　イミペネム／レレバクタムのブレイクポイント 77
表 2.7.2-17　イミペネム／レレバクタムを用いた微量液体希釈法の精度管理試験結果（003試験及び004試験） 79
表 2.7.2-18　イミペネム／レレバクタムを用いた微量液体希釈法の精度管理試験結果（013試験） 81
表 2.7.2-19　イミペネム／レレバクタムを用いた微量液体希釈法の精度管理試験結果（014試験） 83

表 2.7.2-20　イミペネム／レレバクタムを用いたディスク拡散法の精度管理試験結果（014試験）.....85
表 2.7.2-21　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（全投与群）（mITT 集団）（003試験）.....93
表 2.7.2-22　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（全投与群）（mITT 集団）（004試験）.....95
表 2.7.2-23　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（Treatment group 1 及び2）（mMITT 集団）（013試験）.....101
表 2.7.2-24　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（全投与群）（mMITT 集団）（014試験）.....102
表 2.7.2-25　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（MITT 集団）（017試験）.....105

図一覧

頁

図 2.7.2-1　非日本人健康被験者（36例）に REL 1150 mg を単回静脈内投与及び モキシフロキサシン400 mg を単回経口投与した際の処置及び時点ごとの QTcP 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差（msec）（最小二乗平均の差及び90% CI）（009試験）.....32
図 2.7.2-2　トランスレーショナル PK/PD モデルの概略図.....38
図 2.7.2-3　健康男性被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で7日間反復静脈内点滴投与した際の血漿中レレバクタム濃度推移（パネル F）（上段：直線目盛り、下段：片対数目盛り）.....41
図 2.7.2-4　HABP/VABP 患者におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量に関する日本人と非日本人の比較（014試験）.....43
図 2.7.2-5　cIAI/cUTI 患者におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量に関する日本人（017試験）と非日本人（003、004及び013試験）の比較.....44
図 2.7.2-6　HABP/VABP 患者において、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0及びイミペネムの30% *f*T>MIC を達成する割合、並びに国内及びグローバルそれぞれのサーベイランスデータにおいて、cIAI/cUTI/HABP/VABP に関連する分離株のうち *P. aeruginosa*（左）と Enterobacteriaceae（右）に着目したときの MIC 分布.....57
図 2.7.2-7　cIAI/cUTI 患者において、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0及びイミペネムの30% *f*T>MIC を達成する割合、並びに国内及びグローバルそれぞれのサーベイランスデータにおいて、cIAI/cUTI/HABP/VABP に関連する分離株のうち *P. aeruginosa*（左）と Enterobacteriaceae（右）に着目したときの MIC 分布.....57
図 2.7.2-8　In vitro HF 系で IMI の用量を500 mg に固定した状態で REL の用量を変化させた際のレレバクタムの PK/PD 関係（ベースライン時におけるレレバクタム非存在下でのイミペネムの MIC 値が4～64 μg/mL の *P. aeruginosa* 株での結果）.....60
図 2.7.2-9　様々なイミペネム／レレバクタムの MIC での原因菌に対して、トランスレーショナル PK/PD モデルでシミュレーションしたレレバクタムの曝露－反応関係.....61
図 2.7.2-10　HABP/VABP 患者における、レレバクタムの PK/PD パラメータ（*f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC）の四分位毎の有効性（Day 28までの全死亡）（014試験）.....62
図 2.7.2-11　HABP/VABP 患者の Day 28の生存者と非生存者における、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（014試験）.....63
図 2.7.2-12　HABP/VABP 患者における、レレバクタムの PK/PD パラメータ（*f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC）の四分位毎の有効性（EFU 時点の臨床効果）（014試験）.....63

図 2.7.2-13　HABP/VABP患者のEFU時点の臨床効果に基づいた有効例と非有効例における、レレバクタムの *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（014試験）.....64
図 2.7.2-14　日本人及び非日本人HABP/VABP患者それぞれのDay 28の生存者と非生存者における、レレバクタムの *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（014試験）.....65
図 2.7.2-15　日本人及び非日本人 HABP/VABP 患者それぞれの EFU 時点の臨床効果に基づいた有効例と非有効例における、レレバクタムの *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（014試験）.....66
図 2.7.2-16　レレバクタムの *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の四分位毎の総合効果に基づいた有効割合（013試験）.....67
図 2.7.2-17　総合効果に基づいた有効例と非有効例における、レレバクタムの *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（013試験）.....68
図 2.7.2-18　総合効果に基づいた有効例と非有効例における、レレバクタムの *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（感染症の種類で層別）（013試験）.....69
図 2.7.2-19　HABP/VABP 患者の Day 28の生存者と非生存者における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（014試験）.....70
図 2.7.2-20　HABP/VABP患者のEFU時点の臨床効果に基づいた有効例と非有効例における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（014試験）.....70
図 2.7.2-21　日本人及び非日本人HABP/VABP患者それぞれのDay 28の生存者と非生存者における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（014試験）.....71
図 2.7.2-22　日本人及び非日本人 HABP/VABP 患者それぞれの EFU 時点の臨床効果に基づいた有効例と非有効例における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（014試験）.....72
図 2.7.2-23　総合効果に基づいた有効例と非有効例における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（013試験）.....73
図 2.7.2-24　総合効果に基づいた有効例と非有効例における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（感染症の種類で層別）（013試験）.....74
図 2.7.2-25　レレバクタムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（上段）及び C_{max}（下段）の四分位毎の、AST 上昇に関する有害事象の発現割合（全ての Grade）（014試験）.....75
図 2.7.2-26　イミペネムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（上段）及び C_{max}（下段）の四分位毎の、AST 上昇に関する有害事象の発現割合（全ての Grade）（014試験）.....76
図 2.7.2-27　臨床試験（013試験）及び2015～2016年のグローバルサーベイランス試験からの主な KPC 産生 Enterobacteriaceae 分離株†に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 分布.....110
図 2.7.2-28　臨床試験（014試験）及び2016～2018年のグローバルサーベイランス試験からの主な KPC 産生 Enterobacteriaceae 分離株†に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 分布.....111
図 2.7.2-29　臨床試験（013試験）及び2015～2016年のグローバルサーベイランス試験か

らの主な AmpC 産生 Enterobacteriaceae 分離株†に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 分布 112
図 2.7.2-30　臨床試験（014試験）及び2016～2018年のグローバルサーベイランス試験からの主な AmpC 産生 Enterobacteriaceae 分離株†に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 分布 113

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の要約 116
付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約 118
付録 2.7.2-3　日本人健康被験者の PK パラメータの要約 136
付録 2.7.2-4　軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全の被験者、並びに腎機能が正常な健康被験者の PK パラメータの要約 137
付録 2.7.2-5　既存の母集団 PK モデルのパラメータの要約 138
付録 2.7.2-6　アップデートした母集団 PK モデルのパラメータの要約 139

略号及び用語の定義

略語	定義	
%*f*T>MIC	Percentage of time unbound concentration is above the minimum inhibitory concentration	遊離形濃度が最小発育阻止濃度を超えている時間の投与間隔に対する割合
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始後0から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last measurable time point	投与開始後0から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-t hr}}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours	投与開始後0から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BLI	β-lactamase inhibitor	β-ラクタマーゼ阻害薬
$C_{6\text{ hr}}$	Plasma concentration at 6 hours postdose	投与開始後6時間の血漿中濃度
C_{eoi}	Plasma concentration at the end of infusion	点滴終了時の血漿中濃度
CFU	Colony-forming units	－
CI	Confidence interval	信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL	Clearance	クリアランス
CL_p	Plasma clearance	血漿クリアランス
CL_r	Renal clearance	腎クリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	－
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMS	Colistimethate sodium	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EFU	Early follow up	早期フォローアップ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELF	Epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum pharmacodynamics effect	最大薬理効果
EU	European Union	欧州連合
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	－
FAS	Full Analysis Set	－

略語	定義	
$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$	Unbound area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours	遊離形の投与開始後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC	Unbound area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours normalized by the minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度に対する遊離形の投与開始後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積の比
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
fe	Fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia	細菌性の院内肺炎
HF	Hollow fiber	－
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IHMA	International Health Management Associates	－
I_{max}	Maximum inhibitory effect	最大阻害効果
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	－
K_{max}	Maximum kill rate	最高殺菌速度
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase	－
LLC-PK1	Lilly Laboratories cell - porcine kidney epithelial cells	－
MALDI-TOF	Matrix assisted laser desorption/ionization-time-of-flight	マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	－
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells	－
ME	Microbiologically evaluable	細菌学的評価可能
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
mITT	Microbiological intention-to-treat（003試験及び004試験）	－
MITT	Modified intention-to-treat（014試験及び017試験）	－
mMITT	Microbiological modified intention-to-treat	－
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連蛋白質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT	補正した QT
QTcF	Fridericia’s corrected QT	Fridericia 法により補正した QT
QTcP	Population derived corrected QT	母集団データに基づき補正した QT
REL	Relebactam hydrate	レレバクタム水和物

略語	定義	
REL/IMI	Relebactam hydrate/imipenem hydrate/cilastatin sodium	レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
SMART	Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends	－
TAZ/PIPC	Tazobactam/piperacillin hydrate	タゾバクタム／ピペラシリン水和物
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V1	Volume of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V2	Volume of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_z	Volume of distribution based on elimination rate constant	消失速度定数に基づいて算出した分布容積
β	Maximum extent of bacterial adaptation	最大適応度
τ	Rate of bacterial adaptation	適応率

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

β-ラクタム系抗菌薬は、臨床現場で多く使用される抗菌薬である。現在、β-ラクタム系抗菌薬に対するグラム陰性菌の耐性化が問題となっており、その薬剤耐性機序の代表として、β-ラクタマーゼの産生があげられる。β-ラクタマーゼ阻害薬（BLI）は、β-ラクタマーゼ産生の阻害により、β-ラクタム系抗菌薬に対する細菌の感受性を回復させることができる。多くの既存の BLI と β-ラクタム系抗菌薬の配合剤（アンピシリン／スルバクタム、アモキシシリン／クラブラン酸、ピペラシリン／タゾバクタムなど）は変化を続ける薬剤耐性メカニズムを克服することができないため、既存の β-ラクタム系抗菌薬と配合可能な新規の BLI が直ちに必要とされている。

レレバクタム水和物（REL）は、β-ラクタマーゼの4種類の Ambler クラス（A、B、C 及び D）のうち2つ（クラス A 及びクラス C）に対して活性を示す低分子 BLI であり、変化を続ける耐性菌に対抗して β-ラクタム系抗菌薬の抗菌活性を維持できることが期待される。また REL は、β-ラクタム系抗菌薬であるイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（IMI）との用量比固定配合剤として開発された。

IMI はグラム陰性菌感染症に対して有効であり、複数の感染症の適応を有する。レレバクタムは、イミペネム耐性分離株に対してイミペネムの活性を回復させることが示されている。In vitro hollow fiber（HF）試験、マウス感染モデル及びトランスレーショナル薬物動態／薬力学（PK/PD）モデルから、REL 及び IMI の配合剤は、臨床で投与可能な用量とその濃度でイミペネム耐性菌の多くに有効であることが示された。

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（MK-7655A、REL/IMI）を開発するにあたって、複雑性腹腔内感染症（cIAI）、複雑性尿路感染症（cUTI）、並びに細菌性の院内肺炎（HABP）及び人工呼吸器関連肺炎（VABP）患者を対象とした臨床試験を実施した。

2.7.2.1.1　臨床薬理試験の概観

7つの臨床薬理試験が実施され、合計240例の健康男性及び女性被験者を組み入れた。そのうち、208例の被験者に REL 単独、REL 及び IMI の併用（REL＋IMI）又は REL/IMI を投与し、残りの被験者にはプラセボ単独又はプラセボと IMI の併用のいずれかを投与した。また、24例の腎機能障害者に REL＋IMI を投与した。

本項では、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの臨床薬理学的特徴及び重要な所見を以下に要約する。

- レレバクタムの PK は検討した用量の範囲で線形であり、蓄積はわずかで、各用量間で同程度の消失半減期（$t_{1/2}$）であった。
- レレバクタム及びイミペネムの肺上皮被覆液（ELF）への移行率は、蛋白に対する非結合率80%で補正した場合にそれぞれ54%及び55%であり、同程度であった。
- レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは、主に未変化体として尿中に排泄される。
- 腎機能障害者では、クレアチニンクリアランス（CrCL）に基づいた REL/IMI の用量調整が

推奨される。

- レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは、相互作用薬又は被相互作用薬として薬物動態学的な相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。
- 配合剤の個々の成分間での薬物動態学的な相互作用は認められなかった。また、プロベネシドによる有機アニオントランスポーター（OAT）の阻害作用の評価から、レレバクタム及びイミペネムの PK に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- 健康被験者に予定臨床用量を超える REL を投与した thorough QTc 試験から、補正した QT（QTc）間隔に意味のある延長のリスクは示されなかった。
- 臨床薬理試験及び母集団 PK 解析から、年齢、性別、体重及び人種の内因性要因は、レレバクタム及びイミペネムの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されたことから、これらの要因に関する用量調整は不要である。
- 日本人と非日本人で、レレバクタム及びイミペネムの PK に明らかな違いは認められなかった。したがって、非日本人で得られたデータを日本人に適用することは可能と考えた。
- HABP/VABP 患者のレレバクタム及びイミペネムの曝露量［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）］は、健康被験者と比較して、いずれも高かった。
- 健康被験者と cIAI/cUTI 患者の間では、レレバクタム及びイミペネムの PK に明らかな違いは認められなかった。
- 人工呼吸器を装着した肺炎患者のレレバクタム及びイミペネムの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、いずれも人工呼吸器を装着していない肺炎患者の曝露量と同程度であった。
- In vivo 好中球減少症マウス呼吸器感染モデルの結果から、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムのイミペネム／レレバクタムの最小発育阻止濃度（レレバクタム4 μg/mL 存在下でのイミペネムの MIC）に対する遊離形の投与開始後0から24時間までの AUC の比（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC）の目標値は8.0であった。
- レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK モデルに基づく目標達成確率（PTA）解析は、腎機能正常患者及び腎機能亢進患者での申請用量として REL 250 mg/IMI 500 mg を選択することを裏付けるものであった。
- 腎機能障害患者では、用量調整により、高い PTA を示すレレバクタム及びイミペネムの適切な曝露量が得られると考えられた。

本項に要約した7つの臨床薬理試験を[表 2.7.2-1]及び[付録 2.7.2-1]に、各試験の PK パラメータの要約を[付録 2.7.2-2]に示す。REL/IMI は点滴静注で投与し、バイオアベイラビリティは100%であるため、特別な臨床生物薬剤学試験（食事の影響の評価を含む）、生物薬剤学分類システム及び in vitro 溶出性の評価は実施していない。細菌感染症の被験者を対象として REL/IMI の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相試験で使用した配合製剤を含め、REL の開発では4種類の製剤を使用した。生物薬剤学的評価から、臨床試験で使用した製剤と市販用製剤の間で分析学的類似性／適合性が示された[2.7.1 項]。

表 2.7.2-1　　臨床薬理試験

試験の種類	試験番号	標題	被験者数
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験	001	非日本人健康被験者を対象として REL を単回並びに REL 及び IMI を併用単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験	106
	007	非日本人健康被験者を対象として REL 及び IMI を併用反復静脈内投与した際の肺内薬物動態を評価する試験	17
内因性要因を検討した PK 試験	002	非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者を対象として REL 及び IMI を併用単回静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験	24
	005	非日本人腎機能障害者を対象としてレレバクタムの薬物動態を検討する単回投与試験	49
	012	日本人健康被験者を対象としてレレバクタムの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験	19
外因性要因を検討した PK 試験	019	非日本人健康被験者を対象として REL/IMI を投与した際のレレバクタムの薬物動態にプロベネシドが及ぼす影響を評価する無作為化、2期クロスオーバー試験	14
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	009	非日本人健康被験者を対象としてレレバクタムが QTc 間隔に及ぼす影響を評価する単回投与試験	36

Data source: [資料5.3.3.1.1: P001] [資料5.3.3.1.2: P007] [資料5.3.3.3.1: P002] [資料5.3.3.3.2: P005] [資料5.3.3.3.3: P012] [資料5.3.3.4.1: P019] [資料5.3.4.1.1: P009]

2.7.2.1.2　　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概観

REL/IMI の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の簡潔な説明を[表 2.7.2-2]に示す。海外後期第Ⅱ相臨床試験（003試験及び004試験）は、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験であり、cUTI（003試験）及び cIAI（004試験）で入院が必要な被験者を対象として REL 250 mg＋IMI 又は REL 125 mg＋IMI とプラセボ+ IMI を比較した試験である。第Ⅲ相臨床試験は、国際共同試験である013試験及び014試験、並びに国内試験である017試験の3試験である。013試験は、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験であり、イミペネム耐性菌感染症被験者（cUTI、cIAI 及び HABP/VABP）を対象として REL/IMI とコリスチン+ IMI を比較した試験である。また013試験では、イミペネム及びコリスチン耐性かつ、イミペネム／レレバクタム感性の細菌感染症被験者に非盲検で REL/IMI を投与する非無作為化治療群を設定した。014試験は、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験であり、日本人を含む HABP/VABP 被験者を対象として REL/IMI とタゾバクタム／ピペラシリン水和物（TAZ/PIPC）を比較する試験である。017試験は、非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検試験であり、日本人の cIAI 又は cUTI 被験者を対象として REL/IMI を投与した試験である。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、少数時点で PK 用検体を採取し、この PK データを第 I 相試験の PK データと統合し、母集団 PK モデルを構築した[2.7.2.2.5.1 項]。

各試験デザインの詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P003] [資料5.3.5.1.2: P004] [資料5.3.5.1.3: P013] [資料5.3.5.1.4: P014] [資料5.3.5.2: P017]を参照のこと。結果の考察及び解釈は、[2.7.3 項]に記載した。

表 2.7.2-2　　第Ⅱ及びⅢ相試験

試験の種類	試験番号	標題	被験者数
申請する適応症に関する比較対照試験	003	cUTI 患者を対象とした REL と IMI の併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を IMI 単独投与と比較する第Ⅱ相、無作為化、実薬対照試験	組入れ：302例 REL＋IMI 投与：198例
	004	cIAI 患者を対象とした REL と IMI の併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を IMI 単独投与と比較する第Ⅱ相、無作為化、実薬対照試験	組入れ：351例 REL＋IMI 投与：231例
	013	イミペネム耐性菌感染症患者を対象とし、REL/IMI の有効性及び安全性を、CMS と IMI の併用投与と比較する第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験	組入れ：50例 REL/IMI 投与：34例
	014	HABP/VABP 患者を対象とした REL/IMI の有効性、安全性及び忍容性を評価するための TAZ/PIPC 対照、無作為化、第Ⅲ相、二重盲検試験	組入れ：537例 REL/IMI 投与：266例
非対照試験	017	日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象として、REL/IMI の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相、非対照、非盲検試験	組入れ：83例 REL/IMI 投与：81例

Data source: [資料5.3.5.1.1: P003] [資料5.3.5.1.2: P004] [資料5.3.5.1.3: P013] [資料5.3.5.1.4: P014] [資料5.3.5.2: P017]

2.7.2.1.3　　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要

本項では、レレバクタムを用いて実施した血漿蛋白結合、血液／血漿分配比及び薬物相互作用の評価を含むヒト in vitro 試験について記載する。レレバクタムは未変化体として主に腎排泄により消失することから、レレバクタムの消失に対するトランスポーターの関与を検討した。ヒトの in vitro 及び in vivo でのレレバクタムの薬物動態学的特性を、[2.6.4 項]の動物種のデータと比較した。イミペネム及びシラスタチンの in vitro 試験は実施せず、イミペネム及びシラスタチンの血中蛋白結合及び代謝のデータは、PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]から入手し、[2.7.2.3.1.2 項]で考察した。

2.7.2.1.3.1　　血中蛋白結合及び血液／血漿分配比

レレバクタムのヒト血漿蛋白質との結合を、超遠心分離法により評価した。レレバクタムのヒト血漿蛋白結合率は約22%と低いことが示された。血漿蛋白結合について、レレバクタム濃度（5 μM 及び50 μM）に依存的な関係は認められなかった。また、イミペネム及びシラスタチンのヒト血清蛋白結合率は、それぞれ約20%及び40%であった。

In vitro 平衡透析法での血液／血漿濃度比は0.63であり、レレバクタムの赤血球への選択的な移

行は示されなかった。

2.7.2.1.3.2　In vitro 代謝

レレバクタムはヒトでは投与量の10%未満とほとんど代謝を受けない。ヒト肝細胞でのレレバクタム（10 μM）の in vitro 代謝率はわずかであったことと一貫し、in vivo での代謝はわずかであった[2.7.2.3.1.2 項]。

2.7.2.1.3.3　In vitro トランスポーター試験

レレバクタムは、未変化体の腎排泄が主な消失経路である。レレバクタムの非結合形の腎クリアランス（CL_r）は173 mL/min であり、糸球体ろ過量（120 mL/min）より高いことから、能動的尿細管分泌が腎排泄に関与しており、総クリアランスの約30%を占めることが示唆された[2.7.2.3.1.2 項]。レレバクタムは膜透過性が低く［Lilly Laboratories cell - porcine kidney epithelial cells（LLC-PK1）細胞及び Madin-Darby canine kidney cells（MDCK）II 細胞での見かけの透過係数は、それぞれ0.9×10^{-6} cm/s 及び2.2×10^{-6} cm/s］、OAT3、OAT4、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1及び MATE2K を含む腎トランスポーターの基質である。トランスポーターを介した能動的尿細管分泌（クリアランスの30%）がすべて阻害された場合、レレバクタムの血漿中 AUC の増加は1.5倍未満であり、臨床的な影響はわずかであると考えられる。ヒトに REL を臨床曝露量が得られる用量の2.5倍の用量で投与した際、安全性に問題は認められなかった。したがって、これらの腎トランスポーター（OAT 及び MATE）を阻害しても、レレバクタムに臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられる。しかし、プロベネシドは in vitro で OAT3を介した[^{14}C]レレバクタムの取込みの阻害作用［50%阻害濃度（IC_{50}）：1.9 μM］を示すことから、プロベネシドを用いた REL/IMI との臨床薬物相互作用試験（019試験）を実施した[2.7.2.2.3.1 項]。プロベネシドと併用投与した際、レレバクタムの曝露量に意味のある増加は認められなかった（AUC が24%増加）。他の抗菌薬及び抗真菌薬（ピペラシリン／タゾバクタム、シプロフロキサシン、フルコナゾール、アンピシリン、レボフロキサシン、メトロニダゾール、バンコマイシン、リネゾリド、ダプトマイシン、セファゾリン）は、in vitro で OAT3を介した[^{14}C]レレバクタムの取込みを阻害しなかったことから（$IC_{50} > 50$ μM）、これらの薬剤は臨床でレレバクタムの PK に影響を及ぼす可能性は低いことが予想される。

レレバクタムは、OAT1及びヒト有機カチオントランスポーター（OCT）2を含む取込みトランスポーター、又は P-糖蛋白質（P-gp）、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP4及び乳癌耐性蛋白質（BCRP）を含む排出トランスポーターの基質ではない。

P-gp、BCRP、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及び MATE2K を含むヒトトランスポーターに対するレレバクタムの阻害作用の可能性を評価した。レレバクタムはこれらのトランスポーターを阻害せず、IC_{50}は500 μM 超であった。したがって、レレバクタムとこれらのトランスポーターの基質を併用投与したとき、意味のある薬物相互作用は生じないと考えられる。

2.7.2.1.3.4　　ヒトチトクロム P450（CYP）及び他の関連酵素の in vitro 阻害並びに誘導

In vitro では、レレバクタムはヒト肝ミクロソームの主なチトクロム P450分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及び CYP3A4）を可逆的に阻害せず（IC_{50} > 2000 μM）、また時間依存的な阻害作用も認められなかった。また、レレバクタムは3例のドナー由来のヒト肝細胞において、CYP1A2、CYP2B6又は CYP3A4を誘導しなかった。これらのデータから、レレバクタムが CYP を介した臨床薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.1.4　　用量選択の概要

2.7.2.1.4.1　　全患者集団

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

2.7.2.1.4.1.1　　PK/PD の観点からの用量選択の根拠

レレバクタムの有効性と相関する PK/PD パラメータとしては、in vivo 好中球減少症マウス大腿部及び呼吸器感染モデルにおける用量－分割及び用量－反応試験から、$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC が選択された。レレバクタムの PD を検討できるようにデザインした in vivo 好中球減少症マウス大腿部感染モデルの試験から、レレバクタムの有効性は、$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC と最も相関することが示された。2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値は、7.0であった[資料5.3.5.3.4: 05873G]。

また、イミペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* の in vivo 好中球減少症マウス呼吸器感染モデルを用いてレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値を検討した。このモデルを用いたところ、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値は、8.0であった[資料5.3.5.3.5: 058X5B]。In vivo 好中球減少症マウス呼吸器感染モデルで確立されたこの目標値には、肺への移行性が考慮されている。下気道へのレレバクタム移行率を示すマウス ELF／血漿濃度比は、レレバクタムの蛋白非結合率で補正した場合に43.3%であり[2.6.2.2.5.2 項]、対応するヒト ELF／血漿濃度比の54%よりも低値であった[2.7.2.2.1.2 項]。したがって、マウスのデータに基づくこの PK/PD 目標値は、ヒト PK/PD 目標値としては保守的に推定された値だと考えられる。

選択した用量でのイミペネム耐性 *P. aeruginosa* 及び *Klebsiella pneumoniae* に対する有効性を更に検討するため、in vitro HF モデルを用いて複数の time-kill 試験を実施した[2.6.2.2.6.3 項]。ヒトにイミペネム500 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の遊離形の曝露量を模倣したイミペネムを、レレバクタム存在下又は非存在下でイミペネム耐性株に曝露させた。レレバクタム存在下での REL の用量は、125 mg 又は250 mg とした。その結果、いずれの用量においても、

多数のイミペネム耐性 *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* 株に対して極めて良好な有効性が示された。

In vitro HF 試験から得られたデータ及びヒト PK データを統合して、レレバクタム及びイミペネムの血漿中濃度推移、並びに in vitro 試験における耐性菌数の時間推移を考慮したトランスレーショナル PK/PD モデルを構築した[2.7.2.3.5 項]。このモデル解析から経時的な曝露－反応関係を明らかにするとともに、レレバクタムのどの PK/PD パラメータが最も有効性に関連するかを評価する一連のシミュレーションを実施した。これらのシミュレーションの結果から、$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC が有効性の指標となる PK/PD パラメータであることが示され、これは in vivo 好中球減少症マウス大腿部及び呼吸器感染モデルにおける用量－分割試験の結果と一致している。トランスレーショナル PK/PD モデルでの曝露－反応シミュレーションから、REL 250 mg と IMI 500 mg を6時間間隔で併用投与することにより、イミペネムの MIC が32 μg/mL 以下の高度耐性 *P. aeruginosa* 株に対しても有効性が得られる（薬剤処理開始から24時間で細菌数が2-log 超減少）可能性が示され、REL 及び IMI の臨床用法・用量を裏付けるものであった。

[表 2.7.2-3]に複数の in vitro 及び in vivo 試験から得られたレレバクタムの PK/PD 目標値を示す。In vivo 好中球減少症マウス呼吸器感染モデルにおける2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値8.0は、より保守的な値であったが、in vitro HF 試験、in vivo 好中球減少症マウス大腿部感染モデル及びトランスレーショナル PK/PD モデルの結果とも矛盾せず、頑健な目標値と考えられた。以上よりレレバクタムが $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値の8.0を満たす臨床曝露量に達することにより、イミペネム耐性菌による感染症に対する有効性が期待できると考えられる。

表 2.7.2-3　　非臨床モデルにおけるレレバクタムの PK/PD 目標値

非臨床モデル	レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の値			試験デザイン
	Stasis	1-log kill	2-log kill	
In vivo 好中球減少症マウス大腿部感染モデル	3.3	4.3	7.0	*P. aeruginosa*（4株）：イミペネムを臨床用量の2倍以内（8～15.9 mg/kg）で2時間間隔で投与
In vivo 好中球減少症マウス呼吸器感染モデル	0.1	0.3	8.0	*P. aeruginosa*（9株）：イミペネム5 mg/kg を6時間間隔で投与
In vitro HF モデル	2.7	4.7	7.5	*P. aeruginosa*（5株）: in vitro HF データを用いたトランスレーショナル PK/PD モデルに基づく評価
HF：hollow fiber				

Data source：[資料5.3.5.3.5: 058X5B] Table 2、[資料5.3.5.3.4: 05873G] Table 3、[資料5.3.5.3.3: 04WBXC] Table 9

イミペネムなどの β-ラクタム系抗菌薬では、血漿中遊離形濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合（%*f*T>MIC）が、治療効果と最も相関する PK/PD パラメータとして確立されている。さらに、β-ラクタム系抗菌薬では、30%～40% *f*T>MIC と in vivo 動物モデルでの90%生存率

との関連性が既に示されている[資料5.4: 046]。そのため、イミペネムの PK/PD 目標値として30% *f*T>MIC を用いることとした。また感度分析として、イミペネムの PK/PD 目標値を40% *f*T>MIC とした場合の PTA も検討した。

レレバクタムの in vivo 試験から得られた PK/PD 目標値（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC が8.0以上）及びイミペネムの PK/PD 目標値（30% *f*T>MIC）を用いて、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データから構築した母集団 PK モデルに基づき、PTA 解析（レレバクタム及びイミペネム両方の目標値を達成する患者の割合）を行った[2.7.2.3.4 項]。シミュレーションは、HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者のそれぞれについて実施した。いずれの患者集団においても、臨床用法・用量である REL 250 mg/IMI 500 mg を6時間間隔で30分かけて静脈内点滴投与した際、定常状態では1 μg/mL と2 μg/mL の MIC に対して、95%超の患者で PK/PD 目標値を達成することが示された。また、HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者における PTA シミュレーションから、腎機能障害患者での用量調整を行った場合も、95%超の PTA が示された。PTA の結果から、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）及び European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）ブレイクポイント［Enterobacteriaceae：1 μg/mL（CLSI）及び2 μg/mL（EUCAST）、*P. aeruginosa*：2 μg/mL（CLSI 及び EUCAST）］に対して、95%超の PTA が示された。また感度分析として、イミペネムの PK/PD 目標値を40% *f*T>MIC とした場合、腎機能正常患者に対する申請用法・用量である REL 250 mg/IMI 500 mg により、MIC が2 μg/mL 以下で95%超の PTA が示された。

2.7.2.1.4.1.2　　曝露－反応関係

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

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

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

以上のことから、REL/IMI の申請用法・用量により、有効性又は安全性の観点でレレバクタム及びイミペネムの適切な曝露量が得られることが裏付けられた。

2.7.2.1.4.2　　日本人患者集団

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

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

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

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

2.7.2.1.5　　レレバクタム及びイミペネムの臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲の概要

臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲は、臨床用量（REL 250 mg/IMI 500 mg）投与時と同程度の安全性及び有効性が期待される曝露量と、臨床用量投与時の曝露量との比の範囲として定義した。臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲は、下限が0.2倍で上限が2.5倍である。同様に、イミペネムの範囲は、下限が0.3倍で上限が2.0倍である。

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

レレバクタム又はイミペネムの曝露量の変化が上記の変動範囲内である場合、安全性及び有効性は臨床用量（REL 250 mg/IMI 500 mg）を6時間間隔で投与した際と同程度であると考えられる。イミペネムの PK の変化が有効性に及ぼす臨床的意義を判断する上での適切な PK/PD パラメータは、%*f*T>MIC であることが既に確立されている[2.7.2.1.4.1.1 項]。レレバクタムの血漿中 $fAUC_{0\text{-}24\,hr}$/MIC は、イミペネム耐性グラム陰性菌に対するイミペネム／レレバクタムの持続殺菌作用の予測指標である[2.7.2.1.4.1.1 項]。これらの判断に基づき、臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲を評価した。

臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲下限は、非臨床試験から求めた有効性の PK/PD 目標値を達成する用量を基に算出した。上限は、レレバクタムの検討した最高用量まで安全性上の問題が認められていないことから、投与経験のある最大曝露量（用量）を基に算出した。

- 臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲下限の基準：*f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0（を90%の患者が上回る用量）
  このレレバクタムの PK/PD 目標値は、in vivo 好中球減少症マウス大腿部及び呼吸器感染モデル試験、in vitro HF 試験の PK/PD 及びトランスレーショナル PK/PD モデルの結果に基づいたものである[2.7.2.1.4.1.1 項]。
- 臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲上限の基準：625 mg
  このレレバクタムの PK の変動範囲上限は、001試験で健康成人被験者に反復投与時の臨床最高用量である625 mg を投与（6時間間隔で7日間）した際の投与経験に基づいたものである。

臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲下限を求めるため、レレバクタムの母集団 PK モデルを用いて、250 mg 未満の様々な用量を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の患者の PK プロファイルをシミュレーションし、曝露量（投与開始後0から24時間までの AUC ：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）の分布を求めた。臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲下限の用量は、シミュレーションした患者の約90%が、目標曝露量である $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 58.9 μM·hr（MIC が2 μg/mL のとき、*f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC が8.0となる $AUC_{0\text{-}24\ hr}$）を上回る用量と定義した。MIC 2 μg/mL は、CLSI 及び EUCAST ブレイクポイント（Enterobacteriaceae：EUCAST、*P. aeruginosa*：CLSI 及び EUCAST）に相当するため、目標曝露量の算出に適していると考えられる。以上の結果から、臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲下限は、上記基準を達成する最小用量（50 mg）と臨床用量250 mg の比として算出すると、0.2倍であった。

同様の方法で、臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲上限は2.5倍（レレバクタムの PK が線形であることを考慮して、250 mg に対する625 mg の用量比）であった。したがって、レレバクタムの治療域は、患者に申請用量である REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際に認められたレレバクタムの曝露量の約0.2倍以上及び2.5倍以下の曝露量である。

臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲下限は、有効性の PK/PD 目標値を達成する用量を基に算出した。上限は、IMI の既承認用量の範囲に基づき、既に確立されている。

- 臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲下限の基準：MIC が 2 μg/mL のとき、30% *f*T>MIC（を90%の患者が上回る用量）
- 臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲上限の基準：1 g
  このイミペネムの PK の変動範囲上限は、米国及び欧州における重度の感染症を有する成人患者での最高承認用量（IMI 1 g を6時間間隔で投与）に基づいたものである。

臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲下限を求めるため、イミペネムの母集団 PK モデルを用いて、500 mg 未満の様々な用量を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴

投与した際の患者の PK プロファイルをシミュレーションし、%*f*T>MIC（MIC が2 μg/mL のとき）の分布を求めた。臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲下限の用量は、シミュレーションした患者の約90%が、目標値である30% *f*T>MIC を上回る用量と定義した。MIC 2 μg/mL は、CLSI 及び EUCAST ブレイクポイント（Enterobacteriaceae：EUCAST、*P. aeruginosa*：CLSI 及び EUCAST）に相当するため、本検討に適していると考えられる。以上の結果から、臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲下限は、上記基準を達成する最小用量（150 mg）と臨床用量500 mg の比として算出すると、0.3倍であった。臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲上限は2.0倍（イミペネムの PK が線形であることを考慮して、500 mg に対する1 g の用量比）であった。したがって、イミペネムの治療域は、患者に申請用量である REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際に認められたイミペネムの曝露量の約0.3倍以上及び2.0倍以下の曝露量である。

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

7つの臨床薬理試験に計240例の健康被験者（女性52例及び日本人19例を含む）及び腎機能障害者25例を組み入れ、REL 単独、REL＋IMI 又は REL/IMI（REL 250 mg 及び IMI 500 mg）の安全性、忍容性、PK、主要な内因性及び外因性要因並びに PD（QTc 間隔）を評価した[表 2.7.2-1]。計232例の被験者に REL 単独、REL＋IMI 又は REL/IMI を投与した。REL の用量は、最大1150 mg の単回投与、最大625 mg を6時間ごとに7日間反復投与又は最大500 mg を6時間ごとに14日間反復投与であった。また計59例の被験者に、予定される臨床用量（REL 250 mg）以上の REL を IMI 500 mg と併用で4日間以上投与した。

本項では、7つの臨床薬理試験の試験デザイン及び主要な結果を要約する。これらの試験では、REL の忍容性は良好であり、健康被験者（若年者及び高齢者）における血漿中、尿中及び ELF 中 PK を評価した。また、腎機能障害者における血漿中及び尿中 PK を評価した。表形式での臨床薬理試験の要約を[付録 2.7.2-1]に示す。本項に含む7つの臨床薬理試験のリストを[表 2.7.2-1]に、各試験の完成した報告書を5.3.3 項及び5.3.4 項に、臨床薬理試験での安全性及び忍容性データを[5.3.5.3.1 項]に示す。

2.7.2.2.1　　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

REL 単独又は REL＋IMI で単回又は反復静脈内投与した際の血漿中及び肺中 PK 並びに安全性を評価した2試験（001試験及び007試験）を本項に要約する。

2.7.2.2.1.1　　非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（001試験）

001試験は、4つのパートで構成された試験である。パート1は、非日本人健康被験者に REL 又はプラセボ（第1、2，3及び5期）、IMI（第4期）及び REL 又はプラセボ＋IMI（第6期）を単回静脈内投与する、無作為化、プラセボ対照（第4期は除く）、二重盲検（REL）又は非盲検（IMI）、逐次パネル、用量漸増試験である。パート2、3及び4は、非日本人健康被験者に REL 又はプラセ

ボ＋IMI（様々な用量漸増法及び投与期間の REL と固定用量の IMI を併用）を反復静脈内投与する、二重盲検（REL）又は非盲検（IMI）、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増試験である。

パート1～4の用法・用量を[表 2.7.2-4]に示す。

表 2.7.2-4　　001 試験の用法・用量

パネル†	被験者数	用量‡	用法
パート1			
A	8	第1期：REL 25 mg 又はプラセボ 第2期：REL 50 mg 又はプラセボ 第3期：REL 125 mg 又はプラセボ 第4期：IMI 500 mg 第5期：REL 250 mg 又はプラセボ 第6期：REL 50 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	単回投与
B	8	第1期：REL 250 mg 又はプラセボ 第2期：REL 500 mg 又はプラセボ 第3期：REL 1000 mg 又はプラセボ 第4期：IMI 500 mg 第5期：REL 1150 mg 又はプラセボ 第6期：REL 500 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	単回投与
パート2			
C	8	REL 50 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに7日間投与
D	8	REL 125 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに7日間投与
E	8	REL 125 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに7日間投与
F	9	REL 250 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに7日間投与
パート3			
G	8	REL 375 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに7日間投与
H	8	REL 500 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに7日間投与
I	9	REL 625 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに7日間投与
パート4			
J	16	REL 500 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに14日間投与
K	16	REL 500 mg 又はプラセボ＋IMI 500 mg	6時間ごとに14日間投与

† 各パネルには異なる被験者を組み入れた。
‡ すべてのパネル及び投与期（パート1第4期を除く）で、REL 又は REL のプラセボに無作為に割り付けた。

Data source: [資料5.3.3.1.1: P001]

PK（パート1）

レレバクタム25～1150 mg を30分かけて単回静脈内投与した際、レレバクタム濃度の低下は二相性であり、$t_{1/2}$の幾何平均は1.37～1.82時間であった。レレバクタムの $t_{1/2}$は、イミペネム（1.09～1.15時間）及びシラスタチン（0.91～1.00時間）の $t_{1/2}$と同程度であった。検討した用量の範囲で、レレバクタムの AUC 及び点滴終了時の血漿中濃度（C_{eoi}）はいずれも、ほぼ用量に比例して増加した。

REL 及び IMI（各成分であるイミペネム及びシラスタチン）の双方向の薬物相互作用を評価した。その結果、いずれの成分の PK にも意味のある差は認められなかった。レレバクタムの曝露

量及び濃度は、IMI の併用静脈内投与の有無にかかわらず同程度で、REL 500 mg に対する REL 500 mg + IMI 500 mg の投与開始後0から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）及び C_{eoi} の幾何平均比（GMR）とその90%信頼区間（CI）は、それぞれ1.02（0.97, 1.06）及び0.93（0.85, 1.02）であった。イミペネムの曝露量及び濃度は、REL の併用静脈内投与の有無にかかわらず同程度で、IMI 500 mg に対する REL 500 mg + IMI 500 mg の $AUC_{0-\infty}$及び C_{eoi} の GMR（90% CI）は、それぞれ1.03（0.95, 1.12）及び0.98（0.89, 1.08）であった。シラスタチンの曝露量及び濃度は、REL の併用静脈内投与の有無にかかわらず同程度で、IMI 500 mg に対する REL 500 mg + IMI 500 mg の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{eoi} の GMR（90% CI）は、それぞれ0.91（0.87, 0.95）及び0.87（0.81, 0.92）であった。

レレバクタムはほとんどが尿中に排泄され、単回投与開始後24時間までの尿中排泄率（fe）は94.7%～100%であった。CL_r 及び fe は検討した用量範囲（25～1150 mg）で同程度であり、レレバクタムの CL_r 及び fe は IMI の併用投与の有無による影響を受けなかった。

PK（パート2及び3）

REL 50～625 mg + IMI 500 mg を30分かけて6時間ごとに反復静脈内投与した際のレレバクタムの PK パラメータはパート1で REL を単回投与した際と同程度であり、7日間の投与による蓄積は認められなかった。検討した用量範囲では、レレバクタムの $t_{1/2}$は1日目と7日目で同程度であった。REL + IMI を6時間ごとに7日間静脈内投与した際、レレバクタム濃度の低下は二相性であり、$t_{1/2}$ の幾何平均は検討した用量範囲で1.40～1.86時間であった。検討した用量範囲で用量比例性を評価したところ、レレバクタムの投与開始後0から6時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}6\ hr}$）及び C_{eoi} はほぼ用量に比例して増加した。REL 125 mg 以上の用量で反復静脈内投与した際、レレバクタムの曝露量は治験実施計画書で規定した $AUC_{0\text{-}6\ hr}$ の目標値（37.5 μM·hr）を上回っていた。

パート2（REL 250 mg + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間投与）で採取した血漿を用いて、高分解能質量分析法により血漿中代謝物を分析した結果、ヒト血漿中で検出されたレレバクタムの薬物関連物質は未変化体のみであった[2.6.4.5.1.2 項]。

001試験で非日本人健康被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの7日目の PK パラメータの要約を[表 2.7.2-5]に示す。

表 2.7.2-5　　非日本人健康被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を 30 分かけて 6 時間ごとに 7 日間投与した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの定常状態での血漿中 PK パラメータの要約（パート 2 パネル F、001 試験）

	レレバクタム（n=6）	イミペネム（n=6）	シラスタチン（n=6）
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ (μM·hr)†	81.6 (17.8)	138 (17.8)	98.0 (17.0)
C_{eoi} (μM)†	48.3 (24.9)	106 (26.8)	96.4 (21.8)
CL_p (L/hr)†	8.8 (17.8)	12.1 (17.8)	14.2 (17.0)
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.7±0.2	1.1±0.1	1.0±0.1

† 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）
‡ 算術平均及び標準偏差

Data source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 14.2-22, 14.2-29, 14.2-37

レレバクタムはほとんどが尿中に排泄され、反復投与（50～625 mg）7日目の投与開始後6時間までの fe は89.2%～99.5%であった。REL 250 mg の CL_rは135 mL/min であり、血漿クリアランス（CL_p）（147 mL/min）に近かったことから、レレバクタムはほぼ完全に腎排泄されることが示唆された。イミペネムも主に尿中に排泄され、fe は62.3%～70.6%であった。また、シラスタチンもほとんどが尿中に排泄され、fe は70.4%～85.2%であった。イミペネム及びシラスタチンの CL_r及び fe はいずれも、REL 併用投与の有無にかかわらず同程度であった。

PK（パート4）

REL 500 mg + IMI 500 mg を30分かけて6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際のレレバクタムの PK パラメータは本試験のパート1、2及び3で REL を単回及び反復静脈内投与した際と類似していた。また、レレバクタムの PK は1日目と14日目で類似していたことから、14日間反復静脈内投与に伴うレレバクタムの蓄積はないことが確認された。検討した用量の範囲では、レレバクタムの $t_{1/2}$は1日目と14日目で類似していた。REL + IMI を6時間ごとに14日間静脈内投与した際、レレバクタム濃度の低下は二相性であり、$t_{1/2}$の幾何平均は検討した用量の範囲で1.47～1.76時間であった。イミペネム及びシラスタチンについても蓄積はみられず、イミペネム及びシラスタチンの PK パラメータは、本試験の早期パートで同用量を投与した際に得られた値と類似していた。REL 500 mg で、レレバクタムの曝露量は治験実施計画書で規定した $AUC_{0\text{-}6\ hr}$ の目標値（37.5 μM·hr）を上回っていた。

結果の詳細については、治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: P001]を参照のこと。さらなる結果の考察と解釈は、[2.7.2.3.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.1.2　　非日本人健康被験者を対象とした肺移行性試験（007試験）

007試験は、REL 250 mg + IMI 500 mg を5回反復静脈内投与した際のレレバクタムとイミペネムの肺内 PK の関係を検討する、無作為化、非盲検、反復投与試験である。非日本人健康男女、合計17例を、治験薬の最終静脈内投与開始後の気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄の実施スケジュールによって PK 検体採取時点が異なる4つのパネル（パネル A～D、各パネル4例）に無作為に割り

付けた。このうち16例に、REL + IMI を30分かけて6時間ごとに計5回静脈内投与した。1例は2回投与した後に有害事象を発現したため、試験を中止した。気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄液の採取を、治験薬の最終投与開始後0.5時間（パネル A）、1時間（パネル B）、1.5時間（パネル C）及び3時間（パネル D）に実施した。

PK

蛋白に対する非結合率80%で補正した、血漿中濃度に対する ELF 中濃度の $AUC_{0-\infty}$の割合は、レレバクタムで54%、イミペネムで55%であった。ELF の PK データから、REL/IMI の予定用法・用量（REL と IMI の固定用量比1：2）により、細菌性肺炎の治療に有効な ELF 中濃度に到達することが支持された。

結果の詳細については、治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: P007]を参照のこと。

2.7.2.2.2　内因性要因を検討した PK 試験

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態に対する主要な内因性要因の影響を評価した3試験（002、005及び012試験）を本項に要約する。

2.7.2.2.2.1　非日本人健康高齢男性、高齢女性、及び若年女性被験者を対象とした単回投与試験（002試験）

002試験は、非日本人健康高齢男性（パネル A、8例）、健康高齢女性（パネル B、8例）及び健康若年女性（パネル C、8例）被験者を対象に年齢及び性別がレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの PK に及ぼす影響を評価する、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験である。各パネルとも、REL 125 mg + IMI 500 mg（6例）又は REL のプラセボ+ IMI 500 mg（2例）を30分かけて単回静脈内投与した。本試験で得られたデータは001試験の非日本人健康若年男性被験者のデータと比較した。

PK

性別の影響を年齢グループ別で評価したところ、若年女性及び高齢女性におけるレレバクタムの平均血漿中曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、同年齢グループの男性被験者と比較してそれぞれ16%及び24%高かった。年齢の影響を評価したところ、高齢男性及び高齢女性におけるレレバクタムの平均血漿中曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、同性の若年被験者と比較してそれぞれ35%及び43%高かった。母集団 PK モデルに基づき規定した臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲は0.2～2.5倍であり[2.7.2.1.5 項]、性別及び年齢で比較した $AUC_{0-\infty}$の GMR の90% CI はすべてこの臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲内であった。したがって、曝露量の性差及び年齢差は臨床的に重要ではないことが示唆された。また、レレバクタムのその他の PK パラメータ[C_{eoi}、CL_p、消失速度定数に基づいて算出した分布容積（V_z）、$t_{1/2}$など]も男女間及び年齢グループの間で臨床的に意味のある差はなかった。

イミペネム及びシラスタチンの $AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び $t_{1/2}$の幾何平均も、男女間及び年齢グループの間で同程度であった。また、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの未変化体の fe 及び CL_rの変動は、高齢男性、高齢女性、若年女性及び若年男性（001試験）で臨床的に意味はないと考えられた。

結果の詳細については、治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: P002]を参照のこと。さらなる結果の考察と解釈は、[2.7.2.3.2.1 項]及び[2.7.2.3.2.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.2.2　非日本人腎機能障害者及び健康被験者を対象とした単回投与試験（005試験）

005試験は、2パートの試験である。パート1は、REL 125 mg + IMI 250 mg を投与した際のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの PK に腎機能障害が及ぼす影響を評価する、非盲検、単回投与試験である。治験薬を投与した被験者は、軽度腎機能障害者［推算糸球体ろ過量（eGFR、mL/min/1.73 m^2）：50超80未満、実際の範囲：53.96～71.76）］が6例、中等度腎機能障害者（eGFR：30～50、実際の範囲：30.12～48.96）が6例、重度腎機能障害者（eGFR：30未満、実際の範囲：10.87～28.59）が6例、血液透析を必要とする末期腎不全被験者が6例、健康被験者（eGFR：80以上、実際の範囲：65.69～123.44）が24例であった。健康被験者では、CrCL の実測値（24時間蓄尿により測定）を eGFR の代わりに用いることと eGFR と組み合わせて用いることを認めた。eGFR が80未満であった健康被験者はすべて、CrCL の実測値が正常範囲内であることを確認した。被験者を腎機能障害の程度に基づいて適切に層別するため、本試験では Modification of Diet in Renal Disease 式を用いた。なお、健康被験者は腎機能障害者と年齢、性別及び body mass index をマッチングした。被験者には治験薬を以下のとおり単回投与した。

- パネル A～F 及び H（軽度、中等度及び重度腎機能障害者、並びにマッチングした健康被験者）：REL 125 mg + IMI 250 mg を単回静脈内投与
- パネル G（血液透析を必要とする末期腎不全被験者）：
  第1期：血液透析の直後に REL 125 mg + IMI 250 mg を単回静脈内投与
  第2期：血液透析開始の30分前に REL 125 mg + IMI 250 mg を単回静脈内投与

パネル G では、各投与期の投与の間は約1週間の間隔を空けた。

パート2は探索的な試験として実施し、腎機能障害者における腎外クリアランスの機序を検討した。パート2の被験者には REL も IMI も投与しなかったことから、パート2の結果は本申請に関連しないため、本申請資料には記載しない。

<u>PK</u>

レレバクタムの曝露量は腎機能障害者で高値を示し、腎機能の低下に伴い曝露量は増加した。健康被験者に対する腎機能障害者のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$及び C_{eoi} の GMR（90% CI）は、軽度腎機能障害者でそれぞれ1.63（1.12, 2.39）及び1.10（0.64, 1.88）、中等度腎機能障害者でそれぞれ2.19（1.51, 3.18）及び1.04（0.62, 1.77）、重度腎機能障害者でそれぞれ4.87（3.37, 7.04）及び1.30（0.77, 2.20）であった。末期腎不全被験者では、健康被験者に対する腎機能障害者のレレバクタ

ムの $AUC_{0-\infty}$及び C_{eoi} の GMR（90% CI）は、血液透析直後に REL を投与した際はそれぞれ9.32（6.45, 13.46）及び2.34（1.39, 3.96）、血液透析30分前に REL を投与した際はそれぞれ1.76（1.20, 2.58）及び0.85（0.50, 1.44）であった。同様に、腎機能の低下に伴いイミペネムの曝露量が増加する傾向がみられ、CL_p も低下した。腎機能が正常な健康被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害者におけるイミペネムの $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ1.41、1.53及び2.51倍であり、クリアランスはそれぞれ0.71、0.65及び0.40倍であった。

また、追加で2種類の PK 解析を実施した。1つは Kidney Disease Outcomes Quality Initiative（K/DOQI）ガイドラインによる慢性腎疾患の分類及び層（本試験の治験実施計画書と異なる）を用いた解析で、もう1つは欧州医薬品庁（EMA）のガイダンスに基づく解析（腎排泄能が体表面積で未補正の eGFR の絶対値と相関する）である。いずれの解析おいても、PK の結果は全体的に上述と同様であった。

結果の詳細については、治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: P005]を参照のこと。さらなる結果の考察と解釈は、[2.7.2.3.2.5 項]を参照のこと。

2.7.2.2.2.3　　日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（012試験）

012試験は、日本人健康男性被験者を対象に REL＋IMI を単回又は反復静脈内投与した際の安全性、忍容性及び PK を評価する、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回及び反復静脈内投与試験である。第1～3期では、REL 125、250及び500 mg＋IMI 500 mg（6例）又は REL プラセボ+ IMI プラセボ（2例）を単回静脈内投与した。第4期及び第5期では、REL 250 mg 及び500 mg＋IMI 500 mg（6例）又は REL プラセボ+ IMI プラセボ（2例）を6時間ごとに14日間反復静脈内投与した。2つの交互パネルを設定し、パネル A の被験者は第1、3及び5期、パネル B の被験者は第2期及び第4期に投与を受けた。

<u>PK</u>

REL ＋ IMI を単回及び反復静脈内投与した際、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは静脈内投与終了時に C_{max} に達した。その後、レレバクタム濃度の低下はほぼ二相性であり、$t_{1/2}$は単回投与で1.54～1.71時間、6時間ごとの14日間反復投与で1.73時間及び1.90時間であった。イミペネム濃度の低下もほぼ二相性であり、$t_{1/2}$は単回投与で1.09～1.11時間、6時間ごとの14日間反復投与で1.02時間及び1.07時間であり、これまでの結果と一貫していた。また、シラスタチン濃度の低下もほぼ二相性であり、$t_{1/2}$は単回投与で0.860～0.910時間、6時間ごとの14日間反復投与で0.716～0.831時間であった。

REL ＋ IMI を単回及び反復静脈内投与した際、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\ hr}$及び C_{eoi} は検討した用量範囲（単回投与：125～500 mg、反復投与：250 mg 及び500 mg）で用量に比例して増加した。6時間ごとに14日間反復投与した際の蓄積は、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンのいずれもわずかであった。単回投与に対する14日目の $AUC_{0-6\ hr}$及び C_{eoi} の GMR（90% CI）は、レレバクタムでそれぞれ0.94（0.84, 1.05）～0.96（0.84, 1.11）及び1.04（0.91, 1.18）～1.17（1.00, 1.37）、イミペネムでそれぞれ0.70（0.61, 0.79）～0.87（0.74, 1.01）及び0.80（0.70, 0.91）～1.09（0.93,

1.27)、シラスタチンでそれぞれ0.83（0.74, 0.93）～0.91（0.79, 1.04）及び0.95（0.85, 1.05）～1.08（0.95, 1.23）であった。

日本人（012試験）と非日本人（001試験）の健康男性被験者にRELを単回及び反復投与した際のPKパラメータの類似性について、探索的解析を実施した。曝露量の分布は重なっており、非日本人に対する日本人の$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\ hr}$及びC_{eoi}のGMR（90% CI）は、それぞれ1.04（0.96, 1.12）、1.04（0.95, 1.13）及び0.96（0.87, 1.05）～1.03（0.93, 1.15）であった。このことから、レレバクタムのPKプロファイルは日本人と非日本人で類似していることが示唆された。

結果の詳細については、治験総括報告書[資料5.3.3.3.3: P012]を参照のこと。さらなる結果の考察と解釈は、[2.7.2.3.1.1 項]及び[2.7.2.3.2.4 項]を参照のこと。

2.7.2.2.3　　外因性要因を検討したPK試験

REL/IMIを用量比固定配合剤として投与した際にレレバクタムのPKが影響を受ける可能性を1つの薬物相互作用試験で評価した。

2.7.2.2.3.1　　非日本人健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（019試験）

019試験は、REL 250 mg/IMI 500 mg を用量比固定配合剤として単回静脈内投与した際のレレバクタムのPKにプロベネシドが及ぼす影響を評価する、無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー試験である（14例）。被験者には、2つの処置（(1) REL/IMIを単回静脈内投与、2)プロベネシド1 gを単回経口投与し、その1時間後にREL/IMIを単回静脈内投与）を、無作為に割り付けられた順番に従い行った。各REL/IMI投与の間には少なくとも7日間のウォッシュアウト期間を設けた。

PK

レレバクタムのAUCはプロベネシドの併用下で1.24倍増加した。プロベネシド非併用下に対する併用下のレレバクタムの$AUC_{0-\infty}$及び投与開始後0から最終測定可能時点までのAUC（AUC_{0-last}）のGMR（90% CI）は、それぞれ1.24（1.19, 1.28）及び1.24（1.20, 1.29）であった。プロベネシド非併用下に対する併用下のレレバクタムのC_{eoi}のGMR（90% CI）は、1.06（1.00, 1.12）であった。レレバクタムの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値はプロベネシドの併用下と非併用下で類似していた（約0.5時間）。

イミペネムのAUCはプロベネシドの併用下で約1.16倍増加した。プロベネシド非併用下に対する併用下のイミペネムの$AUC_{0-\infty}$及びAUC_{0-last}のGMR（90% CI）は、それぞれ1.16（1.13, 1.20）及び1.17（1.14, 1.21）であった。プロベネシド非併用下に対する併用下のイミペネムのC_{eoi}のGMR（90% CI）は、1.07（1.01, 1.13）であった。イミペネムのT_{max}の中央値はプロベネシドの併用下と非併用下で類似していた（約0.5時間）。

プロベネシドの併用下で認められたレレバクタム及びイミペネムの曝露量の増加はいずれもわずかで、臨床的に意味はないと考えられた。そのため、REL/IMIはプロベネシドなどのヒトOAT1及びOAT3阻害剤と併用投与可能であることが示唆された。

結果の詳細については、治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: P019]を参照のこと。さらなる結果の考察と解釈は、[2.7.2.3.3.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

2.7.2.2.4.1　非日本人健康被験者を対象とした QT 試験（009試験）

009試験は、非日本人健康被験者（36例）を対象にレレバクタムの予定臨床用量を超える高用量が QTc 間隔に及ぼす影響を評価する、無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検（REL）及び非盲検（モキシフロキサシン）、3期、クロスオーバー試験である。被験者には、3つの処置（1) REL 1150 mg を単回静脈内投与、2) モキシフロキサシン400 mg を単回経口投与、3) REL プラセボを単回静脈内投与）を、無作為に割り付けられた順番に従い行った。REL 及びそのプラセボは30分かけて静脈内投与した。各投与の間には少なくとも4日間のウォッシュアウト期間を設けた。

主要解析及び副次解析では、Fridericia 法により補正した QT（$QTcF = QT \times RR^{1/3}$）による補正の適切性を、図、並びに投与前及びプラセボのデータのみを用いた線形混合効果モデル（QTcF を応答変数、RR 間隔を共変量、被験者を変量効果とする）により評価した。QTcF の回帰直線では傾きの推定値の95% CI に0が含まれなかったため、Fridericia 法による補正は不適切と判断された。そのため、母集団データに基づき補正した QT（QTcP）間隔を用いた（$QTcP = QT \times RR^{\beta}$、ここで、β は線形混合効果モデルから推定した傾きとする。なお、線形混合効果モデルでは、プラセボ及び投与前のデータのみを用い、QT 間隔の自然対数変換値を従属変数、RR 間隔の自然対数変換値を固定効果、被験者を変量効果とした)。QTcP では傾きの推定値の95% CI に0が含まれたため、本試験で QTcP を用いる適切性が示された。

PK

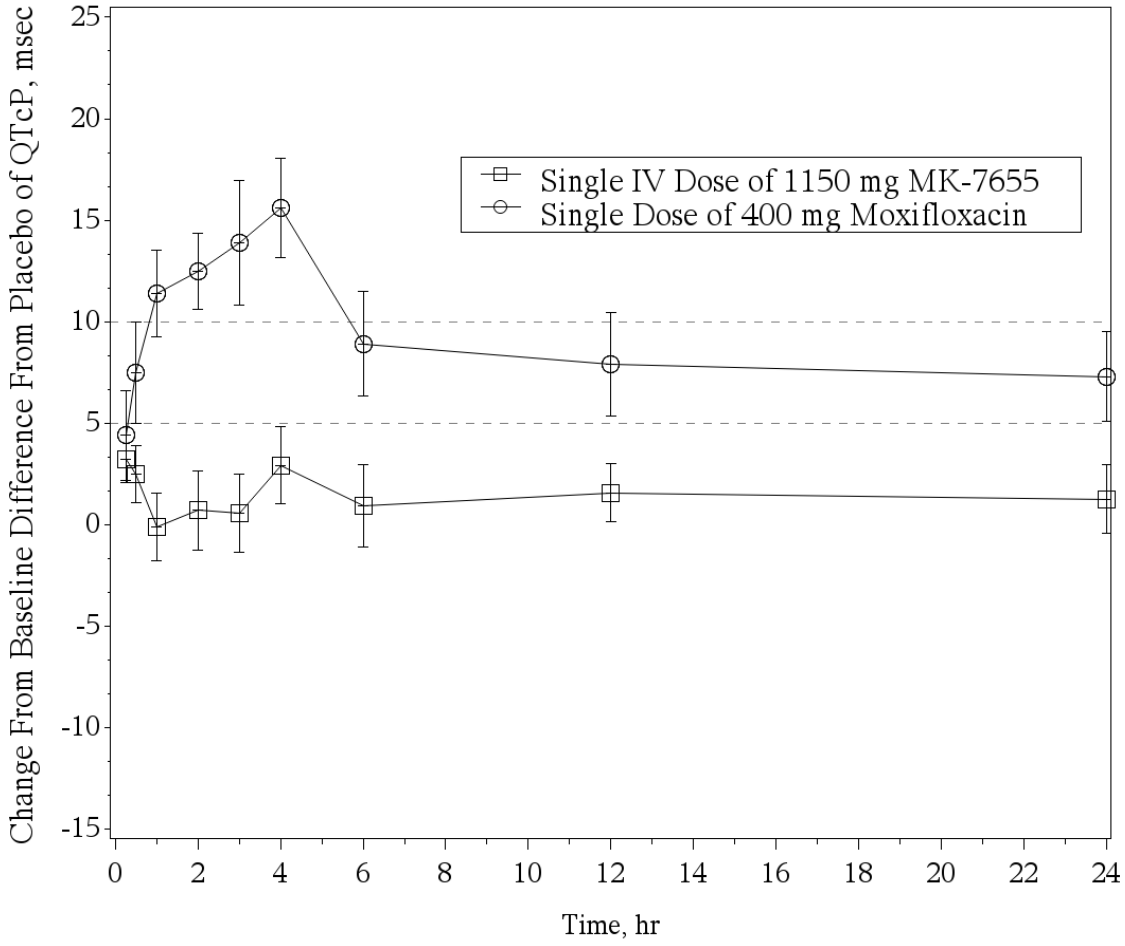
REL 1150 mg を単回静脈内投与した際、$AUC_{0-\infty}$及び C_{eoi} の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）は、それぞれ367 μM· hr（16.9%）及び208 μM（16.8%）であった。PK 解析では、レレバクタムを予定臨床用量を超える高用量の REL 1150 mg で投与した際の曝露量が、QTc 間隔との関係を評価するのに十分に高い曝露量であったことが確認された。REL 1150 mg を投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{eoi} は、REL 250 mg を投与した際のそれぞれ4.4倍及び4.5倍であった。

PD

QTcF が補正値として不適切と判断されたため、本試験では QTcP を用いた。規定した各時点（投与開始後1、2、3及び4時間）のモキシフロキサシンとプラセボの QTcP 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）が5 msec を超えたため、分析感度が適切であることが示された。REL 1150 mg を投与した際のベースラインからの QTcP 変化量をプラセボと比較したところ、平均値の差の90% CI の上限がすべての測定時点で10 msec を下回っていた[図 2.7.2-1]。そのため、予定臨床用量を超える REL を投与しても、臨床的に意味のある QTcP 間隔の延長は生じないことが示された。REL 1150 mg の投与開始後0.25時間に測定した QTcP 間隔

のベースラインからの変化量のプラセボとの平均値の差（90% CI）は、3.24（2.07, 4.41）msec であった。

図 2.7.2-1　　非日本人健康被験者（36 例）に REL 1150 mg を単回静脈内投与及びモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した際の処置及び時点ごとの QTcP 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差（msec）（最小二乗平均の差及び 90% CI）（009 試験）



1150 mg MK-7655 = REL 1150 mg
Data source: [資料5.3.4.1.1: P009] Figure 11-1

結果の詳細については、治験総括報告書[資料5.3.4.1.1: P009]を参照のこと。

2.7.2.2.5　　複数の試験のデータ解析の要約

2.7.2.2.5.1　　母集団 PK 解析

第Ⅰ相試験7試験（001、002、005、007、009、012及び019試験）、第Ⅱ相試験2試験（003及び004

試験）及び第Ⅲ相試験1試験（013試験）のデータを用いて母集団 PK 解析を実施し、健康被験者、腎機能障害者及び細菌感染症患者におけるレレバクタム及びイミペネムの PK を評価した[付録 2.7.2-5] [資料5.3.3.5.1: 04VPMH]。また、第Ⅲ相試験2試験（014及び017試験）のデータも含めて、レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK モデルを更新した[付録 2.7.2-6] [資料5.3.3.5.2: 05BCPG] [資料5.3.3.5.3: 05CWLR]。第Ⅰ相試験では PK 用検体を頻回に採取し、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では少数時点で PK 用検体を採取した。REL 25～1150 mg 及び IMI 250～500 mg が投与された、計966例の患者及び231例の健康被験者を対象とした。母集団 PK 解析には、非線形混合効果モデル法を用いた。

001試験において、レレバクタムとシラスタチンとの間で、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった[資料5.3.3.1.1: P001]。したがって、用量比固定配合剤として REL/IMI を投与することによって、シラスタチンの PK は影響を受けないと考えられる。さらに、シラスタチンはヒト腎の酵素デヒドロペプチダーゼ-I による分解からイミペネムを保護するため、シラスタチンの PK に臨床的に意味のある変化が生じた場合には、イミペネムの PK にも同様に変化が生じると考えられる。このことから、シラスタチンの母集団 PK 解析は実施しなかった。

2.7.2.2.5.1.1　　レレバクタム

レレバクタムの母集団 PK モデルから、以下を評価することが可能となった。

1) 第Ⅲ相試験の少数時点での血漿中濃度データに基づいた、患者におけるレレバクタムの PK（定常状態時の AUC の推定値を含む）
2) レレバクタムの PK に対する内因性要因（年齢、体重、性別、人種、腎機能及び感染症の種類等）及び外因性要因（人工呼吸器の装着等）の影響
3) 同定された共変量の影響の程度を踏まえた、それらの臨床的意義

レレバクタムの PK プロファイルは、静脈内点滴投与の2-コンパートメントモデルで表現することができた。PK パラメータは、中心コンパートメントの分布容積（V1）、末梢コンパートメントの分布容積（V2）、クリアランス（CL）及びコンパートメント間クリアランス（Q）の4つである。統計学的に有意な共変量として、CL に対する CrCL 及び肺炎（感染症の種類として）、また V1に対する体重及び肺炎が同定された。CrCL は、レレバクタムの CL に対する最も有意な共変量であった。

さらに、肺炎患者の人工呼吸器の装着［人工呼吸器を装着した肺炎患者（人工呼吸器を装着した HABP 患者及び VABP 患者）、人工呼吸器を装着していない肺炎患者（人工呼吸器を装着していない HABP 患者）］の影響について、レレバクタムの母集団 PK モデルで評価した。肺炎患者の人工呼吸器の装着は、V1に対する有意な共変量として同定された。

[付録 2.7.2-6]に最終モデルのパラメータ推定値を示す。Visual predictive check を用いたモデルの評価から、モデルは実測値の中心傾向を正確に表現していること、並びに実測値の分布は概してモデルから予測された5パーセンタイル及び95パーセンタイルの範疇であったことから、モデルは

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られた血漿中レレバクタム濃度を適切に表現していることが示された。レレバクタムの母集団 PK モデルの詳細は[資料5.3.3.5.2: 05BCPG]に示す。

2.7.2.2.5.1.2　　イミペネム

イミペネムの母集団 PK モデルから、以下を評価することが可能となった。

1) 第Ⅲ相試験の少数時点での血漿中濃度データに基づいた、患者におけるイミペネムの PK（定常状態時の AUC 及び%*f*T>MIC の推定値を含む）
2) イミペネムの PK に対する内因性要因（年齢、体重、性別、人種、腎機能及び感染症の種類等）及び外因性要因（人工呼吸器の装着等）の影響
3) 同定された共変量の影響の程度を踏まえた、それらの臨床的意義

イミペネムの PK プロファイルは、静脈内点滴投与の2-コンパートメントモデルで表現することができた。PK パラメータは、V1、V2、CL 及び Q の4つである。統計学的に有意な共変量として、CL に対する CrCL、体重及び肺炎、また V1に対する体重及び肺炎が同定された。CrCL は、イミペネムの CL に対する最も有意な共変量であった。

さらに、肺炎患者の人工呼吸器の装着の影響について、イミペネムの母集団 PK モデルで評価した。肺炎患者の人工呼吸器の装着は、V1に対する有意な共変量として同定された。

[付録 2.7.2-6]に最終モデルのパラメータ推定値を示す。Visual predictive check を用いたモデルの評価から、モデルは実測値の中心傾向を正確に表現していること、並びに実測値の分布は概してモデルから予測された5パーセンタイル及び95パーセンタイルの範疇であったことから、モデルは第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られた血漿中イミペネム濃度を適切に表現していることが示された。イミペネムの母集団 PK モデルの詳細は[資料5.3.3.5.2: 05BCPG]に示す。

母集団 PK モデルから、腎機能障害の程度がレレバクタム及びイミペネムの PK に対して臨床的に最も意味のある影響を及ぼし、腎機能障害を有する集団での用量調整の必要性が示された。体重、年齢、性別及び人種に基づく用量調整は不要である。これらの結果の詳細は[2.7.2.3.2 項]及び[資料5.3.3.5.2: 05BCPG]に示す。

2.7.2.2.5.2　　PTA 評価のためのモンテカルロシミュレーション

レレバクタム及びイミペネム両方の母集団 PK の最終モデル[付録 2.7.2-6]を用いてシミュレーションを実施した。シミュレーションの目的は、レレバクタム及びイミペネム両方の PK/PD 目標値を達成する患者の割合を求め（PTA の評価）、申請用法・用量の妥当性を確認することであった。

HABP/VABP 患者のシミュレーションデータは、主に014試験の人口統計学的データを用いて生成した。また、cIAI/cUTI 患者のシミュレーションデータは、主に017試験の人口統計学的データを用いて生成した。これらの人口統計学的データを用いて、CrCL と体重の分散－共分散行列を求

めた。この分散－共分散行列から、1,000,000例の患者データをシミュレーションした。

このシミュレーションデータセットから、仮想患者を無作為に抽出した。CrCL に基づいて正常腎機能（90 mL/min ≤ CrCL < 150 mL/min）、又は軽度、中等度及び重度の腎機能障害（それぞれ 60 mL/min ≤ CrCL < 90 mL/min、30 mL/min ≤ CrCL < 60 mL/min 及び15 mL/min ≤ CrCL < 30 mL/min）を有する患者の独立集団を作成した。PRIMAXIN®の米国添付文書に従い[資料5.4: 032]、Cockcroft-Gault 式を用いて CrCL を推定した。また、腎機能が亢進した仮想患者（150 mL/min ≤ CrCL < 250 mL/min）も併せて作成した。その後、母集団 PK の最終モデルを用いて、NONMEM でシミュレーションを行った。シミュレーションは、最終モデルの被験者間変動及び残差変動に基づいて実施した。

母集団 PK の最終モデルにより、軽度、中等度及び重度腎機能障害の仮想患者におけるレレバクタム及びイミペネムの PK プロファイルを求めた。腎機能正常患者では REL 250 mg/IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の PK プロファイルをシミュレーションした。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者では、それぞれ REL 200 mg/IMI 400 mg、REL 150 mg/IMI 300 mg及びREL 100 mg/IMI 200 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の PK プロファイルをシミュレーションした。腎機能亢進患者では、REL 250 mg/IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際のシミュレーションを行った。

血漿中濃度推移をシミュレーションしたのち、各腎機能カテゴリーでの PTA を評価した。PTA の評価では、[2.7.2.1.4.1.1 項]で定義した PK/PD 目標値を満たした患者の割合（%）を計算した。また、PTA シミュレーションにより、[2.7.2.1.5 項]に定義したレレバクタム及びイミペネム両方の臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲上限を超えた患者の割合（%）を評価した。

臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲に基づく PTA 評価は、[2.7.2.3.4 項]に記載した。

2.7.2.2.5.3　　トランスレーショナル PK/PD モデル解析

感受性試験及び in vitro HF モデルの PK/PD 情報、並びに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相（013試験）試験のヒト PK 情報を利用し、IMI 併用投与時のレレバクタムのトランスレーショナル PK/PD モデルを構築した。モデルに用いたデータの要約を[表 2.7.2-6]に示す。

表 2.7.2-6　　トランスレーショナル PK/PD モデルに用いた in vitro 及び in vivo データの要約

原データ	説明	利用
In vitro static 曝露（チェッカーボード法）試験 [資料5.3.5.3.3: 04WBXC]	*P. aeruginosa* 87株でのイミペネムの MIC とレレバクタム濃度プロファイル（約500データ時点）	レレバクタム濃度とイミペネムの MIC との関係を特徴付けるため
In vitro HF time-kill 試験 [資料5.3.5.3.3: 04WBXC] [資料4.2.1.1.16: PD031]	イミペネム単独又はイミペネム／レレバクタムを投与したときの経時的な PK 及び細菌の CFU	モデルパラメータを推定して、PK データと殺菌及び適応耐性とを関連付けるため
ヒト PK データ [資料5.3.5.5.1: 04VPMH]	第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相（013試験）試験のレレバクタム及びイミペネムの PK データ	ヒトでのレレバクタム+イミペネムの有効性を予測するため
HF：hollow fiber、MIC：最小発育阻止濃度、CFU：colony-forming units		

Data source：[資料5.3.5.3.3: 04WBXC] [資料4.2.1.1.16: PD031] [資料5.3.5.5.1: 04VPMH]

In vitro HF 試験からのデータには、5種類の *P. aeruginosa* に様々な組合せのレレバクタム及びイミペネムを投与した13試験が含まれた[資料5.3.5.3.3: 04WBXC] [資料4.2.1.1.16: PD031] 。データには約1,000の細菌数［colony-forming units（CFU）/mL］の値を用いた。

イミペネム／レレバクタムのトランスレーショナル PK/PD モデルは、公表されている PK/PD モデル[資料5.4: 034]に基づくイミペネムによる in vitro 殺菌作用に、レレバクタムの添加によるイミペネムの MIC の変化を組み込んだ。なお、上記の公表されているモデルは、in vitro time-kill データを用いて構築され、イミペネムを含むカルバペネム系薬剤を投与したマウス感染症に適用されたものである。

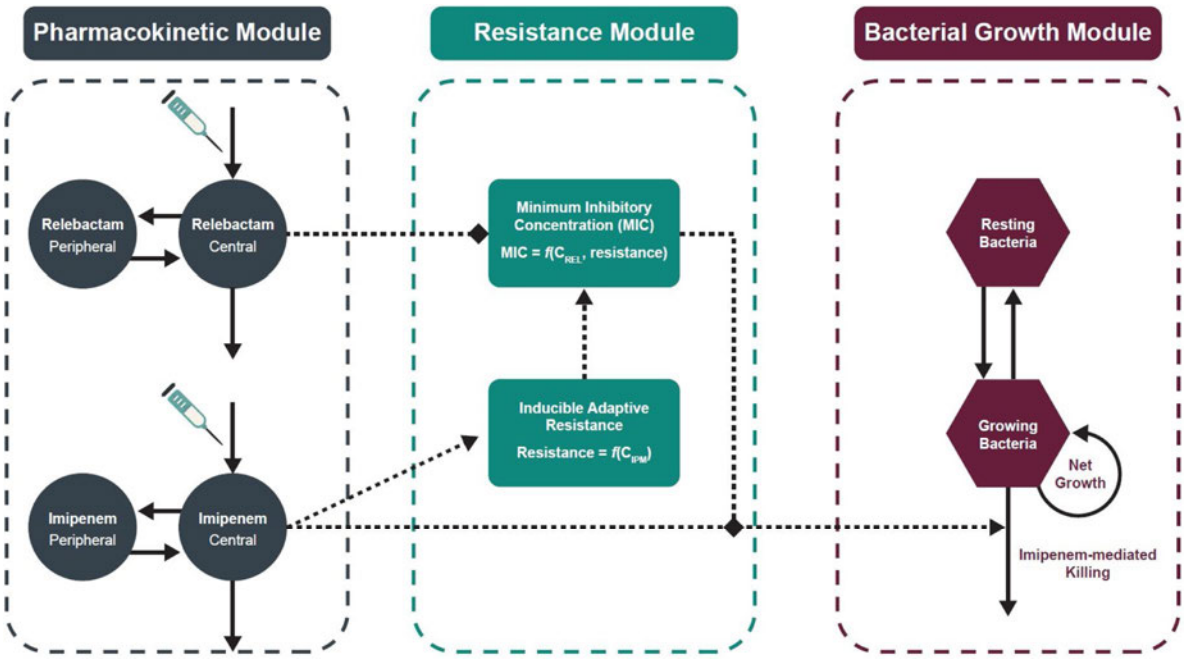
レレバクタム濃度とイミペネムの MIC との関係は、各株を1個体とした母集団アプローチ［阻害の最大薬理効果（E_{max}）モデル］を用いて解析した。MIC_0は各株のベースラインの MIC であり、母集団パラメータ［最大阻害効果（I_{max}）及び IC_{50}］を in vitro static 曝露（チェッカーボード法）試験を実施したすべての株を通じて推定した。このモデルでは、株間変動を変量効果とした。In vitro static 曝露（チェッカーボード法）試験データを用いて、上記の E_{max} モデルにより、レレバクタム濃度とイミペネムの MIC との関係を解析した。チェッカーボードデータは *P. aeruginosa* 87株分あり、株数が多いことから、イミペネムの MIC に対するレレバクタムの作用を頑健に推定することが可能であった。

トランスレーショナル PK/PD モデルでは、母集団アプローチにより推定した I_{max} 及び IC_{50}を用い、レレバクタム存在下でのイミペネムの MIC の変化を表現した。レレバクタム存在下でイミペネムの MIC が変化することにより、細菌に対するイミペネムの力価は変化する。細菌集団はイミペネムの作用に適応すると考えられ（耐性発現）、これはイミペネムの濃度、時間、適応率（τ）及び最大適応度（β）に依存する。つまり、イミペネムの力価は、レレバクタム存在下で変化するイミペネムの MIC と、イミペネムに対する細菌適応の組合せで決まる。したがって、イミペネムの殺菌効果に対するレレバクタムの時間依存的効果と細菌適応に伴い、イミペネムの力価は時間依存的に変化する。イミペネムによる殺菌効果は、イミペネムの動的力価及び最高殺菌速度（K_{max}）により決まる。レレバクタム、イミペネム及び細菌の相互関係を示す、Semi-mechanistic PK/PD モデルの概略図を[図 2.7.2-2]に示す。

トランスレーショナル PK/PD モデルを様々な in vitro HF 試験の殺菌データに当てはめ、殺菌及び細菌適応効果を推定した。In vitro HF 試験は、5種類の *P. aeruginosa* を用いた細菌増殖に関する、イミペネム単独を対照としたイミペネム／レレバクタムの用量－分割試験で構成された。したがって、in vitro HF データから、イミペネム単独及びイミペネム／レレバクタムでの細菌増殖及び殺菌に関する多くの情報が得られた。静止菌から増殖菌への変換速度定数及び増殖菌から静止菌への変換速度定数を文献値に固定し、細菌増殖速度、K_{max}、β 及び τ を推定した。K_{max}、β 及び τ については、株、試験及び用量間の変動を説明するため、個体間変動を考慮した。

トランスレーショナル PK/PD モデルのパラメータの推定後、in vitro HF 試験で模倣したヒト PK を実際に臨床試験で得られたヒト PK に置き換え、IMI 500 mg を6時間間隔で投与、並びに REL の用量／投与間隔を変更した際のヒトでの有効性をシミュレーションした。これにより、IMI の用法・用量は固定した状態で、REL の用量を変化させた際の24時間の殺菌作用（ベースラインから24時間までの log CFU の変化）のシミュレーションが可能となった。また、このようなシミュレーションを実施することにより、レレバクタムの PK/PD パラメータ及びそれぞれの寄与を in vitro HF 系で検討する際の参考情報を得ることが可能となった。レレバクタム及びイミペネムのヒト PK パラメータは、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相（013試験）試験の統合データで構築した母集団 PK モデル[付録 2.7.2-5]から得ることができた。ヒトでの有効性のシミュレーションでは、母集団 PK モデル及びトランスレーショナル PK/PD モデルの個体間変動や残差変動は考慮せず、母集団パラメータの推定値のみを用いた。トランスレーショナル PK/PD モデルの構築、パラメータ推定、シミュレーション及び結果の詳細は[資料5.3.5.3.3: 04WBXC]に記載した。トランスレーショナル PK/PD モデルの推定及びヒトでの有効性シミュレーションの結果の要約は[2.7.2.3.5 項]に示す。

図 2.7.2-2　　トランスレーショナル PK/PD モデルの概略図



f(C_{REL}, resistance)：レレバクタムの遊離形濃度、*f*(C_{IPM})：イミペネムの遊離形濃度
Data source：[資料5.3.5.3.3: 04WBXC] Figure 1、[資料5.4: 047] Figure 1

2.7.2.2.5.4　　有効性に関する曝露－反応解析

014試験の有効性に関する曝露－反応解析

014試験での有効性に関する曝露－反応解析の Full Analysis Set（FAS）は、REL/IMI 群の microbiological modified intention-to-treat（mMITT）集団で構成される。REL/IMI を投与された患者のみを、有効性に関する曝露－反応解析に含めた。各患者のレレバクタムの PK/PD パラメータは、定常状態時の *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC である。また各患者のイミペネムの PK/PD パラメータは、定常状態時の%*f*T>MIC である。本解析では、イミペネム／レレバクタムの MIC（レレバクタムは4 μg/mL）を用いた。

有効性に関する曝露－反応解析に用いた有効性評価項目は、本試験の主要評価項目である Day 28までの全死亡率、及び重要な副次評価項目である EFU 時点の臨床効果であった[2.7.2.3.6 項]。解析の詳細は[資料5.3.3.5.5: 05BMGM]に記載した。

013試験の有効性に関する曝露－反応解析

013試験での有効性に関する曝露－反応解析の FAS は、REL/IMI 群の mMITT 集団で構成される。REL/IMI を投与された患者のみを有効性に関する曝露－反応解析に含めた。各患者のレレバクタムの PK/PD パラメータは、定常状態時の *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC である。また各患者のイミペネムの PK/PD パラメータは、定常状態時の%*f*T>MIC である。本解析では、イミペネム／レレバクタムの MIC（レ

レバクタムは4 μg/mL）を用いた。

有効性に関する曝露－反応解析に用いた有効性評価項目は、本試験の有効性の主要評価項目である総合効果であった。有効の判定を感染症の種類別に定義し、これらの定義を組み合わせて総合効果の有効性を評価した[表 2.7.2-7]。解析の詳細は[資料5.3.3.5.4: 04VG3D]に記載した。

表 2.7.2-7　　総合効果の評価に用いた感染症の種類別の評価項目（013 試験）

感染症の種類	総合効果の判定に用いた評価項目	総合効果で有効の判定
HABP/VABP	Day 28までの生存状況／全死亡率	Day 28で生存
cIAI	Day 28の臨床効果	治癒持続又は治癒
cUTI	EFU時点の臨床効果と細菌学的効果を合わせた複合効果	臨床効果：治癒持続又は治癒 及び 細菌学的効果：消失持続
HABP：細菌性の院内肺炎、VABP：細菌性の人工呼吸器関連肺炎、cIAI：複雑性腹腔内感染症、cUTI：複雑性尿路感染症、EFU：早期フォローアップ		

Data source：[資料5.3.3.5.4: 04VG3D] Table 3

2.7.2.2.5.5　　安全性に関する曝露－反応解析

014試験での安全性に関する曝露－反応解析の FAS は、REL/IMI 群の安全性解析対象集団で構成される。REL/IMI を投与された患者のみを安全性に関する曝露－反応解析に含めた。検討する安全性評価項目として、AST 上昇（全ての Grade 及び Grade 3/4の両方）が選択された。AST 上昇は、1）発現割合が5%超、及び2）REL/IMI 群と対照群との間での発現割合の数値的不均衡（対照群での発現割合に対する REL/IMI 群での発現割合の比が1.5超）両方を満たしたことに基づいて選択された。レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK の最終モデルを用いて、患者個々の曝露量（AUC 及び C_{max}）を推定した。安全性に関する曝露－反応解析の詳細は[資料5.3.3.5.5: 05BMGM]に記載した。

2.7.2.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　　ヒトの PK

2.7.2.3.1.1　　レレバクタム及びイミペネムの PK プロファイル

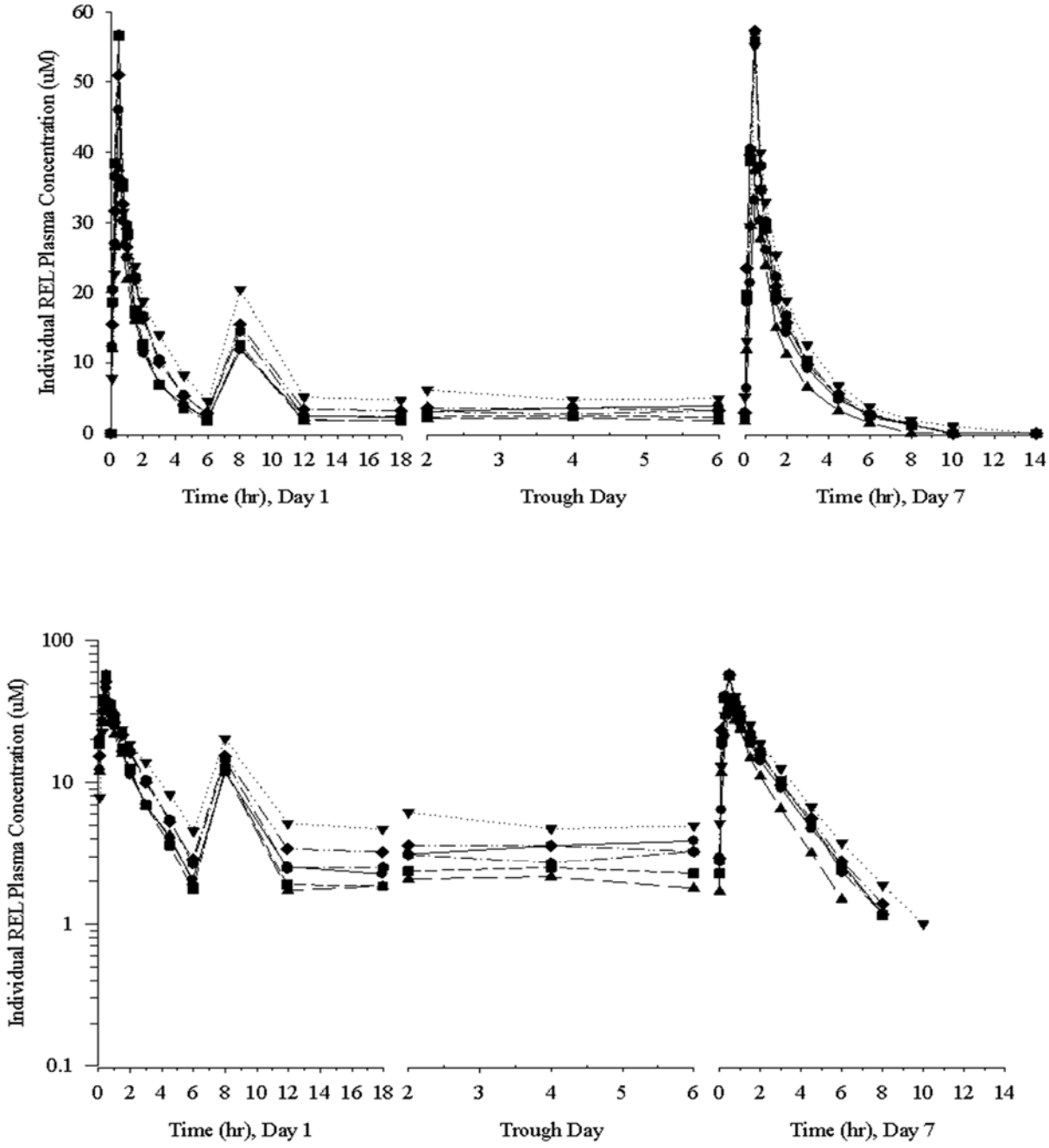
REL を30分かけて単回及び反復静脈内点滴投与した際、血漿中レレバクタム濃度は C_{max} に達した後に二相性の低下を示し、$t_{1/2}$はイミペネム及びシラスタチンと同程度であったことから、用量比固定配合剤として REL/IMI を投与することは妥当だと考えられた。

REL と IMI の双方向の薬物相互作用を評価したところ、検討した用法・用量で、相互作用薬又は被相互作用薬として臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。REL の反復投与時の曝露量及び PK パラメータは、単回投与時と類似しており、曝露量の蓄積は認められなかった。また、イミペネム及びシラスタチンの曝露量の蓄積も認められなかった。レレバクタムの曝露量（$AUC_{0\text{-}6\,hr}$）は、50～625 mg の範囲で、用量比例性が示された。これらの結果の詳細は[2.7.2.2.1.1 項]

に示す。[図 2.7.2-3]に、REL 250 mg + IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の血漿中レレバクタム濃度推移を示す。

[2.7.2.2.2.2 項]で示したとおり、腎機能障害は、レレバクタム及びイミペネム両方の PK に影響を及ぼすことが明らかとなった。一方で、[2.7.2.2.2.1 項]、[2.7.2.2.2.3 項]及び[2.7.2.2.3.1 項]に示したとおり、年齢、性別、人種（日本人）及び OAT3阻害剤の併用投与は、レレバクタム又はイミペネムの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

図 2.7.2-3　　健康男性被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を 30 分かけて 6 時間間隔で 7 日間反復静脈内点滴投与した際の血漿中レレバクタム濃度推移（パネル F）
（上段：直線目盛り、下段：片対数目盛り）



REL：レレバクタム
Data source：[資料5.3.3.1.1: P001] Figure 14.2-27

臨床薬理試験で算出したレレバクタム及びイミペネムの PK パラメータは、第Ⅰ相、第Ⅱ相及

び第Ⅲ相試験の統合データに基づいて構築した母集団 PK モデルでの推定結果と矛盾しないものであった。また、母集団 PK 解析の結果は、概して臨床薬理試験の結果を裏付けるものであった。

[2.7.2.2.5.1 項]に記載したとおり、シラスタチンの PK に臨床的に意味のある変化が生じた場合には、イミペネムの PK にも同様に変化が生じると考えられることから、シラスタチンの母集団 PK モデルは構築しないこととした。

レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK 解析において、肺炎は CL 及び V1に対する共変量として同定された。HABP/VABP 患者でのレレバクタム及びイミペネムの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、健康被験者と比較して、いずれも高かった[表 2.7.2-8]。なお、PK パラメータの被験者間変動は、HABP/VABP 患者と健康被験者で、概して同程度であった。

表 2.7.2-8　　腎機能が正常（90 mL/min ≤ CrCL < 150 mL/min）な HABP/VABP 患者及び健康被験者における定常状態時のレレバクタム及びイミペネムの PK パラメータ

評価化合物	PK パラメータ	HABP/VABP 患者	健康被験者
イミペネム	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	812.2 (59.4)	483.3 (60.4)
	C_{max} (μM)	159.1 (62.3)	114.0 (66.3)
	CL (L/hr)	8.2 (59.4)	13.8 (60.4)
	$t_{1/2}$ (hr)	0.7 (± 0.3)	0.6 (± 0.3)
レレバクタム	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	655.2 (47.9)	348.4 (49.6)
	C_{max} (μM)	87.6 (43.8)	62.4 (44.1)
	CL (L/hr)	4.4 (47.9)	8.2 (49.6)
	$t_{1/2}$ (hr)	1.7 (± 0.9)	1.1 (± 0.5)

HABP：細菌性の院内肺炎、VABP：細菌性の人工呼吸器関連肺炎
母集団 PK モデルに基づくシミュレーションから予測された PK パラメータの結果を示す。AUC、C_{max} 及び CL については、幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）を示す。$t_{1/2}$については、算術平均（±標準偏差）を示す。

Data source：[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Table 20

健康被験者[表 2.7.2-5] [付録 2.7.2-3]と cIAI/cUTI 患者[表 2.7.2-9]の間では、レレバクタム及びイミペネムの PK に明らかな違いは認められなかった。

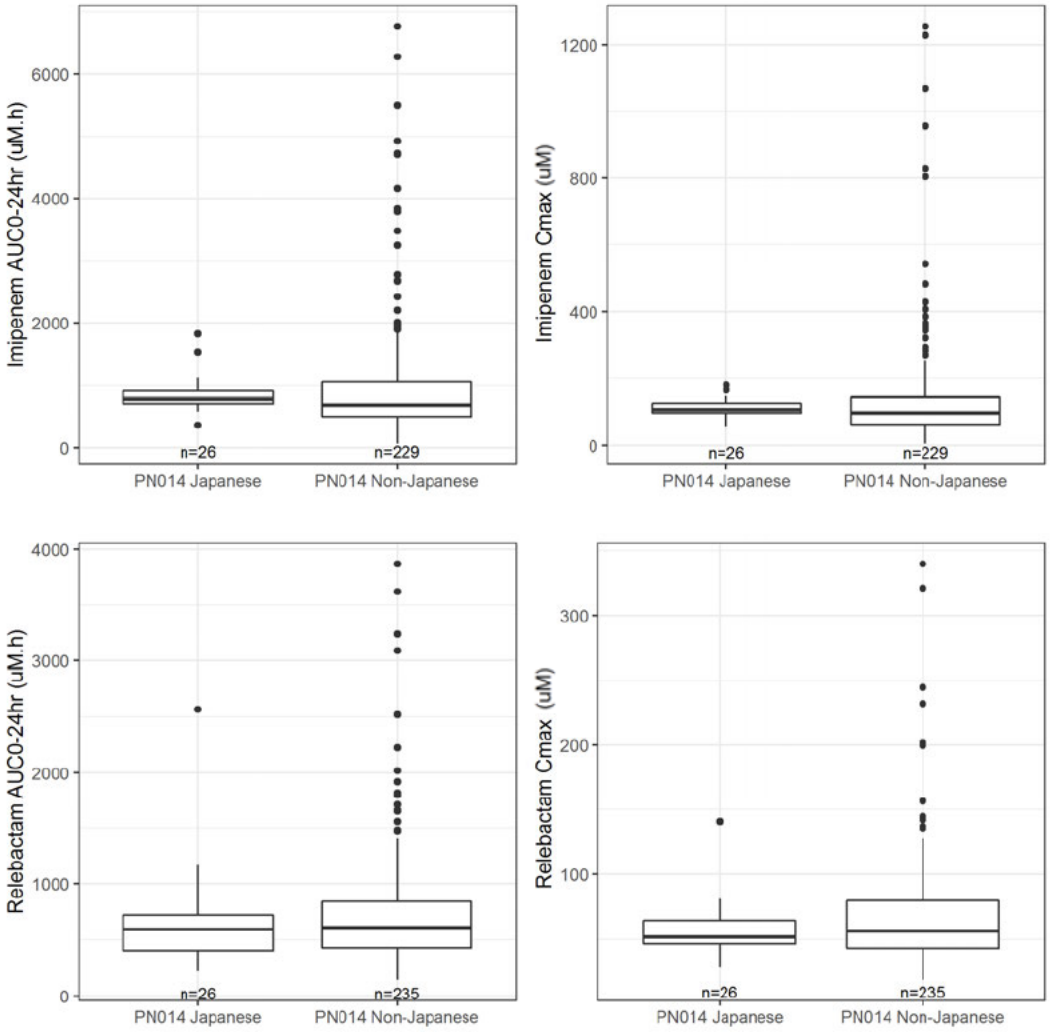
臨床薬理試験データの比較から、日本人健康被験者（012試験）におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量[付録 2.7.2-3]の分布は、いずれも非日本人健康被験者（001試験）の曝露量[表 2.7.2-5]と概して重なっていた。

PK に対する人種の影響を、母集団 PK 解析により評価した。人種（白人、黒人、アジア人及びその他）は、レレバムタム及びイミペネムの PK に影響を及ぼす有意な共変量として選択されなかった。また、第Ⅲ相試験データを含む母集団 PK 解析を通じてベイズ推定された PK パラメータを基に、日本人患者と非日本人患者の比較を行った。日本人患者におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量の分布は、いずれも非日本人患者の曝露量と概して重なっていた[図 2.7.2-4] [図 2.7.2-5] [表 2.7.2-9]。

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

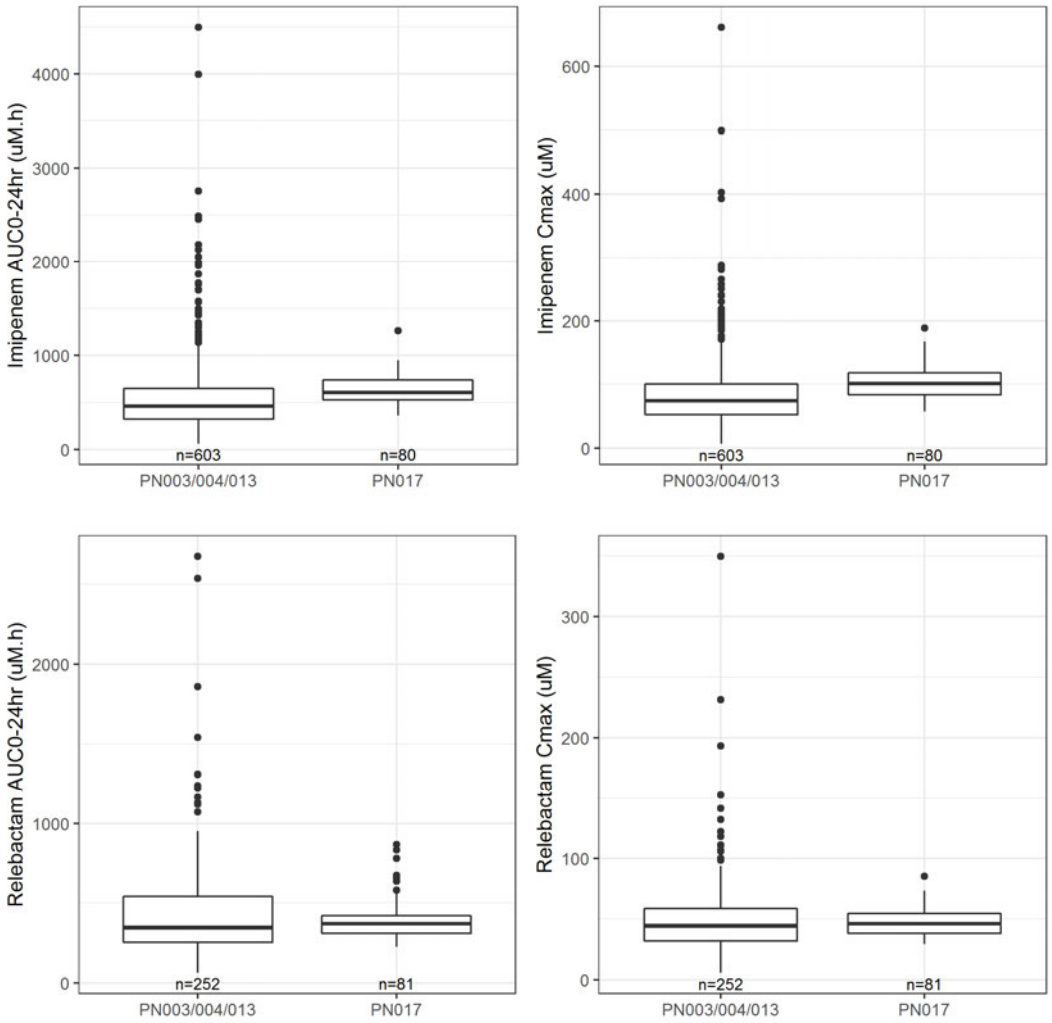
た。

図 2.7.2-4　　HABP/VABP 患者におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量に関する日本人と非日本人の比較（014 試験）



Data source：[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Figure 17, 18

図 2.7.2-5　　cIAI/cUTI 患者におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量に関する日本人（017 試験）と非日本人（003、004 及び 013 試験）の比較



PN003/004/013：非日本人データ、PN017：日本人データ、cIAI：複雑性腹腔内感染症、cUTI：複雑性尿路感染症、REL：レレバクタム水和物
013試験については、cIAI/cUTI 患者のみを集計対象とした。
003及び004試験については、REL 125 mg を投与した患者はレレバクタムの曝露量の集計から除外した。
Data source：[資料5.3.3.5.3: 05CWLR] Figure 3

表 2.7.2-9　003、004、013、014 及び 017 試験の患者におけるレレバクタム及びイミペネムの PK パラメータに関する日本人と非日本人の比較

	HABP/VABP		cIAI/cUTI	
	014試験		003/004/013試験	017試験
イミペネム	非日本人患者 N=229	日本人患者 N=26	非日本人患者 N=603	日本人患者 N=80
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	740.1 (82.5)	806.7 (32.8)	466.5 (61.2)	627.0 (22.4)
C_{max} (μM)	98.5 (94.3)	108.5 (23.8)	72.7 (61.1)	100.7 (25.8)
CL (L/hr)	7.5 (84.5)	5.8 (60.3)	12.7 (61.5)	8.2 (31.1)
$t_{1/2}$ (hr)	0.8 (± 0.5)	0.6 (± 0.1)	0.7 (± 0.3)	0.6 (± 0.1)
レレバクタム	非日本人患者 N=235	日本人患者 N=26	非日本人患者 N=252	日本人患者 N=81
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	623.2 (59.6)	581.0 (51.1)	350.3 (72.6)	379.5 (27.7)
C_{max} (μM)	59.4 (51.7)	55.1 (30.9)	41.7 (64.5)	46.0 (24.1)
CL (L/hr)	3.8 (73.8)	3.5 (82.5)	6.4 (62.4)	5.8 (41.5)
$t_{1/2}$ (hr)	2.1 (± 1.5)	1.8 (± 0.9)	1.3 (± 0.6)	1.2 (± 0.5)

HABP：細菌性の院内肺炎、VABP：細菌性の人工呼吸器関連肺炎、cIAI：複雑性腹腔内感染症、cUTI：複雑性尿路感染症、REL：レレバクタム水和物
ベイズ推定された PK パラメータの結果を示す。AUC、C_{max} 及び CL については、幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）を示す。$t_{1/2}$については、算術平均（±標準偏差）を示す。
013試験については、cIAI/cUTI 患者のみを集計対象とした。
003及び004試験については、REL 125 mg を投与した患者はレレバクタムの PK パラメータの集計から除外した。

Data source：[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Table 11、[資料5.3.3.5.3: 05CWLR] Table 1

2.7.2.3.1.2　ヒトの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）プロファイル

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）プロファイルの要約を[表 2.7.2-10]に示す。

表 2.7.2-10　レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの薬物動態学的特性

	イミペネム	シラスタチン	レレバクタム
吸収			
	REL/IMI の投与経路は静脈内投与であるため、バイオアベイラビリティは100%である。		
分布			
定常状態の分布容積（L）	健康被験者：17.1 L HABP/VABP 患者：11.2 L†	健康被験者：13.8 L‡	健康被験者：17.0 L HABP/VABP 患者：12.5 L†
In vitro ヒト血漿又は血清蛋白結合率（%）	20%	40%	22%
肺（ELF）移行率§	55%	評価せず	54%
代謝			
代謝	排泄後の代謝は腎デヒドロペプチダーゼ-I により行われ、シラスタチンにより阻害される	代謝は著しくない（投与量の25%未満）	代謝は著しくない（投与量の10%未満）
血漿中の薬物関連物質	マイナーな循環血中成分としてラクタム環が開環した代謝物	血漿中に代謝物は検出されない	血漿中に代謝物は検出されない
消失			
主な消失経路	糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌	糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌	糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌
$t_{1/2}$ (hr)	健康被験者：0.6 hr HABP/VABP 患者：0.7 hr†	健康被験者：1.0 hr‡	健康被験者：1.1 hr HABP/VABP 患者：1.7 hr†
未変化体の尿中排泄率（%）	単独投与では平均15%～20%であり、シラスタチンと併用投与では70%に上昇する[資料5.4: 033]、63%（001試験‖でシラスタチンと併用投与時）	77%（001試験‖）	90%超（001試験‖）

REL：レレバクタム水和物、IMI：イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、HABP：細菌性の院内肺炎、VABP：細菌性の人工呼吸器関連肺炎、ELF：肺上皮被覆液

† 母集団 PK モデルに基づくシミュレーションからレレバクタム及びイミペネムの分布容積と $t_{1/2}$を予測した。

‡ シラスタチンの分布容積及び $t_{1/2}$は、REL 250 mg + IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で7日間反復静脈内点滴投与した001試験のパート2のパネル F の値を記載した。シラスタチンの母集団 PK モデルは構築しなかった。

§ 血漿中 AUC に対する ELF AUC の比（蛋白非結合率により補正）

‖ 健康被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で7日間反復静脈内点滴投与した際のデータ

Data source：[資料5.3.3.1.1: P001] Table 14.2-37、[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Table 20

吸収

REL/IMI の投与経路は静脈内投与であるため、バイオアベイラビリティは100%である。

分布

レレバクタムのヒト血漿蛋白結合率は約22%であった。イミペネム及びシラスタチンのヒト血

清蛋白結合率は、それぞれ約20%及び40%であった。

母集団 PK 解析から、レレバクタムの定常状態の分布容積は、健康被験者では約17.0 L、HABP/VABP 患者では約12.5 L と予測された。また、イミペネムの定常状態の分布容積は、健康被験者では約17.1 L、HABP/VABP 患者では約11.2 L と予測された。001試験から、シラスタチンの分布容積は約13.8 L であった[表 2.7.2-10]。

肺内 PK の検討から、レレバクタム及びイミペネムの細胞外間隙（すなわち、ELF）への移行率は同程度であることが示された。PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]に記載されているとおり、イミペネムはヒトの組織及び体液に移行することが示されている。

代謝

レレバクタムは、主に未変化体として尿中に排泄され（投与量の90%超）、代謝による消失はわずかである。ヒト血漿中にレレバクタムの代謝物は検出されなかった。放射性同位体で標識したレレバクタムを用いたヒト ADME 試験は実施しなかった［米国食品医薬品局（FDA）及び EMA とも合意］。

PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]に記載されているとおり、イミペネムの単独投与では、デヒドロペプチダーゼ-I により腎臓で代謝されるため、ヒト尿中濃度は低下する。この酵素の阻害剤であるシラスタチンは腎代謝を効果的に阻害する。イミペネムをシラスタチンと併用投与すると、尿中イミペネムは有効濃度に達すると考えられる。

消失

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎より排泄される。

レレバクタムは投与量（250 mg）の90%超が未変化体としてヒト尿中に排泄される。レレバクタムの CL_r の平均値は135 mL/min であり、CL_p（148 mL/min）と類似していることから、レレバクタムはほぼ腎排泄されることが示唆された。非結合形の CL_r は173 mL/min であり（蛋白非結合率0.78に基づく）、糸球体ろ過量より高いことから、レレバクタムの腎排泄には糸球体ろ過だけでなく能動的尿細管分泌が関与し、能動的尿細管分泌が総クリアランスの約30%を占めることが示唆された。単回又は反復投与時の CL_r は、用量に応じて大きく変化しなかったことから、評価した用量範囲でこの機序は飽和しないことが示唆された。

イミペネムは主に糸球体ろ過及び尿細管分泌を介して腎排泄された後、代謝を受けるが、この代謝はシラスタチンにより阻害される。シラスタチンの CL_r は糸球体ろ過量より高いことから、能動的尿細管分泌の関与が示唆された。健康男性被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を反復投与した際、イミペネム及びシラスタチンは、それぞれ投与量の約63%及び77%が、未変化体として尿中に排泄された。これらのデータは、チエナム®の国内添付文書、PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]の記載と矛盾しないものであった。

母集団 PK 解析から、健康被験者におけるレレバクタム及びイミペネムの CL は、それぞれ

7.23 L/hr 及び12.68 L/hr と推定され、臨床薬理試験の結果と矛盾しないものであった。HABP/VABP 患者におけるレレバクタム及びイミペネムの CL は、健康被験者と比較して、それぞれ約43%及び38%低かった[付録 2.7.2-6]。

2.7.2.3.2　　内因性要因の評価

本項では、臨床薬理試験、並びに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データを用いた母集団 PK 解析の共変量探索の結果に対する総合的な考察を示す。

様々な内因性要因の影響は、各要因評価を目的とした臨床薬理試験、並びに母集団 PK 解析を通じた CrCL、年齢、性別、体重及び感染症の種類等の人口統計学的要因の共変量探索により評価した。母集団 PK 解析の結果は、概して臨床薬理試験の結果を裏付けるものであった。HABP/VABP 患者のレレバクタム及びイミペネムの曝露量は、健康被験者と比較して、いずれも高かった[2.7.2.3.1.1 項]。健康被験者と cIAI/cUTI 患者の間では、レレバクタム及びイミペネムの PK に明らかな違いは認められなかった[2.7.2.3.1.1 項]。

[2.7.2.3.2.5 項]に示すように、腎機能障害のみが臨床的に意味のある共変量として同定された。年齢、性別及び人種は、レレバクタム及びイミペネムの PK に影響を与える共変量として選択されなかったことから、これらの要因の違いから、レレバクタム又はイミペネムの PK に臨床的に意味のある変化は生じないと考えられる[資料5.3.3.5.2: 05BCPG]。したがって、年齢、性別及び人種による用量調整は推奨されない。

2.7.2.3.2.1　　年齢

臨床薬理試験（002試験）[資料5.3.3.3.1: P002]で、レレバクタムの PK に対する年齢の影響を評価した。002試験では健康高齢男女被験者（65歳以上）と健康若年男女被験者を性別ごとに比較した。いずれの比較でも曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。[2.7.2.1.5 項]及び[付録 2.7.2-2]に記載したとおり、高齢男性（35%）及び女性（43%）での曝露量の増加は、臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲（0.2, 2.5）内である。

母集団 PK 解析において、レレバクタム及びイミペネムの PK パラメータに対する年齢の影響は検出されなかった。高齢及び非高齢被験者におけるレレバクタム及びイミペネムの曝露量の差は、母集団 PK モデルの共変量として腎機能（CrCL）を含めることで考慮されることから、PK に対する年齢の影響は、主に年齢とともに腎機能が低下することによる影響であることが示唆される。

PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]では、65～75歳の高齢被験者と若年被験者の PK は同程度であり、用量調整は推奨されない。高齢被験者での IMI の用法・用量は、腎機能障害のみに基づき、調整する。

レレバクタム及びイミペネムは主に腎排泄により消失する。したがって、腎機能（CrCL により推定）は、レレバクタム及びイミペネムの PK に影響する主な要因の1つである。腎機能は年齢とともに低下するため、腎排泄される化合物では CL の低下及び曝露量の増加を引き起こすおそれがある。非高齢者と比較した際に高齢者で認められたレレバクタムの曝露量の増加は、腎機能の

低下により、説明可能であった。腎機能の影響は、母集団 PK 解析により評価した。レレバクタム及びイミペネムの CL に対する共変量として CrCL を組み込んだ後、いずれにおいても年齢の影響は認められなかった。

002試験及び母集団 PK 解析の結果から、年齢の影響は臨床的に重要なものではなく、年齢に基づく用量調整は不要であることが示された。

2.7.2.3.2.2　　性別

健康被験者を対象とした臨床薬理試験（002試験）[資料5.3.3.3.1: P002]で、レレバクタムの PK に対する性別の影響を評価した。レレバクタム及びイミペネムの曝露量を健康高齢被験者の男女間並びに健康若年被験者の男女間で比較した。この比較には、001試験の健康若年男性被験者の PK データを用いた[資料5.3.3.1.1: P001]。いずれの比較でも、曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。[2.7.2.1.5 項]及び[付録 2.7.2-2]に記載したとおり、高齢男性と比較した際に高齢女性で認められた曝露量のわずかな増加（24%）、及び若年男性と比較した際に若年女性で認められた曝露量のわずかな増加（16%）は、臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲（0.2, 2.5）内である。

レレバクタム及びイミペネムの CL に対する共変量として CrCL を組み入れた後、性別の影響は認められなかったことから、性別に基づく用量調整は不要である。一般的に女性は男性に比べて腎機能が低く、これにより、女性被験者で認められたレレバクタムの曝露量の増加は説明可能と考えられる。

母集団 PK 解析において、レレバクタム及びイミペネムの PK に対する性別の影響は検出されなかった。

チエナム®の国内添付文書、PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]では、性別による用量調整は推奨されていない。

2.7.2.3.2.3　　体重

母集団 PK 解析において、評価した最小値から最大値に体重が増加した場合でもレレバクタム及びイミペネムの曝露量の変化はごくわずかであったことから、体重の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。体重は、レレバクタム及びイミペネムの V1、並びにイミペネムの CL に対する共変量として組み入れられた。PTA 評価から、体重を問わず CrCL のみに基づき用量調整をした場合でも、HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者の95%超が、PK/PD 目標値を達成することが示されたため[図 2.7.2-6] [図 2.7.2-7]、体重に基づく用量調整は推奨されない。

チエナム®の国内添付文書、PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]では、体重による用量調整は推奨されていない。

2.7.2.3.2.4　　人種／民族

人種

母集団 PK 解析に用いたデータの大多数は白人（78.8%）であった。黒人及びアジア人は、それぞれ解析対象集団の3%及び13.7%であり、その他の人種は解析対象集団の4.5%であった。母集団 PK 解析において、レレバクタム及びイミペネムの PK に対する人種の影響は検出されなかった。したがって、人種に基づく用量調整は不要である。

日本人

レレバクタム及びイミペネムの PK に関する日本人と非日本人の比較は、[2.7.2.3.1.1 項]に記載した。これらの解析に基づき、用量調整は不要である。

PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]では、人種又は民族による用量調整は推奨されていない。

2.7.2.3.2.5　　腎機能障害

軽度、中等度及び重度の腎機能障害者

イミペネム及びシラスタチンと同様に、レレバクタムは主に腎排泄により消失する（約90%）。腎排泄が主要な消失経路である化合物で予想されるとおり、腎機能の低下に伴いレレバクタムの曝露量は臨床的に意味のある増加を示し、腎機能障害患者では減量が推奨される。

臨床薬理試験で、腎機能障害者及び腎機能が正常な健康被験者を対象として、レレバクタム及びイミペネムの PK パラメータを評価した[資料5.3.3.3.2: P005]。[2.7.2.2.2.2 項]及び[付録 2.7.2-2]に記載したとおり、軽度、中等度及び重度の腎機能障害者では、REL 125 mg + IMI 250 mg を静脈内点滴投与した際、健康被験者に比べて、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、それぞれ約1.63、2.19及び4.87倍に増加し、CL はそれぞれ0.61、0.46及び0.21倍に低下した。また、$t_{1/2}$は腎機能の低下に伴い大幅に延長した。腎機能の低下に伴い、概してイミペネムの曝露量は増加し、CL は低下した。[2.7.2.2.2.2 項]に示したとおり、軽度、中等度及び重度の腎機能障害者では、健康被験者に比べて、イミペネムの $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約1.41、1.53及び2.51倍に増加し、CL はそれぞれ0.71、0.65及び0.40倍に低下した。

K/DOQI の慢性腎疾患の分類及び層別化、又は EMA ガイドラインに従った場合でも、腎機能が正常な健康被験者に対する各腎機能障害分類を有する被験者での曝露量の増加は上記と同程度であり、腎排泄能は絶対的糸球体ろ過量（体表面積により補正せず）と相関する。概して、大部分の被験者に用いた eGFR による被験者の分類は、定義又は算出式を問わず同一となることから、これらの結果を総合し、腎機能の層別化に異なる方法を使用しても、レレバクタム及びイミペネムの PK に対する腎機能障害の影響に関する結論は変わらないことが示された。詳細は005試験の治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: P005]に示す。

血液透析を必要とする末期腎不全の被験者

臨床薬理試験で、定期的に血液透析を必要とする末期腎不全を有する被験者と健康被験者を比較し[資料5.3.3.3.2: P005]、予想されたとおり、レレバクタムの血漿中 PK に臨床的に意味のある変化が認められた。血液透析直後に、REL 125 mg＋IMI 250 mg を30分かけて静脈内点滴投与した際、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、健康被験者に比べて約9.32倍に増加した。血液透析前に、REL 125 mg＋IMI 250 mg を30分かけて静脈内点滴投与した際、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、健康被験者に比べて約1.76倍に増加した。血液透析前後に REL 125 mg＋IMI 250 mg を静脈内点滴投与した際の $AUC_{0-\infty}$、CL、C_{max} 及び $t_{1/2}$は[2.7.2.2.2.2 項]及び[付録 2.7.2-2]に記載した。イミペネム及びシラスタチンと同様に（イミペネムの除去率：66%～87%、シラスタチンの除去率：46%～56%）、レレバクタムは血液透析により効率的に除去され、その除去率は67%～87%であった。以上より、断続的な透析を必要とする患者では、透析により除去される分以上に、腎不全により上昇する分を考慮して、良好な PTA により裏付けられた用量調整が、推奨される。

母集団 PK 解析

PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]の推奨用法・用量と同様、レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK 解析では、Cockcroft-Gault 式を用いて CrCL を推定した。第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データを用いた母集団 PK 解析から、CrCL で評価した腎機能障害がレレバクタム及びイミペネムの PK に対する重要な共変量として同定された。曝露量の増加、$t_{1/2}$の延長及び CL の低下は、CrCL で表した腎機能の低下と関連していた。軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する HABP/VABP 患者のレレバクタムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$の平均値は、腎機能が正常な HABP/VABP 患者に比べて、それぞれ1.39、2.05及び3.35倍であり、005試験で認められたレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の平均値の増加（それぞれ約1.63、2.19及び4.87倍）との明確な違いは認められなかった。また軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する HABP/VABP 患者のイミペネムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$の平均値は、腎機能が正常な HABP/VABP 患者に比べて、それぞれ1.23、1.59及び2.18倍であり、005試験で認められたイミペネムの $AUC_{0-\infty}$の平均値の増加（それぞれ約1.41、1.53及び2.51倍）との明確な違いは認められなかった。

腎機能障害患者での申請用量

FDA 及び K/DOQI の分類が推奨する CrCL のカットオフ値[資料5.4: 048]を用いて、PTA 評価を行った[2.7.2.3.4 項]。この解析に基づき、腎機能正常患者での REL 250 mg/IMI 500 mg の用量と比較して、軽度腎機能障害患者では20%、中等度腎機能障害患者では40%及び重度腎機能障害患者では60%の REL/IMI の減量により、標的原因菌に対する有効性を示す上で十分な曝露量に到達し、原因菌に対するイミペネム／レレバクタムの MIC が2 μg/mL 以下では PTA が95%超となると予測された[図 2.7.2-6] [図 2.7.2-7] [表 2.7.2-13] [表 2.7.2-14]。CrCL が15 mL/min 未満の患者では、48時間以内に血液透析が予定されている場合にのみ、REL/IMI を投与することが推奨される。CrCL が 15 mL/min 未満の血液透析中の患者では、重度腎機能障害患者に対する REL/IMI の用量を血液透析後に投与することが推奨される。これらの REL/IMI の申請用法・用量[表 2.7.2-11]は、米国添付

文書で推奨される IMI 単独の用法・用量と一貫している[資料5.4: 032]。

表 2.7.2-11　　腎機能に応じた REL/IMI の投与量

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

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

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

以上のことから、レレバクタム及びイミペネムの曝露量は、いずれも腎機能の低下とともに増加することが示された。また PTA の結果から、様々な腎機能障害患者集団に対する[表 2.7.2-11]の用量調整を反映した用量比固定配合剤で投与することの適切性が裏付けられた。

2.7.2.3.3　　外因性要因の評価

2.7.2.3.3.1　　薬物相互作用

カルバペネム系抗菌薬は、CYP の阻害又は誘導能を示さない。また、臨床経験からこのような作用の可能性が低いことが示唆されている[資料5.4: 049]。

In vitro データから、レレバクタムは CYP 及びトランスポーターの阻害又は誘導を介した臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こさないことが予想される[2.7.2.1.3 項]。したがって、レレバクタムが相互作用薬となる可能性を評価する臨床試験は実施しなかった。

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは主に腎排泄されることから、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチン間での薬物相互作用の可能性について、001試験で検討した[資料5.3.3.1.1: P001]。レレバクタムは腎トランスポーターである OAT3、OAT4、並びに MATE1及び MATE2K の基質であり、これらのトランスポーターはレレバクタムの尿中への能動的尿細管分泌に寄与する可能性がある。しかし、レレバクタムの能動的尿細管分泌は総クリアランスの約30%にすぎないため、これらのトランスポーター（OAT 及び MATE）の阻害による薬物相互作用の影響はわずかであり、臨床的に意味はないと考えられる。しかし、プロベネシドは in vitro で OAT3 を介した[^{14}C]レレバクタムの取込みの阻害作用（IC_{50}：1.9 μM）を示すことから、レレバクタム及びイミペネムの PK に対して、OAT 阻害剤であるプロベネシドの影響を019試験で評価した[2.7.2.2.3.1 項] [資料5.3.3.4.1: P019]。

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの PK に対する併用薬の影響

臨床薬理試験でレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの臨床薬物相互作用を評価した[資料5.3.3.1.1: P001]。本試験では、REL 50 mg 又は500 mg 単独投与、IMI 500 mg 単独投与、REL 50 mg 又は500 mg と IMI 500 mg を併用投与し、その結果の概要を[2.7.2.2.1.1 項]及び[付録 2.7.2-2]に示す。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの各 PK パラメータの GMR（併用投与／単独投与）は、すべて1付近であったことから、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンとの間で、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

レレバクタムに対するプロベネシド経口投与時の影響を評価する、第 I 相、単回投与、クロスオーバー試験を実施し、レレバクタムに対する OAT 阻害作用の影響を評価した[資料5.3.3.4.1: P019]。REL 250 mg/IMI 500 mg をプロベネシド1 g と併用投与した際、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$は24%増加し、イミペネムの $AUC_{0-\infty}$は16%増加した。概要を[2.7.2.2.3.1 項]及び[付録 2.7.2-2]に示す。レレバクタム及びイミペネムの曝露量の増加は、いずれも臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲内であることから、これらの曝露量の増加に臨床的に意味はないと考えられる。また、IMI で評価済みの IMI とプロベネシドの薬物相互作用試験結果から（1.13.1のヘ項）、イミペネムの曝露量に対するプロベネシド併用投与の影響はわずかであり、プロベネシドとの薬物相互作用試験（019試験）の結果と一貫していることが示された。したがって、REL/IMI は OAT 阻害剤として知られている薬剤を服用している患者に対しても併用可能と考えられる。

2.7.2.3.3.2　　人工呼吸器の装着の影響

母集団 PK 解析から、肺炎は、レレバクタム及びイミペネムのいずれにおいても V1及び CL に対する有意な共変量として同定された。さらに、肺炎患者の人工呼吸器の装着（人工呼吸器を装着した肺炎患者、人工呼吸器を装着していない肺炎患者）の影響について、レレバクタム及びイミペネム両方の母集団 PK モデルで評価した。肺炎患者の人工呼吸器の装着は、レレバクタム及びイミペネムのいずれにおいても V1に対する有意な共変量として同定された。人工呼吸器を装着した肺炎患者（人工呼吸器を装着した HABP 患者及び VABP 患者）におけるレレバクタム及びイミペネムの V1は、人工呼吸器を装着していない肺炎患者（人工呼吸器を装着していない HABP 患者）と比較して、それぞれ約36%及び23%高かった[付録 2.7.2-6] [資料5.3.3.5.2: 05BCPG]。概して、人工呼吸器を装着した肺炎患者の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、人工呼吸器を装着していない肺炎患者の曝露量と同程度であった[表 2.7.2-12]。これら2つの異なる肺炎患者集団を対象とした PTA 解析から、原因菌に対するイミペネム／レレバクタムの MIC が2 μg/mL 以下では様々な腎機能を有する患者集団に対して、95%超の患者でレレバクタムとイミペネム両方の PK/PD 目標値を達成することが示され、人工呼吸器を装着した肺炎患者及び人工呼吸器を装着していない肺炎患者のいずれにおいても、同じ申請用法・用量を用いることの適切性が裏付けられた。人工呼吸器を装着した肺炎患者及び人工呼吸器を装着していない肺炎患者における PTA の詳細については[資料5.3.3.5.2: 05BCPG]に記載した。

以上のことから、臨床用量である REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際、人工呼吸器を装着した肺炎患者と人工呼吸器を装着していない肺炎患者の間では、レレバクタム及びイミペネムいず

れの曝露量にも臨床的に意味のある差はないことが示された。したがって、肺炎患者の人工呼吸器の装着に基づく用量調整は不要である。

表 2.7.2-12　腎機能が正常（90 mL/min ≤ CrCL < 150 mL/min）な人工呼吸器を装着した肺炎患者及び人工呼吸器を装着していない肺炎患者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際の定常状態時のレレバクタム及びイミペネムの PK パラメータ

評価化合物	PK パラメータ	人工呼吸器を装着した肺炎患者	人工呼吸器を装着していない肺炎患者
イミペネム	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	808.0 (58.8)	816.3 (59.9)
	C_{max} (μM)	151.5 (62.7)	167.0 (61.4)
	CL (L/hr)	8.3 (58.8)	8.2 (59.9)
	$t_{1/2}$ (hr)	0.8 (± 0.3)	0.6 (± 0.3)
レレバクタム	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	663.4 (47.0)	647.2 (48.8)
	C_{max} (μM)	81.6 (42.1)	94.2 (44.0)
	CL (L/hr)	4.3 (47.0)	4.4 (48.8)
	$t_{1/2}$ (hr)	2.0 (± 0.9)	1.4 (± 0.8)

HABP：細菌性の院内肺炎、VABP：細菌性の人工呼吸器関連肺炎
母集団 PK モデルに基づくシミュレーションから予測された PK パラメータの結果を示す。人工呼吸器を装着した肺炎患者には、人工呼吸器を装着した HABP 患者及び VABP 患者の両方が含まれる。人工呼吸器を装着していない肺炎患者には、人工呼吸器を装着していない HABP 患者が含まれる。AUC、C_{max} 及び CL については、幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）を示す。$t_{1/2}$については、算術平均（±標準偏差）を示す。

Data source：[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Table 20

2.7.2.3.4　PTA 評価のためのモンテカルロシミュレーション

[2.7.2.2.5.2 項]で考察したとおり、PTA 評価は腎機能正常患者集団、腎機能が亢進した患者集団及び様々な腎機能障害を有する患者集団を対象としたシミュレーションを通じて実施した。腎機能正常患者では、臨床用法・用量の REL 250 mg/IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の PTA を評価した。なお、正常腎機能は、CrCL が90 mL/min 以上150 mL/min 未満と定義した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者、並びに末期腎不全患者では、それぞれ REL 200 mg/IMI 400 mg、REL 150 mg/IMI 300 mg、REL 100 mg/IMI 200 mg 及び REL 100 mg/IMI 200 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与した際の PTA を評価した。この PTA 評価での IMI の選択用量は、PRIMAXIN®の米国添付文書[資料5.4: 032]及び TIENAM®の欧州製品概要[資料5.4: 033]の腎機能障害患者に対する推奨用量と同じものを適用した。いずれの腎機能集団に対しても REL の用量は IMI の用量の半量となっており、これは配合剤における REL と IMI の用量比（1：2）とも同じである。

腎機能正常患者及び腎機能が亢進した患者、並びに様々な腎機能障害を有する患者における結果の考察は、それぞれ[2.7.2.3.4.1 項]及び[2.7.2.3.4.2 項]に示す。

HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者において、レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0とイミペネムの30% fT>MIC の両方の PK/PD 目標値を達成した患者の割合をそれぞれ[表 2.7.2-13]及び[表 2.7.2-14]に示す。また、より曝露の高い HABP/VABP 患者[2.7.2.3.1.1 項]において、曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$

及び C_{max}）が臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタム又はイミペネムの PK の変動範囲上限を超えた患者の割合を[表 2.7.2-15]に示す。

表 2.7.2-13　HABP/VABP 患者において定常状態時にレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0 及びイミペネムの 30% *f*T>MIC を達成した患者の割合

CrCL	レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0及びイミペネムの30% *f*T>MIC を達成した患者割合											
イミペネム／レレバクタム MIC (μg/mL)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
＜15 mL/min	100	100	100	100	100	100	100	100	94.8	65.2	18.0	1.0
15 ≤ - ＜30 mL/min	100	100	100	100	100	100	100	98.9	83.9	34.9	2.9	0
30 ≤ - ＜60 mL//min	100	100	100	100	100	100	100	98.6	84.6	38.5	3.4	0.1
60 ≤ - ＜90 mL/min	100	100	100	100	100	100	100	98.9	86.3	35.3	2.2	0
90 ≤ - ＜150 mL/min	100	100	100	100	100	100	100	98.7	85.0	30.9	1.5	0
150 ≤ - ＜180 mL/min	100	100	100	100	100	100	100	97.2	69.0	15.8	0.4	0
180 ≤ - ＜210 mL/min	100	100	100	100	100	100	100	96.2	60.9	10.7	0.2	0
210 ≤ - ＜250 mL/min	100	100	100	100	100	100	99.9	94.3	50.3	6.1	0.1	0
CrCL：クレアチニンクリアランス、MIC：最小発育阻止濃度 レレバクタム／イミペネムの MIC は、レレバクタム4 μg/mL 存在下でのイミペネムの MIC を示す。												

Data source：[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Table 16

表 2.7.2-14　cIAI/cUTI 患者において定常状態時にレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0 及びイミペネムの 30% *f*T>MIC を達成した患者の割合

CrCL	レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0及びイミペネムの30% *f*T>MIC を達成した患者割合											
イミペネム／レレバクタム MIC (μg/mL)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
＜15 mL/min	100	100	100	100	100	100	100	98.0	80.4	35.3	4.6	0.3
15 ≤ - ＜30 mL/min	100	100	100	100	100	100	99.8	92.0	54.4	9.8	0.3	0
30 ≤ - ＜60 mL//min	100	100	100	100	100	100	99.9	94.3	55.1	10.4	0.2	0
60 ≤ - ＜90 mL/min	100	100	100	100	100	100	100	94.3	54.2	7.8	0.1	0
90 ≤ - ＜150 mL/min	100	100	100	100	100	100	99.9	92.5	46.4	5.6	0.1	0
150 ≤ - ＜180 mL/min	100	100	100	100	100	100	99.4	81.8	26.1	1.0	0	0
180 ≤ - ＜210 mL/min	100	100	100	100	100	100	98.4	74.3	19.0	0.6	0	0
210 ≤ - ＜250 mL/min	100	100	100	100	100	100	96.8	64.2	12.8	0.3	0	0
CrCL：クレアチニンクリアランス、MIC：最小発育阻止濃度 レレバクタム／イミペネムの MIC は、レレバクタム4 μg/mL 存在下でのイミペネムの MIC を示す。												

Data source：[資料5.3.3.5.3: 05CWLR] Table 4

表 2.7.2-15　HABP/VABP 患者において定常状態時のレレバクタム及びイミペネムの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max}）が臨床上意味のある変化をもたらさない PK の変動範囲上限を超えた患者の割合

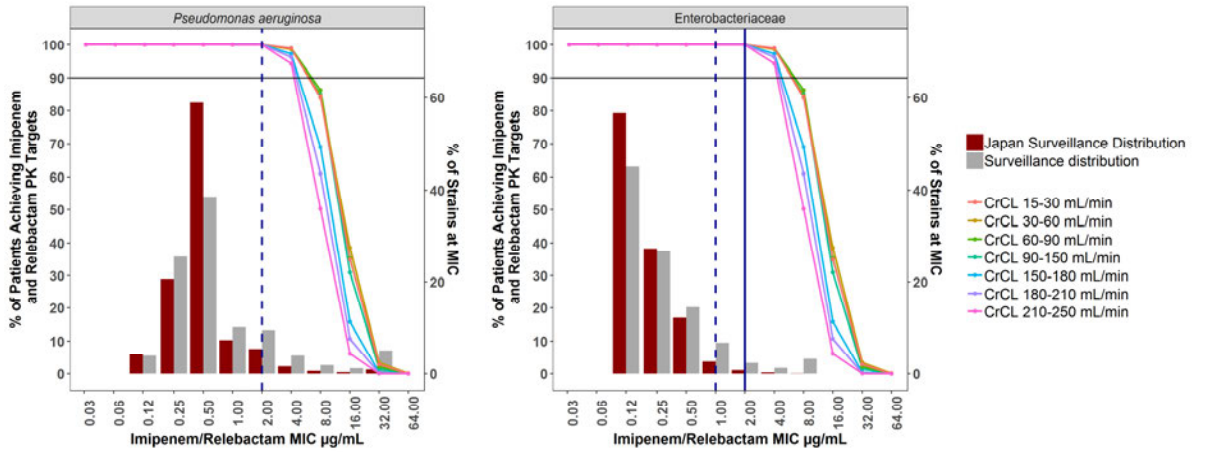
	イミペネム		レレバクタム	
	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	C_{max}
末期腎不全（CrCL < 15 mL/min）	3.2	0	12.2	1.4
重度腎機能障害（15 ≤ CrCL < 30 mL/min）	0.3	0	0.4	0
中等度腎機能障害（30 ≤ CrCL < 60 mL/min）	0.7	0.1	0.1	0
軽度腎機能障害（60 ≤ CrCL < 90 mL/min）	0.8	0.1	0	0
正常腎機能（90 ≤ CrCL < 150 mL/min）	0.5	0.2	0	0
腎機能亢進（150 ≤ CrCL < 180 mL/min）	0.3	0.1	0	0
腎機能亢進（180 ≤ CrCL < 210 mL/min）	0.2	0.1	0	0
腎機能亢進（210 ≤ CrCL < 250 mL/min）	0	0.1	0	0
CrCL：クレアチニンクリアランス 臨床上意味のある変化をもたらさないイミペネムの PK の変動範囲上限の曝露量：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 3229.8 μM·hr、C_{max} = 625.1 μM 臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタムの PK の変動範囲上限の曝露量： $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 2941.0 μM·hr、C_{max} = 367.9 μM				

Data source：[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Table 19

HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者における PTA の結果を、*P. aeruginosa* と Enterobacteriaceae の MIC 分布と重ねて、それぞれ[図 2.7.2-6]及び[図 2.7.2-7]に示す。

イミペネム／レレバクタムの MIC の分布は、サーベイランスデータから求めた。また、サーベイランスデータから、日本人患者から分離された菌株の MIC 分布は、非日本人患者から分離された菌株の MIC 分布と重なっていると考えられた。なお、サーベイランスデータは、Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends（SMART）試験の結果を用いた[資料4.2.1.1.25: IHMA3972]。

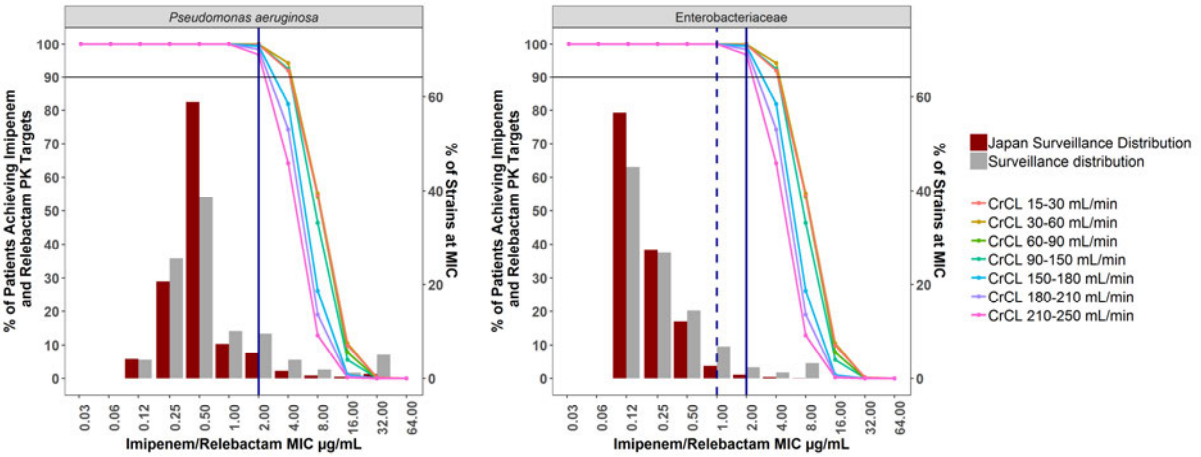
図 2.7.2-6　　HABP/VABP 患者において、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0 及びイミペネムの 30% *f*T>MIC を達成する割合、並びに国内及びグローバルそれぞれのサーベイランスデータにおいて、cIAI/cUTI/HABP/VABP に関連する分離株のうち *P. aeruginosa*（左）と Enterobacteriaceae（右）に着目したときの MIC 分布



Solid horizontal line on both (left and right) plots represents 90%PTA; dashed vertical line in left plot represents MIC=2 µg/mL; dashed vertical line in right plot represents MIC=1 µg/mL; solid vertical line in right plot represents MIC=2 µg/mL

MIC：最小発育阻止濃度、CrCL：クレアチニンクリアランス、PTA：目標達成確率
レレバクタム／イミペネムの MIC は、レレバクタム4 µg/mL 存在下でのイミペネムの MIC を示す。
Data source：[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Figure 24

図 2.7.2-7　　cIAI/cUTI 患者において、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0 及びイミペネムの 30% *f*T>MIC を達成する割合、並びに国内及びグローバルそれぞれのサーベイランスデータにおいて、cIAI/cUTI/HABP/VABP に関連する分離株のうち *P. aeruginosa*（左）と Enterobacteriaceae（右）に着目したときの MIC 分布



Dashed and solid vertical lines represent MICs of 1 and 2, respectively
Solid horizontal line represents 90% PTA

MIC：最小発育阻止濃度、CrCL：クレアチニンクリアランス、PTA：目標達成確率
レレバクタム／イミペネムの MIC は、レレバクタム4 µg/mL 存在下でのイミペネムの MIC を示す。
Data source：[資料5.3.3.5.3: 05CWLR] Figure 4

2.7.2.3.4.1　　腎機能正常患者集団及び腎機能が亢進した患者集団での PTA 評価

[表 2.7.2-13]、[表 2.7.2-14]、[図 2.7.2-6]及び[図 2.7.2-7]で示したように、CrCL が90 mL/min 以上 250 mL/min 未満の HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者の PTA は、イミペネム／レレバクタムの MIC が2 μg/mL 以下では95%超であることが示された。したがって、有効性に関しては、腎機能正常患者及び腎機能が亢進した患者では、臨床用法・用量（REL 250 mg/IMI 500 mg を30分かけて6時間間隔で静脈内点滴投与）により、レレバクタム及びイミペネムについてそれぞれ $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC=8.0及び30% fT>MIC の PK/PD 目標値を達成するのに十分な曝露量が得られると考えられる。また安全性に関しては、[表 2.7.2-15]から、腎機能正常患者及び腎機能が亢進した患者のいずれにおいても95%超で、臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタム又はイミペネムの PK の変動範囲上限となる曝露量を下回ることが示された。PTA 評価の詳細は[資料5.3.3.5.2: 05BCPG]に示す。

腎機能が亢進した HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者における PTA は、いずれも95%超であることから、腎機能が亢進した患者（150 mL/min ≤ CrCL < 250 mL/min）においても、腎機能正常患者の申請用法・用量を適用することが推奨される。

2.7.2.3.4.2　　軽度、中等度及び重度腎機能障害患者集団での PTA 評価

[表 2.7.2-13]、[表 2.7.2-14]、[図 2.7.2-6]及び[図 2.7.2-7]で示したように、様々な腎機能障害を有する HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者で用量調整[表 2.7.2-11]を行ったときの PTA は、イミペネム／レレバクタムの MIC が2 μg/mL 以下では95%超であることが示された。したがって、有効性に関しては、様々な腎機能障害を有する患者で用量調整を行った場合も、PK/PD 目標値を達成するのに十分なレレバクタム及びイミペネムの曝露量が得られると考えられる。また安全性に関しては、[表 2.7.2-15]から、概して腎機能障害を有する患者においても95%超で、臨床上意味のある変化をもたらさないレレバクタム又はイミペネムの PK の変動範囲上限となる曝露量を下回ることが示された。PTA 評価の詳細は[資料5.3.3.5.2: 05BCPG]に示す。

様々な腎機能障害を有する HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者における PTA は、いずれも95%超であることから、腎機能障害患者での用量調整により十分な有効性を示すと考えられる。したがって、PTA の結果は、REL/IMI の用量調整により、それぞれの曝露量が治療域内に維持されることを示唆しており、さらに、様々な腎機能障害患者集団に対して REL 及び IMI の用量比を1：2とすること、並びに用量比固定配合剤で投与することの適切性を裏付けるものであった。

2.7.2.3.5　　トランスレーショナル PK/PD モデル

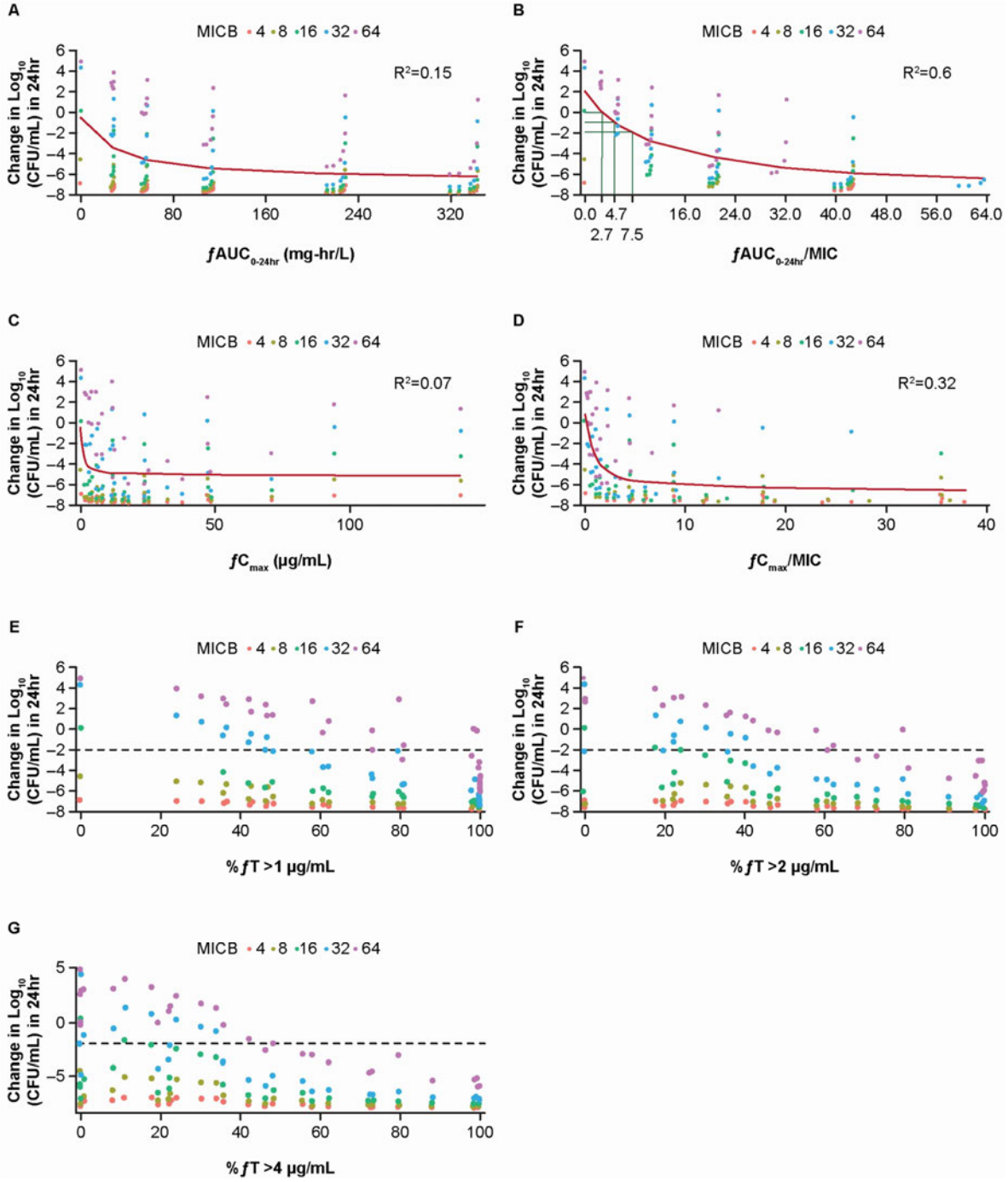
In vitro HF データで構築したトランスレーショナル PK/PD モデルを用いて、IMI の用法・用量は固定した状態（500 mg を6時間間隔で投与）で REL の用量を変化させた際の殺菌作用をシミュレーションすることにより、レレバクタムの最適な PK/PD パラメータを確認した。シミュレーションでの殺菌作用（24時間での細菌数の log 変化）と様々な PK/PD パラメータの関係を[図 2.7.2-8]に示す。$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC は、薬剤処理開始24時間後の細菌数の減少量と相関した。これは、

f$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC がレレバクタムの有効性に関連する PK/PD パラメータであることを示した in vivo 好中球減少症マウス大腿部モデル試験の結果と一致する。また静菌効果を得るために必要なレレバクタムの *f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の値は2.7であり、1-log kill 及び2-log kill の達成についてはそれぞれ4.7及び7.5であった。

トランスレーショナル PK/PD モデルにおける曝露－反応関係にヒト曝露量の分布を重ねた図を[図 2.7.2-9]に示す。その結果、イミペネム／レレバクタムの MIC が4 µg/mL 以下のイミペネム耐性株に対して、投与開始24時間後で2-log kill 以上の減少を達成するのに必要なレレバクタムの遊離形の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（*f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は42 µM·hr（*f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC では3.7に相当）であることが示された。一方、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られた、REL 250 mg を投与した際のヒト臨床曝露量（*f*$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は42 µM·hr を超えており、イミペネム／レレバクタムの MIC が4 µg/mL までのイミペネム耐性株に対して、2-log kill 以上を達成するのに十分な曝露量だと考えられた。以上より、REL の臨床用量として250 mg を選択することにより、十分な有効性が得られることが示唆された。

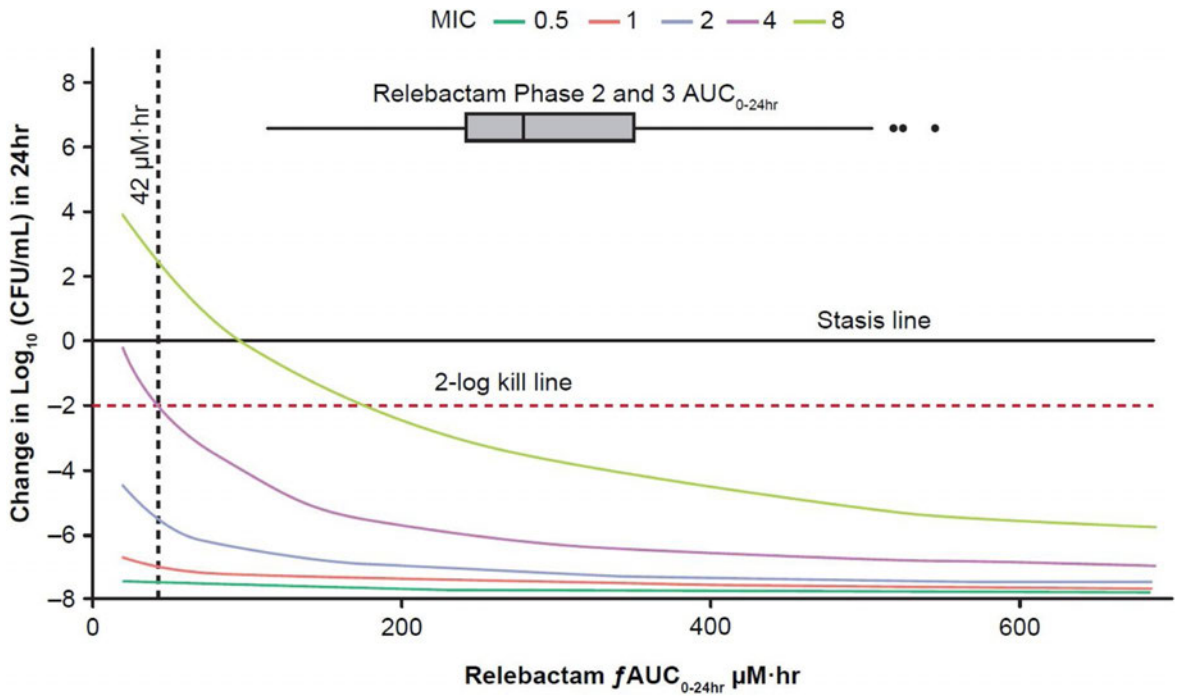
概して、これらのシミュレーションから、イミペネム耐性菌感染症に対する治療において申請用法・用量を用いることの妥当性が示された。2015年及び2016年のサーベイランス試験から得られた *P. aeruginosa* 株の約93.3%でイミペネム／レレバクタムの MIC が4 µg/mL 以下であったことも、REL/IMI による治療が効果的であることを示唆するものであった。

図 2.7.2-8　　In vitro HF 系で IMI の用量を 500 mg に固定した状態で REL の用量を変化させた際のレレバクタムの PK/PD 関係（ベースライン時におけるレレバクタム非存在下でのイミペネムの MIC 値が 4～64 μg/mL の *P. aeruginosa* 株での結果）



MICB：ベースライン時におけるレレバクタム非存在下でのイミペネムの最小発育阻止濃度、CFU：colony-forming units、fC_{max}：遊離形の最高血漿中濃度、fC_{max}/MIC：レレバクタム4 μg/mL 存在下でのイミペネムの最小発育阻止濃度に対する遊離形の最高血漿中濃度の比、%*f*T：遊離形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
Data source：[資料5.3.5.3.3: 04WBXC] Figure 9、[資料5.4: 047] Figure 2

図 2.7.2-9　　様々なイミペネム／レレバクタムの MIC での原因菌に対して、
トランスレーショナル PK/PD モデルでシミュレーションしたレレバクタムの曝露－反応関係



Phase 2 and 3 AUC is calculated for normal renal function patients who received 250 mg REL q6h
The horizontal box plot represents 25th percentile, median and 75th percentiles

CFU：colony-forming units、MIC：レレバクタム4 μg/mL 存在下でのイミペネムの最小発育阻止濃度、REL：レレバクタム水和物、q6h：6時間間隔
Data source：[資料5.3.5.3.3: 04WBXC] Figure 10、[資料5.4: 047] Figure 3

以上のように、レレバクタム及びイミペネムの血漿中濃度推移、並びに in vitro 試験における耐性菌数の時間推移を考慮したトランスレーショナル PK/PD モデルを構築した。トランスレーショナル PK/PD モデル解析により、レレバクタムの有効性の PK/PD パラメータは $fAUC_{0\text{-}24\,hr}$/MIC であることが示された。ヒトでのシミュレーションから、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での曝露量（REL 250 mg と IMI 500 mg の併用投与）で、イミペネム／レレバクタムの MIC が4 μg/mL 以下の株に対する曝露－反応関係はプラトーであったことから、申請用法・用量による治療はイミペネム耐性 *P. aeruginosa* 感染症に対して有効性を示すと考えられる。概して、*P. aeruginosa* 感染症は治療が困難であり、Enterobacteriaceae 感染症の治療に比べて高い曝露量が求められることから、申請用法・用量は Enterobacteriaceae 感染症の治療にも有効であることが示唆される。

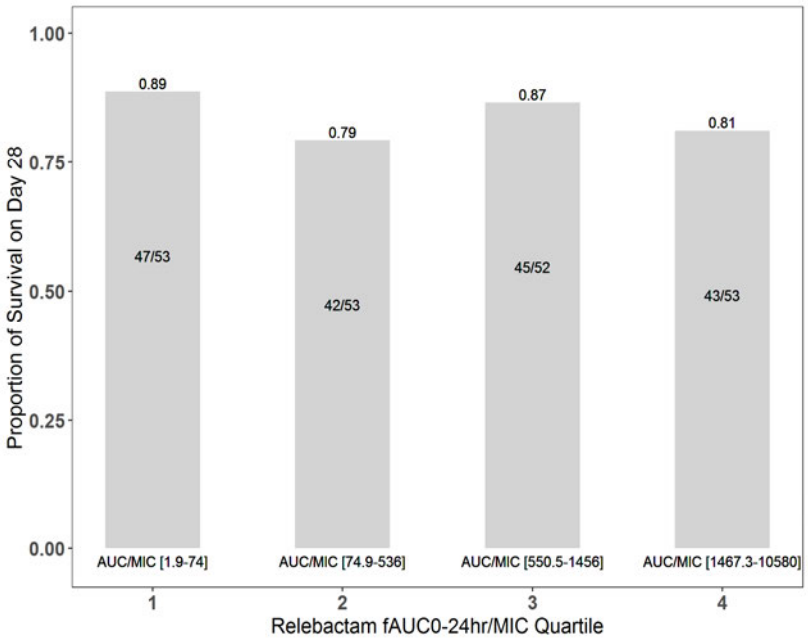
2.7.2.3.6　　有効性に関する曝露－反応解析

2.7.2.3.6.1　　レレバクタム

014試験

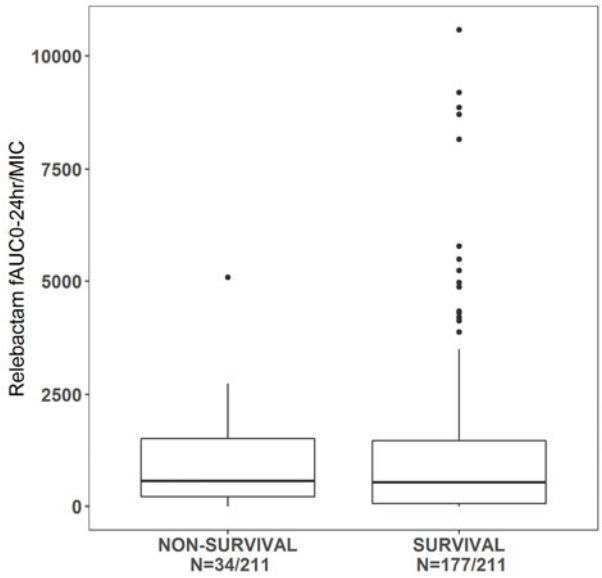
014試験において、レレバクタムの PK/PD パラメータ（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC）と2つの重要な有効性評価項目（Day 28までの全死亡率及び EFU 時点の臨床効果）との関係を[図 2.7.2-10]、[図 2.7.2-11]、[図 2.7.2-12]及び[図 2.7.2-13]に示す。概して、レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC と重要な有効性評価項目との間に、明らかな関連は認められなかった。

図 2.7.2-10　HABP/VABP 患者における、レレバクタムの PK/PD パラメータ（$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC）の四分位毎の有効性（Day 28 までの全死亡）（014 試験）



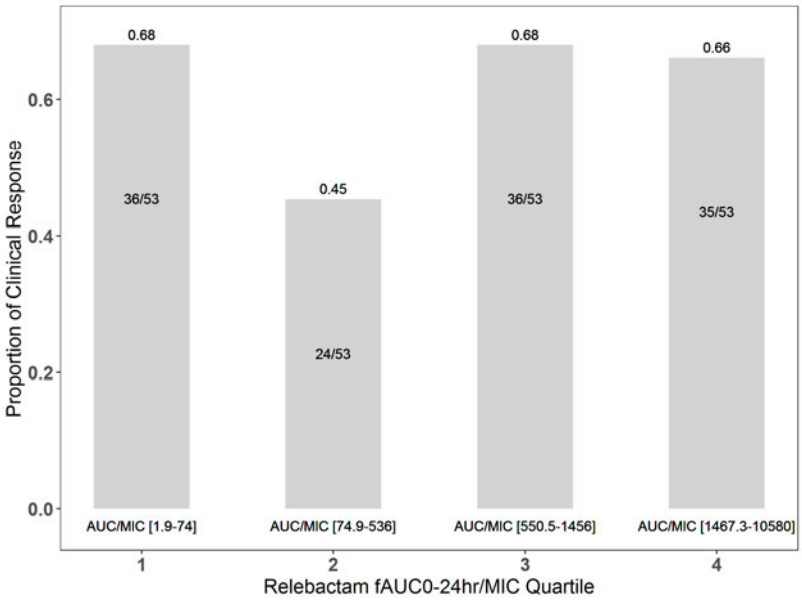
Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 1

図 2.7.2-11　HABP/VABP 患者の Day 28 の生存者と非生存者における、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（014 試験）



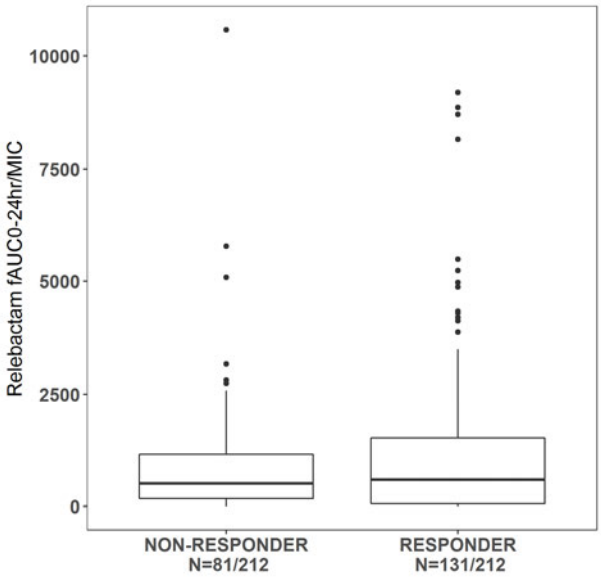
Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 2

図 2.7.2-12　HABP/VABP 患者における、レレバクタムの PK/PD パラメータ（*f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC）の四分位毎の有効性（EFU 時点の臨床効果）（014 試験）



Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 5

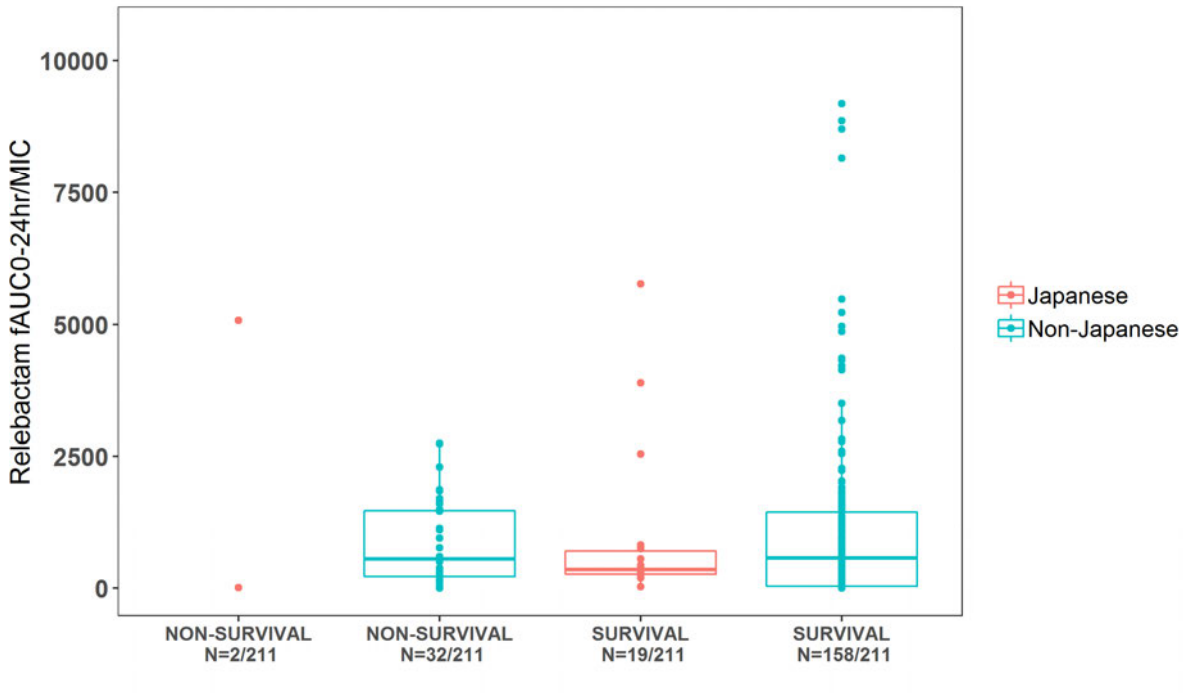
図 2.7.2-13　HABP/VABP 患者の EFU 時点の臨床効果に基づいた有効例と非有効例における、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（014 試験）



Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 6

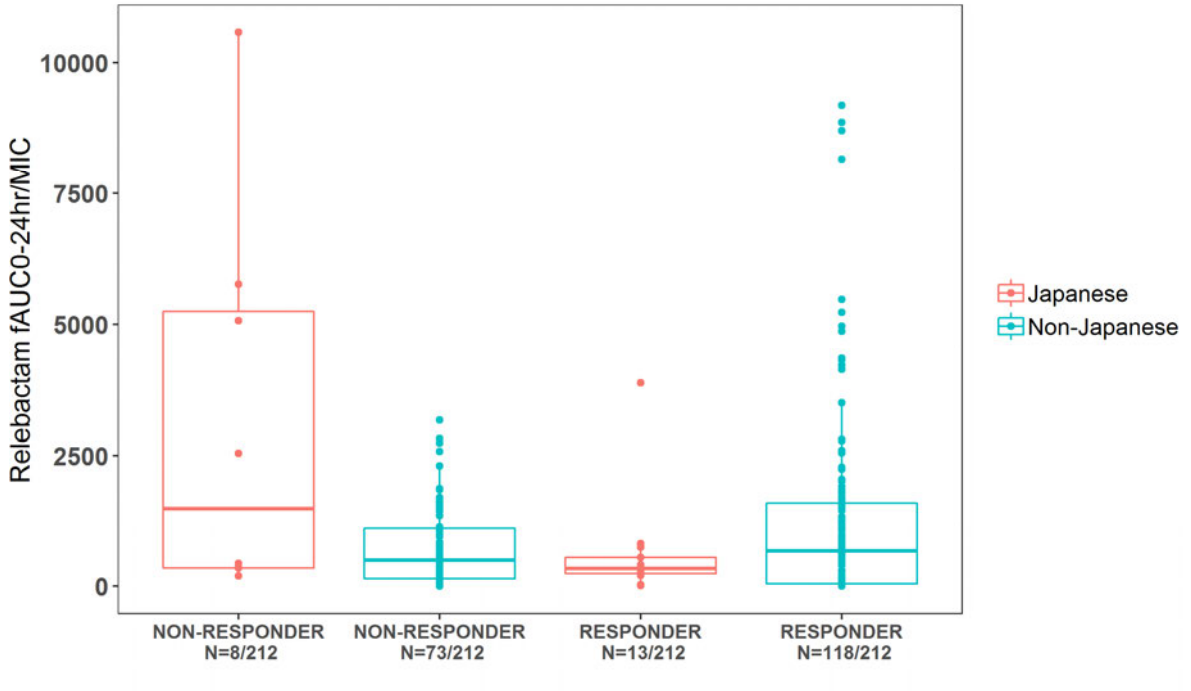
また014試験において、日本人 HABP/VABP 患者での有効性に関する曝露－反応関係を視覚的に評価した[図 2.7.2-14] [図 2.7.2-15]。日本人患者においても、全患者集団と同様、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC と重要な有効性評価項目との間に、明らかな関連は認められなかった。

図 2.7.2-14　　日本人及び非日本人 HABP/VABP 患者それぞれの Day 28 の生存者と非生存者における、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（014 試験）



Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 4

図 2.7.2-15　日本人及び非日本人 HABP/VABP 患者それぞれの EFU 時点の臨床効果に基づいた有効例と非有効例における、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（014 試験）

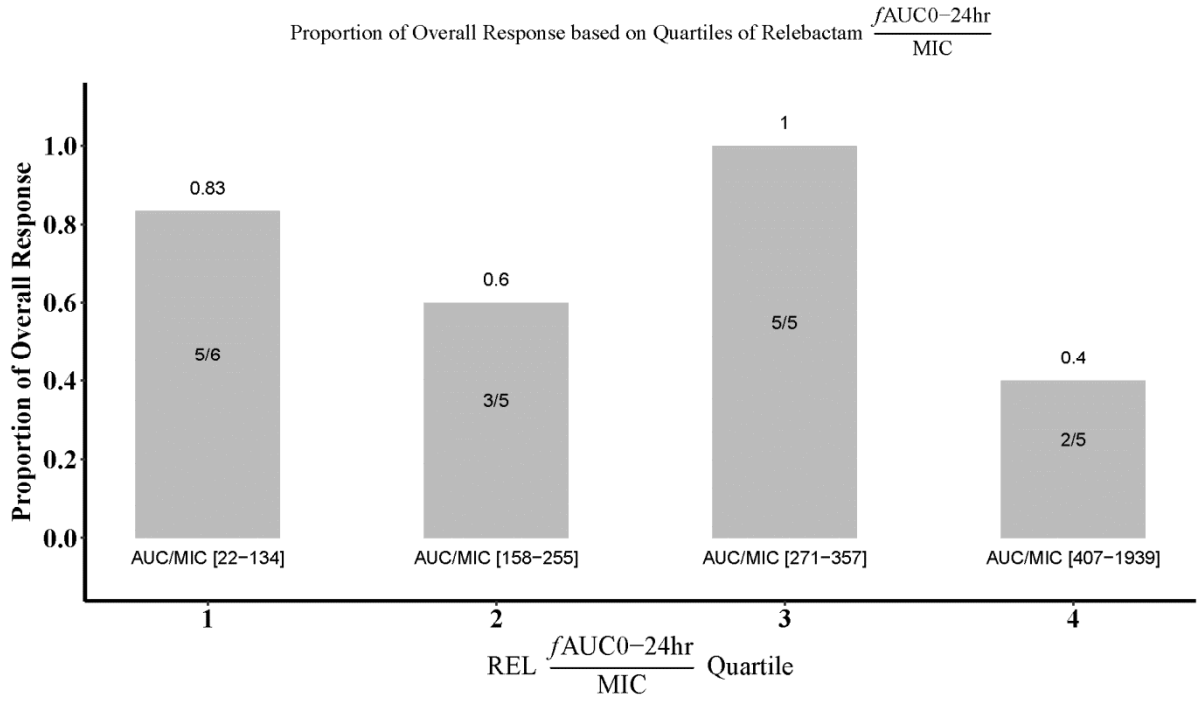


Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 7

013試験

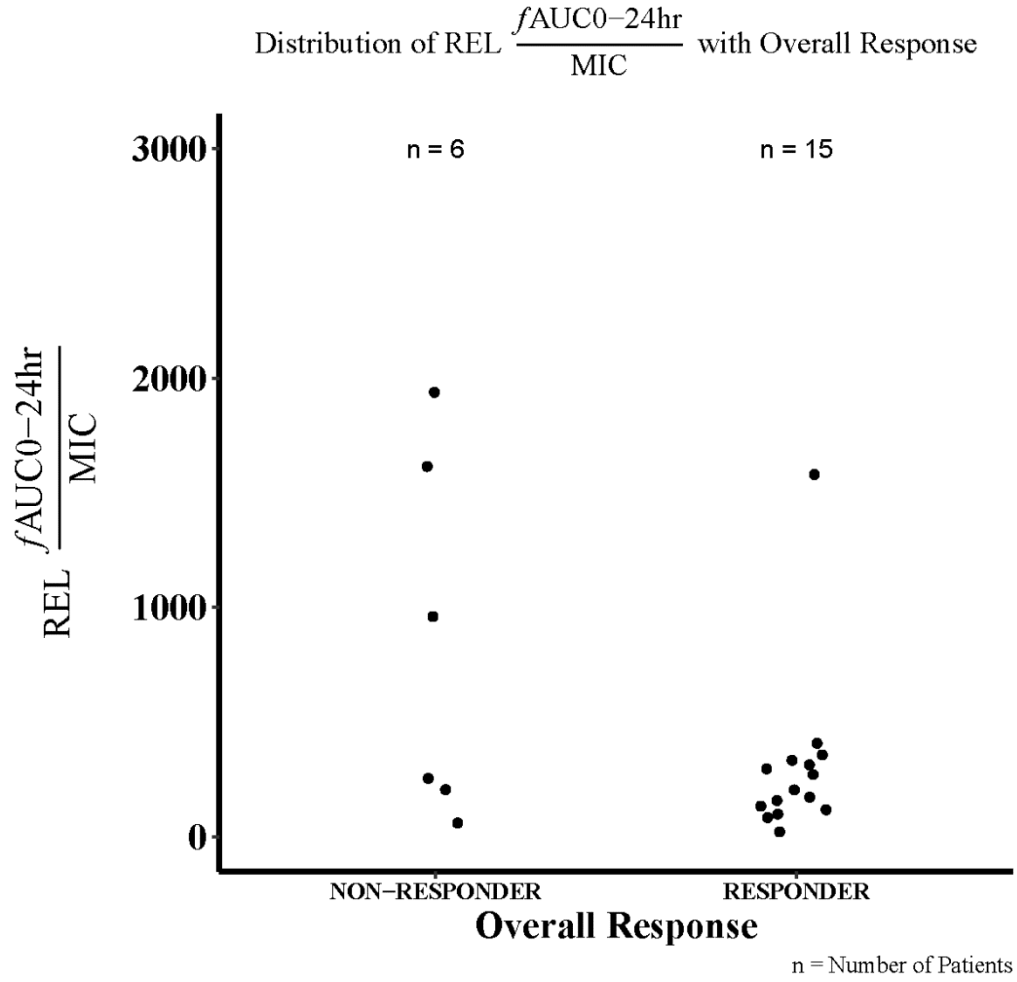
013試験において、レレバクタムの PK/PD パラメータ（*f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC）と総合効果との関係を[図 2.7.2-16]、[図 2.7.2-17]及び[図 2.7.2-18]に示す。レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC と総合効果との間に、明らかな関連は認められなかった。[図 2.7.2-16]に示すとおり、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の各四分位で、有効割合に明らかな関連は認められなかった。また[図 2.7.2-18]に示すとおり、感染症の種類で層別化した場合でも、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC と総合効果との間に、明らかな関連は認められなかった。

図 2.7.2-16　　レレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の四分位毎の総合効果に基づいた有効割合（013 試験）



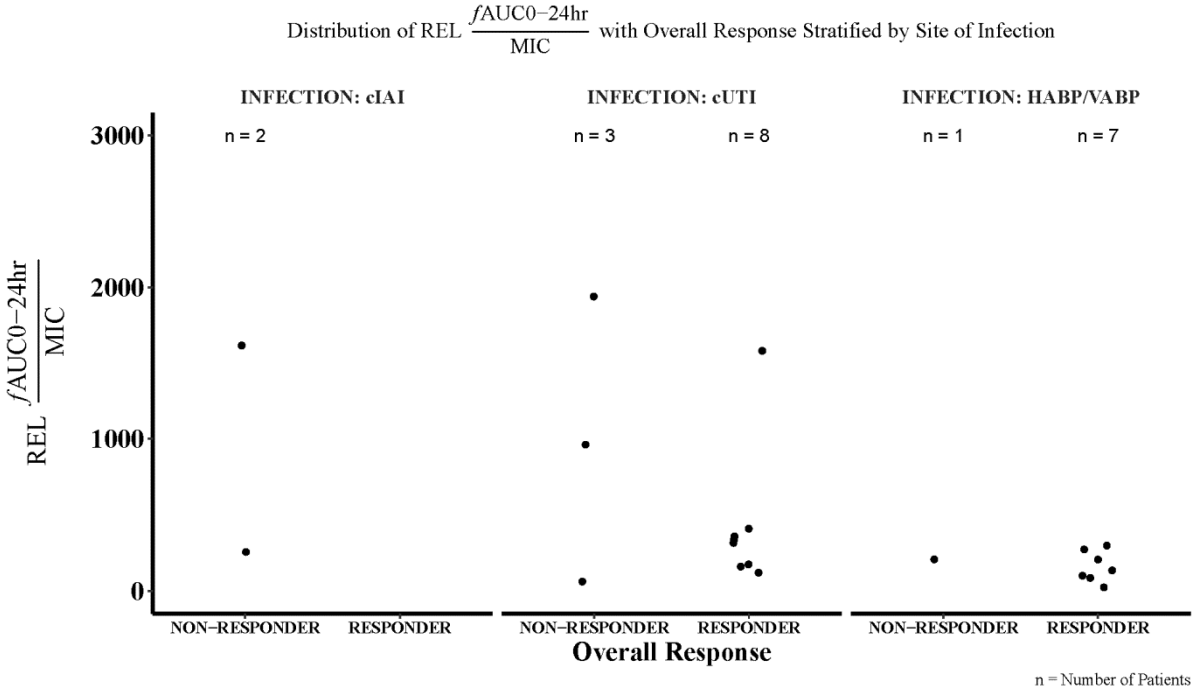
REL：レレバクタム
Data source：[資料5.3.3.5.4: 04VG3D] Figure 1

図 2.7.2-17　　総合効果に基づいた有効例と非有効例における、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（013 試験）



REL：レレバクタム
Data source：[資料5.3.3.5.4: 04VG3D] Figure 2

図 2.7.2-18　総合効果に基づいた有効例と非有効例における、レレバクタムの *f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の比較（感染症の種類で層別）（013 試験）



REL：レレバクタム、cIAI：複雑性腹腔内感染症、cUTI：複雑性尿路感染症、HABP：細菌性の院内肺炎、VABP：細菌性の人工呼吸器関連肺炎
Data source：[資料5.3.3.5.4: 04VG3D] Figure 3

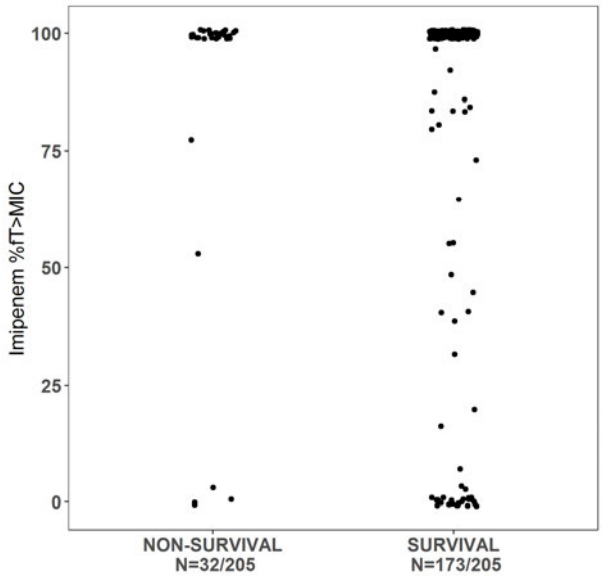
以上より、014及び013試験の結果は、申請用法・用量により、有効性を得るためのレレバクタムの適切な曝露量が得られることを裏付けるものであった。

2.7.2.3.6.2　イミペネム

<u>014試験</u>

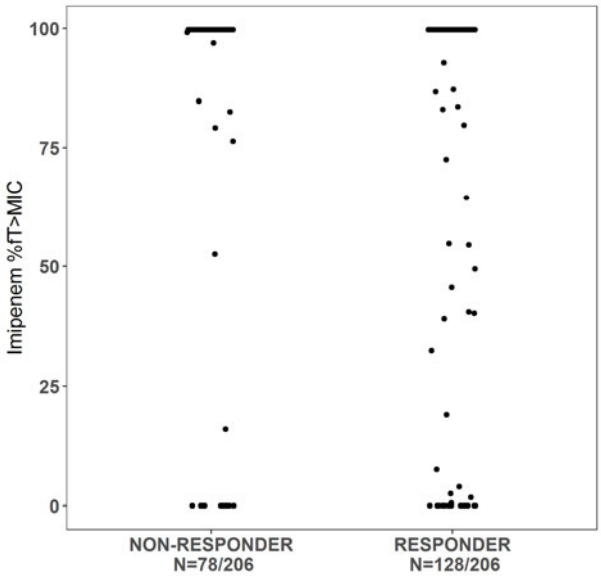
014試験において、イミペネムの PK/PD パラメータ（%*f*T>MIC）と2つの重要な有効性評価項目（Day 28までの全死亡率及び EFU 時点の臨床効果）との関係を[図 2.7.2-19]及び[図 2.7.2-20]に示す。概して、イミペネムの%*f*T>MIC と重要な有効性評価項目との間に、明らかな関連は認められなかった。

図 2.7.2-19　HABP/VABP 患者の Day 28 の生存者と非生存者における、イミペネムの %*f*T>MIC の比較（014 試験）



Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 8

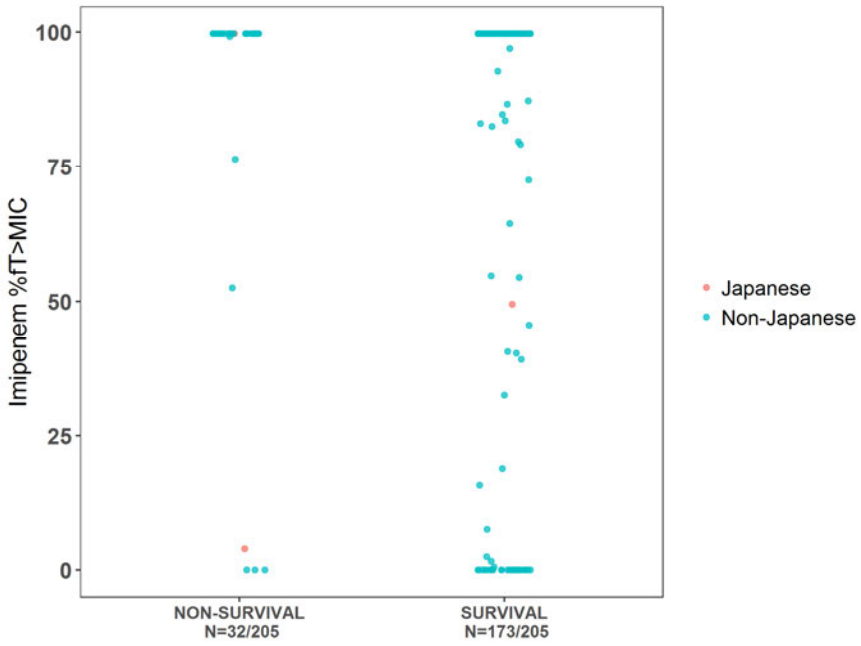
図 2.7.2-20　HABP/VABP 患者の EFU 時点の臨床効果に基づいた有効例と非有効例における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（014 試験）



Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 11

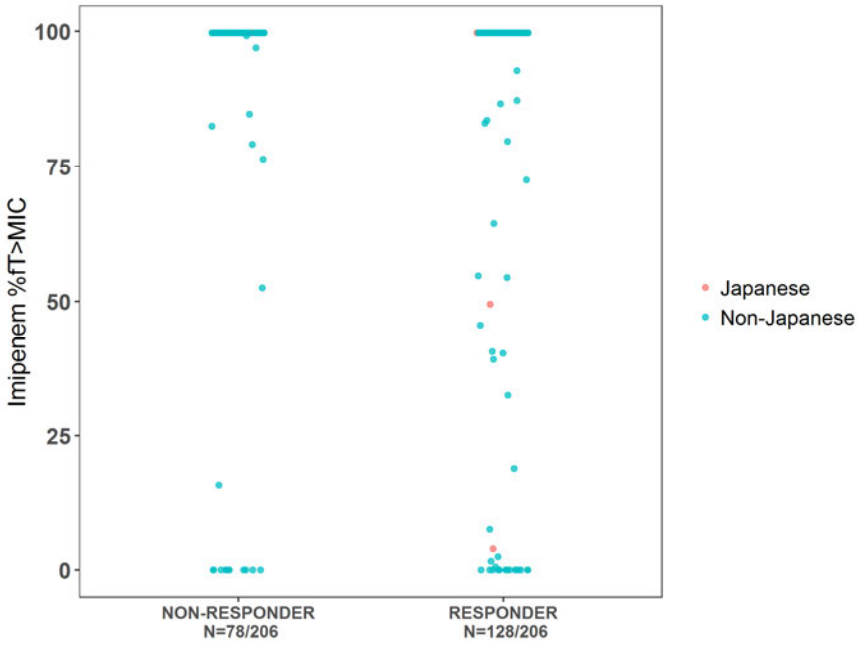
また014試験において、日本人 HABP/VABP 患者での有効性に関する曝露－反応関係を視覚的に評価した[図 2.7.2-21] [図 2.7.2-22]。日本人患者においても、全患者集団と同様、イミペネムの%*f*T>MIC と重要な有効性評価項目との間に、明らかな関連は認められなかった。

図 2.7.2-21　日本人及び非日本人 HABP/VABP 患者それぞれの Day 28 の生存者と非生存者における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（014 試験）



Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 10

図 2.7.2-22　日本人及び非日本人 HABP/VABP 患者それぞれの EFU 時点の臨床効果に基づいた有効例と非有効例における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（014 試験）



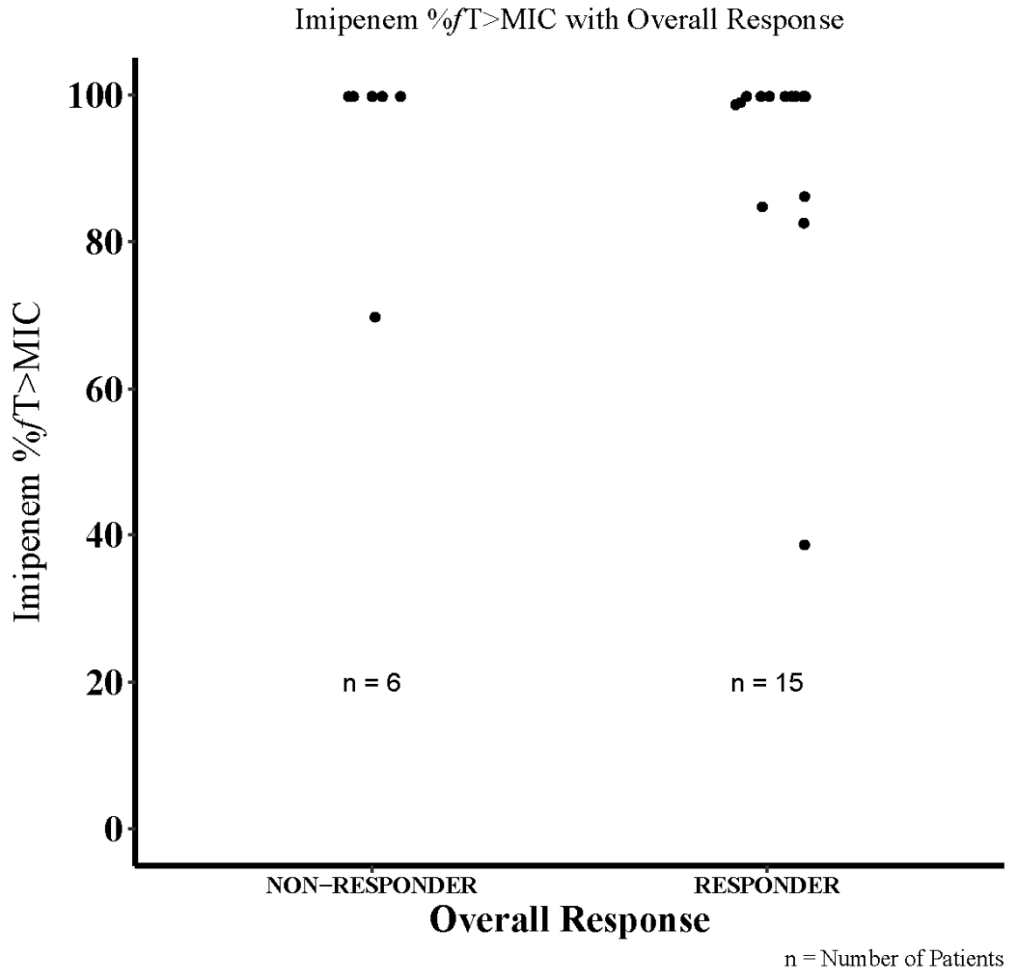
Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 12

013試験

013試験において、イミペネムの PK/PD パラメータ（%*f*T>MIC）と総合効果との関係を[図 2.7.2-23]及び[図 2.7.2-24]に示す。

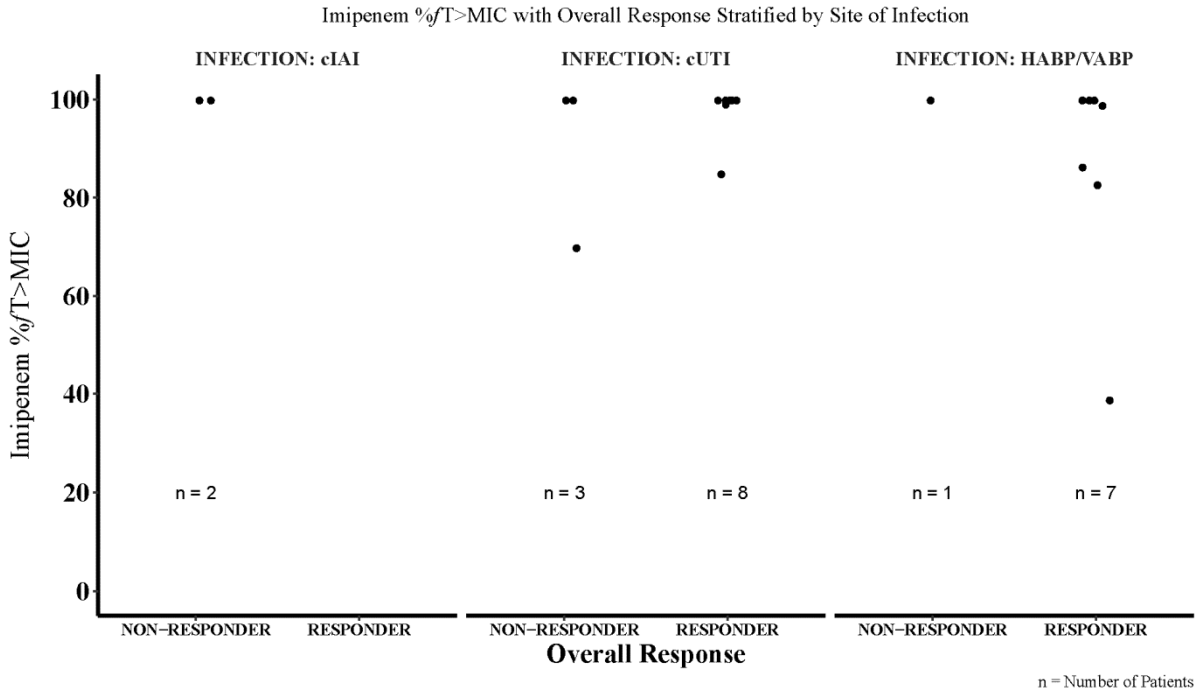
[図 2.7.2-23]に示すとおり、イミペネムの%*f*T>MIC と総合効果との間に、明らかな関連は認められなかった。また[図 2.7.2-24]に示すとおり、感染症の種類で層別化した場合でも、イミペネムの%*f*T>MIC と総合効果との間に、明らかな関連は認められなかった。

図 2.7.2-23　　総合効果に基づいた有効例と非有効例における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（013 試験）



Data source：[資料5.3.3.5.4: 04VG3D] Figure 4

図 2.7.2-24　　総合効果に基づいた有効例と非有効例における、イミペネムの%*f*T>MIC の比較（感染症の種類で層別）（013 試験）



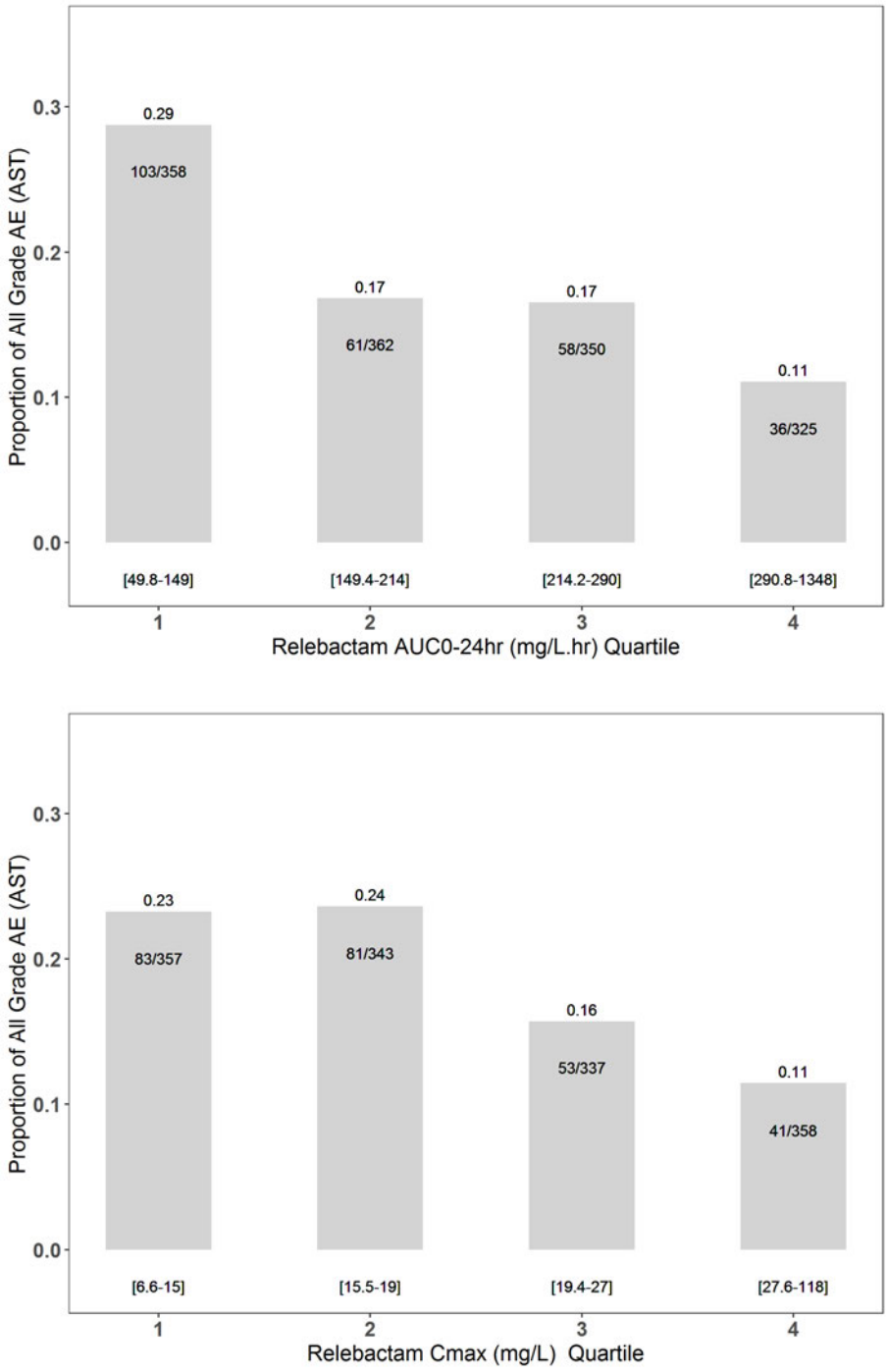
cIAI：複雑性腹腔内感染症、cUTI：複雑性尿路感染症、HABP：細菌性の院内肺炎、VABP：細菌性の人工呼吸器関連肺炎
Data source：[資料5.3.3.5.4: 04VG3D] Figure 5

以上より、014及び013試験の結果は、申請用法・用量により、有効性を得るためのイミペネムの適切な曝露量が得られることを裏付けるものであった。

2.7.2.3.7　　安全性に関する曝露－反応解析

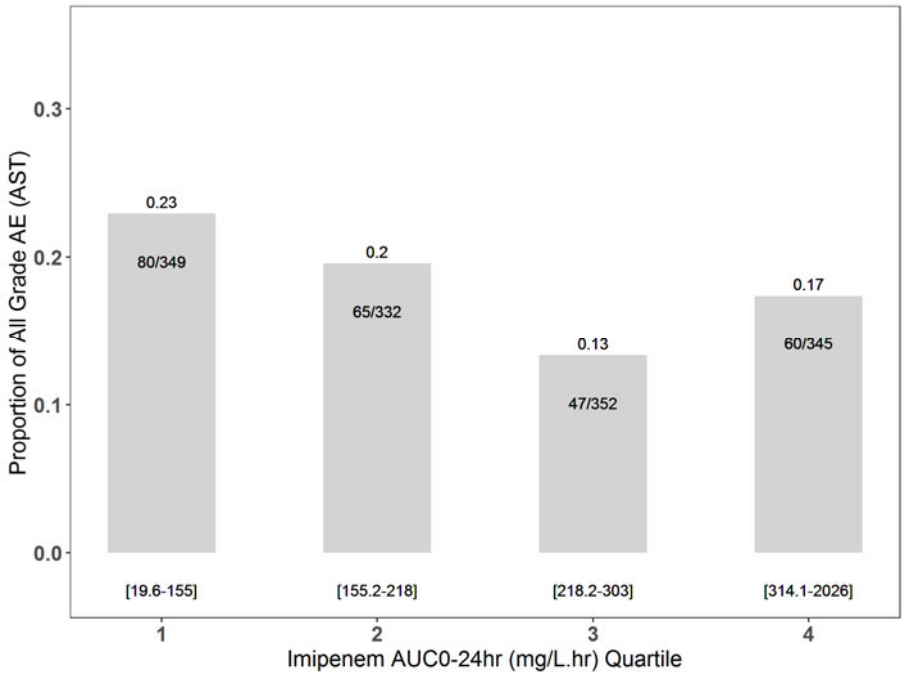
014試験において、安全性（AST 上昇）に関する曝露－反応解析を実施した[図 2.7.2-25] [図 2.7.2-26]。概して、レレバクタム又はイミペネムの曝露量（AUC 又は C_{max}）と AST 上昇との間に、明らかな関連は認められなかった。安全性に関する曝露－反応解析の詳細は[資料5.3.3.5.5: 05BMGM]に示す。

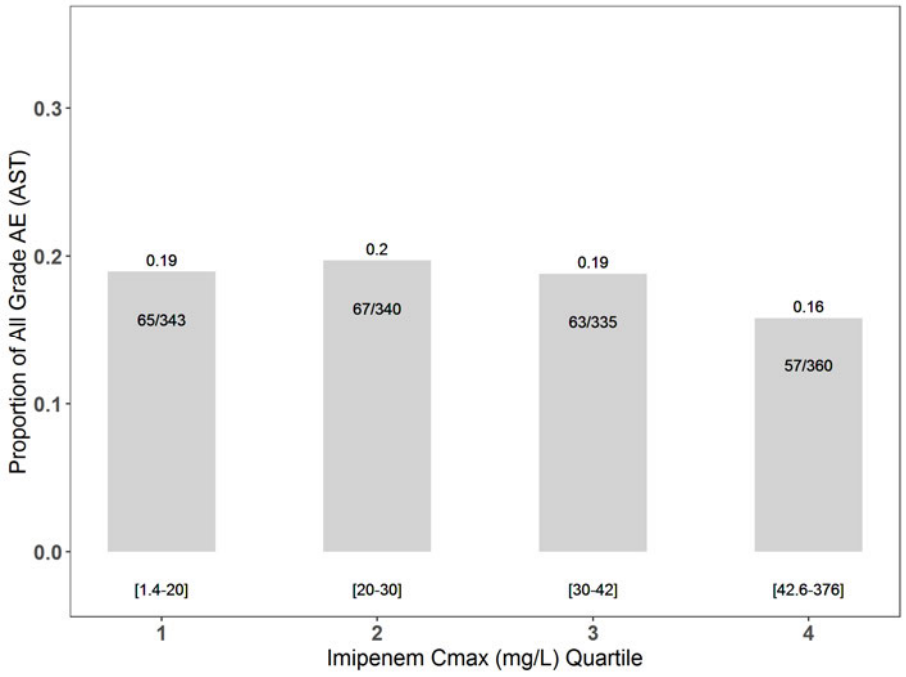
図 2.7.2-25　レレバクタムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（上段）及び C_{max}（下段）の四分位毎の、AST 上昇に関する有害事象の発現割合（全ての Grade）（014 試験）



AE：有害事象
Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 13

図 2.7.2-26　イミペネムの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（上段）及び C_{max}（下段）の四分位毎の、AST 上昇に関する有害事象の発現割合（全ての Grade）（014 試験）





AE：有害事象
Data source：[資料5.3.3.5.5: 05BMGM] Figure 15

2.7.2.4　　特別な試験

本項では臨床試験分離株の薬剤感受性の測定方法及び結果の概要を示す。

2.7.2.4.1　　イミペネム／レレバクタムのブレイクポイント

HF 試験及び in vivo 試験において、イミペネム／レレバクタムは臨床用量相当量以下の曝露量でも、イミペネム／レレバクタムの MIC 値がイミペネムの CLSI ブレイクポイントよりも高い菌株に対して有効であった[2.6.2.2.5.1 項] [2.6.2.2.6.3 項]。したがって、イミペネム／レレバクタムのブレイクポイントとして既存のイミペネムのブレイクポイントを用いることが可能であると示唆されたため、以下[2.7.2.4.3 項]に記載する第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験におけるイミペネム／レレバクタムの感受性評価には、イミペネムの CLSI ブレイクポイントを採用した[表 2.7.2-16]。

表 2.7.2-16　　イミペネム／レレバクタムのブレイクポイント

原因菌	微量液体希釈法の MIC（μg/mL）			寒天希釈法の MIC（μg/mL）		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤1	2	≥4	NA	NA	NA
P. aeruginosa	≤2	4	≥8	NA	NA	NA
嫌気性菌	NA	NA	NA	≤4	8	≥16
Acinetobacter baumannii	≤2	4	≥8	NA	NA	NA
Haemophilus influenzae	≤4	NA	NA	NA	NA	NA
S＝感性、I＝中間、R＝耐性、NA＝該当せず						

Data source：[資料5.4: 050]

2.7.2.4.2　　臨床試験におけるイミペネム／レレバクタムの in vitro 試験

cIAI（004試験）及び cUTI（003試験）を有する被験者を対象とした第Ⅱ相臨床試験、並びにイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）による感染症を有する被験者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（013試験）、HABP/VABP を有する被験者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（014試験）及び cIAI/cUTI を有する日本人被験者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（017試験）で REL/IMI の有効性を検討し、細菌学的データを収集した。被験者からの検体採取及び分離培養の方法は、各試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P003][資料5.3.5.1.2: P004][資料5.3.5.1.3: P013][資料5.3.5.1.4: P014][資料5.3.5.2: P017]に示す。

いずれの試験においても、感染部位及び血液検体から分離した原因菌を中央細菌検査機関に送付した。

第Ⅱ相試験の中央細菌検査機関は[redacted]社（[redacted] 米国）であった。第Ⅲ相試験のうち013試験及び014試験の中央細菌検査機関は[redacted]社（[redacted], 米国）であった。いずれの中央細菌検査機関とも Clinical Laboratory Improvements Act による認証及び College of American Pathologists の認定を受けている。第Ⅱ相試験では、治験担当医師が原因菌と判定した細菌分離株を中央細菌検査機関に送付した。第Ⅲ相試験のうち013試験では、同

意が取得され無作為割付された被験者において、事前スクリーニング及び試験期間内に得られた検体から分離されたすべてのグラム陰性菌分離株を中央細菌検査機関に提出した。014試験では、試験期間内に分離された原因菌と判断される／疑われる分離株が中央細菌検査機関に提出された。中央細菌検査機関ではすべての細菌分離株の菌種を同定した。その後、臨床的に重要な原因菌に対しては、CLSIの微量液体希釈法（好気性菌）又は寒天希釈法（嫌気性菌）による薬剤感受性試験を実施した。003試験、004試験、013試験及び014試験では、臨床的に重要な原因菌に対して、[redacted]社（[redacted], 英国）が製造したイミペネム／レレバクタム 10/25 μgディスクを用いたディスク拡散法も実施した。なお、013試験については、データベース固定前にバリデーション済みのディスクが利用できなかったため、事後解析として実施した。さらに、013試験及び014試験では、イミペネム及びイミペネム／レレバクタムに対する耐性機序を調べると共に、設定した基準に従いパルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）分類法を実施し、同一被験者の異なる時点で分離された菌株の類縁性に関する検討も行った。

017試験の中央細菌検査機関は株式会社LSIメディエンス（東京，日本）であった。原因菌と判断される／疑われる分離株が中央細菌検査機関に提出された。中央細菌検査機関では、実施医療機関から提出された分離株についてManual of Clinical Microbiology[資料5.4: 051]に準じて菌種を同定した。菌種の同定後、CLSI[資料5.4: 052] [資料5.4: 053][資料5.4: 054] [資料5.4: 055]に準じた微量液体希釈法による薬剤感受性試験を実施した。本検査終了後、CLSIの基準に従いイミペネム耐性又はメロペネム耐性と判定された菌株は、IHMA社へ送付され、PCR及び塩基配列決定によりβ-ラクタマーゼの同定が行われた。

2.7.2.4.2.1　第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）の精度管理

ユーラシア大陸の施設から得られた分離株には[redacted]（生化学的検査）を、南北アメリカ大陸及びアジア大陸の施設から得られた分離株には[redacted]［マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型（MALDI-TOF）質量分析］（[redacted]、ドイツ）（予備的な同定方法として生化学的検査）を用いて菌種を同定した。また、CLSI M07-A10[資料5.4: 052]に従った微量液体希釈法を用いて薬剤感受性試験を実施した。

各試験日に精度管理試験を実施した。

2.7.2.4.2.1.1　第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）における微量液体希釈法の精度管理試験結果

分離株の各試験日に[redacted]社にて1株以上の精度管理株を用いた精度管理試験が実施された。精度管理試験は第Ⅱ相試験と同時期に実施しており、その当時イミペネム／レレバクタムの精度管理値の範囲は決定されていなかったが、その後の評価で精度管理値の99%超が現在のCLSIガイドライン[資料5.4: 050]の許容範囲内に入っていた。6株の値が現在のイミペネム／レレバクタムの精度管理値の許容範囲外であった。各精度管理株の結果を[表 2.7.2-17]に示す。

表 2.7.2-17　イミペネム／レレバクタムを用いた微量液体希釈法の精度管理試験結果
（003 試験及び 004 試験）

精度管理株	N	MIC 分布（μg/mL）											
		≤0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
Escherichia coli ATCC 25922	254			8	185	60	1						
Escherichia coli ATCC 35218	250			10	225	15							
Enterococcus faecalis ATCC 29212	169					5	13	150	1				
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	145					6	125	14					
Staphylococcus aureus ATCC 29213	64	44	20										
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	80	1	40	39									
Bacteroides fragilis ATCC 25285	6				6								
Bacteroides thetaiotamicron ATCC 29741	6					3	3						
Eggerthella lentum ATCC 43055	2					1	1						

網掛けは精度管理値の許容範囲を示す
Data source：[資料5.3.5.4.4: PD046]

E. coli ATCC 25922：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.125 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.06/4～0.25/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値のほぼ100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。また、イミペネムの MIC の範囲は0.06～0.25 μg/mL であり、100%が確立されたイミペネムの精度管理値の許容範囲内であった。

E. coli ATCC 35218：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.125 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.06/4～0.25/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。この菌株に対するイミペネムの精度管理値の設定はない。

Enterococcus faecalis ATCC 29212：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は1 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.5/4～2/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の97.0%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。また、イミペネムの MIC の範囲は0.5～1 μg/mL であり、100%が確

立されたイミペネムの精度管理値の許容範囲内であった。

P. aeruginosa ATCC 27853：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.5 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.25/4～1/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。また、イミペネムの MIC の範囲は1～4 μg/mL であり、100%が確立されたイミペネムの精度管理値の許容範囲内であった。

Staphylococcus aureus ATCC 29213：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は≤0.015 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.008/4～0.03/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。また、イミペネムの MIC の範囲は≤0.03～0.06 μg/mL であり、100%が確立されたイミペネムの精度管理値の許容範囲内であった。

Streptococcus pneumoniae ATCC 49619：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.03 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.016/4～0.12/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。また、イミペネムの MIC の範囲は0.06～0.125 μg/mL であり、100%が確立されたイミペネムの精度管理値の許容範囲内であった。

Bacteroides fragilis ATCC 25285：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.125 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.03/4～0.25/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。また、イミペネムの MIC は0.125 μg/mL であり、100%が確立されたイミペネムの精度管理値の許容範囲内であった。

Bacteroides thetaiotamicron ATCC 29741：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.25及び0.5 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.06/4～0.5/4 μg/mL の上限付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。また、イミペネムの MIC の範囲は0.25～0.5 μg/mL であり、100%が確立されたイミペネムの精度管理値の許容範囲内であった。

Eggerthella lentum ATCC 43055：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.25及び0.5 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.125/4～1/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-17]。また、イミペネムの MIC の範囲は0.25～0.5 μg/mL であり、100%が確立されたイミペネムの精度管理値の許容範囲内であった。

2.7.2.4.2.1.2　　第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）におけるディスク拡散法の精度管理

第Ⅱ相試験の分離株に対するディスク拡散法を用いたイミペネム／レレバクタムの精度管理試験結果は統合ディスク拡散法報告書（Integrated Disk Diffusion Report）に記載した[資料5.3.5.4.6: 04ZZYF]。

2.7.2.4.2.2　　第Ⅲ相試験（013試験）の精度管理

MALDI-TOF 質量分析（[redacted]、ドイツ）を用いて分離株の菌種を同定し、CLSI M07-A10[資料5.4: 052]に従った微量液体希釈法を用いて薬剤感受性試験を実施した。

被験者からの分離株の薬剤感受性試験の実施日ごとに、精度管理株（*E. coli* ATCC 25922、*K. pneumoniae* ATCC 700603及び *P. aeruginosa* ATCC 27853）を用いた微量液体希釈法の精度管理試験を実施した。

2.7.2.4.2.2.1　　第Ⅲ相試験（013試験）における微量液体希釈法の精度管理試験結果

[redacted]にて、被験者から分離された菌株の検査と同時に精度管理試験が実施された[資料5.3.5.4.2: PD039]。対応する精度管理株の MIC 測定濃度が CLSI ガイドライン[資料5.4: 056]に従った精度管理値の許容範囲に含まれる場合にのみ、結果を精度管理に含めた。イミペネム／レレバクタムの MIC 値のほぼ100%が、現在の精度管理値の許容範囲に含まれた[表 2.7.2-18]。

表 2.7.2-18　イミペネム／レレバクタムを用いた微量液体希釈法の精度管理試験結果
（013 試験）

精度管理株	N	MIC 分布（μg/mL）							
		0.03/4	0.06/4	0.12/4	0.25/4	0.5/4	1/4	2/4	4/4
E. coli ATCC 25922	25		6	19					
K. pneumoniae ATCC 700603	13		3	6	3	1			
P. aeruginosa ATCC 27853	31				10	21			
網掛けは精度管理値の許容範囲を示す									

Data source：[資料5.3.5.4.2: PD039]

E. coli ATCC 25922：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.12/4 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.06/4～0.25/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-18]。アミカシン、アズトレオナム、セフェピム、セフォタキシム、セフタジジム、セフトリアキソン、シプロフロキサシン、コリスチン、ertapenem、イミペネム、レボフロキサシン、ピペラシリン／タゾバクタムについては、精度管理値の許容範囲がこのパネルの設定薬剤濃度範囲外であった。

K. pneumoniae ATCC 700603：

この精度管理株のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムの精度管理値の許容範囲は、2018年に CLSI に承認された[資料5.4: 056]。イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.12 µg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.03/4～0.25/4 µg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の92.3%がこの範囲内であった[表 2.7.2-18]。また、セフタジジムの MIC 値の100%が、確立された精度管理値の許容範囲に含まれた。

P. aeruginosa ATCC 27853：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.5/4 µg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.25/4～1/4 µg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-18]。また、アズトレオナム、セフタジジム、ertapenem 及びイミペネムの MIC 値の100%が、これらの薬剤で確立された精度管理値の許容範囲内であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の測定においてセフォタキシムの精度管理値は許容範囲外であった。この分離株の MIC 測定は、精度管理試験計画書に従って再実施した。このパネルの設定薬剤濃度は、アミカシン、セフェピム、セフトリアキソン、シプロフロキサシン、コリスチン、レボフロキサシン及びピペラシン／タゾバクタムの精度管理値の許容範囲を完全には網羅していなかった。

2.7.2.4.2.2.2　　第Ⅲ相試験（013試験）におけるディスク拡散法の精度管理試験結果

CLSI M07-A10[資料5.4: 052]に従い、Mueller Hinton 寒天培地上でイミペネム／レレバクタム10/25 µg ディスクを用いる寒天希釈法により、イミペネム／レレバクタムの阻止円を測定した。CLSI ガイドライン[資料5.4: 053]に従い、各試験日に精度管理試験を実施した。検査した精度管理株4株中3株における阻止円は現在の精度管理値の許容範囲内であった。

E. coli ATCC 25922：

イミペネム／レレバクタムのディスク拡散法による阻止円直径28 mm は、精度管理値の許容範囲である27～33 mm 内であった[資料5.3.5.4.3: PD041]。

K. pneumoniae ATCC 700603：

イミペネム／レレバクタムのディスク拡散法による阻止円直径24 mm は、精度管理値の許容範囲である26～32 mm よりも小さかった[資料5.3.5.4.3: PD041]。

K. pneumoniae BAA-1705：

イミペネム／レレバクタムのディスク拡散法による阻止円直径23 mm は、精度管理値の許容範囲である23～29 mm 内であった[資料5.3.5.4.3: PD041]。

P. aeruginosa ATCC 27853：

イミペネム／レレバクタムのディスク拡散法による阻止円直径26 mm は、精度管理値の許容範

囲である26～31 mm 内であった[資料5.3.5.4.3: PD041]。

2.7.2.4.2.3　　第Ⅲ相試験（014試験）の精度管理

014試験で得られた分離株の菌種の同定は、MALDI-TOF 質量分析（[redacted]、ドイツ）を用いて実施した。また、薬剤感受性試験は、CLSI M07-A10[資料5.4: 052]に基づき、微量液体希釈法にて実施した。なお、被験者から得られた分離株の薬剤感受性試験の実施日ごとに、精度管理株（*E. coli* ATCC 25922、*K. pneumoniae* ATCC 700603及び *P. aeruginosa* ATCC 27853）を用いた精度管理試験を実施した。

2.7.2.4.2.3.1　　第Ⅲ相試験（014試験）における微量液体希釈法の精度管理試験結果

[redacted] により、被験者から分離された菌株の検査と同時に精度管理検査が実施された[資料5.3.5.4.5:[redacted]2493QC]。対応する精度管理株の MIC 測定濃度が CLSI ガイドライン[資料5.4: 056]に従った精度管理値の許容範囲に含まれる場合にのみ、結果を精度管理に含めた。イミペネム／レレバクタムの MIC 値は、1菌株を除くすべての菌株（99.8%）で、現在の精度管理値の許容範囲内であった[表 2.7.2-19]。

表 2.7.2-19　イミペネム／レレバクタムを用いた微量液体希釈法の精度管理試験結果
（014 試験）

精度管理株	N	MIC分布（μg/mL）							
		0.03/4	0.06/4	0.12/4	0.25/4	0.5/4	1/4	2/4	4/4
E. coli ATCC 25922	189		33	150	6				
K. pneumoniae ATCC 700603	132	1	20	82	28	1			
P. aeruginosa ATCC 27853	204				59	142	3		
網掛けは精度管理値の許容範囲を示す									

Data source：[資料5.3.5.4.5:[redacted]2493QC]

E. coli ATCC 25922：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.12/4 μg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.06/4～0.25/4 μg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-19]。アミカシン、アズトレオナム、セフェピム、セフォタキシム、セフタジジム、セフトリアキソン、シプロフロキサシン、コリスチン、ertapenem、イミペネム、レボフロキサシン、メロペネム及びピペラシリン／タゾバクタムについては、精度管理値の許容範囲がこのパネルの設定薬剤濃度範囲外であった。

K. pneumoniae ATCC 700603：

この精度管理株のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムの精度管理値の許容範囲は、2018年に CLSI に承認された[資料5.4: 056]。イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.12/4 μg/mL で

あり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.03/4～0.25/4 µg/mL の中央付近の値であった。1菌株を除くすべての菌株（99.2%）において、イミペネム／レレバクタムの MIC 値が精度管理値の許容範囲内であった[表 2.7.2-19]。検討した対照抗菌薬のうち、本菌の精度管理値はセフタジジム、イミペネム、アズトレオナム及びピペラシリン／タゾバクタムのみで設定されており、セフタジジム､イミペネム及びピペラシリン／タゾバクタムの MIC 値の100%が設定された精度管理値の許容範囲に含まれた。

P. aeruginosa ATCC 27853：

イミペネム／レレバクタムの MIC 最頻値は0.5/4 µg/mL であり、これは現在の精度管理値の許容範囲0.25/4～1/4 µg/mL の中央付近の値であった。イミペネム／レレバクタムの MIC 値の100%がこの範囲内であった[表 2.7.2-19]。また、アズトレオナム、セフタジジム、ertapenem、メロペネム及びイミペネムの MIC 値の100%が、これらの薬剤で確立された精度管理値の許容範囲内であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の測定においてセフォタキシムの精度管理値は許容範囲外であった。この分離株の MIC 測定は、精度管理試験計画書に従って再実施した。このパネルの設定薬剤濃度は、アミカシン、セフェピム、セフトリアキソン、シプロフロキサシン、コリスチン、レボフロキサシン及びピペラシン／タゾバクタムの精度管理値の許容範囲を完全には網羅していなかった。

2.7.2.4.2.3.2　　第Ⅲ相試験（014試験）におけるディスク拡散法の精度管理試験結果

CLSI ガイドライン[資料5.4: 057]に従い、Mueller Hinton 寒天培地上でイミペネム／レレバクタム10/25 µgディスクを用いる寒天希釈法により､イミペネム／レレバクタムの阻止円を測定した。CLSI ガイドライン[資料5.4: 056]に従い、各試験日に精度管理試験を実施した。検査した231例のうち224例は現在の精度管理値の許容範囲内であった[表 2.7.2-20]。

E. coli ATCC 25922：

イミペネム／レレバクタムの *E. coli* ATCC 25922に対するディスク拡散法による試験結果の74/78例（95%）は、精度管理値の許容範囲である阻止円直径27～33 mm の範囲内であった。

K. pneumoniae ATCC 700603：

イミペネム／レレバクタムの *K. pneumoniae* ATCC 700603に対するディスク拡散法による試験結果の100%は、精度管理値の許容範囲である阻止円直径26～32 mm の範囲内であった。

P. aeruginosa ATCC 27853：

イミペネム／レレバクタムの *P. aeruginosa* ATCC 27853に対するディスク拡散法による試験結果の82/85例（96%）は、精度管理値の許容範囲である阻止円直径26～31 mm の範囲内であった。

表 2.7.2-20　イミペネム／レレバクタムを用いたディスク拡散法の精度管理試験結果（014 試験）

精度管理株	イミペネム／レレバクタムの阻止円の範囲（mm）	% 範囲内（N/N）
E. coli ATCC 25922	21 - 32	95 (74/78)
K. pneumoniae ATCC 700603	26 - 30	100 (68/68)
P. aeruginosa ATCC 27853	21 - 30	96 (82/85)

Data source： [資料5.3.5.4.5: [redacted]2493QC]

2.7.2.4.2.4　第Ⅲ相試験（017試験）の精度管理

LSI メディエンスで実施したイミペネム／レレバクタムの薬剤感受性試験においては、精度管理株 *B. fragilis* ATCC 25285、*B. thetaiotaomicron* ATCC 29741、*Clostridioides difficile* ATCC 700057、*E. lentum* ATCC 43055、*S. aureus* ATCC 29213、*E. faecalis* ATCC 29212、*E. coli* ATCC 25922、*P. aeruginosa* ATCC 27853、*E. coli* ATCC 35218、*K. pneumoniae* ATCC 700603、*H. influenzae* ATCC 49766及び *S. pneumoniae* ATCC 49619を用いた精度管理試験が実施され、結果は精度管理値の許容範囲内であった。

2.7.2.4.2.5　第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での細菌学的評価

2.7.2.4.2.5.1　第Ⅱ相試験（003試験）

003試験は海外、後期第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験であり、腎盂腎炎等の cUTI を有する成人を対象に REL と IMI の併用（以下、REL＋IMI とする）と、IMI 単独の安全性、忍容性及び有効性を比較・評価した。被験者を REL（250 mg）＋IMI 群、REL（125 mg）＋IMI 群又はプラセボ＋IMI 群に1：1：1の比で割り付けた。

003試験では302例が無作為化され、そのうち237例が mITT[1]集団、230例が ME 集団（主要解析対象集団）に含まれた。ME 集団の被験者から得られたベースライン時原因菌を含む試験の概要を[2.7.3.2.2.1.2 項]に示す。試験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P003]に示す。

2.7.2.4.2.5.2　第Ⅱ相試験（004試験）

004試験は海外、後期第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験であり、cIAI を有する成人を対象に REL＋IMI と、IMI 単独の安全性、忍容性及び有効性を比較・評価した。被験者を REL（250 mg）＋IMI 群、REL（125 mg）＋IMI 群又はプラセボ＋IMI 群に1：1：1の比で割り付けた。

004試験では351例が組み入れられ、そのうち277例が mITT 集団、255例が ME 集団（主要解析対象集団）に含まれた。ME 集団の被験者から得られたベースライン時原因菌を含む試験の概要を[2.7.3.2.2.2.2 項]に示す。試験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P004]に示す。

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

2.7.2.4.2.5.3　　第Ⅲ相試験（013試験）

013試験は国際共同、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験であり、HABP/VABP、cIAI 又は cUTI 等のイミペネム耐性（中等度耐性を含む）かつイミペネム／レレバクタム及びコリスチン感受性菌による感染症を有する被験者を対象に REL 250 mg/IMI 500 mg（以下、REL/IMI とする）とコリスチン［コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（CMS）＋IMI］の安全性及び有効性を評価した。被験者を REL 250 mg/IMI 500 mg＋CMS のプラセボ群（Treatment Group 1）又は CMS（最大1日維持量：コリスチン力価として300 mg）＋IMI 500 mg 群（Treatment Group 2）に2:1の比で無作為に割り付けた。これらの無作為化した被験者に加えて、イミペネム及びコリスチン耐性（中等度耐性を含む）かつイミペネム／REL 感受性原因菌による感染症を有する被験者も、REL/IMI を投与する3つ目の非無作為化、非盲検投与群（投与群3）に組み入れた。

013試験では、50例が組み入れられ、二重盲検投与群に組み入れた47例のうち、31例が mMITT 集団（主要解析対象集団）に含まれた[資料5.3.5.1.3: P013]。mMITT 集団の被験者から得られたベースライン時原因菌を含む試験の概要を[2.7.3.2.1.1.2 項]に示す。試験の詳細は治験総括報告書に示す[資料5.3.5.1.3: P013]。

2.7.2.4.2.5.4　　第Ⅲ相試験（014試験）

014試験は国際共同、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験であり、HABP/VABP を有する被験者を対象に REL/IMI と TAZ/PIPC の安全性、忍容性及び有効性を評価した。被験者を REL/IMI 群又は TAZ/PIPC 群に1:1の比で無作為に割り付けた。

014試験では、537例が組み入れられ、そのうち531例が MITT 集団（主要解析対象集団）、433例が mMITT 集団に含まれた。細菌学的効果は MITT 集団で評価しなかったため、mMITT 集団の被験者から得られたベースライン時原因菌を含む試験の概要を[2.7.3.2.2.3.2 項]に示す。試験の詳細は治験総括報告書に示す[資料5.3.5.1.4: P014]。

2.7.2.4.2.5.5　　第Ⅲ相試験（017試験）

017試験は国内、第Ⅲ相、非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検試験であり、cIAI 又は cUTI を有する日本人被験者を対象に REL/IMI の安全性及び有効性を評価した。

017試験では、83例（cIAI：39例、cUTI：44例）が組み入れられ、そのうち81例（cIAI：37例、cUTI：44例）が MITT 集団、67例（cIAI：28例、cUTI：39例）が ME 集団（主要解析対象集団）に含まれた[資料5.3.5.2: P017]。ME 集団の被験者から得られたベースライン時原因菌を含む試験の概要を[2.7.3.2.2.4.2 項]に示す。試験の詳細は治験総括報告書に示す[資料5.3.5.2: P017]。

2.7.2.4.3　　予定適応菌種に対する MIC

003試験、004試験、013試験、014試験及び017試験のベースライン時の原因菌（013試験は Treatment group 3を除く）に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC の要約を[表 2.7.2-21]、[表 2.7.2-22]、[表 2.7.2-23]、[表 2.7.2-24]及び[表 2.7.2-25]に示す。また、予定適応菌種に

対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC の概要を以下に示す。

2.7.2.4.3.1　*Escherichia coli*

003試験（147株）

イミペネム／レレバクタムの MIC_{90}（範囲）は0.25 µg/mL（0.03–0.5 µg/mL）であり、イミペネムでは0.25 µg/mL（≤0.03–1 µg/mL）であった。

004試験（183株）

イミペネム／レレバクタムの MIC_{90}（範囲）は0.25 µg/mL（0.06–1 µg/mL）であり、イミペネムでは0.25 µg/mL（0.06–2 µg/mL）であった。

014試験（67株）

イミペネム／レレバクタムの MIC_{90}（範囲）は0.12 µg/mL（0.06–0.25 µg/mL）であり、イミペネムでは≤0.5 µg/mL（≤0.5–2 µg/mL）であった。

017試験（53株）

イミペネム／レレバクタムの MIC_{90}（範囲）は0.25 µg/mL（0.06–0.5 µg/mL）であり、イミペネムでは0.25 µg/mL（0.06–1 µg/mL）であった。

2.7.2.4.3.2　*Citrobacter* spp.

003試験（3株）

すべて *Citrobacter freundii* であり、イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はそれぞれ0.25 µg/mL 及び0.5–1 µg/mL であった。

004試験（9株）

C. freundii（4株）、*Citrobacter braakii*、*Citrobacter youngae*（各2株）及び *Citrobacter koseri*（1株）が分離された。シトロバクター属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はそれぞれ0.12–0.5 µg/mL 及び0.12–1 µg/mL であった。

013試験（1株）

C. freundii が分離され、イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC はそれぞれ0.12 µg/mL 及び8 µg/mL であった。

014試験（11株）

C. freundii（5株）及び *C. koseri*（6株）が分離された。シトロバクター属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はそれぞれ0.06–0.25 µg/mL 及び≤0.5–1 µg/mL であっ

た。

017試験（3株）

C. freundii（2株）及び *C. braakii*（1株）が分離された。シトロバクター属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はそれぞれ0.12–0.25 µg/mL 及び0.12–1 µg/mL であった。

2.7.2.4.3.3　*Klebsiella* spp.

本申請資料の予定適応菌種について、*Enterobacter aerogenes* はクレブシエラ属に含めた。

003試験（36株）

Klebsiella pneumoniae（35株）及び *Klebsiella* (*Enterobacter*) *aerogenes*（1株）が分離された。*K. pneumoniae* に対するイミペネム／レレバクタムの MIC_{90}（範囲）は0.5 µg/mL（0.12–1 µg/mL）であり、イミペネムでは0.5 µg/mL（0.12–2 µg/mL）であった。クレブシエラ属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はそれぞれ0.12–1 µg/mL 及び0.12–2 µg/mL であった。

004試験（54株）

K. pneumoniae（37株）、*Klebsiella oxytoca*（14株）及び *K. aerogenes*（3株）が分離された。*K. pneumoniae* に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）はそれぞれ0.5 µg/mL（0.12–1 µg/mL）及び1 µg/mL（0.12–1 µg/mL）、*K. oxytoca* は、いずれも0.5 µg/mL（0.12–0.5 µg/mL）であった。クレブシエラ属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも0.12–1 µg/mL であった。

013試験（5株）

K. pneumoniae（4株）及び *K. oxytoca*（1株）が分離された。クレブシエラ属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲は、それぞれ0.12–1 µg/mL 及び2–32 µg/mL であった。

014試験（128株）

K. pneumoniae（111株）、*K. aerogenes*（9株）、*K. oxytoca* 及び *Klebsilla variicola*（各4株）が分離された。*K. pneumoniae* に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）はそれぞれ1 µg/mL（0.06–>32µg/mL）及び4 µg/mL（≤0.5–>32µg/mL）であった。クレブシエラ属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はそれぞれ0.06–>32 µg/mL 及び≤0.5–>32 µg/mL であった。

017試験（9株）

K. pneumoniae（6株）、*K. oxytoca*（2株）及び*K. aerogenes*（1株）が分離された。クレブシエラ属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMIC範囲はそれぞれ0.06–0.25 μg/mL及び0.06–1 μg/mLであった。

2.7.2.4.3.4　*Enterobacter* spp.

003試験（9株）

すべて*Enterobacter cloacae*であり、イミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMIC範囲はそれぞれ0.12–0.25 μg/mL及び0.25–1 μg/mLであった。

004試験（16株）

E. cloacae（15株）、*Enterobacter intermedius*（1株）が分離された。*E. cloacae*に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMIC_{90}（範囲）はそれぞれ0.5 μg/mL（0.12–0.5 μg/mL）及び1 μg/mL（0.25–1 μg/mL）であった。エンテロバクター属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMIC範囲はそれぞれ0.12–0.5 μg/mL及び0.12–1 μg/mLであった。

013試験（1株）

*E. cloacae*のみが分離され、イミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMICはそれぞれ0.12 μg/mL及び2 μg/mLであった。

014試験（33株）

E. cloacae（27株）、*Enterobacter asbriae*（5株）及び*Enterobacter* spp.（1株）が分離された。*E. cloacae*に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMIC_{90}（範囲）はそれぞれ0.25 μg/mL（0.06–0.5 μg/mL）及び1 μg/mL（≤0.5–2μg/mL）であった。エンテロバクター属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMIC範囲はそれぞれ0.06 – 0.5 μg/mL及び≤0.5–2 μg/mLであった。

017試験（3株）

すべて*E. cloacae*であり、イミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMIC範囲はそれぞれ0.25 μg/mL及び0.25–1 μg/mLであった。

2.7.2.4.3.5　*Serratia* spp.

004試験（2株）

Serratia marcescens（1株）及び*Serratia liquefaciens*（1株）が分離された。セラチア属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムのMIC範囲はいずれも0.5–1 μg/mLであった。

014試験（17株）

すべて *S. marcescens* であり、イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）はそれぞれ1 μg/mL（0.25–4 μg/mL）及び2 μg/mL（≤0.5–4 μg/mL）であった。

2.7.2.4.3.6　*Haemophilus influenzae*

014試験（26株）

イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）はそれぞれ2 μg/mL（0.06–4 μg/mL）、4 μg/mL（≤0.5–8 μg/mL）であった。

2.7.2.4.3.7　*Pseudomonas aeruginosa*

003試験（17株）

イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）はそれぞれ2 μg/mL（0.5–8 μg/mL）及び8 μg/mL（1–32 μg/mL）であった。

004試験（40株）

イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）はそれぞれ1 μg/mL（0.25–4 μg/mL）及び4 μg/mL（0.5–16 μg/mL）であった。

013試験（24株）

イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）はそれぞれ4 μg/mL（0.5–4 μg/mL）及び32 μg/mL（4–32 μg/mL）であった。

014試験（85株）

イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）はそれぞれ4 μg/mL（≤0.03–>32 μg/mL）及び32 μg/mL（≤0.5–>32 μg/mL）であった。

017試験（4株）

イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はそれぞれ0.25–1 μg/mL 及び1 μg/mL であった。

2.7.2.4.3.8　*Acinetobacter* spp.

003試験（4株）

すべて *Acinetobacter baumanii* complex であり、イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも16–≥32 μg/mL であった。

004試験（6株）

A. baumanii complex（5株）及び *Acinetobacter lwoffii*（1株）が分離された。アシネトバクター属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも0.25–≥32 µg/mL であった。

014試験（79株）

A. calcoaceticus-baumanii complex（69株）、*Acinetobacter pitii*（4株）、*Acinetobacter hamolytiucs*、*Acinetobacter urcingii*（各2株）、*A. lwoffii* 及び *Acinetobacter* spp.（各1株）が分離された。このうち *A. calcoaceticus-baumanii* complex に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）は、それぞれ>32 µg/mL（0.06–>32 µg/mL）及び>32 µg/mL（<0.5–>32 µg/mL）であった。アシネトバクター属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はそれぞれ≤0.03–>32 µg/mL 及び<0.5–>32 µg/mL であった。

2.7.2.4.3.9　*Bacteriodes* spp.

004試験（103株）

Bacteroides fragilis（32株）、*Bacteroides thetaiotaomicron*（22株）、*Bacteroides ovatus* 及び *Bacteroides uniformis*（各13株）、*Bacteriodes vulgatus*（12株）、*Bacteroides stercoris*（5株）、*Bacteroides caccae*（4株）、*Bacteroides fragilis* group（1株）及び *Bacteroides eggerthi*（1株）が分離された。*B. fragilis* に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC_{90}（範囲）は、いずれも0.5 µg/mL（0.06–1 µg/mL）、*B. thetaiotaomicron* に対しては、いずれも1 µg/mL（≤0.015–1 µg/mL）、*B. ovatus* に対しては、0.5 µg/mL（0.12–0.5 µg/mL）、*B. uniformis* に対しては、イミペネム／レレバクタムは0.5 µg/mL（0.12–1 µg/mL）及びイミペネムは1 µg/mL（0.12–1 µg/mL）、並びに *B. vulgatus* に対しては、いずれも0.5 µg/mL（0.06–0.5 µg/mL）であった。バクテロイデス属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも≤0.015–1 µg/mL であった。

017試験（22株）

B. fragilis（9株）*Bacteriodes* spp.（5株）、*B. vulgatus*（4株）、*B. thetaiotaomicron*（3株）及び *B. caccae*（1株）が分離された。バクテロイデス属に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも0.06–1 µg/mL であった。

2.7.2.4.3.10　*Parabacteriodes* spp.

Parabacteroides spp.は *Bacteriodes* spp.のうち *Bacteroides distasonis*、*Bacteroides goldsteinii* 及び *Bacteroides merdae* が再分類されてできた属である[資料5.4: 004]。

004試験（9株）

すべて *Parabacteroides*（*Bacteroides*）*distasonis* であった。イミペネム／レレバクタム及びイミ

ペネムの MIC 範囲はそれぞれ0.12–1 μg/mL 及び0.25–1 μg/mL であった。

017試験（1株）

P. distasonis のみが分離され、イミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC はいずれも1 μg/mL であった。

2.7.2.4.3.11　*Prevotella* spp.

004試験（16株）

Prevotella melaninogenica（7株）、*Prevotella intermedia*（4 株）、*Prevotella buccae*（2株）、*Prevotella disiens*、*Prevotella loescheii* 及び *Prevotella oralis*（各1株）が分離された。プレボテラ属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも≤0.015–0.5 μg/mL であった。

017試験（3株）

P. intermedia（2株）及び *Prevotella* spp.（1株）が分離された。プレボテラ属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも≤0.03 μg/mL であった。

2.7.2.4.3.12　*Fusobacterium* spp.

004試験（6株）

Fusobacterium nucleatum（5株）及び *Fusobacterium mortiferum*（1株）が分離された。フソバクテリウム属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも≤0.015–1 μg/mL であった。

017試験（7株）

F. mortiferum、*F. nucleatum* 及び *Fusobacterium varium*（各2株）並びに *Fusobacterium* spp.（1株）が分離された。フソバクテリウム属全体に対するイミペネム／レレバクタム及びイミペネムの MIC 範囲はいずれも≤0.03–>64 μg/mL であった。

表 2.7.2-21　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（全投与群）（mITT 集団）（003 試験）

Baseline MIC of Imipenem and Imipenem/REL
Pathogens From Infection Site
All Treatment Groups Combined
Protocol 003
Microbiological Intent-to-Treat Population

	Imipenem				Imipenem/REL			
	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)
Subjects in population, N	224				224			
Gram-negative aerobic bacilli								
Acinetobacter baumanii complex	4	16 - >= 32	-	-	4	16 - >= 32	-	-
Citrobacter freundii	3	0.5 - 1	-	-	3	0.25	-	-
Enterobacter aerogenes	1	0.5	-	-	1	0.5	-	-
Enterobacter cloacae	9	0.25 - 1	-	-	9	0.12 - 0.25	-	-
Escherichia coli	147	<= 0.03 - 1	0.12	0.25	147	0.03 - 0.5	0.12	0.25
Klebsiella pneumoniae	35	0.12 - 2	0.25	0.5	34	0.12 - 1	0.25	0.5
Leclercia adecarboxylata	1	0.25	-	-	1	0.12	-	-
Morganella morganii	4	2 - 4	-	-	4	2 - 4	-	-
Myroides species	1	4	-	-	1	4	-	-
Pantoea species	1	0.5	-	-	1	0.25	-	-
Proteus mirabilis	11	0.25 - 4	2	4	11	0.12 - 4	1	4
Proteus vulgaris	2	0.5 - 2	-	-	2	0.5 - 1	-	-
Providencia rettgeri	2	1 - 2	-	-	2	1 - 2	-	-
Pseudomonas aeruginosa	17	1 - 32	2	8	17	0.5 - 8	1	2
Gram-positive aerobic cocci								

Baseline MIC of Imipenem and Imipenem/REL
Pathogens From Infection Site
All Treatment Groups Combined
Protocol 003
Microbiological Intent-to-Treat Population

	Imipenem				Imipenem/REL			
	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)
Enterococcus faecalis	14	0.25 - 4	1	4	14	0.25 - 4	1	4

N = number of subjects in Microbiological Intent to Treat Population who have MIC results.
n = number of baseline pathogens.
MIC = minimum inhibitory concentration; REL = relebactam.
MIC_{50} = minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of the organisms.
MIC_{90} = minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of the organisms.
MIC_{50} and MIC_{90} are only reported if there are more than 10 organisms.

Source: [P003MK7655A: adam-adefpp0update]

表 2.7.2-22　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（全投与群）（mITT 集団）（004 試験）

Baseline MIC (µg/ml) of Imipenem and Imipenem/REL
Pathogens From Infection Site
All Treatment Groups Combined
Protocol 004
Microbiological Intent-to-Treat Population

	Imipenem				Imipenem/REL			
	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Subjects in population, N	266				266			
Gram-negative aerobic bacilli								
Acinetobacter baumanii complex	5	0.25 - >= 32	-	-	5	0.25 - >= 32	-	-
Acinetobacter lwoffii	1	>= 32	-	-	1	>= 32	-	-
Alcaligenes xylosoxidans	1	8	-	-	1	4	-	-
Citrobacter braakii	2	0.25 - 1	-	-	2	0.25 - 0.5	-	-
Citrobacter freundii	4	0.5 - 1	-	-	4	0.12 - 0.5	-	-
Citrobacter koseri	1	0.12	-	-	1	0.12	-	-
Citrobacter youngae	2	0.25	-	-	2	0.12 - 0.25	-	-
Comamonas kerstersii	1	0.12	-	-	1	0.12	-	-
Comamonas testosteroni	3	0.12 - 0.5	-	-	3	0.12 - 0.25	-	-
Enterobacter aerogenes	3	0.5 - 1	-	-	3	0.25 - 1	-	-
Enterobacter cloacae	15	0.25 - 1	0.5	1	15	0.12 - 0.5	0.25	0.5
Enterobacter intermedius	1	0.12	-	-	1	0.12	-	-
Escherichia coli	183	0.06 - 2	0.12	0.25	183	0.06 - 1	0.12	0.25
Escherichia fergusonii	1	0.12	-	-	1	0.06	-	-
Hafnia alvei	2	0.25 - 0.5	-	-	2	0.25 - 0.5	-	-
Klebsiella oxytoca	14	0.12 - 0.5	0.25	0.5	14	0.12 - 0.5	0.25	0.5

Baseline MIC (µg/ml) of Imipenem and Imipenem/REL
Pathogens From Infection Site
All Treatment Groups Combined
Protocol 004
Microbiological Intent-to-Treat Population

	Imipenem				Imipenem/REL			
	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Klebsiella pneumoniae	37	0.12 - 1	0.25	1	37	0.12 - 1	0.25	0.5
Morganella morganii	6	2 - 4	-	-	6	2 - 4	-	-
Proteus mirabilis	22	0.5 - 8	4	4	22	0.5 - 8	4	4
Proteus penneri	1	2	-	-	1	2	-	-
Proteus vulgaris	1	2	-	-	1	2	-	-
Pseudomonas aeruginosa	40	0.5 - 16	2	4	40	0.25 - 4	0.5	1
Pseudomonas putida	1	1	-	-	1	1	-	-
Raoultella planticola	1	0.5	-	-	1	0.5	-	-
Salmonella species	1	0.5	-	-	1	0.5	-	-
Serratia liquefaciens	1	1	-	-	1	1	-	-
Serratia marcescens	1	0.5	-	-	1	0.5	-	-
Stenotrophomonas maltophilia	3	>= 32	-	-	3	>= 32	-	-
Gram-negative anaerobic bacilli								
Bacteroides fragilis group	1	0.25	-	-	1	0.25	-	-
Prevotella buccae	2	0.06 - 0.25	-	-	2	0.06	-	-
Prevotella disiens	1	0.03	-	-	1	<= 0.015	-	-
Prevotella intermedia	4	<= 0.015 - 0.03	-	-	4	<= 0.015 - 0.03	-	-
Prevotella loescheii	1	0.5	-	-	1	0.5	-	-

Baseline MIC (µg/ml) of Imipenem and Imipenem/REL
Pathogens From Infection Site
All Treatment Groups Combined
Protocol 004
Microbiological Intent-to-Treat Population

	Imipenem				Imipenem/REL			
	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Prevotella melaninogenica	7	<= 0.015 - 0.25	-	-	7	<= 0.015 - 0.25	-	-
Prevotella oralis	1	0.06	-	-	1	0.06	-	-
Gram-negative anaerobic cocci								
Veillonella dispar	1	<= 0.015	-	-	1	<= 0.015	-	-
Gram-negative anaerobic coccobacilli								
Bacteroides caccae	4	0.12 - 1	-	-	4	0.06 - 0.5	-	-
Bacteroides distasonis	9	0.25 - 1	-	-	9	0.12 - 1	-	-
Bacteroides eggerthii	1	0.25	-	-	1	0.25	-	-
Bacteroides fragilis	32	0.06 - 1	0.25	0.5	32	0.06 - 1	0.12	0.5
Bacteroides ovatus	13	0.12 - 0.5	0.25	0.5	13	0.12 - 0.5	0.25	0.5
Bacteroides stercoris	5	0.12 - 1	-	-	5	0.06 - 1	-	-
Bacteroides thetaiotaomicron	22	<= 0.015 - 1	0.5	1	22	<= 0.015 - 1	0.5	1
Bacteroides uniformis	13	0.12 - 1	0.25	1	13	0.12 - 1	0.25	0.5
Bacteroides vulgatus	12	0.06 - 0.5	0.25	0.5	12	0.06 - 0.5	0.25	0.5
Fusobacterium mortiferum	1	1	-	-	1	1	-	-
Fusobacterium nucleatum	5	<= 0.015 - 1	-	-	5	<= 0.015 - 1	-	-
Gram-negative bacilli								

Baseline MIC (µg/ml) of Imipenem and Imipenem/REL
Pathogens From Infection Site
All Treatment Groups Combined
Protocol 004
Microbiological Intent-to-Treat Population

	Imipenem				Imipenem/REL			
	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Non-lactose fermenting gram negative bacillus	1	<= 0.03	-	-	1	0.03	-	-
Gram-positive aerobic cocci								
Enterococcus avium	9	0.12 - >= 32	-	-	9	0.06 - >= 32	-	-
Enterococcus durans	3	2 - 16	-	-	3	2 - 16	-	-
Enterococcus faecalis	20	0.5 - 4	1	2	20	0.5 - 4	1	2
Enterococcus faecium	11	2 - >= 32	4	>= 32	11	2 - >= 32	4	>= 32
Enterococcus gallinarum	2	1 - 8	-	-	2	1 - 8	-	-
Enterococcus species	2	1 - >= 32	-	-	2	1 - >= 32	-	-
Lactococcus lactis	1	0.25	-	-	1	0.25	-	-
Staphylococcus aureus	13	<= 0.03 - 1	<= 0.03	0.25	13	<= 0.015 - 0.25	0.03	0.25
Staphylococcus caprae	1	<= 0.03	-	-	1	<= 0.015	-	-
Staphylococcus epidermidis	2	<= 0.03 - 0.5	-	-	2	<= 0.015 - 1	-	-
Streptococcus agalactiae	2	<= 0.03	-	-	2	<= 0.015 - 0.03	-	-
Streptococcus anginosus group	1	<= 0.03	-	-	1	0.03	-	-
Streptococcus gallolyticus	2	<= 0.03	-	-	2	<= 0.015	-	-
Streptococcus group f	1	<= 0.03	-	-	1	0.03	-	-
Streptococcus oralis	1	<= 0.03	-	-	1	0.03	-	-

Baseline MIC (µg/ml) of Imipenem and Imipenem/REL
Pathogens From Infection Site
All Treatment Groups Combined
Protocol 004
Microbiological Intent-to-Treat Population

	Imipenem				Imipenem/REL			
	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Streptococcus salivarius	3	<= 0.03 - 0.06	-	-	3	<= 0.015 - 0.06	-	-
Streptococcus sanguinis	1	0.06	-	-	1	0.06	-	-
Streptococcus species	2	<= 0.03 - 0.06	-	-	2	<= 0.015 - 0.06	-	-
Streptococcus viridans group	2	<= 0.03 - 0.06	-	-	2	<= 0.015 - 0.06	-	-
Gram-positive anaerobic bacilli								
Clostridium baratii	1	0.25	-	-	1	<= 0.015	-	-
Clostridium bifermentans	1	2	-	-	1	2	-	-
Clostridium clostridioforme	2	0.5 - 2	-	-	2	0.5 - 2	-	-
Clostridium perfringens	12	<= 0.015 - 0.5	0.12	0.5	12	<= 0.015 - 0.5	0.06	0.5
Clostridium ramosum	1	0.25	-	-	1	0.25	-	-
Clostridium subterminale	2	0.03 - 1	-	-	2	<= 0.015 - 1	-	-
Eggerthella lenta	2	0.03 - 0.5	-	-	2	<= 0.015 - 0.5	-	-
Lactobacillus casei	1	2	-	-	1	2	-	-
Lactobacillus gasseri	1	0.5	-	-	1	0.5	-	-
Lactobacillus species	1	<= 0.015	-	-	1	<= 0.015	-	-
Propionibacterium acnes	1	<= 0.015	-	-	1	<= 0.015	-	-
Gram-positive anaerobic cocci								
Gemella morbillorum	1	<= 0.03	-	-	1	0.03	-	-

Baseline MIC (µg/ml) of Imipenem and Imipenem/REL
Pathogens From Infection Site
All Treatment Groups Combined
Protocol 004
Microbiological Intent-to-Treat Population

	Imipenem				Imipenem/REL			
	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)	n	MIC Range (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
Parvimonas micra	3	<= 0.015 - 0.5	-	-	3	<= 0.015 - 0.5	-	-
Peptoniphilus asaccharolyticus	1	<= 0.015	-	-	1	<= 0.015	-	-
Peptostreptococcus anaerobius	1	0.06	-	-	1	0.06	-	-
Peptostreptococcus prevotii	1	1	-	-	1	1	-	-
Peptostreptococcus species	1	0.03	-	-	1	0.03	-	-
Streptococcus anginosus	18	<= 0.03 - 0.06	<= 0.03	0.06	18	<= 0.015 - 0.06	0.03	0.06
Streptococcus constellatus	15	<= 0.03 - 0.06	<= 0.03	0.06	15	<= 0.015 - 0.06	0.03	0.06
Streptococcus intermedius	2	<= 0.03 - 0.06	-	-	2	<= 0.015 - 0.03	-	-

N = number of subjects in Microbiological Intent to Treat Population who have MIC results.

n = number of baseline pathogens.

MIC = minimum inhibitory concentration; REL = relebactam.

MIC_{50} = minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of the organisms.

MIC_{90} = minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of the organisms.

MIC_{50} and MIC_{90} are only reported if there are more than 10 organisms.

Source: [P004MK7655A: adam-adefpp0update]

Confidential

表 2.7.2-23　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（Treatment group 1 及び 2）（mMITT 集団）（013 試験）

MIC of Baseline Qualifying Infection-Site Pathogens for Imipenem
Protocol 013
Treatment Groups 1 and 2, Microbiological Modified Intent-To-Treat Population

		Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS and Treatment Group 2: CMS + IMI							
		Imipenem/Relebactam				Imipenem			
	N	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)
All Pathogens	**31**	**31**	**0.12 - 4**	**1**	**2**	**31**	**2 - 32**	**8**	**32**
Aerobic Gram-Negative Bacillus	**31**	**31**	**0.12 - 4**	**1**	**2**	**31**	**2 - 32**	**8**	**32**
Citrobacter freundii	1	1	0.12			1	8		
Enterobacter cloacae	1	1	0.12			1	2		
Klebsiella oxytoca	1	1	0.12			1	4		
Klebsiella pneumoniae	4	4	0.12 - 1			4	2 - 32		
Pseudomonas aeruginosa	24	24	0.5 - 4	1	4	24	4 - 32	16	32

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.
N = the number of subjects with the pathogen; n = the number of isolates.
MIC_{50} and MIC_{90} are not presented for n less than 10.

Source: [P013MK7655A: adam-adsl; admb; adms]

表 2.7.2-24　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（全投与群）（mMITT 集団）（014 試験）

Summary Statistics of Baseline MIC of Imipenem and IMI/REL for Baseline Pathogens from LRT Culture by Genus and Species
Protocol 014
Microbiological Modified Intent-To-Treat Population

	Baseline MIC of Imipenem				Baseline MIC of IMI/REL			
	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)
Subjects in population, N	433				433			
Aerobic Gram-Negative Bacillus								
Achromobacter	1	1	-	-	1	1	-	-
Achromobacter xylosoxidans	1	2	-	-	1	2	-	-
Acinetobacter	1	≤ 0.5	-	-	1	0.12	-	-
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	69	≤ 0.5 - > 32	> 32	> 32	69	0.06 - > 32	> 32	> 32
Acinetobacter haemolyticus	2	≤ 0.5 - > 32	-	-	2	0.25 - > 32	-	-
Acinetobacter lwoffii	1	≤ 0.5	-	-	1	≤ 0.03	-	-
Acinetobacter pitii	4	≤ 0.5	-	-	4	0.12 - 0.25	-	-
Acinetobacter ursingii	2	≤ 0.5	-	-	2	0.06 - 0.25	-	-
Citrobacter freundii	5	≤ 0.5 - 1	-	-	5	0.06 - 0.25	-	-
Citrobacter koseri	6	≤ 0.5	-	-	6	0.06 - 0.12	-	-
Enterobacter	1	≤ 0.5	-	-	1	0.25	-	-
Enterobacter asburiae	5	≤ 0.5 - 1	-	-	5	0.12 - 0.25	-	-
Enterobacter cloacae	27	≤ 0.5 - 2	≤ 0.5	1	27	0.06 - 0.5	0.25	0.25
Escherichia coli	67	≤ 0.5 - 2	≤ 0.5	≤ 0.5	67	0.06 - 0.25	0.12	0.12
Klebsiella aerogenes	9	≤ 0.5 - 4	-	-	9	0.06 - 2	-	-
Klebsiella oxytoca	4	≤ 0.5	-	-	4	0.12 - 0.25	-	-
Klebsiella pneumoniae	111	≤ 0.5 - > 32	≤ 0.5	4	111	0.06 - > 32	0.12	1
Klebsiella variicola	4	≤ 0.5	-	-	4	0.12 - 0.25	-	-
Leclercia adecarboxylata	1	≤ 0.5	-	-	1	0.06	-	-
Moraxella catarrhalis	4	≤ 0.5	-	-	4	≤ 0.03 - 0.06	-	-
Morganella morganii	2	2	-	-	2	1 - 2	-	-

Summary Statistics of Baseline MIC of Imipenem and IMI/REL for Baseline Pathogens from LRT Culture by Genus and Species
Protocol 014
Microbiological Modified Intent-To-Treat Population

	Baseline MIC of Imipenem				Baseline MIC of IMI/REL			
	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)
Proteus hauseri	2	≤ 0.5	-	-	2	0.25	-	-
Proteus mirabilis	11	1 - 4	2	4	11	0.25 - 4	2	4
Proteus penneri	1	≤ 0.5	-	-	1	0.12	-	-
Proteus vulgaris	1	≤ 0.5	-	-	1	0.12	-	-
Providencia rettgeri	1	1	-	-	1	0.25	-	-
Providencia stuartii	1	1	-	-	1	2	-	-
Pseudomonas aeruginosa	85	≤ 0.5 - > 32	2	32	85	≤ 0.03 - > 32	0.5	4
Pseudomonas monteilii	2	1	-	-	2	1	-	-
Raoultella ornithinolytica	3	≤ 0.5	-	-	3	0.25	-	-
Serratia marcescens	17	≤ 0.5 - 4	≤ 0.5	2	17	0.25 - 4	0.5	1
Aerobic Gram-Negative Coccobacillus								
Haemophilus influenzae	26	≤ 0.5 - 8	1	4	26	0.06 - 4	0.5	2
Haemophilus parainfluenzae	2	≤ 0.5	-	-	2	0.25	-	-
Aerobic Gram-Negative Coccus								
Neisseria subflava	2	≤ 0.5	-	-	2	≤ 0.03 - 0.06	-	-
Aerobic Gram-Positive Bacillus								
Bacillus cereus	1	2	-	-	1	2	-	-
Corynebacterium striatum	1	> 32	-	-	1	> 32	-	-
Aerobic Gram-Positive Coccus								
Enterococcus durans	2	2	-	-	2	2	-	-
Enterococcus faecalis	7	≤ 0.5 - 4	-	-	7	0.25 - 2	-	-
Methicillin susceptible staphylococcus aureus	45	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	45	≤ 0.03 - 0.12	≤ 0.03	≤ 0.03
Staphylococcus aureus	2	≤ 0.5	-	-	2	≤ 0.03 - 0.25	-	-

Summary Statistics of Baseline MIC of Imipenem and IMI/REL for Baseline Pathogens from LRT Culture by Genus and Species
Protocol 014
Microbiological Modified Intent-To-Treat Population

	Baseline MIC of Imipenem				Baseline MIC of IMI/REL			
	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)	n	MIC Range (μg/ml)	MIC_{50} (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)
Staphylococcus epidermidis	2	≤ 0.5	-	-	2	≤ 0.03 - 0.12	-	-
Staphylococcus haemolyticus	3	32 - > 32	-	-	3	32 - > 32	-	-
Staphylococcus hominis	1	≤ 0.5	-	-	1	0.12	-	-
Staphylococcus lugdunensis	1	≤ 0.5	-	-	1	≤ 0.03	-	-
Staphylococcus simulans	1	≤ 0.5	-	-	1	≤ 0.03	-	-
Staphylococcus xylosus	1	≤ 0.5	-	-	1	≤ 0.03	-	-
Streptococcus agalactiae	4	≤ 0.5	-	-	4	≤ 0.03 - 0.06	-	-
Streptococcus mitis group	4	≤ 0.5	-	-	4	≤ 0.03 - 0.25	-	-
Streptococcus oralis	1	2	-	-	1	2	-	-
Streptococcus parasanguinis	2	≤ 0.5	-	-	2	≤ 0.03 - 0.06	-	-
Streptococcus pneumoniae	10	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	10	≤ 0.03 - 0.5	≤ 0.03	0.25
Streptococcus vestibularis	1	≤ 0.5	-	-	1	≤ 0.03	-	-
Anaerobic Gram-Positive Coccus								
Streptococcus anginosus	1	≤ 0.5	-	-	1	≤ 0.03	-	-
Streptococcus constellatus	2	≤ 0.5	-	-	2	≤ 0.03	-	-

N = number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have MIC results.

n = number of baseline pathogens tested at the central microbiology laboratory.

MIC = minimum inhibitory concentration. MIC_{50} = minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of the isolates. MIC_{90} = minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of the isolates. MIC_{50} and MIC_{90} are only reported if there are ≥ 10 isolates.

IMI/REL = imipenem/relebactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; admb; adms]

表 2.7.2-25　感染部位検体から分離されたベースライン時原因菌の抗菌薬感受性（MITT 集団）（017 試験）

MIC of Baseline Pathogens (µg/mL) - Isolates From Infection Sites
Protocol 017
(MITT Population)

Pathogen	N	MK-7655 + Imipenem				Imipenem			
		n	MIC Range (µg/mL)	MIC_{50} (µg/mL)	MIC_{90} (µg/mL)	n	MIC Range (µg/mL)	MIC_{50} (µg/mL)	MIC_{90} (µg/mL)
All Pathogens	72	165	<=0.03 - >64	0.12	1	165	<=0.03 - >64	0.12	1
Aerobic Gram-Negative Bacillus	67	78	0.06 - 4	0.12	0.5	78	0.06 - 4	0.12	1
Citrobacter braakii	1	1	0.25	-	-	1	1	-	-
Citrobacter freundii	2	2	0.12	-	-	2	0.12	-	-
Edwardsiella tarda	1	1	0.06	-	-	1	0.06	-	-
Enterobacter aerogenes	1	1	0.25	-	-	1	1	-	-
Enterobacter cloacae	3	3	0.25	-	-	3	0.25 - 1	-	-
Escherichia coli	51	53	0.06 - 0.5	0.12	0.25	53	0.06 - 1	0.12	0.25
Klebsiella oxytoca	2	2	0.25	-	-	2	0.25	-	-
Klebsiella pneumoniae	6	6	0.06 - 0.12	-	-	6	0.06 - 0.25	-	-
Morganella morganii	1	1	2	-	-	1	4	-	-
Proteus mirabilis	3	3	1 - 4	-	-	3	1 - 4	-	-
Pseudomonas aeruginosa	4	4	0.25 - 1	-	-	4	1	-	-
Pseudomonas stutzeri	1	1	0.25	-	-	1	0.25	-	-
Aerobic Gram-Negative Coccobacillus	2	3	<=0.03 - 0.5	-	-	3	<=0.03 - 0.5	-	-
Eikenella corrodens	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-
Haemophilus parainfluenzae	2	2	<=0.03 - 0.5	-	-	2	0.06 - 0.5	-	-
Aerobic Gram-Positive Coccus	22	29	<=0.03 - 64	<=0.03	1	29	<=0.03 - 64	<=0.03	1
Aerococcus viridans	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-
Enterococcus avium	1	1	0.25	-	-	1	0.25	-	-

MIC of Baseline Pathogens (µg/mL) - Isolates From Infection Sites
Protocol 017
(MITT Population)

Pathogen	N	MK-7655 + Imipenem				Imipenem			
		n	MIC Range (µg/mL)	MIC_{50} (µg/mL)	MIC_{90} (µg/mL)	n	MIC Range (µg/mL)	MIC_{50} (µg/mL)	MIC_{90} (µg/mL)
Enterococcus faecium	1	1	0.5	-	-	1	0.5	-	-
Enterococcus raffinosus	1	1	64	-	-	1	64	-	-
Enterococcus	2	3	0.5 - 2	-	-	3	0.5 - 2	-	-
Streptococcus agalactiae	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-
Streptococcus alpha-hemolytic	2	2	<=0.03	-	-	2	<=0.03	-	-
Streptococcus anginosus	5	6	<=0.03	-	-	6	<=0.03	-	-
Streptococcus constellatus	8	7	<=0.03	-	-	7	<=0.03	-	-
Streptococcus intermedius	2	2	<=0.03	-	-	2	<=0.03	-	-
Streptococcus oralis	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-
Streptococcus pasteurianus	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-
Streptococcus salivarius	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-
Streptococcus sanguinis	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-
Anaerobic Gram-Negative Bacillus	4	4	<=0.03 - 1	-	-	4	<=0.03 - 1	-	-
Parabacteroides distasonis	1	1	1	-	-	1	1	-	-
Prevotella intermedia	2	2	<=0.03	-	-	2	<=0.03	-	-
Prevotella	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-
Anaerobic Gram-Negative Coccobacillus	19	29	<=0.03 - >64	0.25	1	29	<=0.03 - >64	0.25	1
Bacteroides caccae	1	1	0.12	-	-	1	0.12	-	-
Bacteroides fragilis	9	9	0.06 - 1	-	-	9	0.06 - 1	-	-
Bacteroides thetaiotaomicron	3	3	0.25	-	-	3	0.25	-	-

MIC of Baseline Pathogens (µg/mL) - Isolates From Infection Sites
Protocol 017
(MITT Population)

Pathogen	N	MK-7655 + Imipenem				Imipenem			
		n	MIC Range (µg/mL)	MIC_{50} (µg/mL)	MIC_{90} (µg/mL)	n	MIC Range (µg/mL)	MIC_{50} (µg/mL)	MIC_{90} (µg/mL)
Bacteroides vulgatus	4	4	0.12 - 0.5	-	-	4	0.12 - 0.5	-	-
Bacteroides	5	5	0.12 - 1	-	-	5	0.12 - 1	-	-
Fusobacterium mortiferum	2	2	1	-	-	2	1	-	-
Fusobacterium nucleatum	2	2	<=0.03	-	-	2	<=0.03	-	-
Fusobacterium varium	2	2	<=0.03 - >64	-	-	2	<=0.03 - >64	-	-
Fusobacterium	1	1	>64	-	-	1	>64	-	-
Anaerobic Gram-Positive Bacillus	7	9	0.12 - 4	-	-	9	0.12 - 4	-	-
Bifidobacterium	2	2	0.12	-	-	2	0.12	-	-
Clostridium perfringens	2	2	0.12 - 0.25	-	-	2	0.25	-	-
Clostridium	4	3	0.25 - 4	-	-	3	0.25 - 4	-	-
Eubacterium limosum	1	2	0.12	-	-	2	0.12	-	-
Anaerobic Gram-Positive Coccus	9	10	<=0.03 - 0.12	<=0.03	0.12	10	<=0.03 - 0.25	<=0.03	0.12
Anaerococcus prevotii	2	2	0.12	-	-	2	0.12 - 0.25	-	-
Parvimonas micra	7	8	<=0.03	-	-	8	<=0.03	-	-
Gram-Positive Bacillus	2	2	<=0.03 - 0.12	-	-	2	<=0.03 - 0.12	-	-
Anaerobic gram-positive bacillus	2	2	<=0.03 - 0.12	-	-	2	<=0.03 - 0.12	-	-
Gram-Positive Coccus	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-

MIC of Baseline Pathogens (µg/mL) - Isolates From Infection Sites
Protocol 017
(MITT Population)

Pathogen	N	MK-7655 + Imipenem				Imipenem			
		n	MIC Range (µg/mL)	MIC_{50} (µg/mL)	MIC_{90} (µg/mL)	n	MIC Range (µg/mL)	MIC_{50} (µg/mL)	MIC_{90} (µg/mL)
Anaerobic gram-positive coccus	1	1	<=0.03	-	-	1	<=0.03	-	-

N = number of subjects with the pathogen, n= number of isolates.
MIC = minimum inhibitory concentration.
MIC_{50} = minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of the organisms.
MIC_{90} = minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of the organisms.
MIC_{50} and MIC_{90} are not presented for n less than 10.
MITT = modified intention to treat.
Subjects with cIAI and cUTI were combined into one single group.
cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection.

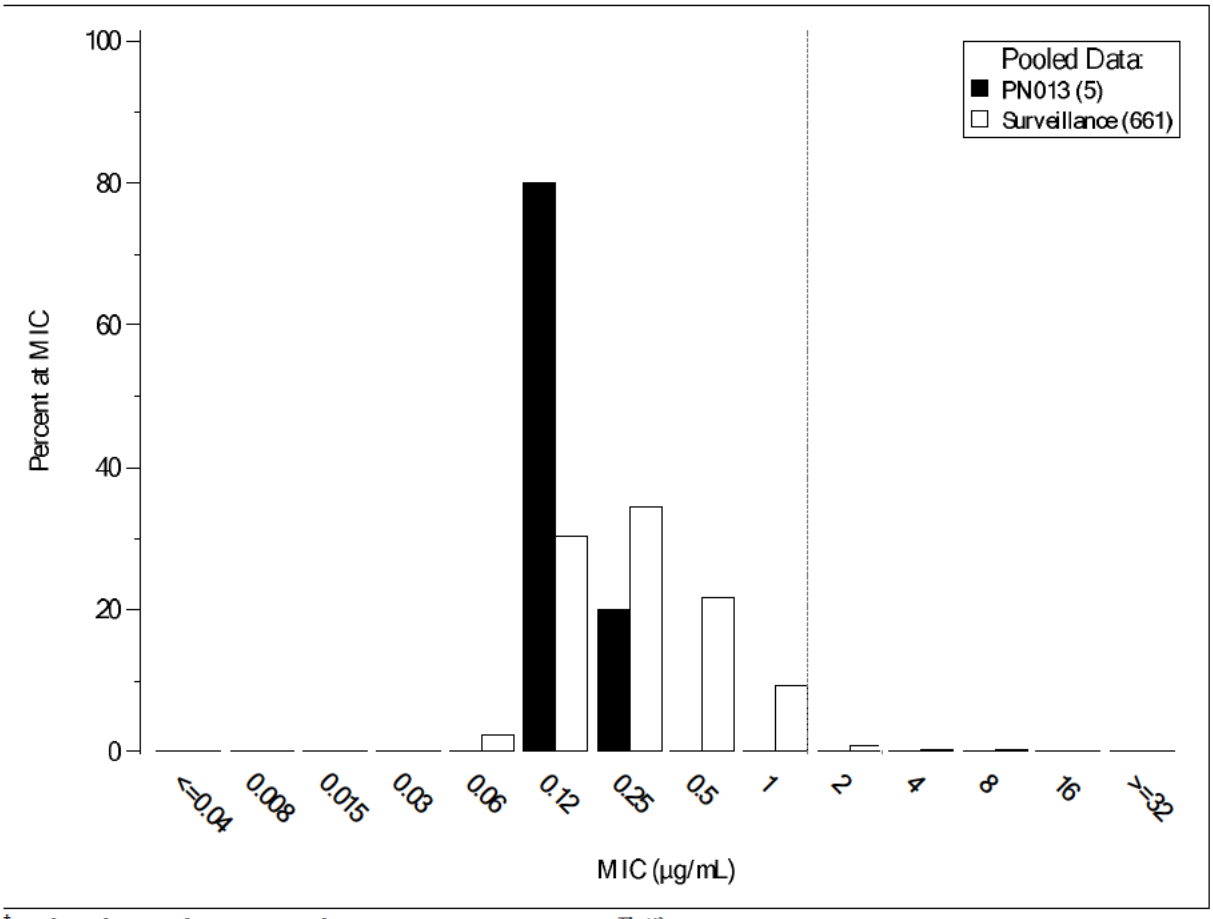
Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adms; admb]

2.7.2.4.3.13　申請する適応症に関連するKPC発現Enterobacteriaceaeに対するMICの頻度分布

013試験及びSMARTグローバルサーベイランス試験からのKPC産生Enterobacteriaceae分離株に対するイミペネム／レレバクタムのMICの分布を[図 2.7.2-27]に提示する。013試験の被験者から分離されたKPC産生株は5株であった。MICの範囲は0.12–0.25 µg/mLであり、最頻値は0.12 µg/mLであった。米国、EU及び全世界のサーベイランス試験の分離株に対するMICの最頻値はそれぞれ、0.12 µg/mL、0.25 µg/mL及び0.25 µg/mLであった。これらの地域のサーベイランス試験からの分離株の株数（MIC範囲）はそれぞれ、53株（0.06–4 µg/mL）、184株（0.06–8 µg/mL）及び661株（0.06–8 µg/mL）であった。

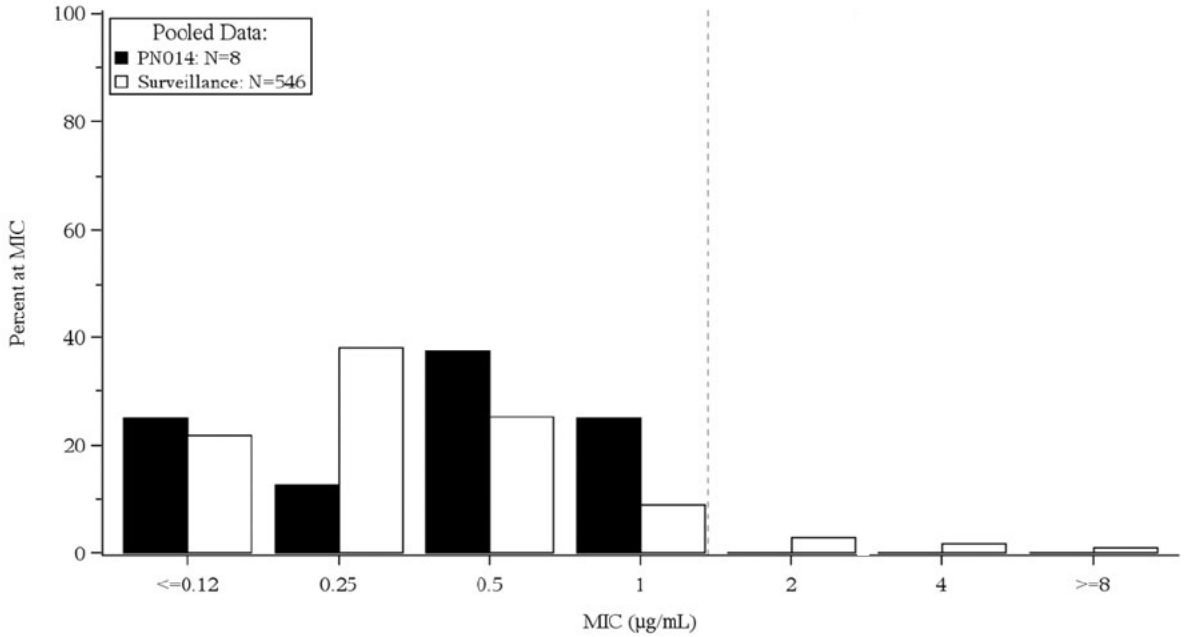
014試験及びSMARTグローバルサーベイランス試験からのKPC産生Enterobacteriaceae分離株に対するイミペネム／レレバクタムのMICの分布を[図 2.7.2-28]に提示する。014試験の被験者から分離されたKPC産生株は8株であった。MICの範囲は≤0.12–1 µg/mLであり、最頻値は0.5 µg/mLであった。米国、EU及び全世界のサーベイランス試験の分離株に対するMICの最頻値は0.25 µg/mLであり、014試験より低かった。これらの地域のサーベイランス試験からの分離株の株数（MIC範囲）はそれぞれ、39株（≤0.12–4 µg/mL）、173株（≤0.12–4 µg/mL）及び546株（≤0.12–≥8 µg/mL）であり、最大MICは014試験に比べて高かった。

図 2.7.2-27　臨床試験（013 試験）及び 2015～2016 年のグローバルサーベイランス試験からの主な KPC 産生 Enterobacteriaceae 分離株†に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 分布



† *C. freundii*、*E. cloacae*、*E. coli*、*K. aerogenes*、*K. oxytoca* 及び *K. pneumoniae*
Enterobacteriaceae に対する微量液体希釈法を用いた CLSI 感受性ブレイクポイントは1 µg/mL 以下である。
MIC の測定範囲はデータセットにより異なる。2015年及び2016年の SMART 試験ではイミペネム及びイミペネム／レレバクタムの測定範囲は32 µg/mL–0.5 µg/mL 及び32 µg/mL–0.03 µg/mL であった。013試験のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムの測定範囲はいずれも16 µg/mL–0.12 µg/mL であった。
Source：[資料4.2.1.1.18: PD034] [資料4.2.1.1.19: PD035]［P013MK7655A: adam-adsl; adms］

図 2.7.2-28　臨床試験（014 試験）及び 2016～2018 年のグローバルサーベイランス試験からの主な KPC 産生 Enterobacteriaceae 分離株†に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 分布



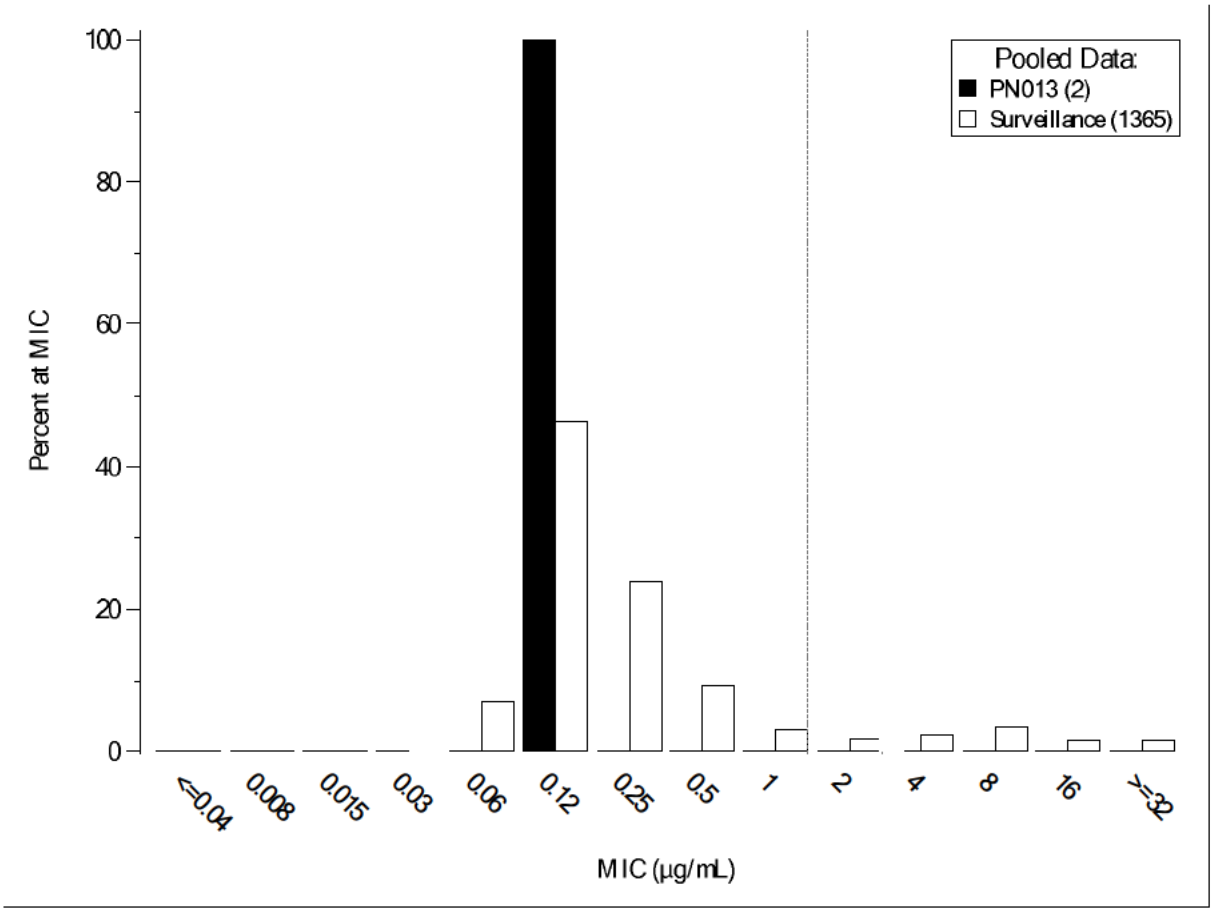
E. coli、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*K. aerogenes*、*E. cloacae*、*C. freundi*、*C. koseri* 及び *S. marcescens*
N = 分離株数
Enterobacteriaceae に対する微量液体希釈法を用いた CLSI 感受性ブレイクポイントは1 µg/mL 以下である。
Source: [資料 4.2.1.1.25: IHMA3972] [P014MK7655A: adam-adms]

2.7.2.4.3.14　申請する適応症に関連する AmpC 産生 Enterobacteriaceae に対する MIC の頻度分布

013試験及び SMART グローバルサーベイランス試験からの AmpC 産生 Enterobacteriaceae 分離株に対するイミペネム／レレバクタムの MIC の分布を[図 2.7.2-29]に提示する。013試験の被験者から分離された AmpC 産生株は2株であった。MIC の範囲及び最頻値は0.12 µg/mL であった。サーベイランス試験からの分離株に対する MIC の最頻値は、米国、EU 又は全世界のいずれでも 0.12 µg/mL で同一であった。これらの地域のサーベイランス試験からの分離株の株数（MIC 範囲）はそれぞれ、155株（0.06–1.0 µg/mL）、256株（0.06–≥32 µg/mL）及び1365株（0.06–≥32 µg/mL）であった。

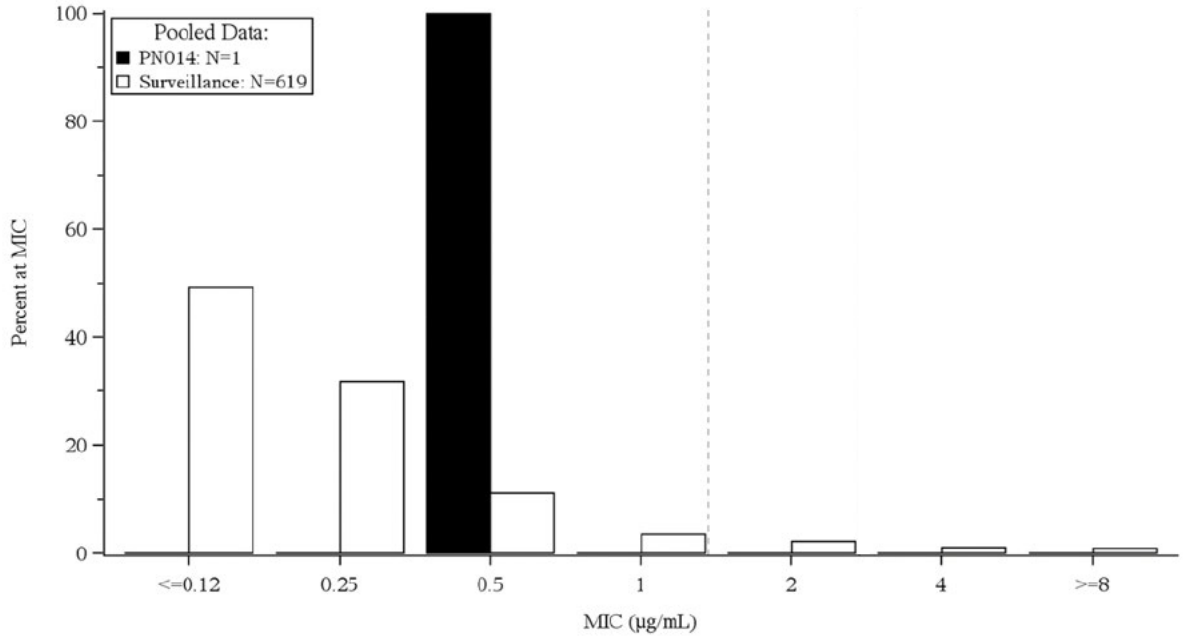
014試験及び SMART グローバルサーベイランス試験からの AmpC 産生 Enterobacteriaceae 分離株に対するイミペネム／レレバクタムの MIC の分布を[図 2.7.2-30]に提示する。014試験の被験者から分離された AmpC 産生株は1株で MIC は0.5 µg/mL であった。米国、EU 及び全世界のサーベイランス試験の分離株に対する MIC の最頻値は0.12 µg/mL であった。これらの地域のサーベイランス試験からの分離株の株数（MIC 範囲）はそれぞれ、78株（≤0.12–2 µg/mL）、172株（≤0.12–≥8 µg/mL）及び619株（≤0.12–≥8 µg/mL）であった。

図 2.7.2-29　臨床試験（013 試験）及び 2015～2016 年のグローバルサーベイランス試験からの主な AmpC 産生 Enterobacteriaceae 分離株†に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 分布



† *C. freundii*、*E. cloacae*、*E. coli*、*K. aerogenes*、*K. oxytoca* 及び *K. pneumoniae* Enterobacteriaceae に対する微量液体希釈法を用いた CLSI 感受性ブレイクポイントは1 µg/mL 以下である。
MIC の測定範囲はデータセットにより異なる。2015年及び2016年の SMART 試験でのイミペネム及びイミペネム／レレバクタムの測定範囲は32 µg/mL–0.5 µg/mL 及び32 µg/mL–0.03 µg/mL であった。013試験のイミペネム及びイミペネム／レレバクタムの測定範囲はいずれも、16 µg/mL–0.12 µg/mL であった。
Source：[資料4.2.1.1.18: PD034] [資料4.2.1.1.19: PD035]［P013MK7655A: adam-adsl; adms］

図 2.7.2-30　臨床試験（014 試験）及び 2016～2018 年のグローバルサーベイランス試験からの主な AmpC 産生 Enterobacteriaceae 分離株†に対するイミペネム／レレバクタムの MIC 分布



† *E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*K. aerogenes*、*E. cloacae*、*C. freundi*、*C. koseri* 及び *S. marcescens*
N = 分離株数
Enterobacteriaceae に対する微量液体希釈法を用いた CLSI 感受性ブレイクポイントは1 µg/mL 以下である。
Source: [資料 4.2.1.1.25: IHMA3972] [P014MK7655A: adam-adms]

2.7.2.5　　結論

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの臨床薬物動態及び薬力学的特徴を以下に示す。これらは、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症の治療に対する REL/IMI の使用を支持するものである。

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

主な臨床細菌学的結論を以下に示す。

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

Enterobacteriaceae はイミペネム／レレバクタムに概して感性であった。

2.7.2.6　付録

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の要約

モジュール5での試験の種類	報告書を添付した場所	試験番号	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （組入れ例数）
健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	[資料5.3.3.1.1: P001]	001	4パート、無作為化、プラセボ対照、二重盲検（REL）又は非盲検（IMI）、逐次パネル、用量漸増	パート1 以下を単独単回静脈内投与（第1～5期） • REL 25 mg、50 mg、125 mg、250 mg、500 mg、1000 mg、1150 mg 又はプラセボ（生理食塩液） • IMI 500 mg 以下を併用単回静脈内投与（第6期） • REL 50 mg、500 mg 又はプラセボ（生理食塩液） • IMI 500 mg パート2 以下を併用反復静脈内投与 • REL 50 mg、125 mg、250 mg 又はプラセボ（生理食塩液） • IMI 500 mg パート3 以下を併用反復静脈内投与 • REL 375 mg、500 mg、625 mg 又はプラセボ（生理食塩液） • IMI 500 mg パート4 以下を併用反復静脈内投与 • REL 500 mg 又はプラセボ（生理食塩液） • IMI 500 mg	パート1：16 パート2：33 パート3：25 パート4：32
	[資料5.3.3.1.2: P007]	007	無作為化、非盲検	REL 250 mg + IMI 500 mg を反復静脈内投与	17

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の要約（続き）

モジュール5での試験の種類	報告書を添付した場所	試験番号	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （組入れ例数))
内因性要因を検討したPK試験	[資料5.3.3.3.1: P002]	002	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	REL 125 mg 又は REL のプラセボ＋IMI 500 mg（生理食塩液）を単回静脈内投与	24
	[資料5.3.3.3.2: P005]	005	2パート、非盲検	パート1 REL 125 mg + IMI 250 mg を単回静脈内投与 パート2 カフェイン、ミダゾラム及びオメプラゾールの混合液を単回経口投与	49
	[資料5.3.3.3.3: P012]	012	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	単回投与 REL 125 mg、250 mg 及び500 mg＋IMI 500 mg 又は REL と IMI のプラセボ（生理食塩液）を単回静脈内投与 反復投与 REL 250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg 又は REL と IMI のプラセボ（生理食塩液）を反復静脈内投与	19
外因性要因を検討したPK試験	[資料5.3.3.4.1: P019]	019	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	処置 A REL 250 mg/IMI 500 mg を単回静脈内投与 処置 B REL 250 mg/IMI 500 mg を単回静脈内投与及びプロベネシド 1 g を単回経口投与	14
健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験	[資料5.3.4.1.1: P009]	009	無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検（REL）及び非盲検（モキシフロキサシン)、3期、クロスオーバー	処置 A REL 1150 mg を単回静脈内投与 処置 B モキシフロキサシン400 mg を単回経口投与 処置 C REL のプラセボ（生理食塩液）を単回静脈内投与	36

REL：レレバクタム水和物、REL/IMI：レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、REL＋IMI：レレバクタム水和物とイミペネム水和物／シラスタチンナトリウムの併用、IMI：イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、PK：薬物動態、PD：薬力学

Data source: [資料5.3.3.1.1: P001] [資料5.3.3.1.2: P007] [資料5.3.3.3.1: P002] [資料5.3.3.3.2: P005] [資料5.3.3.3.3: P012] [資料5.3.3.4.1: P019] [資料5.3.4.1.1: P009]

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
001	非日本人健康被験者を対象として REL を単回並びに REL 及び IMI を併用単回及び反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験	パネル A 第1期 REL 25 mg 単回静脈内投与	男性 18～45 歳	1	6	レレバクタム	4.09 (3.56, 4.69)	-	0.48 (0.48, 0 52)	1.37 (19.5)	7.61 (6.85, 8.46)	∞	17.5 (15.5, 19.8)‖	157 (141, 175)
		パネル A 第2期 REL 50 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	9.03 (7.86, 10.4)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.50 (17.0)	15.9 (14.3, 17.6)	∞	17.3 (15.3, 19.6)‖	151 (136, 168)
		パネル A 第3期 REL 125 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	21.6 (18.8, 24.8)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.58 (7.9)	39.5 (35.6,43.9)	∞	17.4 (15.4, 19.7)‖	151 (136, 168)
		パネル A 第5期 REL 250 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	43.4 (37.8, 49.8)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.65 (5.6)	80.3 (72.3, 89.3)	∞	18.1 (16.0, 20.5)‖	149 (134, 166)
		パネル A 第6期 REL 50 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	9.08 (7.91, 10.4)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.55 (23.4)	16.8 (15.1, 18.7)	∞	17.1 (15.1, 19.4)‖	142 (128, 158)
		パネル B 第1期 REL 250 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	48.6 (42.3, 55.8)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.59 (10.4)	88.0 (79.2, 97.8)	∞	16.7 (14.8, 18.9)‖	136 (122, 151)
		パネル B 第2期 REL 500 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	98.1 (85.4, 113)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.63 (8.3)	173 (155, 192)	∞	16.6 (14.7, 18.8)‖	139 (125, 154)
		パネル B 第3期 REL 1000 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	207 (180, 237)	-	0.48 (0.48, 0 50)	1.82 (15.4)	362 (325, 402)	∞	16.3 (14.5, 18.5)‖	132 (119, 147)
		パネル B 第5期 REL 1150 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	207 (181, 238)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.77 (12.7)	397 (357, 441)	∞	17.3 (15.3, 19.6)%	139 (125, 154)
		パネル B 第6期 REL 500 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	91.2 (79.5, 105)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.72 (16.9)	176 (158, 195)	∞	17.2 (15.2, 19.5)‖	136 (122, 151)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}[†] (μM)	$C_{6\ hr}$[†] (nM)	T_{max}[‡] (hr)	$t_{1/2}$[§] (hr)	AUC_{0-t}[†] (μM·hr)	t	V_d[†] (L)	CL[†] (mL/min)
001（続き）		パネル A 第5期及びパネル B 第1期（併合） REL 250 mg 単回静脈内投与		1	12	レレバクタム	45.9 (41.7, 50.6)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.62 (8.1)	84.1 (78.0, 90.6)	∞	17.4 (15.9, 19.0)[‖]	142 (132, 153)
		パネル A 第4期 IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	8	イミペネム	101 (86 9, 117)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.13 (6.7)	139 (127, 153)	∞	15.7 (13.8, 17.9)[‖]	200 (182, 219)
				1	8	シラスタチン	100 (86 3, 116)	-	0.48 (0.48, 0.48)	0.919 (5.4)	113 (102, 126)	∞	12.5 (10.7, 14.5)[‖]	206 (185, 228)
		パネル A 第6期 REL 50 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	イミペネム	103 (87.5, 121)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.09 (12.1)	140 (128, 153)	∞	15.8 (13.8, 18.0)[%]	199 (182, 218)
				1	6	シラスタチン	102 (87.0, 118)	-	0.48 (0.48, 0.48)	0.907 (17.5)	112 (101, 124)	∞	12.6 (10.7, 14.8)[‖]	208 (187, 231)
		パネル B 第4期 IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	8	イミペネム	104 (95.8, 113)	-	0.48 (0.48, 0 50)	1.15 (9.5)	141 (126, 156)	∞	16.0 (14.4, 17.7)[‖]	198 (178, 220)
				1	8	シラスタチン	113 (102, 125)	-	0.48 (0.48, 0 50)	0.996 (12.0)	129 (109, 153)	∞	11.5 (10.3, 12.8)[‖]	180 (152, 212)
		パネル B 第6期 REL 500 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	イミペネム	102 (92.7, 112)	-	0.48 (0.48, 0.48)	1.15 (13.0)	145 (129, 162)	∞	16.3 (14.6, 18.2)[‖]	192 (172, 215)
				1	6	シラスタチン	97.7 (88.0, 109)	-	0.48 (0.48, 0.48)	0.958 (16.1)	118 (99.5, 139)	∞	13.2 (11.8, 14.8)[‖]	198 (167, 234)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
001（続き）		パネル C¶ REL 50 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	レレバクタム	9.80 (8.43, 11.4)	804 (6.89, 93800)	0.48 (0.48, 0.48)	1.64 (5.2)	17.5 (15.7, 19.5)	6	-	-
				7	5	レレバクタム	9.02 (7.69, 10.6)	0.125 (0.0149, 1.05)	0.48 (0.48, 0 50)	1.42 (8.6)	15.6 (13.9, 17.4)	6	18.2 (7.4)‖	157 (13.9)
		パネル D 及び E¶ REL 125 mg + IMI 500 mg（併合）反復静脈内投与		1	12	レレバクタム	25.4 (22.9, 28.3)	130 (32.9, 515)	0.48 (0.48, 0.65)	1.44 (13.9)	43.0 (39.9, 46.5)	6	-	-
				7	12	レレバクタム	26.5 (23.8, 29.4)	125 (31.6, 493)	0.48 (0.48, 0.48)	1.40 (12.9)	42.5 (39.4, 45.9)	6	14.7 (14.2)‖	141 (11.1)
		パネル F¶ REL 250 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	レレバクタム	46.5 (40.1, 54.0)	2510 (359, 17500)	0.48 (0.48, 0.48)	1.63 (8.2)	78.2 (70.1, 87.1)	6	-	-
				7	6	レレバクタム	48.3 (41.5, 56.0)	2510 (360, 17500)	0.48 (0.48, 0.48)	1.66 (14.2)	81.6 (73.2, 91.0)	6	17.4 (16.5)‖	147 (17.8)
		パネル G¶ REL 375 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	レレバクタム	58.4 (50.2, 67.8)	3020 (433, 21100)	0.48 (0.48, 0.75)	1.48 (9.5)	104 (93.5, 116)	6	-	-
				7	6	レレバクタム	69.6 (59.9, 80.8)	3620 (519, 25300)	0.48 (0.48, 0.75)	1.86 (13.3)	120 (107, 134)	6	18.0 (15.4)‖	150 (14.4)
		パネル H¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	レレバクタム	95.8 (82 5, 111)	4880 (699, 34100)	0.48 (0.48, 0 52)	1.56 (16.0)	161 (144, 179)	6	-	-
				7	6	レレバクタム	101 (86.8, 117)	4750 (681, 33200)	0.48 (0.48, 0.48)	1.69 (11.9)	167 (149, 186)	6	16.4 (22.0)‖	144 (12.1)
		パネル I¶ REL 625 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	レレバクタム	116 (100, 135)	5060 (726, 35400)	0.48 (0.48, 0 50)	1.48 (12.5)	186 (167, 207)	6	-	-
				7	6	レレバクタム	114 (98.3, 133)	5620 (805, 39200)	0.48 (0.48, 0.48)	1.73 (10.7)	194 (174, 216)	6	18.0 (17.0)‖	154 (14.8)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\,hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
001（続き）		パネル C¶ REL 50 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	イミペネム	103 (88.7, 120)	2030 (1580, 2610)	0.48 (0.48, 0.48)	1.13 (8.0)	139 (124, 155)	6	-	-
				7	5	イミペネム	96.3 (82.0, 113)	1630 (1260, 2110)	0.48 (0.48, 0 50)	1.09 (5.9)	131 (117, 146)	6	16.5 (9.1)‖	221 (12.7)
		パネル D 及び E¶ REL 125 mg + IMI 500 mg（併合） 反復静脈内投与		1	12	イミペネム	105 (94.7, 117)	1650 (1390, 1970)	0.48 (0 25, 0.65)	1.07 (11.4)	138 (128, 149)	6	-	-
				7	12	イミペネム	108 (96.9, 120)	1530 (1290, 1830)	0.48 (0.48, 0.48)	1.06 (8.4)	136 (126, 147)	6	15.0 (15.8)‖	205 (10.6)
		パネル F¶ REL 250 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	イミペネム	108 (93.2, 126)	1990 (1550, 2550)	0.48 (0.48, 0.48)	1.15 (8.4)	141 (127, 157)	6	-	-
				7	6	イミペネム	106 (91.2, 123)	1880 (1460, 2410)	0.48 (0.48, 0.48)	1.13 (11.5)	138 (124, 154)	6	15.8 (22.7)‖	201 (17.8)
		パネル G¶ REL 375 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	イミペネム	95.3 (82.0, 111)	1720 (1340, 2210)	0.48 (0.48, 0.48)	1.06 (6.5)	136 (122, 152)	6	-	-
				7	6	イミペネム	111 (95.8, 130)	1920 (1490, 2460)	0.48 (0.48, 0.48)	1.18 (15.3)	144 (129, 160)	6	15.1 (15.3)‖	194 (13.0)
		パネル H¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	イミペネム	115 (98.6, 133)	1940 (1510, 2500)	0.48 (0 35, 0.48)	1.09 (11.1)	152 (136, 169)	6	-	-
				7	6	イミペネム	116 (99.7, 135)	1750 (1360, 2250)	0.48 (0.48, 0.48)	1.04 (3.7)	149 (133, 166)	6	13.7 (24.5)‖	187 (15.3)
		パネル I¶ REL 625 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	イミペネム	108 (93.0, 126)	1610 (1250, 2060)	0.48 (0.47, 0 50)	1.09 (9.6)	135 (121, 150)	6	-	-
				7	6	イミペネム	99.4 (85 5, 116)	1560 (1210, 2000)	0.48 (0.48, 0.48)	1.06 (10.4)	132 (118, 147)	6	16.2 (18.2)‖	212 (12.6)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
001（続き）		パネル C¶ REL 50 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	シラスタチン	106 (93.2, 120)	1210 (76.1, 19200)	0.48 (0.48, 0.48)	1.02 (14.0)	125 (111, 142)	6	-	-
				7	5	シラスタチン	97.2 (85.0, 111)	5.42 (0.266, 111)	0.48 (0.48, 0 50)	0.903 (15.5)	110 (97.2, 125)	6	13.0 (6.5)‖	215 (20.2)
		パネル D 及び E¶ REL 125 mg + IMI 500 mg（併合） 反復静脈内投与		1	12	シラスタチン	104 (94 9, 114)	639 (59.6, 6860)	0.48 (0 25, 0.48)	0.903 (19.7)	114 (105, 125)	6	-	-
				7	12	シラスタチン	100 (91.7, 110)	10.7 (1.51, 75.3)	0.48 (0.48, 0.48)	0.859 (19.3)	102 (93.6, 112)	6	12.3 (16.1)‖	228 (14.9)
		パネル F¶ REL 250 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	シラスタチン	102 (89.6, 116)	669 (32.8, 13600)	0.48 (0.48, 0.48)	1.00 (8.8)	109 (96.4, 124)	6	-	-
				7	6	シラスタチン	96.4 (84 9, 110)	49.7 (3.13, 790)	0.48 (0.48, 0.48)	1.00 (12.6)	98.0 (86.5, 111)	6	13.8 (18.7)‖	237 (17.0)
		パネル G¶ REL 375 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	シラスタチン	94.5 (83.1, 107)	704 (24.6, 20200)	0.48 (0.48, 0.48)	0.904 (10.2)	113 (99.7, 128)	6	-	-
				7	6	シラスタチン	102 (89.7, 116)	228 (14.4, 3630)	0.48 (0.48, 0.48)	1.01 (25.5)	109 (96.3, 124)	6	12.9 (15.7)‖	213 (15.4)
		パネル H¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	シラスタチン	113 (99.2, 128)	1180 (74.3, 18800)	0.48 (0.48, 0 52)	1.02 (15.2)	134 (118, 152)	6	-	-
				7	6	シラスタチン	111 (97.4, 126)	55.7 (3.50, 885)	0.48 (0.48, 0.48)	0.897 (11.8)	124 (109, 140)	6	11.2 (24.9)‖	188 (17.7)
		パネル I¶ REL 625 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	シラスタチン	110 (96.5, 125)	892 (31.1, 25600)	0.48 (0.47, 0 50)	0.969 (14.7)	126 (111, 143)	6	-	-
				7	6	シラスタチン	98.4 (86.6, 112)	214 (13.5, 3410)	0.48 (0.48, 0.48)	0.959 (16.1)	111 (97.7, 125)	6	13.1 (18.0)‖	210 (13.2)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
001（続き）		パネル J¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	12	レレバクタム	87.2 (79.8, 95.2)	4600 (4060, 5200)	0.48 (0.48, 0.75)	1.59 (11.0)	145 (135, 155)	6	-	-
				14	11	レレバクタム	93.2 (85.1, 102)	4520 (3980, 5130)	0.48 (0.47, 0.48)	1.76 (13.5)	153 (142, 164)	6	18.7 (9.3)‖	158 (7.4)
		パネル J¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	12	イミペネム	93.3 (85.4, 102)	1670 (1450, 1910)	0.48 (0.48, 0.75)	1.10 (9.9)	121 (113, 131)	6	-	-
				14	11	イミペネム	106 (96.8, 116)	1650 (1430, 1900)	0.48 (0.48, 0.48)	1.10 (7.7)	133 (123, 143)	6	16.0 (10.0)‖	212 (8.9)
		パネル J¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	12	シラスタチン	97.5 (89.3, 106)	1090 (911, 1300)	0.48 (0.48, 0 50)	0.881 (13.1)	105 (95.6, 116)	6	-	-
				14	11	シラスタチン	98.0 (89.7, 107)	876 (714, 1070)	0.48 (0.48, 0.48)	0.963 (13.3)	101 (91.6, 111)	6	13.3 (10.8)‖	236 (12.4)
		パネル K¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	12	レレバクタム	97.0 (88.8, 106)	4280 (3780, 4850)	0.48 (0.48, 0.48)	1.47 (6.9)	153 (143, 163)	6	-	-
				14	11	レレバクタム	96.7 (88.4, 106)	4140 (3650, 4700)	0.48 (0.48, 0.48)	1.70 (11.1)	151 (141, 162)	6	17.8 (16.3)‖	159 (14.6)
		パネル K¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	12	イミペネム	115 (105, 126)	1820 (1580, 2100)	0.48 (0.48, 0.48)	1.05 (7.4)	144 (134, 155)	6	-	-
				14	11	イミペネム	114 (104, 125)	1580 (1370, 1820)	0.48 (0.48, 0.48)	1.06 (9.0)	138 (128, 149)	6	14.6 (15.5)‖	203 (14.1)
		パネル K¶ REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	12	シラスタチン	109 (100, 119)	995 (823, 1200)	0.48 (0.48, 0.48)	0.853 (15.9)	115 (104, 126)	6	-	-
				14	11	シラスタチン	103 (94.7, 113)	958 (746, 1230)	0.48 (0.48, 0.48)	0.980 (38.8)	102 (92.4, 112)	6	12.4 (14.2)‖	231 (17.3)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	AUC_{0-t}† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
002	非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者を対象としてREL及びIMIを併用単回静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験	REL 125 mg†† 単回静脈内投与	若年 男性	1	6	レレバクタム	21.4 (17.4, 26.3)	-	-	1.6 (7.9)	40.5 (34.6, 47.3)	∞	20.2 (17.5, 23.3)	148 (126, 173)
		パネル C REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	若年 女性	1	6	レレバクタム	29.0 (23.6, 35.6)	-	-	1.3 (8.1)	47.1 (40.3, 55.1)	∞	14.0 (12.1, 16.1)	127 (109, 148)
		パネル A REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	高齢 男性	1	6	レレバクタム	21.7 (17.6, 26.6)	-	-	2.2 (18.5)	54.5 (46.6, 63.8)	∞	20.7 (17.9, 23.9)	110 (93.8, 128)
		パネル B REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	高齢 女性	1	6	レレバクタム	34.5 (28.1, 42.4)	-	-	1.9 (15.6)	67.6 (57.8, 79.1)	∞	14.5 (12.6, 16.8)	88.5 (75.6, 103)
		REL 125 mg††及びパネル A REL 125 mg + IMI 500 mg（併合） 単回静脈内投与	男性 （併合）	1	12	レレバクタム	21.5 (18.6, 24.9)	-	-	-	-	-	20.5 (18.5, 22.6)	-
		パネル B 及び C（併合） REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	女性 （併合）	1	12	レレバクタム	31.6 (27.4, 36.6)	-	-	-	-	-	14.3 (12.9, 15.8)	-
		REL 125 mg††及びパネル C REL 125 mg + IMI 500 mg（併合） 単回静脈内投与	若年 （併合）	1	12	レレバクタム	-	-	-	-	43.7 (39.1, 48.8)	∞	-	137 (123, 153)
		パネル A 及び B（併合） REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	高齢 （併合）	1	12	レレバクタム	-	-	-	-	60.7 (54.4, 67.8)	∞	-	98.5 (88.2, 110)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	AUC_{0-t}† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
002（続き）		IMI 500 mg†† 単回静脈内投与	若年 男性	1	16	イミペネム	103 (93 2, 113)	-	-	1.1 (8.0)	140 (129, 152)	∞	19.6 (18.5, 20.9)	199 (183, 216)
		パネル C REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	若年 女性	1	6	イミペネム	104 (89.1, 122)	-	-	1.0 (5.6)	131 (114, 150)	∞	18.0 (16.3, 19.9)	213 (186, 245)
		パネル A REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	高齢 男性	1	5	イミペネム	84.2 (71.0, 99.8)	-	-	1.5 (12.9)	152 (130, 176)	∞	23.1 (20.7, 25.8)	184 (158, 213)
		パネル B REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	高齢 女性	1	6	イミペネム	124 (107, 145)	-	-	1.3 (17.3)	187 (163, 215)	∞	16.6 (15.0, 18.4)	149 (130, 171)
		IMI 500 mg††及びパネル A REL 125 mg + IMI 500 mg（併合） 単回静脈内投与	男性 （併合）	1	21	イミペネム	-	-	-	-	143 (133, 154)	∞	-	195 (181, 210)
		パネル B 及び C（併合） REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	女性 （併合）	1	12	イミペネム	114 (102, 127)	-	-	-	-	-	17.3 (16.1, 18.6)	-
		IMI 500 mg††及びパネル C REL 125 mg + IMI 500 mg（併合） 単回静脈内投与	若年 （併合）	1	22	イミペネム	103 (94 9, 112)	-	-	-	137 (128, 148)	∞	19.2 (18.2, 20.2)	203 (189, 218)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	AUC_{0-t}† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
002（続き）		IMI 500 mg†† 単回静脈内投与	若年 男性	1	16	シラスタチン	106 (96.8, 116)	-	-	1.0 (9.9)	121 (109, 134)	∞	15.9 (14.7, 17.2)	192 (174, 213)
		パネル C REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	若年 女性	1	6	シラスタチン	101 (87.0, 118)	-	-	0.8 (13.9)	101 (85.2, 119)	∞	16.5 (14.5, 18.7)	231 (195, 273)
		パネル A REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	高齢 男性	1	5	シラスタチン	83.2 (70.6, 98.1)	-	-	1.2 (16.0)	117 (97.2, 140)	∞	21.0 (18.3, 24.2)	199 (166, 239)
		パネル B REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	高齢 女性	1	6	シラスタチン	115 (99.2, 134)	-	-	1.1 (22.4)	134 (113, 158)	∞	17.1 (15.0, 19.4)	173 (147, 205)
		IMI 500 mg††及びパネル A REL 125 mg + IMI 500 mg（併合） 単回静脈内投与	男性 （併合）	1	21	シラスタチン	-	-	-	-	120 (110, 131)	∞	-	194 (177, 212)
		パネル B 及び C(併合) REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	女性 （併合）	1	12	シラスタチン	108 (97.1, 120)	-	-	-	-	-	16.8 (15.3, 18.4)	-
		IMI 500 mg††及びパネル C REL 125 mg + IMI 500 mg（併合） 単回静脈内投与	若年 （併合）	1	22	シラスタチン	105 (96 9, 113)	-	-	-	115 (105, 125)	∞	16.1 (15.0, 17.2)	202 (185, 221)
		パネル A 及び B(併合) REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	高齢 （併合）	1	11	シラスタチン	-	-	-	-	126 (111, 142)	∞	-	185 (163, 209)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
005‡‡	非日本人腎機能障害者を対象としてレレバクタムの薬物動態を検討する単回投与試験	パネル A REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	軽度腎機能障害者	1	6	レレバクタム	22.4 (13.0, 38.7)	-	-	2.63 (26.4)	73.5 (50.0, 108)	∞	21.4 (17.6, 26.1)	81.3 (55.3, 119)
		パネル C REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	中等度腎機能障害者	1	6	レレバクタム	23.5 (14.0, 39.4)	-	-	4.51 (25.7)	115 (79.8, 165)	∞	22.2 (18.4, 26.7)	52.1 (36.2,74.9)
		パネル E REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	重度腎機能障害者	1	6	レレバクタム	23.6 (15.0, 37.2)	-	-	8.65 (31.0)	236 (171, 325)	∞	20.1 (17.1, 23.7)	25.3 (18.4, 34.9)
		パネル G 第1期 REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	腎不全被験者（血液透析後投与）	1	6	レレバクタム	53.1 (30.7, 91.9)	-	-	15.6 (103.1)	414 (280, 612)	∞	16.2 (13.3, 19.8)	14.4 (9.77, 21.3)
		パネル G 第2期 REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	腎不全被験者（血液透析前投与）	1	6	レレバクタム	19.3 (11.2, 33.4)	-	-	-	-	-	-	-
				1	5	レレバクタム	-	-	-	10.5 (100.6)	78.0 (50.3, 121)	∞	55.7 (44.5, 69.7)	76.6 (49.4, 119)
		パネル B REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（軽度腎機能障害者対照）	1	6	レレバクタム	20.4 (12.8, 32.7)	-	-	1.75 (16.6)	45.0 (32.4, 62.6)	∞	21.6 (18.2, 25.5)	133 (95.5, 185)
		パネル D REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（中等度腎機能障害者対照）	1	6	レレバクタム	22.5 (14.1, 35.9)	-	-	2.10 (31.0)	52.3 (37.7, 72.7)	∞	21.9 (18.5, 25.9)	114 (82.3, 159)
		パネル F REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（重度腎機能障害者対照）	1	6	レレバクタム	18.1 (11.6, 28.4)	-	-	2.00 (10.4)	48.5 (35.3, 66.4)	∞	22.4 (19.0, 26.3)	123 (90.0, 169)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
005‡‡（続き）		パネル H REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者［腎不全被験者（血液透析後又は透析前投与）対照］	1	6	レレバクタム	22.7 (12.5, 41.0)	-	-	1.79 (13.9)	44.5 (29.1, 67.9)	∞	17.0 (13.6, 21.1)	135 (88.1, 206)
		パネル A REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	軽度腎機能障害者	1	6	イミペネム	40.7 (22.7, 73.2)	-	-	1.54 (15.2)	77.3 (58.9, 101)	∞	21.1 (15.8, 28.2)	180 (137, 236)
		パネル C REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	中等度腎機能障害者	1	6	イミペネム	45.6 (26.2, 79.5)	-	-	2.18 (12.8)	101 (77.9, 130)	∞	22.3 (17.0, 29.3)	138 (107, 179)
		パネル E REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	重度腎機能障害者	1	6	イミペネム	46.9 (28.7, 76.5)	-	-	2.78 (11.9)	160 (127, 201)	∞	20.0 (15.7, 25.4)	87.0 (69.4, 109)
		パネル G 第1期 REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	腎不全被験者（血液透析後投与）	1	6	イミペネム	103 (57.1, 186)	-	-	3.24 (18.7)	223 (169, 293)	∞	20.5 (15.4, 27.4)	62.5 (47.5, 82.1)
		パネル G 第2期 REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	腎不全被験者（血液透析前投与）	1	6	イミペネム	35.9 (19.9, 64.7)	-	-	3.20 (47.8)	71.2 (54.2, 93.6)	∞	63.3 (47.3, 84.6)	195 (149, 257)
		パネル B REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（軽度腎機能障害者対照）	1	6	イミペネム	35.3 (21.3, 58.5)	-	-	1.24 (10.8)	55.0 (43.5, 69.5)	∞	26.1 (20.4, 33.5)	253 (200, 320)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
005‡‡（続き）		パネル D REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（中等度腎機能障害者対照）	1	6	イミペネム	42.6 (25.8, 70.4)	-	-	1.40 (21.1)	66.0 (52.2, 83.3)	∞	23.4 (18.3, 30.0)	211 (167, 266)
		パネル F REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（重度腎機能障害者対照）	1	6	イミペネム	35.5 (21.9, 57.6)	-	-	1.32 (5.8)	63.8 (51.0, 79.9)	∞	24.8 (19.6, 31.5)	218 (174, 273)
		パネル H REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者［腎不全被験者（血液透析後又は透析前投与）対照］	1	6	イミペネム	41.8 (22.1, 79.1)	-	-	1.21 (13.7)	71.8 (53.4, 96.5)	∞	24.9 (18.2, 34.1)	194 (144, 261)
		パネル A REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	軽度腎機能障害者	1	6	シラスタチン	43.4 (25.9, 72.7)	-	-	1.43 (31.9)	71.7 (45.8, 112)	∞	19.2 (14.8, 24.9)	162 (104, 254)
		パネル C REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	中等度腎機能障害者	1	6	シラスタチン	48.7 (29.8, 79.4)	-	-	2.11 (20.5)	100 (65.4, 153)	∞	19.4 (15.2, 24.9)	116 (76.1, 178)
		パネル E REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	重度腎機能障害者	1	6	シラスタチン	53.3 (34.6, 82.0)	-	-	5.08 (59.2)	300 (207, 436)	∞	16.9 (13.6, 21.0)	38.7 (26.7, 56.2)
		パネル G 第1期 REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	腎不全被験者（血液透析後投与）	1	6	シラスタチン	111 (65.9, 186)	-	-	12.2 (118.5)	777 (493, 1220)	∞	15.9 (12.2, 20.7)	15.0 (9.50, 23.6)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
005‡‡（続き）		パネル G 第2期 REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	腎不全被験者（血液透析前投与）	1	6	シラスタチン	41.7 (24.8, 70.0)	-	-	-	-	-	-	-
				1	5	シラスタチン	-	-	-	12.2 (131.5)	205 (123, 343)	∞	59.1 (43.9, 79.6)	56.6 (33.9, 94.4)
		パネル B REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（軽度腎機能障害者対照）	1	6	シラスタチン	34.8 (22.3, 54.4)	-	-	1.08 (27.8)	44.8 (30.5, 65.9)	∞	23.9 (19.1, 30.0)	259 (176, 381)
		パネル D REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（中等度腎機能障害者対照）	1	6	シラスタチン	42.9 (27.5, 66.8)	-	-	1.19 (28.5)	53.6 (36.6, 78.6)	∞	21.4 (17.1, 26.7)	217 (148, 318)
		パネル F REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者（重度腎機能障害者対照）	1	6	シラスタチン	35.8 (23.4, 54.8)	-	-	1.09 (10.7)	53.7 (37.2, 77.6)	∞	21.2 (17.1, 26.2)	217 (150, 313)
		パネル H REL 125 mg + IMI 250 mg 単回静脈内投与	健康被験者［腎不全被験者（血液透析後又は透析前投与）対照］	1	6	シラスタチン	44.5 (25.4, 78.0)	-	-	1.14 (26.1)	56.5 (34.5, 92.6)	∞	21.0 (15.8, 8.0)	206 (126, 337)

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	AUC_{0-t}† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
007§§	非日本人健康被験者を対象として REL 及び IMI を併用反復静脈内投与した際の肺内薬物動態を評価する試験	REL 250 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与	健康男性及び女性 18～45 歳	2	16	レレバクタム（血漿）	47.9	-	0.50	1.24	81.2	∞	-	-
							-	-	-	-	64.7	3	-	-
						レレバクタム（ELF）	15.3	-	0.50	1.29	34.9	∞	-	-
							-	-	-	-	26.7	3	-	-
						レレバクタム（AC）	7.81	-	1.00	2.25	23.6	∞	-	-
							-	-	-	-	12.8	3	-	-
						イミペネム（血漿）	99.6	-	0.50	0.95	130	∞	-	-
							-	-	-	-	114	3	-	-
						イミペネム（ELF）	32.6	-	0.50	1.03	57.4	∞	-	-
							-	-	-	-	48.4	3	-	-
						イミペネム（AC）‖	-	-	-	-	-	-	-	-
009¶¶##	非日本人健康被験者を対象としてレレバクタムが QTc 間隔に及ぼす影響を評価する単回投与試験	REL 1150 mg 単回静脈内投与	健康男性及び女性 18～55 歳	1	36	レレバクタム	208 (16.8)	-	0.52 (0 51, 0 56)	1.74 (18.9)	367 (16.9)	∞	22.5 (20.9)	8.99 (16.9)
							-	-	-	-	361 (17.3)	last	-	-
012†††	日本人健康被験者を対象としてレレバクタムの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験	パネル A 第1期 REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与	日本人健康男性 20～45 歳	1	6	レレバクタム	21.1 (19.0, 23.4)	1.28 (1.01, 1.62)	-	1.54 (15.4)	42.7 (38.9, 46.9)	∞	19.0 (16.6, 21.6)	140 (128, 154)
							-	-	-	-	39.6 (36.3, 43.2)	6	-	-
		パネル B 第2期 REL 250 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	43.1 (38.8, 47.9)	2.38 (1.83, 3.08)	-	1.70 (11.2)	85.0 (76.9, 94.1)	∞	20.7 (18.3, 23.5)	141 (127, 156)
							-	-	-	-	78.8 (71.9, 86.4)	6	-	-

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
012††† （続き）		パネル A 第3期 REL 500 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	レレバクタム	93.2 (83.9, 104)	4.87 (3.87, 6.13)	-	1.71 (12.1)	183 (166, 201)	∞	19.6 (17.2, 22.3)	131 (119, 144)
							-	-	-	-	169 (155, 185)	6	-	-
		パネル A 第1期 REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	イミペネム	108 (97.0, 120)	2.13 (1.68, 2.69)	-	1.09 (12.2)	161 (149, 173)	∞	15.8 (14.5, 17.3)	163 (152, 176)
							-	-	-	-	157 (146, 168)	6	-	-
		パネル B 第2期 REL 250 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	イミペネム	115 (103, 128)	2.00 (1.53, 2.61)	-	1.11 (9.10)	164 (151, 177)	∞	15.4 (14.0, 16.8)	160 (148, 173)
							-	-	-	-	160 (149, 173)	6	-	-
		パネル A 第3期 REL 500 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	イミペネム	129 (116, 144)	2.37 (1.88, 3.01)	-	1.11 (9.87)	185 (172, 199)	∞	13.5 (12.4, 14.8)	142 (132, 152)
							-	-	-	-	181 (169, 194)	6	-	-
		パネル A 第1期 REL 125 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	シラスタチン	99.5 (89 2, 111)	0.932 (0.722, 1.20)	-	0.905 (20.4)	114 (102, 128)	∞	15.7 (13.3, 18.5)	192 (171, 215)
							-	-	-	-	113 (101, 127)	6	-	-
		パネル B 第2期 REL 250 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	シラスタチン	102 (91 1, 114)	0.896 (0.680, 1.18)	-	0.860 (12.4)	112 (98.4, 127)	∞	14.6 (12.4,17.2)	196 (173, 223)
							-	-	-	-	111 (97.8, 126)	6	-	-
		パネル A 第3期 REL 500 mg + IMI 500 mg 単回静脈内投与		1	6	シラスタチン	106 (94.8, 118)	0.939 (0.728, 1.21)	-	0.910 (16.6)	117 (105, 132)	∞	14.3 (12.2, 16.9)	187 (166, 209)
							-	-	-	-	116 (104, 130)	6	-	-

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
012††† （続き）		パネル B 第4期 REL 250 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	レレバクタム	43.1 (39.0, 47.7)	2.38 (1.85, 3.05)	-	1.70 (11.2)	85.0 (76.2, 94.9)	∞	20.7 (18.5, 23.3)	141 (126, 157)
							-	-	-	-	78.8 (71.2, 87.2)	6	-	-
				14	3	レレバクタム	50.3 (43.3, 58.5)	2.03 (1.48, 2.78)	-	1.73 (4.20)	81.4 (69.9, 94.9)	∞	23.8 (19.7, 28.8)	157 (134, 183)
							-	-	-	-	76.0 (65.8, 87.9)	6	-	-
		パネル A 第5期 REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	レレバクタム	93.8 (84.6, 104)	4.79 (3.78, 6.07)	-	1.71 (12.1)	178 (160, 199)	∞	19.6 (17.4, 22.2)	134 (120, 149)
							-	-	-	-	166 (150, 184)	6	-	-
				14	6	レレバクタム	97.2 (87.7, 108)	4.06 (3.21, 5.14)	-	1.90 (7.05)	168 (150, 187)	∞	25.0 (22.1, 28.2)	154 (138, 171)
							-	-	-	-	156 (141, 173)	6	-	-
		パネル B 第4期 REL 250 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	イミペネム	115 (104, 126)	2.00 (1.58, 2.54)	-	1.11 (9.10)	164 (149, 180)	∞	15.4 (14.2, 16.6)	160 (146, 176)
							-	-	-	-	160 (147, 176)	6	-	-
				14	3	イミペネム	124 (108, 143)	1.44 (1.04, 1.99)	-	1.02 (4.78)	140 (124, 159)	∞	16.0 (14.6, 17.6)	189 (167, 215)
							-	-	-	-	139 (123, 157)	6	-	-

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\ hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
012††† （続き）		パネル A 第5期 REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	イミペネム	130 (118, 143)	2.34 (1.85, 2.96)	-	1.11 (9.87)	190 (174, 208)	∞	14.0 (13.0, 15.0)	138 (126, 151)
							-	-	-	-	186 (170, 202)	6	-	-
				14	6	イミペネム	104 (94 1, 115)	1.51 (1.19, 1.90)	-	1.07 (4.97)	132 (120, 144)	∞	18.8 (17.5, 20.2)	203 (186, 222)
							-	-	-	-	129 (118, 141)	6	-	-
		パネル B 第4期 REL 250 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	シラスタチン	102 (92.6, 112)	0.896 (0.673, 1.19)	-	0.860 (12.4)	112 (99.0, 126)	∞	14.6 (13.0, 16.3)	196 (174, 221)
							-	-	-	-	111 (98.4, 125)	6	-	-
				14	3	シラスタチン	110 (96.1, 127)	-‡‡‡	-	0.716 (14.3)	101 (86.1, 119)	∞	13.7 (12.1, 15.6)	217 (185, 255)
							-	-	-	-	101 (86.1, 118)	6	-	-
		パネル A 第5期 REL 500 mg + IMI 500 mg 反復静脈内投与		1	6	シラスタチン	105 (95 2, 115)	0.969 (0.728, 1.29)	-	0.910 (16.6)	115 (102, 129)	∞	14.8 (13.3, 16.4)	190 (169, 214)
							-	-	-	-	114 (102, 128)	6	-	-
				14	6	シラスタチン	99.2 (90.1, 109)	1.20 (0.898, 1.59)	-	0.831 (11.8)	95.6 (85.0, 108)	∞	16.5 (14.9, 18.3)	230 (205, 259)
							-	-	-	-	95.1 (84.7, 107)	6	-	-

付録 2.7.2-2　PK パラメータの要約（続き）

試験番号	標題	投与方法	対象被験者	投与日	被験者数	評価化合物	GM (95% CI)							
							C_{max}† (μM)	$C_{6\,hr}$† (nM)	T_{max}‡ (hr)	$t_{1/2}$§ (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$† (μM·hr)	t	V_d† (L)	CL† (mL/min)
019§§§ ##	非日本人健康被験者を対象としてREL/IMIを投与した際のレレバクタムの薬物動態にプロベネシドが及ぼす影響を評価する無作為化、2期クロスオーバー試験	REL 250 mg/IMI 500 mg 単独 単回静脈内投与	健康男性及び女性 18～55歳	1	13	レレバクタム	47.7 (43.6, 52.2)	-	0.54 (0 50, 0.64)	1.72 (17.0)	78.9 (71.9, 86.5)	∞	18.5 (18 1) ‖	9.10 (8.29, 9.99)
				1	13		-	-	-	-	76.3 (69.5, 83.9)	last	-	-
		REL 250 mg/IMI 500 mg（単回静脈内投与）+プロベネシド1 g（単回経口投与）		1	14	レレバクタム	50.6 (45.2, 56.5)	-	0.52 (0 50, 0.62)	2.04 (13.0)	97.5 (87.2, 109)	∞	17.9 (20.7) ‖	7.36 (6.59, 8.23)
				1	14		-	-	-	-	94.7 (84.5, 106)	last	-	-
		REL 250 mg/IMI 500 mg 単独 単回静脈内投与		1	13	イミペネム	104 (94 5, 115)	-	0.54 (0 50, 0.64)	1.14 (8.9)	131 (118, 145)	∞	17.5 (20 3) ‖	12.8 (11.5, 14.2)
				1	13		-	-	-	-	128 (115,142)	last	-	-
		REL 250 mg/IMI 500 mg（単回静脈内投与）+プロベネシド1 g（単回経口投与）		1	14	イミペネム	112 (99.0, 127)	-	0.52 (0 50, 0.62)	1.28 (12.2)	152 (135, 172)	∞	16.7 (22 5) ‖	11.0 (9.74, 12.4)
				1	14		-	-	-	-	150 (133, 169)	last	-	-

REL：レレバクタム水和物、IMI：イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、GM：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、CI：信頼区間、ELF：肺上皮被覆液、AC：肺胞上皮細胞、LLOQ：定量下限値、eGFR：推算糸球体ろ過量、QTc：補正した QT

† 自然対数変換後にモデルにより計算した最小二乗平均及び95% CI の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）
‖ 定常状態の分布容積
¶ V_d及び CL は幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）を計算した。
†† 若年男性被験者のレレバクタム、イミペネム又はシラスタチンの C_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、V_d及び CL は001試験での REL 125 mg 又は IMI 500 mg 投与時の既存データを用いた。
‡‡ 腎機能分類は以下のとおりとした。
健康被験者（eGFR ≥ 80 mL/min/1.73m²）、軽度腎機能障害者（50 < eGFR < 80 mL/min/1.73m²）、中等度腎機能障害者（30 ≤ eGFR ≤ 50 mL/min/1.73m²）、重度腎機能障害者（eGFR < 30 mL/min/1.73m²）及び末期腎不全被験者（血液透析を要する）
§§ すべての PK パラメータについて、濃度は各測定時点の4例の被験者の測定値を平均し、全測定時点を併合してノンコンパートメントモデル解析により、推定した。
‖‖ 大半の AC 中濃度は LLOQ 未満であったため、解析しなかった。
¶¶ T_{max}を除くすべての PK パラメータは幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）を算出した。
レレバクタムの CL の単位を L/hr として計算した。
††† レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの $C_{6\,hr}$ の単位を μM として計算した。
‡‡‡ すべての被験者で第14日の血漿中濃度が LLOQ 未満であったため、計算しなかった。
§§§ V_dは幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）を計算した。

Data source: [資料5.3.3.1.1: P001] [資料5.3.3.3.1: P002] [資料5.3.3.3.2: P005] [資料5.3.3.1.2: P007] [資料5.3.4.1.1: P009] [資料5.3.3.3.3: P012] [資料5.3.3.4.1: P019]

付録 2.7.2-3　日本人健康被験者の PK パラメータの要約

単回投与時

	レレバクタム			イミペネム	シラスタチン
用量	125 mg	250 mg	500 mg	500 mg	500 mg
例数	6	6	6	6	6
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	41.3 (5)	85.0 (12)	182 (14)	164 (9)	112 (18)
C_{eoi} (μM)†	20.8 (16)	43.1 (9)	93.5 (12)	115 (8)	102 (11)
CL (mL/min)	145 (5)	141 (12)	131 (14)	160 (9)	196 (18)
V_z (L)	19.3 (12)	20.7 (18)	19.4 (10)	15.4 (9)	14.6 (14)
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.55 (0.227)	1.71 (0.194)	1.72 (0.202)	1.11 (0.105)	0.865 (0.102)

幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）、イミペネム及びシラスタチンは、レレバクタム250 mgとの併用時の値
† 点滴終了時の血漿中濃度
‡ $t_{1/2}$：算術平均（標準偏差）

Data source：[資料5.3.3.3.3: P012] Table 14-3, 14-4, 14-5, 14-9, 14-14

反復投与時

	レレバクタム		イミペネム	シラスタチン
用量	250 mg	500 mg	500 mg	500 mg
例数	3	6	3	3
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ (μM·hr)	74.4 (6)	156 (11)	143 (1)	96.9 (8)
C_{eoi} (μM)†	50.5 (19)	97.5 (10)	126 (20)	109 (18)
CL (mL/min)	161 (6)	153 (11)	184 (1)	226 (8)
V_z (L)	24.0 (8)	25.2 (12)	16.2 (5)	14.0 (12)
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.73 (0.0720)	1.90 (0.134)	1.02 (0.0482)	0.721 (0.106)

幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）、イミペネム及びシラスタチンは、レレバクタム250 mgとの併用時の値
† 点滴終了時の血漿中濃度
‡ $t_{1/2}$：算術平均（標準偏差）

Data source：[資料5.3.3.3.3: P012] Table 14-6, 14-7, 14-11, 14-16

付録 2.7.2-4　軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析中の末期腎不全の被験者、並びに腎機能が正常な健康被験者の PK パラメータの要約

腎機能障害の程度	レレバクタム		イミペネム		シラスタチン	
	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	C_{eoi} (μM)	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	C_{eoi} (μM)	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	C_{eoi} (μM)
軽度腎機能障害	71.8 (16.9)	24.3 (12.5)	86.6 (16.6)	44.2 (26.2)	80.8 (23.7)	48.2 (18.7)
正常	45.2 (12.7)	22.0 (23.8)	58.9 (15.3)	38.1 (19.6)	47.9 (11.0)	38.3 (14.6)
中等度腎機能障害	107 (14.6)	21.7 (26.3)	102 (17.5)	41.9 (27.5)	106 (18.6)	45.1 (28.4)
正常	50.5 (33.8)	21.8 (29.1)	67.1 (25.6)	41.1 (25.8)	55.7 (28.2)	41.7 (24.8)
重度腎機能障害	235 (36.3)	24.6 (19.6)	168 (26.7)	48.7 (16.6)	313 (57.3)	55.7 (15.9)
正常	49.8 (11.7)	20.0 (18.4)	68.3 (15.3)	39.1 (20.8)	55.5 (17.4)	39.7 (19.4)
末期腎不全（血液透析直後投与）	418 (97.9)	47.2 (337.4)	192 (80.4)	92.7 (399.6)	697 (105.1)	98.0 (296.5)
末期腎不全（血液透析前投与）	78.0 (55.0)	17.2 (25.9)	61.3 (20.3)	32.3 (26.8)	182 (73.0)	36.9 (26.4)
正常	45.8 (16.8)	20.7 (12.4)	61.7 (17.3)	38.8 (13.1)	49.8 (18.7)	40.5 (16.7)

幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）
C_{eoi}：点滴終了時の血漿中濃度、eGFR：推算糸球体ろ過量
各腎機能障害の分類ごとに n=6。ただし、末期腎不全（血液透析前投与）のレレバクタム及びシラスタチンの $AUC_{0-\infty}$は n=5
腎機能障害の分類：
腎機能が正常な健康被験者：eGFR≥80 mL/min/1.73m^2
軽度腎機能障害者：50<eGFR<80 mL/min/1.73m^2
中等度腎機能障害者：30≤eGFR≤50 mL/min/1.73m^2
重度腎機能障害者：eGFR<30 mL/min/1.73m^2
末期腎不全の被験者：血液透析中

Data source：[資料5.3.3.3.2: P005] Table 14.2-4～14.2-30

付録 2.7.2-5　既存の母集団 PK モデルのパラメータの要約

	Imipenem				Relebactam			
	NONMEM		Bootstrap[d]		NONMEM		Bootstrap[d]	
Parameter	[a]Estimate ([b]RSE%)	[c] 95% CI	[a] Estimate ([b]RSE%)	[c] 95% CI	[a]Estimate ([b]RSE%)	[c] 95% CI	[a]Estimate ([b]RSE%)	[c] 95% CI
CL (L/hr)	12.53 (2.0)	12.04 - 13.02	12.54 (2.0)	12.04 - 13.01	7.02 (2.0)	6.75 - 7.29	7.02 (1.9)	6.74 - 7.27
V1 (L)	15.83 (3.2)	14.82 - 16.83	15.81 (3.6)	14.62 - 16.89	11.08 (2.9)	10.45 - 11.71	11.08 (2.9)	10.48 - 11.72
V2 (L)	5.84 (4.0)	5.39 - 6.29	5.85 (3.9)	5.40 - 6.29	6.41 (3.8)	5.94 - 6.89	6.42 (3.7)	5.93 - 6.88
Q (L/hr)	11.09 (6.5)	9.68 - 12.49	11.11 (6.6)	9.73 – 12.57	10.45 (6.8)	9.04 - 11.85	10.43 (6.8)	8.99 - 11.88
Covariates on CL								
CrCL (power)	0.46 (8.1)	0.39 - 0.53	0.46 (8.2)	0.39 - 0.53	0.75 (8.3)	0.62 - 0.87	0.75 (8.6)	0.62 - 0.87
WT (power)	0.33 (30.5)	0.13 - 0.53	0.34 (32.0)	0.12 - 0.55	-	-	-	-
Covariates on V1								
WT (power)	0.74 (19.1)	0.46 - 1.01	0.75 (22.1)	0.42 - 1.07	0.70 (15.8)	0.48 - 0.92	0.70 (17.3)	0.45 - 0.93
HLTH	-0.29 (9.5)	-0.34 - -0.23	-0.28 (10.3)	-0.34 - -0.22	-	-	-	-
Random effects BSV	[e]CV% (shrink)	[b]RSE%	[e]CV%	[b]RSE%	[e]CV% (shrink)	[b]RSE%	[e]CV%	[b]RSE%
BSV in CL	51.8 (5.1)	9.3	51.8	9.5	45.0 (16.4)	11.6	45.0	11.6
BSV in V1	74.4 (7.4)	11.6	74.7	12.2	59.5 (18.8)	11.9	59.5	12.3
BSV in V2	35.0 (52.9)	32.7	34.8	33.2	41.1 (49.8)	30.3	41.0	30.7
[f]Corr CL ~ V1	0.77	12.0	0.77	12.9	0.63	14.2	0.63	14.5
Random effects BSV								
Proportional Error	16.1 (19.0)	6.7	16.1	6.9	15.3 (14.1)	5.6	15.3	5.6

[a] Mean parameter estimate
[b] % RSE derived from the following equation: (standard error / mean) x 100
[c] 2.5th and 97.5th percentile confidence intervals
[d] Bootstrap is based on n=1000 dataset replicates
[e] Obtained according to the following equation: * %CV = $\sqrt{\omega^2} * 100$
[f] Corr: correlation between variance parameters calculated as $\omega_{ij}^2/\mathrm{sqrt}(\omega_{ii}^2*\omega_{jj}^2)$
BSV: Between Subject Variability; CI: Confidence Interval; Corr: Correlation coefficient; CV: Coefficient of Variance; RSE: Relative Standard Error; shrink: Shrinkage

Data source：[資料5.3.3.5.1: 04VPMH] Table 14

付録 2.7.2-6　アップデートした母集団 PK モデルのパラメータの要約

	Imipenem				Relebactam			
	NONMEM		Bootstrap[d]		NONMEM		Bootstrap[d]	
Parameter	[a]Estimate ([b]RSE%)	[c] 95% CI	[a] Estimate ([b]RSE%)	[c] 95% CI	[a]Estimate ([b]RSE%)	[c] 95% CI	[a]Estimate ([b]RSE%)	[c] 95% CI
CL (L/hr)	12.68 (1.7)	12.25 - 13.11	12.69 (1.7)	12.25 - 13.13	7.23 (1.6)	7 - 7.47	7.23 (1.5)	7.03 - 7.45
V1 (L)	11.39 (3.8)	10.52 - 12.27	11.45 (5.4)	10.34 - 12.72	11.21 (2.7)	10.61 - 11.81	11.22 (2.8)	10.56 - 11.86
V2 (L)	7.79 (5.7)	6.9 - 8.68	7.76 (7.3)	6.58 - 8.74	6.15 (3.8)	5.68 - 6.62	6.16 (4.1)	5.66 - 6.69
Q (L/hr)	23.06 (10.9)	18.02 - 28.1	22.91 (15.2)	16.23 - 29.75	10.93 (7.8)	9.22 - 12.63	10.89 (9.5)	8.82 - 13.07
Covariates on CL								
CrCL (power)	0.48 (4.0)	0.44 - 0.52	0.48 (4.3)	0.44 - 0.52	0.75 (4.2)	0.68 - 0.81	0.75 (4.5)	0.68 - 0.81
WT (power)	0.29 (17.7)	0.19 - 0.39	0.29 (26.1)	0.13 - 0.43	na	na	na	na
[g]Pneumonia	-0.38 (7.7)	-0.44 - -0.32	-0.38 (7.5)	-0.44 - -0.32	-0.43 (5.0)	-0.48 - -0.39	-0.43 (5.0)	-0.47 - -0.39
Covariates on V1								
WT (power)	1.03 (9.7)	0.83 - 1.23	1.03 (14.5)	0.75 - 1.31	0.65 (10.7)	0.51 - 0.79	0.66 (12.8)	0.49 - 0.83
[g]Pneumonia	-0.39 (15.5)	-0.52 - -0.27	-0.39 (16.4)	-0.50 - -0.25	-0.29 (16.2)	-0.38 - -0.19	-0.28 (17.8)	-0.38 - -0.18
[h]Ventilation	0.23 (46.2)	0.02 - 0.45	0.24 (47.2)	0.02 - 0.48	0.36 (32.0)	0.13 - 0.58	0.36 (31.8)	0.15 - 0.58
Random effects BSV	[e]CV% ([b]RSE%) shrink		[e]CV% ([b]RSE%)		[e]CV% ([b]RSE%) shrink		[e]CV% ([b]RSE%)	
BSV in CL	53.0 (9.4) 7.2	47.8 - 57.8	53.0 (9.2)	48.0 - 57.4	43.6 (8.1) 13.9	39.9 - 47	43.4 (8.1)	40.0 - 46.9
BSV in V1	86.3 (14.0) 8.7	73.2 - 97.6	86.8 (13.6)	75.5 - 99.0	56.1 (10.1) 18.8	50.1 - 61.6	55.7 (10.7)	50.0 - 61.6
BSV in V2	63.5 (14.7) 35.6	53.3 - 72.2	63.1 (19.4)	52.9 - 77.5	58.7 (26.2) 49.5	40.5 - 72.5	58.4 (29.8)	40.0 - 76.8
[f]Corr CL ~ V1	0.97	-	0.97	-	0.62	-	0.62	-
Random effects BSV								
Proportional Error	29.5 (7.4) 14.1	27.2 - 31.6	29.4 (7.3)	26.5 - 31.6	22.6 (6.7) 14.0	21 - 24	22.5 (6.5)	20.0 - 24.5

[a] Mean parameter estimate; [b] % RSE derived from the following equation: (standard error / mean) x 100
[c] 2.5th and 97.5th percentile confidence intervals; [d] Bootstrap is based on n=1000 dataset replicates
[e] Obtained according to the following equation: * %CV = $\sqrt{\omega^2} * 100$; [f] Corr: correlation between variance parameters calculated as $\omega_{ij}^2/\text{sqrt}(\omega_{ii}^2*\omega_{jj}^2)$
[g] Reference group is healthy/cIAI/cUTI subjects combined; [h] The ventilation effect on Pneumonia subject receiving ventilation. Reference group is pneumonia subjects
BSV: Between Subject Variability; CI: Confidence Interval; Corr: Correlation coefficient; CV: Coefficient of Variance; RSE: Relative Standard Error; shrink: Shrinkage; na, not applicable

Data source：[資料5.3.3.5.2: 05BCPG] Table 9

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁

目次 1
表一覧 3
図一覧 5
付録一覧 6
略号及び用語の定義 9
2.7.3　臨床的有効性 11
2.7.3.1　背景及び概観 11
2.7.3.1.1　疾患の背景と REL/IMI の概要 11
2.7.3.1.2　有効性評価に使用した試験 12
2.7.3.1.2.1　試験デザイン 14
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 32
2.7.3.2.1　イミペネム耐性菌感染症患者を対象とした試験 32
2.7.3.2.1.1　国際共同第III相013試験 32
2.7.3.2.2　イミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を対象とした試験 39
2.7.3.2.2.1　海外後期第II相003試験 39
2.7.3.2.2.2　海外後期第II相004試験 44
2.7.3.2.2.3　国際共同第III相014試験 49
2.7.3.2.2.4　国内第III相017試験 53
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.3.3.1　試験対象集団 56
2.7.3.3.2　疾患別の有効性 59
2.7.3.3.2.1　HABP/VABP 59
2.7.3.3.2.2　cIAI 59
2.7.3.3.2.3　cUTI 59
2.7.3.3.2.4　敗血症 60
2.7.3.3.3　原因菌別の有効性 61
2.7.3.3.3.1　全試験を通じた原因菌別の有効性 61
2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較 66
2.7.3.3.4.1　年齢 66
2.7.3.3.4.2　性別 67
2.7.3.3.4.3　腎機能別 67
2.7.3.3.4.4　APACHE IIスコア別 67
2.7.3.3.4.5　診断名別 68
2.7.3.3.4.6　日本人集団における有効性 69

Confidential

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 71
2.7.3.4.1　用法・用量の設定根拠 71
2.7.3.4.2　腎機能障害に対する用量調整 72
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 73
2.7.3.5.1　効果の持続 73
2.7.3.5.2　耐薬性 73
2.7.3.6　臨床的有効性のまとめ 73
2.7.3.7　付録 75

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1　有効性評価に含めた臨床試験一覧 13
表 2.7.3-2　有効性評価時点の定義 17
表 2.7.3-3　EFU 時点及び Day 28における臨床効果の定義（013試験） 19
表 2.7.3-4　EFU 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（013試験） 20
表 2.7.3-5　DCIV 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（003試験） 21
表 2.7.3-6　DCIV 時点における臨床効果の定義（004試験） 21
表 2.7.3-7　EOT 時点における臨床効果の定義（cIAI 被験者）（017試験） 23
表 2.7.3-8　EOT 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（cUTI 被験者）（017試験） ... 24
表 2.7.3-9　EOT 時点における臨床効果の定義（敗血症被験者）（017試験） 25
表 2.7.3-10　TOC 時点における臨床効果の定義（敗血症被験者）（017試験） 25
表 2.7.3-11　EOT 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（敗血症被験者）（017試験） 26
表 2.7.3-12　TOC 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（敗血症被験者）（017試験） 26
表 2.7.3-13　治験薬の用法・用量（013試験） 29
表 2.7.3-14　治験薬の用法・用量（003試験） 30
表 2.7.3-15　治験薬の用法・用量（004試験） 31
表 2.7.3-16　治験薬の用法・用量（014試験及び017試験） 31
表 2.7.3-17　ベースライン時原因菌（mMITT 集団）（013試験） 35
表 2.7.3-18　主要及び重要な副次有効性評価項目の結果（mMITT 集団）（013試験） 37
表 2.7.3-19　各評価時点の細菌学的効果の有効率（ME 集団）（003試験） 42
表 2.7.3-20　各評価時点の臨床効果の有効率（ME 集団）（004試験） 47
表 2.7.3-21　Day 28までの全死亡率（MITT 集団）（014試験） 51
表 2.7.3-22　来院時点別の臨床効果の有効率（MITT 集団）（014試験） 52
表 2.7.3-23　被験者背景（mMITT 集団／mITT 集団／MITT 集団）（013試験、003試験、004試験、014試験及び017試験） 57
表 2.7.3-24　EFU/TOC 時点の臨床効果の有効率（cIAI 被験者）　（mMITT 集団／mITT 集団／MITT 集団）（013試験、004試験及び017試験） 59
表 2.7.3-25　EFU/TOC 時点の細菌学的効果の有効率（cUTI 被験者）（mMITT 集団／mITT 集団／MITT 集団）（013試験、003試験及び017試験） 60
表 2.7.3-26　敗血症被験者における評価時点別の複合効果の有効率（ME 集団）（017試験） 61
表 2.7.3-27　予定適応菌種（属）別の有効性（総合効果の有効率）（mMITT 集団）（013試験） 63

Confidential

表 2.7.3-28　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（ME 集団）（003試験）.....64
表 2.7.3-29　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（ME 集団）（004試験）.....64
表 2.7.3-30　予定適応菌種（属）別の有効性（EFU 時点の細菌学的効果の有効率）（mMITT 集団）（014試験）.....65
表 2.7.3-31　予定適応菌種（属）別の有効性（EOT 時点の細菌学的効果の有効率）（ME 集団）（017試験）.....66
表 2.7.3-32　DCIV/EOT 時点の原発感染部位／診断名別の臨床効果の有効率（cIAI 被験者）（ME 集団）（004試験及び017試験）.....68
表 2.7.3-33　DCIV/EOT 時点の診断名別の細菌学的効果の有効率（被験者別）（cUTI 被験者）（ME 集団）（003試験及び017試験）.....69
表 2.7.3-34　全集団と日本人集団における HABP/VABP に対する有効性の比較（MITT 集団）（014試験）.....69
表 2.7.3-35　日本人及び非日本人集団における cIAI に対する有効性の比較（EOT/DCIV 時点）（ME 集団）（017試験及び004試験）.....70
表 2.7.3-36　日本人及び非日本人集団における cUTI に対する有効性の比較（EOT/DCIV 時点）（ME 集団）（017試験及び003試験）.....70
表 2.7.3-37　腎機能に応じた REL/IMI の投与量.....73

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3-1　被験者の内訳（013試験）.....33
図 2.7.3-2　臨床効果の有効率（評価時点別） REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群（mMITT 集団）（013試験）.....38
図 2.7.3-3　被験者の内訳（003試験）.....40
図 2.7.3-4　被験者の内訳（004試験）.....45
図 2.7.3-5　被験者の内訳（014試験）.....49

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　被験者背景（Treatment Groups 1 and 2）（mMITT 集団）（013試験）.....75
付録 2.7.3-2　総合効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（mMITT 集団）（013試験）.....78
付録 2.7.3-3　被験者背景（ME 集団）（003試験）.....79
付録 2.7.3-4　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（003試験）.....82
付録 2.7.3-5　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（003試験）.....84
付録 2.7.3-6　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（ME 集団）（003試験）.....86
付録 2.7.3-7　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（ME 集団）（003試験）.....87
付録 2.7.3-8　被験者背景（ME 集団）（004試験）.....88
付録 2.7.3-9　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004試験）.....90
付録 2.7.3-10　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004試験）.....95
付録 2.7.3-11　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（ME 集団）（004試験）.....100
付録 2.7.3-12　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（ME 集団）（004試験）.....101
付録 2.7.3-13　被験者背景（MITT 集団）（014試験）.....102
付録 2.7.3-14　ベースライン時下気道原因菌のイミペネム／レレバクタムへの感受性（CLSI ブレイクポイント）（mMITT 集団）（014試験）.....106
付録 2.7.3-15　Day 28までの全死亡率（ベースライン時下気道原因菌別）（mMITT 集団）（014試験）.....110
付録 2.7.3-16　EFU 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時下気道原因菌別）（mMITT 集団）（014試験）.....112
付録 2.7.3-17　Day 28までの全死亡率（ベースライン時血液原因菌別）（mMITT 集団）（014試験）.....114
付録 2.7.3-18　EFU 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（mMITT 集団）（014試験）.....115
付録 2.7.3-19　被験者背景（ME 集団）（017試験）.....116
付録 2.7.3-20　EOT 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（017試験）.....119

C Confidential

付録 2.7.3-21　EOT 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（017試験）.....121
付録 2.7.3-22　菌血症被験者における臨床効果の有効率（cIAI 被験者）（ME 集団）（017試験）.....123
付録 2.7.3-23　菌血症被験者における細菌学的効果の有効率(cIAI 被験者）（ME 集団）（017試験）.....123
付録 2.7.3-24　菌血症被験者における細菌学的効果の有効率（cUTI 被験者）（ME 集団）（017試験）.....124
付録 2.7.3-25　菌血症被験者における臨床効果の有効率（cUTI 被験者）（ME 集団）（017試験）.....124
付録 2.7.3-26　敗血症被験者における臨床効果及び細菌学的効果の一覧（ME 集団）（017試験）.....125
付録 2.7.3-27　部分集団別の総合効果の有効率（Treatment group 1及び2）（mMITT 集団）（013試験）.....127
付録 2.7.3-28　部分集団別の DCIV 時点における細菌学的効果の有効率（ME 集団）（003試験）.....129
付録 2.7.3-29　部分集団別の DCIV 時点における臨床効果の有効率（ME 集団）（003試験）.132
付録 2.7.3-30　部分集団別の DCIV 時点における臨床効果の有効率（ME 集団）（004試験）.133
付録 2.7.3-31　部分集団別の Day 28までの全死亡率（MITT 集団）（014試験）.....136
付録 2.7.3-32　腎機能別の Day 28までの全死亡率（MITT 集団）（014試験）.....137
付録 2.7.3-33　部分集団別の EFU 時点の臨床効果の有効率（MITT 集団）（014試験）.....138
付録 2.7.3-34　腎機能別の EFU 時点の臨床効果の有効率（MITT 集団）（014試験）.....139
付録 2.7.3-35　部分集団別の EOT 時点の臨床効果の有効率（cIAI 被験者）（ME 集団）（017試験）.....140
付録 2.7.3-36　部分集団別の EOT 時点の細菌学的効果の有効率（cUTI 被験者）（ME 集団）（017試験）.....141
付録 2.7.3-37　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（250 mg）+ IMI 群］（003試験）.....142
付録 2.7.3-38　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（125 mg）+ IMI 群］（003試験）.....143
付録 2.7.3-39　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（250 mg）+ IMI 群］（003試験）.....144
付録 2.7.3-40　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（125 mg）+ IMI 群］（003試験）.....145
付録 2.7.3-41　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（250 mg）+ IMI 群］（004試験）.....146
付録 2.7.3-42　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の臨床効果の有効率）（イミペ

C Confidential

ネム非感性菌）（ME 集団）［REL（125 mg）+ IMI 群］（004試験） 147
付録 2.7.3-43　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（250 mg）+ IMI 群］（004試験） 148
付録 2.7.3-44　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（125 mg）+ IMI 群］（004試験） 149
付録 2.7.3-45　予定適応菌種（属）別の有効性（Day 28までの全死亡率）（イミペネム非感性菌）（mMITT 集団）（014試験） 150
付録 2.7.3-46　予定適応菌種（属）別の有効性（EFU 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（mMITT 集団）（014試験） 151
付録 2.7.3-47　予定適応菌種（属）別の有効性（EFU 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（mMITT 集団）（014試験） 152
付録 2.7.3-48　予定適応菌種（属）別の有効性（EOT 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（cIAI 被験者）（ME 集団）（017試験） 153
付録 2.7.3-49　予定適応菌種（属）別の有効性（EOT 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（cIAI 被験者）（ME 集団）（017試験） 154

Confidential

略号及び用語の定義

略語	英語／正式名称	日本語
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation	－
ATS	American thoracic society	米国胸部学会
AUC	Area under the curve of concentration-time	血漿中濃度-時間曲線下面積
CE	Clinically evaluable	臨床評価可能（集団）
CFU	Colony-forming unit	コロニー形成単位
CI	Confidence interval	信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	－
CMS	Colistimethate sodium	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
CPIS	Clinical pulmonary infection score	－
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRE	Carbapenem-resistant enterobacteriaceae	カルバペネム耐性 Enterobacteriaceae
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
DCIV	Discontinuation of IV study therapy visit	治療終了時
EFU	Early follow up	早期フォローアップ（来院）
EOT	End of therapy	治療終了時
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	－
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
*f*AUC$_{0\text{-}24\ hr}$/MIC	Unbound area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours normalized by the minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度に対する遊離形の投与後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積の比
%*f*T>MIC	Percentage of time unbound concentration is higher than MIC	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
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia	細菌性の院内肺炎
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IDSA	Infectious diseases society of America	米国感染症学会
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
JAID	Japanese association for infectious diseases	日本感染症学会
JSC	Japanese society of chemotherapy	日本化学療法学会
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase	*Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ
LFU	Late follow-up	後期フォローアップ（来院）
ME	Microbiologically evaluable	細菌学的評価可能（集団）
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
mITT	Microbiological intention-to-treat（003試験及び004試験）	－
MITT	Modified intention-to-treat（014試験及び017試験）	－
mMITT	Microbiological modified intention-to-treat	細菌学的 MITT（集団）
OTX	On-therapy visit	治療期来院（例：OTX1= 1回目の治療期来院）
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PIPC	Piperacillin hydrate	ピペラシリン水和物
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

略号及び用語の定義（続き）

略語	英語／正式名称	日本語
PP	Per Protocol	－
PTA	Probability of target attainment	目標達成確率
REL	Relebactam hydrate	レレバクタム水和物
REL + IMI	－	レレバクタム水和物とイミペネム水和物／シラスタチンナトリウムの併用（003試験及び004試験）
REL/IMI	－	レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（013試験、014試験及び017試験）
SmMITT	Supplemental microbiological modified intent-to-treat	－
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
TOC	Test of cure	治癒判定時
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　疾患の背景と REL/IMI の概要

近年、抗菌薬の効かない薬剤耐性菌、特にカルバペネム耐性 Enterobacteriaceae（CRE）及びカルバペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* を含むカルバペネム耐性グラム陰性菌の増加が世界的に問題になっている。CRE は主に感染防御機能の低下した患者や外科手術後の患者、抗菌薬を長期にわたって使用している患者などに感染症を引き起こす。肺炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や皮膚・軟部組織の感染症、カテーテルなど医療器具関連血流感染症、敗血症、髄膜炎、その他多様な感染症を起こし、院内感染の原因となることもある。また、各種感染症から敗血症等が続発した場合、重篤化し、死亡する場合もある。*P. aeruginosa* は、CRE 同様に感染防御機能の低下した患者で、肺炎や尿路感染症、菌血症などを引き起こす。このようにカルバペネム耐性グラム陰性菌は病気や高齢などで免疫力が低下した患者に様々な感染症を引き起こし、かつ難治性であるため、これらに対して有効な抗菌薬の開発が必要である。

レレバクタム水和物／イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（MK-7655A、REL/IMI）は、カルバペネム系抗菌薬であるイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（IMI）と新規の β-ラクタマーゼ阻害剤であるレレバクタム水和物（REL）の配合剤である。IMI は様々な感染症（敗血症・感染性心内膜炎、皮膚軟部組織、整形外科領域、呼吸器、尿路性器領域、腹腔内、産婦人科領域、眼科領域）に対する治療薬として30年以上使用されており、JAID（日本感染症学会）／JSC（日本化学療法学会）感染症治療ガイド2019 [資料5.4: 007]では、これらの疾患領域の多くで難治／重症感染症又は耐性菌のリスクがある感染症に対する治療薬として IMI を推奨している。

イミペネムはグラム陽性菌並びに好気性及び嫌気性のグラム陰性菌に対して幅広く強力な抗菌活性を有するが、近年は耐性菌が出現している。Enterobacteriaceae 及び *P. aeruginosa* における主な耐性機序は Ambler クラス A 及び B の各種カルバペネマーゼ産生、Ambler クラス C の AmpC 過剰産生及びイミペネム透過孔となる外膜ポーリン欠損が知られている。

レレバクタムはジアザビシクロオクタン系 β-ラクタマーゼ阻害剤であり、イミペネム耐性 *P. aeruginosa* の AmpC に対し、高い阻害活性を示す。さらにレレバクタムは、Enterobacteriaceae でみられる *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ（KPC）等のクラス A の β-ラクタマーゼ及びクラス C の β-ラクタマーゼに対しても阻害活性を有する。非臨床データでは、*P. aeruginosa* 及び Enterobacteriaceae における AmpC 過剰産生、KPC 産生、及び薬剤排出ポンプの過剰産生及び外膜ポーリンの欠損などの耐性機序を有する株に対し、レレバクタムを追加することによりイミペネムの広域抗菌活性が回復することが示された[2.6.2.2 項]。さらに、イミペネムは ESBL 産生菌に対する活性を有しているが、レレバクタムの追加によってそれがさらに増強される[2.6.2.2項]。以上より、REL と IMI の併用は、イミペネム等のカルバペネム系薬剤の耐性菌による感染症を治療するための新たな選択肢となる可能性が示唆された。REL/IMI は投与を簡便にするため、用量比を固定した配合剤として開発された。

C Confidential

2.7.3.1.2　　有効性評価に使用した試験

有効性評価に使用した各試験の概要を[表 2.7.3-1]に示す。以下、投与群の表記は表中の名称を用いる。

国際共同第Ⅲ相013試験（013試験）はイミペネム耐性（中等度耐性を含む）グラム陰性菌による感染症（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）患者を対象に、REL/IMI の有効性をコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（CMS）と IMI の併用投与（CMS + IMI）と比較する第Ⅲ相試験である。

REL/IMI の有効性の評価には、イミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を対象とした試験成績も含めた。海外後期第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）では、非日本人 cUTI 又は cIAI 患者を対象として IMI に REL を併用投与した際の有効性を評価した。これらの試験では REL の用量を2用量（125 mg 又は250 mg）設定し、第Ⅲ相試験における REL の用量を検討した。第Ⅲ相試験では REL 250 mg/IMI 500 mg の配合剤を用いた。日本人を含む HABP/VABP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相014試験（014試験）では REL/IMI の有効性をタゾバクタム／ピペラシリン水和物（TAZ/PIPC）と比較し、日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（017試験）では非盲検下で REL/IMI を投与し、有効性を評価した。

C Confidential

表 2.7.3-1　　有効性評価に含めた臨床試験一覧

原因菌の感受性	イミペネム耐性（中等度耐性を含む）†	イミペネム耐性に限定しない			
試験番号	013	003	004	014	017
開発の相	Ⅲ	Ⅱ		Ⅲ	
	国際共同	海外		国際共同	国内
デザイン	無作為化二重盲検比較試験	無作為化二重盲検比較試験			非盲検試験
対象疾患	HABP/VABP、cIAI、cUTI	cUTI	cIAI	HABP/VABP	cIAI、cUTI
治験薬（投与群）	Treatment Group 1：REL 250 mg/IMI 500 mg＋CMS のプラセボ（REL/IMI +プラセボ群） Treatment Group 2：CMS（コリスチン力価として150 mg‡）＋IMI 500 mg（CMS＋IMI 群） Treatment Group 3（非盲検）：REL 250 mg/IMI 500 mg（REL/IMI 群）	Treatment Group 1：REL 250 mg ＋IMI 500 mg（REL 250 mg＋IMI 群） Treatment Group 2：REL 125 mg ＋IMI 500 mg（REL 125 mg＋IMI 群） Treatment Group 3：プラセボ＋IMI 500 mg（プラセボ+ IMI 群）		Treatment Group 1：REL 250 mg/IMI 500 mg（REL/IMI 群） Treatment Group 2：TAZ 500 mg/PIPC 4000 mg（TAZ/PIPC 群）	REL 250 mg/IMI 500 mg（REL/IMI 群）
投与方法§	REL/IMI 及び IMI：6時間ごと CMS 及び CMS のプラセボ：12時間ごと	6時間ごと		6時間ごと	6時間ごと
投与期間	HABP/VABP：7～21日間 cIAI/cUTI：5～21日間	cUTI‖/cIAI：4～14日間		7～14日間	5～14日間
組み入れた被験者数（日本人）¶	Treatment Group 1：31 (0) Treatment Group 2：16 (0) Treatment Group 3：　3 (0)	Treatment Group 1：101 Treatment Group 2：101 Treatment Group 3：100	Treatment Group 1：118 Treatment Group 2：116 Treatment Group 3：117	Treatment Group 1：268 (28) Treatment Group 2：269 (15)	83（すべて日本人）
報告書	[資料5.3.5.1.3: P013]	[資料5.3.5.1.1: P003]	[資料5.3.5.1.2: P004]	[資料5.3.5.1.4: P014]	[資料5.3.5.2: P017]

IMI 500 mg = imipenem 500 mg/cilastatin 500 mg、REL = relebactam、CMS = colistimethate sodium、TAZ = tazobactam、PIPC = piperacillin hydrate
† Treatment group 1及び2はイミペネム耐性かつコリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性、Treatment group 3はコリスチン及びイミペネム耐性かつイミペネム／レレバクタム感性の原因菌による感染症患者を組み入れる。
‡ 初回は負荷投与量（コリスチン力価として300 mg）
§ 静脈内投与
‖ 003試験では条件を満たした場合、治験薬最低投与期間（4日間）以降に経口シプロフロキサシンへの切替えも可とするが、総投与日数は14日間を超えてはならない。
¶ 013試験には日本の治験実施医療機関も参加し、約[redacted]株のグラム陰性菌分離株の感受性検査を実施したが、症例の組入れには至らなかった。

Confidential

2.7.3.1.2.1　　試験デザイン

013試験では、イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を組み入れ、003試験、004試験、014試験及び017試験では、イミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を組み入れた。以下に各試験のデザインの概要、対象疾患、有効性評価項目、解析対象集団及び用法・用量について記載した。

2.7.3.1.2.1.1　　試験デザインの概要

本項では、各試験のデザインの概要を示した。また、全試験の有効性評価時点の定義を[表2.7.3-2]にまとめた。

2.7.3.1.2.1.1.1　　国際共同第Ⅲ相013試験

013試験は、イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）による18歳以上のHABP/VABP、cIAI又はcUTI患者を対象とし、REL/IMIの有効性及び安全性を、CMSとIMIの併用投与（CMS＋IMI）と比較する、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験である。本試験では、原発感染症の感染部位から採取した検体の分離培養で陽性を示し、以下の基準を満たす原因菌を1つ以上有する被験者を対象とした。

- グラム陰性菌と同定
- イミペネム耐性（中等度耐性を含む）かつコリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性（Treatment Group 1及び2）。
- コリスチン及びイミペネム耐性（中等度耐性を含む）かつイミペネム／レレバクタム感性（中等度耐性を含む）（Treatment Group 3）。

なお、各薬剤に対する耐性又は感性の定義は以下のとおりとした。

- イミペネム耐性：分離菌のMICがイミペネム感性のブレイクポイントを超える
- イミペネム／レレバクタム感性：分離菌のMICがイミペネム感性のブレイクポイント以下
- コリスチン感性：分離菌のMICがコリスチン感性のブレイクポイント以下
- コリスチン耐性：分離菌のMICがコリスチン感性のブレイクポイントを超える

治験実施計画書で規定したこれらの感受性の基準を満たしていることを確認するために、治験実施医療機関において微量液体希釈法で原因菌の感受性を測定したのちに組み入れた。その後、グラム陰性菌の分離培養株は感受性検査のために中央検査機関に提出された。

イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者（コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性）をREL 250 mg/IMI 500 mg＋CMSのプラセボ群（Treatment Group 1）又はCMS（コリスチン力価として150 mg）＋IMI 500 mg群（Treatment Group 2）に2：1の比で割り付けた。無作為割付けは感染症の種類で層別した。複数の感染部位を有する患者は、原発感染部位にかかわらず、

3つの感染症の種類のうちのいずれを有するかに基づき、HABP/VABP、cIAI、cUTI の順に層別した。

コリスチン及びイミペネム耐性、かつ、イミペネム／レレバクタム感性の原因菌による感染症患者は非盲検非無作為化の REL/IMI 群（Treatment Group 3）に組み入れ、REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した。

投与期間は HABP/VABP で7～21日間、cIAI 及び cUTI で5～21日間であった。有効性の評価は、OTX 時点（Day 3）、EOT 時点（治験薬最終投与後24時間以内）、EFU 時点（EOT の5～9日後）、及び Day 28に実施した。

CMS は、カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対応する数少ない治療選択肢の1つであり、本治験の対象患者においても一般的に使用されているが、臨床現場ではカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症患者に対して CMS とカルバペネム系抗菌薬の併用がよく行われていることから、REL/IMI の実薬対照を IMI と CMS の併用（CMS + IMI）とした。

本試験の被験者数は限られているため、不均等割付け法（REL/IMI 及び CMS + IMI に2：1で割付）により、REL/IMI の投与を受ける被験者数を増やすデザインとした。

なお HABP/VABP、cIAI 及び cUTI に続発する血流感染（菌血症）の患者も組入れを可とした。

2.7.3.1.2.1.1.2　　海外後期第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）

003試験及び004試験は、それぞれ18歳以上の cUTI 及び cIAI 患者を対象に REL（125 mg 又は 250 mg）と IMI の併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を IMI 単独投与と比較する、第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検、プロスペクティブ試験である。被験者を REL（250 mg）+ IMI 群、REL（125 mg）+ IMI 群又はプラセボ+ IMI 群に1：1：1の比で割り付けた。

003試験及び004試験の投与期間はいずれも4～14日間としたが、003試験では4日間の静脈内投与後に、十分な治療効果が得られており、静脈内投与の継続治療が適切でないと治験責任医師が判断した場合、治験薬を最短期間（4日間）静脈内投与後にシプロフロキサシンの経口投与への切替えを可とした（シプロフロキサシンの経口投与を含む投与期間は14日以内）。有効性の評価は、DCIV 時点（治療終了時：治験薬最終投与日）、EFU 時点（DCIV の5～9日後）及び LFU 時点（DCIV の28～42日後）に行った。

ベースライン時に菌血症がみられた被験者は、フォローアップで血液培養を行うこととした。

003試験及び004試験では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI の有効性について、IMI に対する非劣性を検証し、REL の至適用量を検討した。cUTI 及び cIAI では主な原因菌であるグラム陰性菌の薬剤耐性が問題となっているため、第Ⅱ相試験の対象疾患として選択された。IMI は cIAI 及び cUTI の治療に多く使用されており、REL を併用した場合の有効性及び安全性の比較に有用であるため対照薬とした。

2.7.3.1.2.1.1.3　　国際共同第Ⅲ相014試験

014試験は、18歳以上の HABP 又は VABP 患者を対象に REL/IMI 又は TAZ/PIPC を投与する第

Ⅲ相、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験である。本試験では適切な下気道検体を有する被験者を対象とした。また、HABP の被験者は人工呼吸器装着の有無を問わないこととした。被験者は REL/IMI 群（REL 250 mg/IMI 500 mg）又は TAZ/PIPC 群（タゾバクタム 500 mg、ピペラシリン水和物4000 mg）のいずれかに1：1の比で割り付けた。

投与期間は7～14日間（菌血症又は *P. aeruginosa* による感染を有する場合は14日間）とした。有効性の評価は OTX1、2、3、EOT 時点（治験薬最終投与後24時間以内）、EFU 時点（EOT の7～14日後）及び Day 28に実施した。

REL/IMI の有効性について TAZ/PIPC に対する非劣性を検証した。TAZ/PIPC は ATS（米国胸部学会）／IDSA（米国感染症学会）のガイドライン[資料5.4: 058]で HABP/VABP に対する経験的治療として推奨されており、各国で院内肺炎への適応が承認されている。さらに TAZ/PIPC は REL/IMI と同様に6時間ごとの投与であることから対照薬とした。本試験には日本からも参加した。

2.7.3.1.2.1.1.4　　国内第Ⅲ相017試験

017試験は、18歳以上の cIAI 又は cUTI の日本人患者を対象とし、REL/IMI の安全性及び有効性を評価する、第Ⅲ相、非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検試験である。すべての被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した。

投与期間は5～14日間とした。有効性の評価は EOT 時点（治験薬最終投与後24時間以内）及び TOC 時点（EOT の5～9日後）に実施した。

本試験では cIAI 及び cUTI に続発する血流感染（菌血症）の患者も組入れできることとした。これらのうち、敗血症の基準に合致する被験者には、原発感染症（cIAI 又は cUTI）の評価に加えて敗血症に対する有効性評価も行った。

Confidential

表 2.7.3-2　有効性評価時点の定義

013試験	003試験	004試験	014試験	017試験
OTX（Day 3†）			OTX 1, 2, 3（Day 3, 6, 10†）	
EOT（治療終了時：治験薬最終投与後24時間以内）	DCIV（治療終了時：治験薬最終投与日）、シプロフロキサシンの追加経口投与は含まない	DCIV（治療終了時：治験薬最終投与日）	EOT（治療終了時：治験薬最終投与後24時間以内）	EOT（治療終了時：治験薬最終投与後24時間以内）
EFU（EOT の5～9日後）	EFU（DCIV の5～9日後）	EFU（DCIV の5～9日後）	EFU（EOT の7～14日後）	TOC（EOT の5～9日後）
Day 28†		Day 28†	Day 28†	
	LFU（DCIV の28～42日後	LFU（DCIV の28～42日後）		

†Day 1を治験薬投与開始日とする。

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] 16.1.1.4 項、[資料5.3.5.1.1: P003] 16.1.1.6 項、[資料5.3.5.1.2: P004] 16.1.1.1 項、[資料5.3.5.1.4: P014] 16.1.1.4 項、[資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項

2.7.3.1.2.1.2　対象疾患

2.7.3.1.2.1.2.1　HABP/VABP

HABP/VABP 患者は013試験及び014試験で組み入れられた。013試験及び014試験では HABP は入院後48時間を経過した患者、又は退院後7日以内の患者に発症した、胸部 X 線検査で新規の浸潤影あるいは浸潤影の悪化を伴う臨床症状・徴候を有する肺実質の急性感染症であり、人工呼吸器装着の要否は問わないものと定義した。また、VABP は気管内チューブを介した人工呼吸器の装着開始後48時間以降の患者に発症した、胸部 X 線検査で新規の浸潤影あるいは浸潤影の悪化を伴う臨床症状・徴候を有する肺実質の急性感染症と定義した。

2.7.3.1.2.1.2.2　cIAI

cIAI 患者は013試験、004試験及び017試験で組み入れられた。013試験及び017試験では、cIAI は腹腔内を発端として管腔臓器を超えて進展し、膿瘍形成又は腹膜炎を生じるものと定義した。004試験においても診断の要件としては、013試験及び017試験と同様であった。

2.7.3.1.2.1.2.3　cUTI

cUTI 患者は013試験、003試験及び017試験で組み入れられた。013試験及び017試験では、cUTI は尿路の機能的又は解剖学的な異常を有する、又はカテーテル使用下における、尿路系器官の感染と定義した。003試験においても、診断の要件としては、013試験及び017試験と同様であった。

2.7.3.1.2.1.2.4　敗血症

敗血症被験者の評価は017試験でのみ行った。治験担当医師が原疾患となる診断基準に加え、患者が以下の敗血症の診断に合致するかを確認した（[資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項）。

ベースライン時に以下の臨床所見を満たし、細菌学的所見を有する場合を敗血症とした。

1. 臨床所見

口腔内体温：38.0°C 以上、又は36.0°C 未満（腋窩体温：37.5°C 以上、又は35.5°C 未満）、かつ、以下のいずれかの基準を満たす

- 白血球数：12,000超又は4,000未満、若しくは桿状核球10%以上
- 頻脈：脈拍数100回／分超
- 頻呼吸：呼吸数20回／分超
- 低血圧：収縮期血圧90 mm Hg 未満

2. 細菌学的所見

ベースライン（治験薬投与開始前24時間以内）の血液培養が陽性の患者

2.7.3.1.2.1.3　有効性評価項目

本項では各試験の主な有効性の評価項目及び主要評価項目の判定の定義について記載した。なお、017試験では敗血症関連の評価項目についても記載した。

2.7.3.1.2.1.3.1　国際共同第Ⅲ相013試験

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

- HABP/VABP 被験者における Day 28までの生存率（全死亡率に基づく）
- cIAI 被験者における Day 28の臨床効果
- cUTI 被験者における EFU 時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）

（細菌学的効果は cUTI 被験者のみで評価した）

013試験の臨床効果及び細菌学的効果の判定の定義をそれぞれ[表 2.7.3-3]及び[表 2.7.3-4]に示す。感染症の種類別に以下のとおり「有効」を定義した。

- HABP/VABP：Day 28時点で生存
- cIAI：Day 28の臨床効果が「治癒持続」又は「治癒」
- cUTI：EFU 時点の臨床効果が「治癒持続」又は「治癒」、かつ細菌学的効果が「消失持続」

表 2.7.3-3　　EFU 時点及び Day 28 における臨床効果の定義（013 試験）

臨床効果†	臨床効果の定義
治癒持続	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候‡のすべてが回復（又は感染症発症前の状態に回復）し再発の徴候がない、かつ、感染症に対する抗菌剤の追加投与が不要、かつ、cIAI 患者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。
治癒	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候‡のすべてが回復（又は感染症発症前の状態に回復）、かつ、感染症に対する抗菌剤の追加投与が不要、かつ、cIAI 患者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。
無効	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない：治験薬投与開始前の臨床症状・徴候‡のすべてが持続又は悪化、又は改善（すべての回復はしていない）
再発	EOT 来院において「有効」（治癒又は改善）とされた感染症に関連する臨床症状・徴候‡が EFU 来院又は Day 28来院までに悪化
判定不能	以下のような理由により、EFU 来院において臨床効果を評価するためのデータがない： • 基礎疾患に関連する合併症 又は • 評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） 又は • やむを得ない事情により治癒持続、治癒、無効又は再発の判定ができなかった 又は • 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡

† EFU 来院及び Day 28における「治癒」又は「治癒持続」を「有効」とする。「治癒持続」と評価されるためには直前の来院における臨床効果が「治癒」である必要がある。EFU 来院において「治癒」と評価される患者は、EOT 来院で「改善」である必要がある。
‡ 各疾患特有の臨床症状・徴候は治験実施計画書（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.1.1.4項の表13）を参照すること。

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] 16.1.1.4 項

表 2.7.3-4　　EFU 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（013 試験）

細菌学的効果†,‡,‡	細菌学的効果の定義
消失持続§	EFU 来院時の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が継続して消失（例：10^5 CFU/mL 以上が10^4 CFU/mL 未満に減少）
持続	EFU 来院時の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が分離（10^4 CFU/mL 以上）
新規感染	ベースラインで同定された菌以外の尿中原因菌が治験薬投与終了後に分離（10^5 CFU/mL 以上）が出現 又は 治験薬投与終了後に遠隔（尿以外）の無菌部位から菌が分離
再発	一旦消失が確認された後、尿中原因菌が分離された（10^5 CFU/mL 以上）
判定不能	• 患者の死亡又は治験中止によって EFU 来院時の分離培養検査が実施できなかった 又は • 細菌学的検査結果が不完全であった 又は • 治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は • その他、細菌学的効果を判定できない状況

† 細菌学的効果の判定はベースラインで分離培養された適格な病原菌ごとに実施されなければならない。
‡ ベースラインで同定されなかった新規の病原菌が EOT の後に同定された場合、感受性プロファイルにかかわらず、この新規の病原菌のための細菌学的効果の評価は「新規感染」として記録する。
‡ EFU 来院における全体的な細菌学的効果が「有効」であるためには、ベースラインのすべての菌が「消失持続」している必要がある。
§ EFU 来院の細菌学的効果が「消失持続」となるには、EOT 来院の細菌学的効果も「消失」であること。

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] 16.1.1.4 項

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

その他の副次評価項目は、以下のとおりとした。

- OTX、EOT 及び EFU 時点の臨床効果の有効率
- OTX、EOT 及び EFU 時点の細菌学的効果の有効率
- 感染症の種類ごとの総合効果の有効率

2.7.3.1.2.1.3.2　　海外後期第Ⅱ相003試験及び004試験

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

003試験及び004試験の主要評価項目の判定の定義をそれぞれ[表 2.7.3-5]及び[表 2.7.3-6]に示す。

有効性の主要評価項目は、DCIV 時点の細菌学的効果（003試験）及び臨床効果（004試験）の有効率であり、「有効」の定義は細菌学的効果が「消失」（003試験）及び臨床効果が「治癒」（004試験）とした。

表 2.7.3-5　　DCIV 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（003 試験）

細菌学的効果	細菌学的効果の定義
消失	DCIV の尿分離培養（もし検体がなければ投与後48時間以内の最後に得られた尿検体）において、組入れ時に同定された尿中原因菌が消失（例：10^5 CFU/mL 以上が10^4 CFU/mL 未満に減少）
存続	DCIV の尿分離培養（もし検体がなければ投与後48時間以内の最後に得られた尿検体）において、組入れ時に同定された尿中原因菌が検出（10^4 CFU/mL 以上）
耐性菌の出現に伴う存続	DCIV の尿分離培養（もし検体がなければ投与後48時間以内の最後に得られた尿検体）において、以前はイミペネムに感性であったが、耐性が確認された尿中原因菌を検出（10^4 CFU/mL 以上）
重複感染	感染部位からの検体の分離培養において、ベースラインで同定された菌以外の尿中原因菌が治験薬投与期間中に検出（10^5 CFU/mL 以上） 又は 治験薬投与期間中に遠隔の無菌部位から新規の菌の出現とともに感染の徴候及び症状の悪化
判定不能	• 被験者の死亡又は治験中止によって分離培養検査が実施できなかった 又は • 細菌学的検査結果が不完全であった　又は • 治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は • その他、細菌学的効果を判定できない状況

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] 16.1.1.6 項

表 2.7.3-6　　DCIV 時点における臨床効果の定義（004 試験）

臨床効果	臨床効果の定義
治癒	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状･徴候のほとんど又はすべてが回復（又は感染症発症前の状態に回復）、かつ、感染症に対する抗菌剤の追加投与が不要
無効	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状･徴候に治験薬投与の効果がみられない：治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化。これには以下を含む • 時点を問わない腹腔内感染症に関する死亡、又は • 腹腔内感染症の持続又は再発が経皮的又は手術の治療再介入により確認される、又は • 術後の創傷感染の証拠 • ベースライン時の原因菌及び新規腹腔内感染症の原因菌に対する（治験薬でない）追加抗菌薬療法
判定不能	以下のような理由により、DCIV 時点の臨床効果を評価するためのデータがない： • 基礎疾患に関する合併症、又は • 十分なデータが得られる前に被験者が同意を撤回した（理由を問わない）、又は • やむを得ない事情により治癒又は無効の判定ができなかった • 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] 16.1.1.1 項

Confidential

003試験の副次評価項目は以下のとおりとした。

- イミペネム耐性グラム陰性菌感染症被験者での DCIV 時点の細菌学的効果の有効率
- DCIV 及び EFU 時点の臨床効果の有効率
- EFU 時点の細菌学的効果の有効率
- LFU 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率

004試験の副次評価項目は以下のとおりとした。

- イミペネム耐性グラム陰性菌感染症被験者での DCIV 時点の臨床効果の有効率
- EFU 時点の臨床効果の有効率
- DCIV 及び EFU 時点の細菌学的効果の有効率
- LFU 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率

2.7.3.1.2.1.3.3　　国際共同第Ⅲ相014試験

有効性の主要評価項目は、Day 28までの全死亡率（MITT 集団）とした。
有効性の重要な副次評価項目は EFU 時点の臨床効果の有効率（MITT 集団）とした。

Day 28までの全死亡率の「有効」の定義は Day 28時点での生存とした。EFU 来院時の臨床効果の「有効」の定義は「治癒」又は「治癒持続」とした。

その他の副次評価項目は以下のとおりとした。

- Day 28までの全死亡率（mMITT 集団）
- EFU 時点の全死亡率（MITT 集団及び mMITT 集団）
- Day 28までの全死亡率［人工呼吸器装着の有無（人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP、人工呼吸器を装着していない HABP）ごとに評価］（MITT 集団及び mMITT 集団）
- Day 3、Day 6、Day 10（該当する場合）、EOT 時点及び Day 28における臨床効果の有効率［MITT 集団及び CE 集団）］並びに EFU 時点の臨床効果の有効率（CE 集団）
- EOT 及び EFU 時点における細菌学的効果の有効率（mMITT 集団及び ME 集団）

2.7.3.1.2.1.3.4　　国内第Ⅲ相017試験

有効性の主要評価項目は cIAI 被験者における EOT 時点の臨床効果及び cUTI 被験者における EOT 時点の全体的な細菌学的効果（被験者ごとの細菌学的効果）の有効率とした。
cIAI 及び cUTI 被験者における主要評価項目の判定の定義をそれぞれ[表 2.7.3-7]及び[表 2.7.3-8]に示す。
「有効」の定義は臨床効果が「治癒」又は「改善」及び細菌学的効果が「消失」とした。

C Confidential

表 2.7.3-7　　EOT 時点における臨床効果の定義（cIAI 被験者）（017 試験）

臨床効果†	臨床効果の定義
治癒	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候‡のすべてが回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加投与が不要、かつ、cIAI の被験者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。
改善	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候‡のほとんど又はすべてが改善又は回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、評価対象の感染症に対する抗菌薬の追加投与が不要、かつ、cIAI の被験者においては、予定外の外科的処置又は経皮的ドレナージ処置が実施されていない。
無効	治験薬投与開始前の感染症に関連する臨床症状・徴候‡に治験薬投与の効果がみられない：治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化
判定不能	以下のような理由により、EOT の臨床効果を評価するためのデータがない： • 基礎疾患に関する合併症 又は • 評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） 又は • やむを得ない事情により治癒、改善、無効の判定ができなかった 又は • 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡
† EOT における「治癒」又は「改善」を「有効」とする。 ‡ 治験実施計画書7.1.2.6章 表14の感染症部位の臨床症状・徴候に関連する記述を参照すること。	

Source: [資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項

Confidential

表 2.7.3-8　　EOT 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（cUTI 被験者）（017 試験）

細菌学的効果[†,‡]	細菌学的効果の定義
消失	EOT[‖]の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が消失（例：10^5 CFU/mL 以上が10^4 CFU/mL 未満に減少）
存続[§]	EOT[‖]の尿分離培養において、組入れ時に同定された尿中原因菌が検出（10^4 CFU/mL 以上）
重複感染	感染部位からの検体の分離培養において、ベースラインで同定された菌以外の尿中原因菌が治験薬投与期間中に検出（10^5 CFU/mL 以上） 又は 治験薬投与期間中に遠隔（尿以外）の無菌部位から新規の菌の出現とともに感染の徴候及び症状が悪化
判定不能	• 被験者の死亡又は治験中止によって分離培養検査が実施できなかった 又は • 細菌学的検査結果が不完全であった　又は • 治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は • その他、細菌学的効果を判定できない状況

† 細菌学的効果の判定はベースラインで分離された菌ごとに対し実施すること。ベースラインで同定されなかった新規の菌がこの来院で同定された場合、細菌学的効果の評価は、治験薬投与開始後に同定された新規の菌による「重複感染」として記録する。
‡ EOT における全体的な細菌学的効果が「有効」であるためには、すべてのベースラインの菌が「消失」している必要がある。
§ 臨床的に十分な効果が得られないなどにより治験薬の投与を中止し、ベースラインの菌の存続が分離培養検査で確認できない場合、あるいは臨床効果無効と判断した時点で分離培養が得られなかった場合、組入れ時の菌は存続しているとみなす。
‖ EOT で分離培養を実施しなかった場合、この来院の細菌学的効果の判定は、治験薬を48時間以上投与した後に収集された、直近の尿分離培養結果に基づき行うことができる。

Source: [資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項

有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- cIAI 被験者における TOC 時点の臨床効果の有効率
- cUTI 被験者における TOC 時点の細菌学的効果の有効率

<u>敗血症の評価項目</u>

敗血症の基準を満たす被験者では、本邦及び FDA のガイドライン[資料5.4: 059] [資料5.4: 060]を参照し、複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）に基づいた特有の基準を用いて探索的に有効性を評価した。

017試験では敗血症に対する有効性の評価項目は、EOT 及び TOC 時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）とした。

治験担当医師が評価した臨床効果及び治験依頼者の判定した被験者ごとの細菌学的効果に基づき各評価時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）を判定した（cUTI 被験者のみ）。臨床効果の「有効」の定義は EOT 時点では「治癒」又は「改善」、TOC 時点では「治癒」とした。細菌学的効果の「有効」の定義は EOT 時点ではすべてのベースラインの菌が「消失」、TOC 時点ではすべてのベースラインの菌が「消失持続」とした。各評価時点において、臨床効果及び細菌学的

C Confidential

効果の両方が「有効」であった場合のみ、複合効果を「有効」と判定した。

臨床効果は治験担当医師によってそれぞれの時点で判定され、さらに「有効」又は「無効」のいずれかに判定された。

細菌学的効果はベースラインで分離培養した菌ごとに評価された。菌ごとの細菌学的効果は治験担当医師が判定した。EOT 及び TOC 来院において、各来院時に治験実施医療機関で実施する血液の分離培養の結果に基づき、ベースライン時に分離された菌ごとに細菌学的効果を判定した。EOT 及び TOC 時点の臨床効果の判定の定義をそれぞれ[表 2.7.3-9]及び[表 2.7.3-10]に、EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果の判定の定義をそれぞれ[表 2.7.3-11]及び[表 2.7.3-12]に示す。

表 2.7.3-9　EOT 時点における臨床効果の定義（敗血症被験者）（017 試験）

臨床効果†	臨床効果の定義
治癒	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要
改善	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべて又はほとんどが改善又は回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要
無効	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない：治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のほとんど又はすべてが持続又は悪化
判定不能	以下のような理由により、臨床効果を評価するためのデータがない： • 基礎疾患に関する合併症 又は • 評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） 又は • やむを得ない事情により治癒、改善、無効の判定ができなかった 又は • 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡
† EOT における「治癒」又は「改善」を「有効」とする。	

Source: [資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項

表 2.7.3-10　TOC 時点における臨床効果の定義（敗血症被験者）（017 試験）

臨床効果†	臨床効果の定義
治癒	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候のすべてが回復（すなわち感染症発症前の状態に回復）、かつ、抗菌薬の追加投与が不要
無効	治験薬投与開始前の敗血症に関連する臨床症状・徴候に治験薬投与の効果がみられない：治験薬投与開始前の臨床症状・徴候のすべてが持続、悪化又は改善（すべてが回復していない）
判定不能	以下のような理由により、臨床効果を評価するためのデータがない： • 基礎疾患に関する合併症 又は • 評価のための十分なデータを得る前に治験中止（理由は問わない） 又は • やむを得ない事情により治癒又は無効の判定ができなかった 又は • 治験の対象となった感染症と明らかに関係のない治験期間中の死亡
† TOC における「治癒」を「有効」とする。	

Source: [資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項

C Confidential

表 2.7.3-11　EOT 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（敗血症被験者）（017 試験）

細菌学的効果†,‡	細菌学的効果の定義
消失	EOT までの血液培養において、組入れ時に同定された原因菌が消失
存続§	EOT の血液培養において、組入れ時に同定された原因菌が分離
重複感染	治験薬投与期間中の血液培養において、ベースラインで同定された菌以外の原因菌が分離
判定不能	• 被験者の死亡又は治験中止によって EOT までの血液培養が実施できなかった　又は • 細菌学的検査結果が不完全であった　又は • 治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は • その他、細菌学的効果を判定できない状況

† 細菌学的効果の判定はベースラインで分離された菌ごとに実施すること。ベースラインで同定されなかった新規の菌がこの来院で同定された場合、細菌学的効果の評価は、治験薬投与開始後に同定された新規の菌による「重複感染」として記録する。
‡ EOT 来院における全体的な細菌学的効果が「有効」であるためには、すべてのベースラインの菌が「消失」している必要がある。
§ 臨床的に十分な効果が得られないなどにより治験薬の投与を中止し、ベースラインの菌の存続が分離培養検査で確認できない場合、あるいは臨床効果無効と判断した時点で分離培養が得られなかった場合、組入れ時の菌は存続しているとみなす。

Source: [資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項

表 2.7.3-12　TOC 時点における菌ごとの細菌学的効果の定義（敗血症被験者）（017 試験）

細菌学的効果†,‡	細菌学的効果の定義
消失持続§	TOC までの血液培養において、組入れ時に同定された原因菌が消失 EOT までの血液培養が陰性、かつ、被験者の感染症が臨床的に回復し、TOC 来院の血液培養が実施されなかった場合は、EOT 来院の結果を TOC 来院の結果として用いることができる。
存続	TOC の血液培養において、組入れ時に同定された原因菌が分離
新規感染	治験薬投与終了後の血液培養において、ベースラインで同定された菌以外の菌が出現
再発	一旦消失が確認された後、血液培養において病原菌が分離された
判定不能	• 被験者の死亡又は治験中止によって血液培養が実施できなかった　又は • 細菌学的検査結果が不完全であった又は • 治験実施計画書の手順からの逸脱により細菌学的評価ができなかった 又は • その他、細菌学的効果を判定できない状況

† 細菌学的効果の判定はベースラインで分離された菌ごとに実施すること。ベースラインで同定されなかった新規の菌がこの来院で同定された場合、細菌学的効果の評価は、治験薬投与開始後に同定された新規の菌による「新規感染」として記録する。
‡ TOC における全体的な細菌学的効果が「有効」であるためには、すべてのベースラインの菌が「消失持続」している必要がある。
§ TOC の細菌学的効果において「消失持続」と判定するためには、EOT 時の細菌学的効果においても「消失」と判定されていなければならない。

Source: [資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項

C Confidential

2.7.3.1.2.1.4　　解析対象集団

本項では各試験の主な有効性解析対象集団を記載した。各試験の解析手法については[2.7.6.3項]を参照のこと。

2.7.3.1.2.1.4.1　　国際共同第Ⅲ相013試験

mMITT 集団：有効性の主要評価項目に対する主要な解析対象集団とした。mMITT 集団は、無作為割付けされたすべての被験者（Treatment Group 1及び2）のうち、治験薬の投与を少なくとも1回は受け、ベースラインの原因菌が中央検査機関の検査結果で選択基準［グラム陰性菌、イミペネム耐性（中等度耐性を含む）、かつ、コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性］を満たした被験者。

SmMITT 集団 : mMITT 集団の被験者に、ベースラインの原因菌が各治験実施医療機関の検査結果で感受性の基準を満たした被験者を加えた集団。本集団は、データベース固定前に追加的に設定した（[資料5.3.5.1.3: P013] 9.8.2.1 項）。

PP 集団：mMITT 集団の部分集団で、本試験への組入れのための重要な診断基準を満たし、有効性の評価に影響する可能性のある治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、治験実施計画書に示す最短期間の治験薬の投与［少なくとも5日間（cIAI、cUTI）又は7日間（HABP/VABP）］を受けた被験者。

mMITT 集団を有効性の主要評価項目に対する主要な解析対象集団、PP 集団を副次的な解析対象集団とした。

2.7.3.1.2.1.4.2　　海外後期第Ⅱ相003試験及び004試験

mITT[1]集団：治験薬の投与を少なくとも1回は受け、以下の基準を満たす被験者。

- 003試験 : 試験前の尿培養において尿路原因菌の感受性にかかわらず、グラム陰性菌又は嫌気性の原因菌の増殖がみられた
- 004試験 : 試験前／術後の分離培養でグラム陰性腸内細菌又は嫌気性の原因菌の増殖がみられた

ME 集団：mITT 集団の部分集団で、治験薬の投与を96時間以上受け、培養で菌が確認され、疾患の基準を満たし、有効性の評価に影響する可能性のある治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者。

ME 集団を有効性の主要評価項目に対する主解析対象集団、mITT 集団を副次的な解析対象集団とした。

2.7.3.1.2.1.4.3　　国際共同第Ⅲ相014試験

MITT 集団：無作為化され、治験薬の静脈内投与を少なくとも1回は受けた被験者。ただし、ベ

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

ースラインのグラム染色でグラム陽性球菌のみが検出された被験者は除外した。

mMITT：MITT 集団の被験者のうち、イミペネム／レレバクタムが抗菌活性を示した HABP/VABP の原因菌を有する被験者。

MITT 集団を有効性の主要な有効性解析対象集団、mMITT 集団を副次的な解析対象集団とした。

2.7.3.1.2.1.4.4　　国内第Ⅲ相017試験

MITT 集団：試験に組み入れられ、治験薬の静脈内投与を少なくとも1回は受けたすべての被験者。

ME 集団：MITT 集団の部分集団で、治験実施計画書の cIAI 又は cUTI の定義に合致し、有効性の評価に影響する可能性のある選択／除外基準からの重要な逸脱がなく、治験薬の静脈内投与の期間が96時間以上かつ以下の条件を満たす被験者。

1)　（cIAI のみ）感染部位から得られた治験薬投与開始前／手術後の培養検体から、腹腔内感染症で一般的に分離されるグラム陰性腸内細菌又は嫌気性の病原菌が1つ以上分離された
2)　（cUTI のみ）治験薬投与開始前の被験者の尿検体のグラム陰性菌又は嫌気性の病原菌数が、治験実施計画書の選択基準を満たした

ME 集団を有効性の主要評価項目に対する主要な解析対象集団、MITT 集団を副次的な解析対象集団とした。

2.7.3.1.2.1.5　　用法・用量

2.7.3.1.2.1.5.1　　国際共同第Ⅲ相013試験

013試験の治験薬は REL/IMI 及び CMS＋IMI である。なお、REL/IMI +プラセボ群では REL/IMI に加えて CMS のプラセボも投与した。治験薬の用法・用量を[表 2.7.3-13]に示す。

表 2.7.3-13　治験薬の用法・用量（013 試験）

CrCL（mL/min）	REL/IMI†	IMI	CMS	
			負荷投与‡	維持投与§
90以上	250/500 mg 6時間ごと	500 mg 6時間ごと	300 mg（コリスチン力価）（720 mg CMS、又は900万 IU）	150 mg（コリスチン力価）（360 mg CMS、又は450万 IU）
60以上90未満	200/400 mg 6時間ごと	400 mg 6時間ごと		150 mg（コリスチン力価）（360 mg CMS、又は450万 IU）
30以上60未満	150/300 mg 6時間ごと	300 mg 6時間ごと		115 mg（コリスチン力価）（270 mg CMS、又は340万 IU）
15以上30未満	100/200 mg 6時間ごと	200 mg 6時間ごと		75 mg（コリスチン力価）（180 mg CMS、又は230万 IU）
CrCL = creatinine clearance、REL = relebactam、IMI = imipenem/cilastatin † REL/IMI は配合剤として1つのバイアルで提供される。そのため、薬剤調製時に各成分の用量は同じ比で調整される。			CMS = colistimethate sodium ‡ 組入れ前にコリスチン力価として200 mg（約470 mg CMS 又は590万 IU に相当）の負荷投与が行われていた場合、その患者は維持投与から初回の治験薬投与を開始する。事前の負荷投与をされていない場合は、事前の投与量にかかわらず、記載されているように負荷投与を行う。 § 注釈†の記載を除き、維持投与は、負荷投与の12時間後に開始し、その後12時間ごとに投与する。プラセボの投与も同様に行う。	

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] 16.1.1.4 項

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンはいずれも主に腎排泄であり、腎機能障害者を対象とした薬物動態試験[資料5.3.3.3.2: P005]では、いずれも同様に血漿中曝露量の増加が観察された。このため、各試験において腎機能（CrCL）に応じた REL 及び IMI の用量を設定した。以下に各試験における治験薬の用法・用量について示す。CrCL による用法・用量の調整の詳細については[2.7.3.4.2 項]に示す。

2.7.3.1.2.1.5.2　海外後期第Ⅱ相003試験及び004試験

003試験及び004試験の治験薬の用法・用量をそれぞれ[表 2.7.3-14]及び[表 2.7.3-15]に示す。第Ⅱ相試験では CrCL の他に体重による用量調整も行った。プラセボ + IMI 群では IMI に加えて、REL のプラセボを投与した。

表 2.7.3-14　　治験薬の用法・用量（003 試験）

体重（kg）	CrCL（mL/min）											
	71以上			41以上70以下			21以上 40以下			6 以上20以下		
	IMI	REL		IMI	REL		IMI	REL		IMI	REL	
	全投与群	REL 250 mg + IMI 群	REL 125 mg + IMI 群	全投与群	REL 250 mg + IMI 群	REL 125 mg + IMI 群	全投与群	REL 250 mg + IMI 群	REL 125 mg + IMI 群	全投与群	REL 250 mg + IMI 群	REL 125 mg + IMI 群
70以上	500 mg 6時間ごと	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	500 mg 8時間ごと	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	250 mg 12時間ごと	125 mg 12時間ごと	62.5 mg 12時間ごと
60	500 mg 8時間ごと	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	62.5 mg 8時間ごと	250 mg 12時間ごと	125 mg 12時間ごと	62.5 mg 12時間ごと
50	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	62.5 mg 8時間ごと	250 mg 12時間ごと	125 mg 12時間ごと	62.5 mg 12時間ごと
40	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	62.5 mg 8時間ごと	250 mg 12時間ごと	125 mg 12時間ごと	62.5 mg 12時間ごと	250 mg 12時間ごと	125 mg 12時間ごと	62.5 mg 12時間ごと
30	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	62.5 mg 8時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	31.25 mg 6時間ごと	125 mg 8時間ごと	62.5 mg 8時間ごと	31.25 mg 8時間ごと	125 mg 12時間ごと	62.5 mg 12時間ごと	31.25 mg 12時間ごと

CrCL = creatinine clearance、REL = relebactam、IMI = imipenem/cilastatin
プラセボ+ IMI 群は、IMI とプラセボを別々の点滴バックから投与しており、投与間隔は IMI のものに従った

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] 16.1.1.6 項

Confidential

表 2.7.3-15　治験薬の用法・用量（004 試験）

体重（kg）	CrCL（mL/min）					
	71以上			50以上70以下		
	IMI	REL		IMI	REL	
	全投与群	REL 250 mg + IMI 群	REL 125 mg + IMI 群	全投与群	REL 250 mg + IMI 群	REL 125 mg + IMI 群
70以上	500 mg 6時間ごと	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	500 mg 8時間ごと	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと
60	500 mg 8時間ごと	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと
50	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと
40	250 mg 6時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	62.5 mg 8時間ごと
30	250 mg 8時間ごと	125 mg 8時間ごと	62.5 mg 8時間ごと	125 mg 6時間ごと	62.5 mg 6時間ごと	31.25 mg 6時間ごと

CrCL = creatinine clearance、REL = relebactam、IMI = imipenem/cilastatin
プラセボ＋IMI 群は、IMI とプラセボを別々の点滴バックから投与しており、投与間隔は IMI のものに従った。

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] 16.1.1.1 項

2.7.3.1.2.1.5.3　国際共同第Ⅲ相014試験及び国内第Ⅲ相017試験

014試験及び017試験の治験薬の用法・用量を[表 2.7.3-16]に示す。

表 2.7.3-16　治験薬の用法・用量（014 試験及び 017 試験）

CrCL（mL/min）	REL/IMI†
90以上	250/500 mg　6時間ごと
60以上90未満	200/400 mg　6時間ごと
30以上60未満	150/300 mg　6時間ごと
15以上30未満	100/200 mg　6時間ごと
	TAZ/PIPC（014試験のみ）‡
40超	500/4000 mg　6時間ごと
20以上40以下	375/3000 mg　6時間ごと
15以上20未満	250/2000 mg　6時間ごと

CrCL = creatinine clearance、REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin、TAZ = tazobactam、PIPC = piperacillin hydrate
† REL/IMI は1バイアル中に REL と IMI を含有する配合剤として提供されるため、各成分は均等に調製した。例えば、CrCL が50 mL/min の患者では、表に従い REL 150 mg/IMI 300 mg を投与した。
‡ TAZ/PIPC は1バイアル中に PIPC と TAZ を含有する配合剤として提供されるため、各成分は均等に調製した。例えば、CrCL が30 mL/min の患者では、表に従い TAZ 375 mg/PIPC 3000 mg を投与した。

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] 16.1.1.4 項、[資料5.3.5.2: P017] 16.1.1 項

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項においても、試験デザインの項[2.7.3.1.2.1.1項]と同様にイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を対象とした013試験、イミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を対象とした003試験、004試験、014試験及び017試験の順で記載する。

2.7.3.2.1　イミペネム耐性菌感染症患者を対象とした試験

2.7.3.2.1.1　国際共同第Ⅲ相013試験

本試験はイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を対象とし、REL/IMI 及び CMS と IMI の併用投与を比較した二重盲検試験である。本試験は二重盲検で実施した REL/IMI +プラセボ群（Treatment Group 1）及び CMS＋IMI 群（Treatment Group 2）］並びに非盲検の REL/IMI 群（Treatment Group 3）の3群で構成されるが、本項では主として二重盲検の2群について結果を要約する。

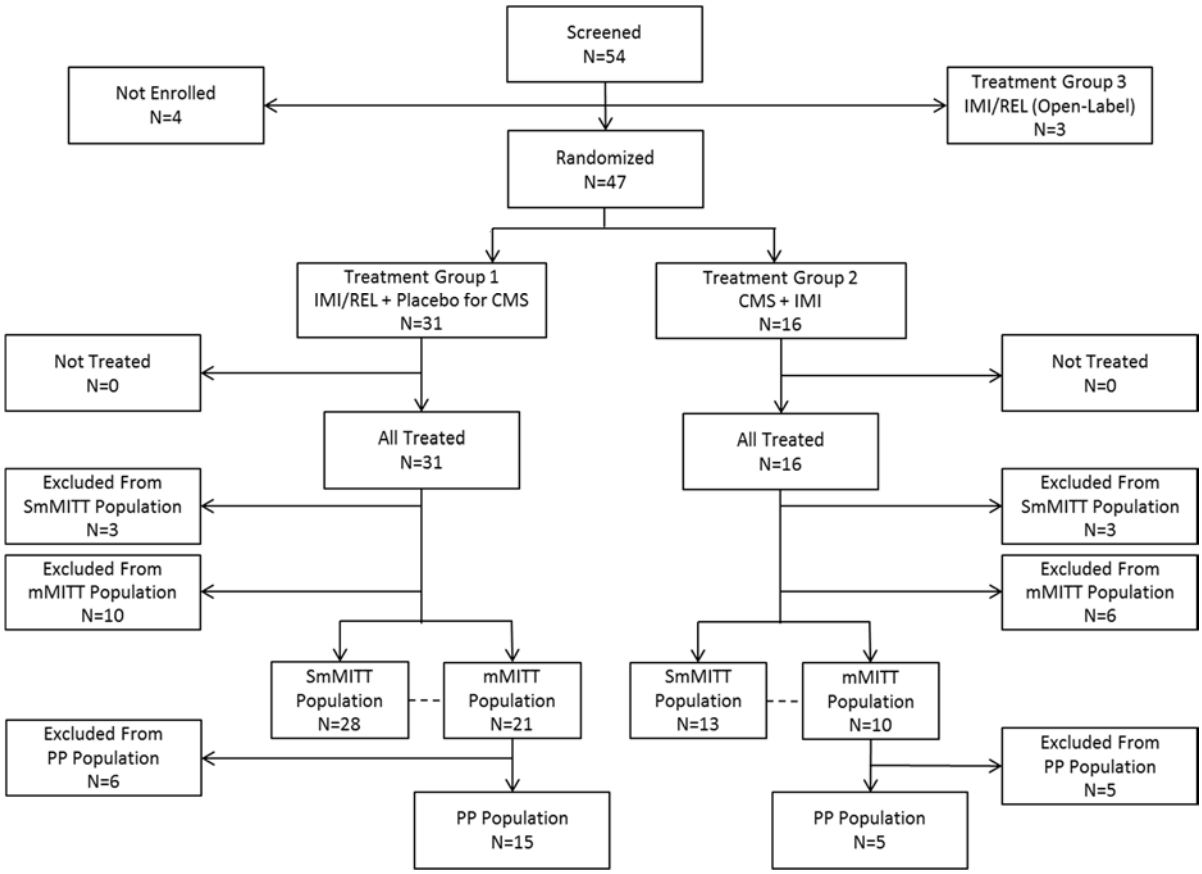
2.7.3.2.1.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を[図 2.7.3-1]に示す。

本試験では二重盲検下の投与群［REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群］にイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者47例［HABP/VABP : 16例（34.0%）、cIAI : 8例（17.0%）、cUTI : 23例（48.9%）］、並びに非盲検下の REL/IMI 群にコリスチン及びイミペネム耐性かつイミペネム／レレバクタム感性の細菌感染症患者3例（HABP：1例、cIAI：2例）の計50例を組み入れた（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-2、Table 14.1-3）。全例に治験薬が投与され、このうち治験薬投与を完了した及び試験を完了した被験者の割合は、REL/IMI +プラセボ群（いずれも87.1%）で CMS＋IMI 群（いずれも68.8%）に比べて高かった。これは主に、有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合及び死亡により試験を中止した被験者の割合が、REL/IMI +プラセボ群［それぞれ0%（0/31例）及び3.2%（1/31例）］で CMS＋IMI 群［いずれも18.8%（3/16例）］より低かったことによるものと考えられた（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 10-1）。

有効性の解析対象集団別では、mMITT 集団（無作為割付けされたすべての被験者のうち、治験薬の投与を少なくとも1回は受け、ベースラインの原因菌が中央検査機関の検査結果で選択基準を満たした被験者）の31例の被験者の内訳は、REL/IMI +プラセボ群21例（HABP/VABP：8例、cIAI : 2例、cUTI : 11例、以下同順）、CMS＋IMI 群10例（3例、2例、5例）であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-7）。事後に規定した SmMITT 集団（mMITT 集団の被験者に、ベースラインの原因菌が各治験実施医療機関の検査結果で感受性の基準を満たした被験者を加えた集団）（[資料5.3.5.1.3: P013] 9.8.2.1項）の41例の被験者の内訳は、REL/IMI +プラセボ群28例（8例、5例、15例）、CMS＋IMI 群13例（4例、3例、6例）であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-7）。

図 2.7.3-1　　被験者の内訳（013 試験）



Abbreviations: CMS = colistimethate sodium; IMI = imipenem/cilastatin; mMITT = Microbiological Modified Intent-To-Treat; PP = Per Protocol; REL = relebactam; SmMITT = Supplemental Microbiological Modified Intent-To-Treat.
Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Figure 10-1

2.7.3.2.1.1.2　　被験者背景

mMITT 集団の被験者のうち、64.5%が男性であり、90%超が白人であった。被験者の35.5%は65歳以上、9.7%が75歳以上であった。被験者の83.9%は欧州で組み入れられ、残りは南米及び北米で組み入れられた。本試験には日本の治験実施医療機関も参加し、グラム陰性菌分離株の感受性検査を実施したが、イミペネム耐性（中等度耐性を含む）を示し、かつ、感染症の診断基準に合致する症例の組入れには至らなかった。被験者全体の22.6%が中等度から重度の腎機能障害を有していた。年齢以外の被験者背景は、REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群で概して同様であった。平均年齢は CMS＋IMI 群（63.3歳）に比べて REL/IMI +プラセボ群（53.6歳）で低かったが、これは REL/IMI +プラセボ群では18歳から40歳の被験者の割合が多く、75歳以上の被験者の割合が少なかったためである[付録 2.7.3-1]。

平均 APACHE II スコアは cIAI を有する被験者（16.3）及び HABP/VABP を有する被験者（15.9）の方が cUTI を有する被験者（7.3）に比べて高く、HABP/VABP 及び cIAI を有する被験者は重症度が高く、死亡リスクが高いことが示唆された（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-12）。

SmMITT 集団における被験者背景は、全般的に mMITT 集団と類似していた（[資料5.3.5.1.3: P013] 10.5.1 項）。

以下に感染症の種類ごとの被験者背景を要約する。

HABP/VABP

mMITT 集団において HABP/VABP 被験者11例の一次診断名は、2例が HABP、9例が VABP であった[付録 2.7.3-1]。

mMITT 集団で最もよくみられた画像所見は、REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群共に胸水（REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群で同程度）と肺硬化（REL/IMI +プラセボ群で多かった）であり、両投与群で大きな差はなかった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-19）

mMITT 集団において HABP/VABP 被験者で最もよくみられた徴候及び症状は、機械的換気の必要性、呼吸補助の必要性増加、呼吸器分泌物吸引又は喀出、及び PaO_2/FiO_2異常であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-24）。

cIAI

mMITT 集団において cIAI 被験者4例の診断名は、管腔臓器穿孔（2例）、腹膜炎（1例）及び腹腔内膿瘍（2例）であった。一次診断で複雑性虫垂炎を有していた被験者はいなかった。cIAI 被験者のベースライン特性は、REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群で同様であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-29）。

mMITT 集団における cIAI 被験者で最もよくみられた徴候及び症状は、腹痛及び触診時圧痛であった。これらの徴候及び症状の発生率、分布及び程度は、REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群で概して同様であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-34）。

mMITT 集団において cIAI 被験者のベースライン時の腹腔内手術の種類は、開腹手術のみであった。4例のうち3例が手術中に腹腔洗浄を、3例が一次閉鎖手術を受けた（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-39）。

cUTI

mMITT 集団において cUTI 被験者16例のうち、8例は急性腎盂腎炎、8例は尿路の基礎疾患を有していた（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-11）。最もよくみられた尿路の合併症は、REL/IMI + プラセボ群では間欠式尿道カテーテルの慢性的使用、腎結石症及び神経因性膀胱（いずれも2/11例）であり、CMS + IMI 群では腎結石症（3/5例）であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-44）。

mMITT 集団における cUTI 被験者で最もよくみられた尿路感染症の徴候及び症状は、悪寒、側腹部痛、肋骨脊柱角圧痛及び頻尿であった。徴候及び症状の程度は、大部分が中等度であった。これらの被験者でみられた徴候及び症状の種類及び発生率は、REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群で概して同様であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-48）。

REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群におけるベースライン時原因菌（mMITT 集団）

mMITT 集団における REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群のベースライン時原因菌を[表 2.7.3-17]に示す。

ベースライン時に分離された菌種の分布は、REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群で同様であった。原因菌はすべて好気性グラム陰性桿菌であり、大部分は *P. aeruginosa* であった。その他の原因菌は Enterobacteriaceae であり、このうち *K. pneumoniae* が最も多く分離された。

HABP/VABP 又は cIAI を有する被験者のベースライン時原因菌は、cIAI 被験者の1例で分離された原因菌（*Citrobacter freundii*）を除き、すべて *P. aeruginosa* であった。cUTI では、尿検体から分離された大部分の原因菌は *P. aeruginosa* であったが、数例の被験者では各種の Enterobacteriaceae も分離され、ベースライン時原因菌の多様性が認められた（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.1-75、Table 14.1-76）。

表 2.7.3-17　ベースライン時原因菌（mMITT 集団）（013 試験）

	Treatment Group 1: REL/IMI + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
All Pathogens	**21**	**21**	**10**	**10**	**31**	**31**
Aerobic Gram-Negative Bacillus	**21**	**21 (100.0)**	**10**	**10 (100.0)**	**31**	**31 (100.0)**
Citrobacter freundii	1	1 (4.8)	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)
Enterobacter cloacae	1	1 (4.8)	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)
Klebsiella oxytoca	0	0 (0.0)	1	1 (10.0)	1	1 (3.2)
Klebsiella pneumoniae	3	3 (14.3)	1	1 (10.0)	4	4 (12.9)
Pseudomonas aeruginosa	16	16 (76.2)	8	8 (80.0)	24	24 (77.4)

REL = relebactam; IMI = imipenem/cilastatin; CMS = colistimethate sodium.
N = The number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.
n = The number of isolated pathogens within each category.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 10-8

非盲検下の REL/IMI 群では、3例の被験者のうち2例で治験実施医療機関の検査結果から、治験実施計画書で規定した感受性の基準を満たすベースラインの原因菌が1種類以上確認された。しかし、中央検査機関で測定した MIC では、すべての分離株がイミペネム感性又はコリスチン感性であったことから、REL/IMI 群の組入れ基準に合致する原因菌はなかった（[資料5.3.5.1.3: P013] 10.5.5.2.1項）。

イミペネム耐性（中等度耐性を含む）であった *P. aeruginosa* 24株のうち、17株が Ambler クラス C の染色体性 AmpC 型セファロスポリナーゼ遺伝子を有していた。また、大部分がクラス A の ESBL も有していた。

イミペネム耐性（中等度耐性を含む）であった Enterobacteriaceae において、ESBL、KPC 型（KPC-2 及び KPC-3の両方）、プラスミド性 AmpC 及び OXA-48遺伝子を有していた。

これらの分離株の詳細及び活性は、治験総括報告書（[資料5.3.5.1.3: P013] 10.5.5.4項）及び感受性報告書（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.1.11項）に示す。

2.7.3.2.1.1.3　　有効性の結果

mMITT 集団における有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を[表 2.7.3-18]に示す。

主要評価項目

mMITT 集団の REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群の総合効果[2]の有効率は、いずれも70%以上であり、両投与群で同程度であった。

SmMITT 集団及び PP 集団においても総合効果の有効率は、REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群で同程度であった。mMITT 集団と比較して、PP 集団の総合効果の有効率は両投与群共にわずかに高く、SmMITT 集団では両投与群共に mMITT 集団と同程度であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-2、Table 14.2-3）。

重要な副次評価項目

mMITT 集団における Day 28までの全死亡率は、CMS + IMI 群と比べて REL/IMI +プラセボ群で低く、差の90%CI は（-46.4, 6.7）であった。SmMITT 集団の結果は、mMITT 集団の結果と概して同様であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-2）。

mMITT 集団においては、REL/IMI +プラセボ群の被験者の70%以上で Day 28の臨床効果が「有効」であり、CMS + IMI 群より高く、差の90%CI は（1.3, 51.5）であった。SmMITT 集団の結果は、mMITT 集団の結果と概して同様であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-2）。

[2] HABP/VABP 被験者における Day 28までの生存率（全死亡率に基づく）、cIAI 被験者における Day 28の臨床効果及び cUTI 被験者における EFU 時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果）

C Confidential

表 2.7.3-18　主要及び重要な副次有効性評価項目の結果（mMITT 集団）（013 試験）

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

REL = relebactam; IMI = imipenem/cilastatin; CMS = colistimethate sodium.
† 95% confidence intervals are based on Agresti & Coull method.
‡ Adjusted differences and 90% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method stratified by infection-site stratum.
§ Overall response:(a) survival status through Day 28 post-randomization in subjects with HABP/VABP, (b) clinical response at Day 28 post-randomization for subjects with cIAI and (c) the composite clinical and microbiological response at EFU for subjects with cUTI.

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

その他の副次評価項目

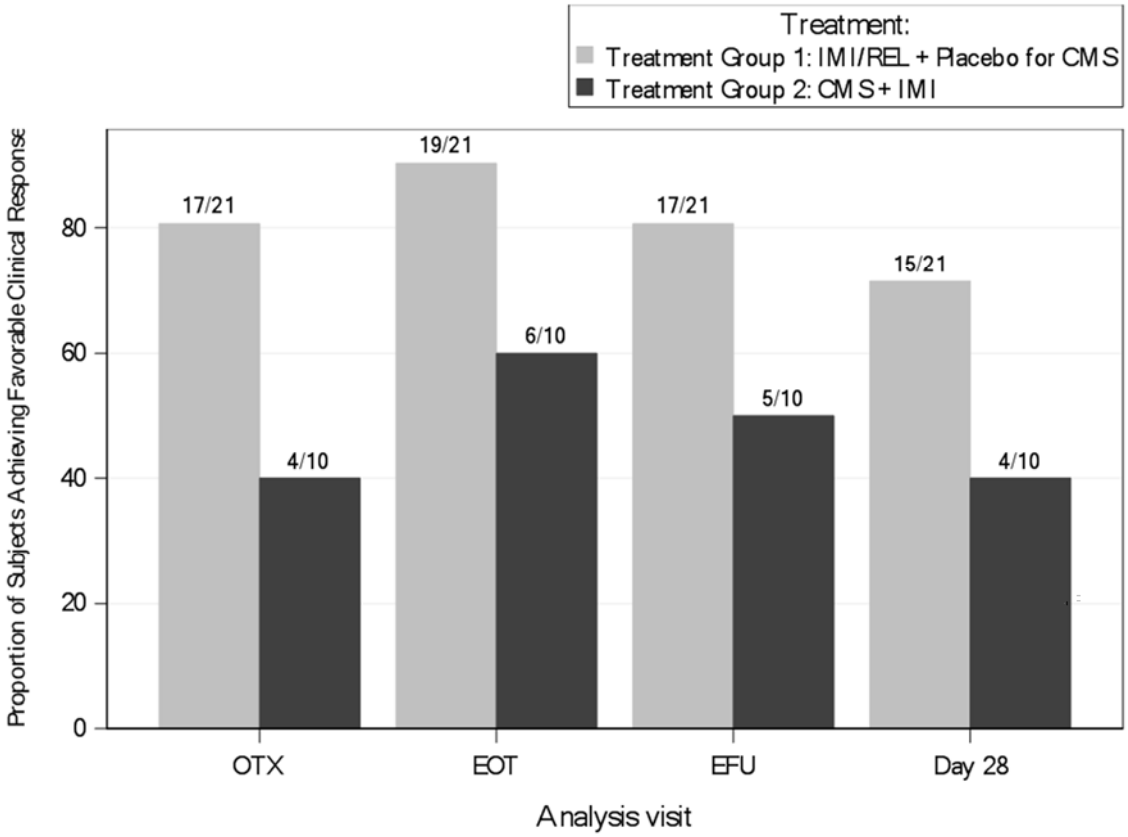
1)　mMITT 集団における評価時点別（OTX、EOT、EFU 及び Day 28）の臨床効果の有効率

いずれの時点においても臨床効果の有効率は CMS + IMI 群と比べて REL/IMI +プラセボ群で高かった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-5、[図 2.7.3-2]）。

2)　mMITT 集団における評価時点別（OTX、EOT 及び EFU）の細菌学的効果の有効率（cUTI 被験者のみ）

REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群での細菌学的効果の有効率は、REL/IMI +プラセボ群の EFU 時点を除いて100%であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-6）。すべての cUTI 被験者は、EFU 時点で「無効」と判定された REL/IMI +プラセボ群の3例を除き、すべての評価時点で細菌学的効果が「有効」であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-6）。EFU 時点で細菌学的効果が「無効」であった3例のうち、1例は EOT 時点及び EFU 時点の尿培養が欠測していたため、細菌学的効果が「無効」と判定され、他の2例では、EFU 来院時の尿培養でベースライン時原因菌の再発［治験実施計画書では、一旦消失が確認された後、尿中原因菌が分離された（1×10^5 CFU/mL 以上）と定義されていた］がみられた。2例とも他の cUTI 被験者では装着していなかった間欠式尿道カテーテルを慢性的に必要とする被験者であり、EOT 時点の細菌学的効果は「消失持続」であった（[資料5.3.5.1.3: P013] 11.3.2項）。これらの3例は、主要評価項目の結果が「無効」であった。3例の被験者に関する詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P013] 11.1.3項に示す。

図 2.7.3-2　　臨床効果の有効率（評価時点別）
REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群（mMITT 集団）（013 試験）



IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium
Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Figure 11-1

ベースライン時原因菌別の有効性

mMITT 集団におけるベースライン時原因菌別の総合効果の有効率を[付録 2.7.3-2]に示す。

mMITT 集団で *P. aeruginosa* を有する被験者の総合効果の有効率（主要評価項目）は、CMS + IMI 群（62.5%）と比べて REL/IMI +プラセボ群（81.3%）で高かったが、層別因子で調整した後の差は3.1%で90%CI は0を含んでいた（-19.8, 38.2）。

mMITT 集団で *K. pneumoniae* を有する被験者（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群で計4例）では、REL/IMI +プラセボ群の1/3例及び CMS + IMI 群の1/1例で総合効果が「有効」であった。総合効果が「無効」であった REL/IMI +プラセボ群の2例は、臨床効果は「有効」であったが、EFU 来院時の尿培養においてベースライン時原因菌の再発がみられ、治験担当医師が「定着菌」と判断したため、細菌学的効果は「無効」であった。これら2例は間欠式尿道カテーテルを慢性的に必要としたが、これは持続感染の素因になることがよく知られている。なお、他の cUTI 被験者ではカテーテルを必要としなかった（[資料5.3.5.1.3: P013] 13.1項）。

SmMITT 集団における総合効果の有効率は、mMITT 集団と概して同程度であった（[資料

5.3.5.1.3: P013] Table 14.2-23、Table 14.2-25）。

菌血症併発例での有効性

mMITT 集団の29.0%（9/31例）でベースライン時の血液培養が実施され[付録 2.7.3-1]、このうち VABP 被験者2例（REL/IMI +プラセボ群：1例及び CMS＋IMI 群：1例）において血液原因菌が分離された。cIAI 被験者及び cUTI 被験者では血液分離菌は認められなかった。これら2例の菌血症併発例の概要を以下に示す。

- REL/IMI +プラセボ群の1例のベースライン時原因菌は、*P. aeruginosa* でコリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性であった。本被験者は EOT 時点で臨床効果が「改善」であったが、Day 17に死亡し、EFU 時点の臨床効果は「判定不能」であった。血液培養は Day 3 に陰性であった（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.2.7.2項）。
- CMS + IMI 群の1例のベースライン時原因菌は、*Klebsiella* spp.でイミペネム感性であった。本被験者は EOT 時点及び EFU 時点で臨床効果が「治癒」であり、Day 28時点で生存していた。治験薬投与開始後の血液培養データは得られなかった（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.2.6.8 項）。

REL/IMI 群（Treatment Group 3）（非盲検群）における有効性

非盲検下で REL/IMI を投与した被験者3例の有効性（評価時点別の臨床効果の有効率及び Day 28 までの全死亡率）を[資料5.3.5.1.3: P013]の Table 11-11に示す。Day 28及び EOT 時点において2例の cIAI 被験者の臨床効果が「有効」であった。これらの被験者は治験薬の投与期間を延長し、Day 41及び Day 42まで投与された（EOT 時点はそれぞれ Day 42及び Day 43）ため、Day 28の検査は治験薬の投与期間中に行った。これらの被験者の EFU 時点における臨床効果は「無効」であった（判定不能が1例及び臨床的に改善したが回復不十分が1例）。その他の1例は HABP/VABP 被験者であったが Day 8に死亡した（[資料5.3.5.1.3: P013] 11.4.4 項）。

2.7.3.2.2　イミペネム耐性菌に限定しない感染症患者を対象とした試験

2.7.3.2.2.1　海外後期第Ⅱ相003試験

本試験は cUTI 患者を対象とし、REL（125 mg 又は250 mg）と IMI の併用投与を IMI の単独投与と比較した二重盲検試験である。以下に結果を要約する。

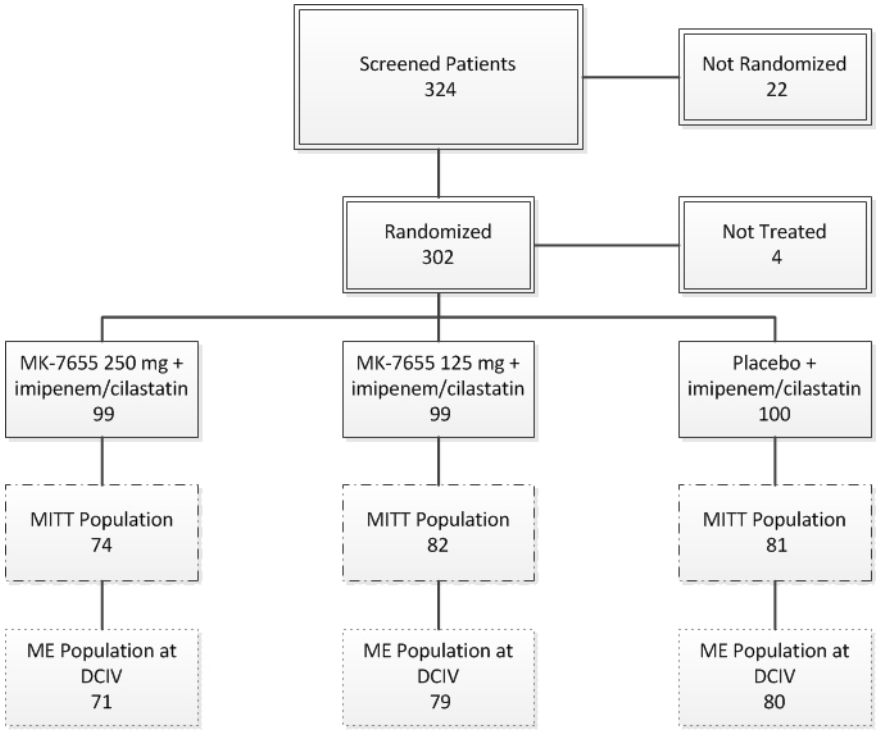
2.7.3.2.2.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を[図 2.7.3-3]に示す。

本試験には302例［REL（250 mg）+ IMI 群：101例、REL（125 mg）+ IMI 群：101例、プラセボ+ IMI 群：100例］を無作為に割り付けた。このうち93.7%が治験薬投与を完了し、91.7%が試験を完了した。治験薬投与中止及び試験中止の理由は、3投与群で概して同様であった。主な試験の中止理由は、追跡不能［9/302例（3.0%）］及び同意撤回［8/302例（2.6%）］であった（[資料5.3.5.1.1:

P003] Table 10-1）。

図 2.7.3-3　　被験者の内訳（003 試験）



MK-7655 = relebactam (REL)
Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Figure 10-1

2.7.3.2.2.1.2　　被験者背景

ME 集団の被験者のうち、48.3%が男性であり、90%超が白人であった。被験者の39.6%は65歳以上であり、15.2%は75歳以上であった。被験者の一次診断名は、51.7%が cUTI、48.3%が急性腎盂腎炎であった。cUTI 被験者における菌血症の有無を含む被験者背景は、3投与群で概して同様であった[付録 2.7.3-3]。mITT 集団の被験者背景は ME 集団と概して同様であった（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 14.1.6）。

ベースライン時原因菌（ME 集団）

中央細菌検査機関の検査結果は、ME 集団の95.7%（220/230例）から得られた。合計262株の原因菌が尿及び血液検体から分離された。最も高頻度に分離された原因菌は、好気性グラム陰性桿菌（220例の被験者から247株）であった。原因菌の大部分は Enterobacteriaceae であり、予測された尿路感染症の原因菌と一致していた。多く分離された菌種は、*E. coli*（159株）、*K. pneumoniae*（34株）及び *P. aeruginosa*（16株）であった（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 10-12）。

ME 集団の原因菌の10.1%（25/248株）がイミペネム耐性であった（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 10-12）。最も多く分離されたイミペネム耐性の原因菌は *P. aeruginosa*［8/25株（32.0%）］及び *Proteus mirabilis*［6/25株（24.0%）］であった。イミペネム耐性の原因菌25株のうち、15株の原因菌［*P. mirabilis*（5株）、*A. baumannii* complex（4株）、*Morganella morganii*（4株）、*Providencia rettgeri*（1株）及び *P. aeruginosa*（1株）］は、イミペネム／レレバクタムにも耐性であった。その他の10株の原因菌［*P. aeruginosa*（7株）、*K. pneumoniae*（1株）、*P. mirabilis*（1株）及び *Proteus vulgaris*（1株）］は、イミペネム単独では耐性だが、イミペネム／レレバクタムでは感性であった（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 10-12）。

mITT 集団の被験者の10.5%（25/237例）のすべてが、ベースライン時にイミペネム耐性の原因菌を1種ずつ有していた（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-13、Table 14.2.9）。

無作為割付けされた全被験者のうち18例のベースライン時血液検体から19株［*E. coli*（18株）及び *K. pneumoniae*（1株）］の原因菌が分離された（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 14.1.25）。これらの株はすべてイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに感性であった。ME 集団において、17例の被験者のベースライン時血液検体から17株の原因菌が分離され、そのうち16株は *E. coli* であり、残る1株は *K. pneumoniae* であった。血液検体からは、イミペネム又はイミペネム／レレバクタムに耐性の原因菌は分離されなかった（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 10-13）。

2.7.3.2.2.1.3　　有効性の結果

主要評価項目

ME 集団における DCIV 時点の細菌学的効果の有効率はいずれの投与群でも95%超であり、REL（250 mg 又は125 mg）+ IMI 群とプラセボ+ IMI 群の差の95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-15%を上回ったことから、DCIV 時点の細菌学的効果の有効性について、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された［プラセボ + IMI 群との差及び95%CI は、REL（250 mg）+ IMI 群 : -3.1%（-11.2, 3.2）、REL（125 mg）+ IMI 群 : -0.1%（-6.4, 5.9）］[表 2.7.3-19]。

主要評価項目で非劣性が示されたことから、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI のプラセボ+ IMI に対する優越性を検定した。その結果、いずれも差の95%CI には0が含まれ、DCIV 時点の細菌学的効果の有効率では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI のプラセボ+ IMI に対する優越性は示されなかった[表 2.7.3-19]。ただし、イミペネムは単独でも幅広い抗菌活性を示すこと、また、本試験の対象集団でイミペネム耐性の原因菌を有する被験者の割合が低かったことから、この結果は予測されたものであった。

主要評価項目の副次的解析として、DCIV 時点の細菌学的効果の有効率を mITT 集団で評価した結果、REL（250 mg）+ IMI 群とプラセボ + IMI 群の差の95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-15%をわずかに下回った（-15.1%）が、ME 集団で得られた結果とほぼ一貫していた（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-2）。

表 2.7.3-19　各評価時点の細菌学的効果の有効率（ME 集団）（003 試験）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †			
	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI		REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI	
Time Point	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	Difference (95% CI)	p-value	Difference (95% CI)	p-value
DCIV§	64/67	95.5 (87.5, 99.1)	70/71	98.6 (92.4, 100.0)	74/75	98.7 (92.8, 100.0)	-3.1 (-11.2, 3.2)	p^{*} = 0.005 p^{**} = 0.260	-0.1 (-6.4, 5.9)	p^{*} <0.001 p^{**} = 0.969
EFU	40/65	61.5 (48.6, 73.3)	49/72	68.1 (56.0, 78.6)	50/71	70.4 (58.4, 80.7)	-8.9 (-24.6, 7.1)	p^{*} = 0.225	-2.4 (-17.4, 12.8)	p^{*} = 0.050
LFU	43/63	68.3 (55.3, 79.4)	45/69	65.2 (52.8, 76.3)	45/72	62.5 (50.3, 73.6)	5.8 (-10.4, 21.5)	p^{*} = 0.006	2.7 (-13.1, 18.4)	p^{*} = 0.014

† 95% confidence intervals of between-treatment differences and associated p-values are based on unconditional asymptotic Miettinen and Nurminen method.
‡ 95% confidence intervals of response rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method.
* p-value for non-inferiority test. ** p-value for superiority test.
§ The primary efficacy endpoint is the proportion of subjects with a favorable microbiological response at the DCIV visit.
Subjects with indeterminate or missing response are excluded from the analysis (17 at DCIV, 20 at EFU, 23 at LFU).
n / m = Number of subjects achieving favorable microbiological response / Number of microbiologically evaluable subjects with non-missing/non-indeterminate response
CI = Confidence interval. DCIV = discontinuation of IV. EFU = early follow-up. LFU = late follow-up. REL = relebactam. IMI = imipenem/cilastatin.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-1

C Confidential

副次評価項目

1)　ME 集団における細菌学的効果の有効率の推移

EFU 時点：

ME 集団における EFU 時点の細菌学的効果の有効率は、投与群間で概して同程度であり、DCIV 時点と比べて同程度の低下がみられた[表 2.7.3-19]。cUTI 患者を対象とした試験では最終投与後に細菌学的効果の経時的低下がよくみられる[資料5.4: 036] [資料5.4: 037]。

LFU 時点：

ME 集団における LFU 時点の細菌学的効果の有効率は、EFU 時点の結果と概して同程度であった[表 2.7.3-19]。

2)　ME 集団における臨床効果の有効率の推移

DCIV 時点：

ME 集団における DCIV 時点の臨床効果は、ほとんどの被験者［REL（250 mg）＋IMI 群で97.1%、REL（125 mg）＋IMI 群で98.7%及びプラセボ+ IMI 群で98.8%］で「有効」と判定され、臨床効果の有効率は、3投与群間で同程度であった（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-7）。

EFU 及び LFU 時点：

ME 集団における臨床効果の有効率は、DCIV 時点と比べると低かったものの、EFU 時点［REL（250 mg）＋IMI 群：89.1%、REL（125 mg）＋IMI 群：91.8%、プラセボ +IMI 群：93.4%、以下同順］及び LFU 時点（88.7%、87.3%、88.2%）で依然として高く、3投与群間で同程度であった（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-7）。

3)　イミペネム耐性グラム陰性菌を有する被験者での DCIV 時点の細菌学的効果の有効率

ME 集団においてベースライン時にイミペネム耐性グラム陰性菌を有する被験者は、23例（各投与群に6～10例）認められたが、すべての被験者で DCIV 時点の細菌学的効果が「有効」と判定された（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-5）。イミペネムは腎から排泄されるため、尿中イミペネム濃度が非常に高く、これがベースラインでイミペネム耐性グラム陰性菌感染症を有していたプラセボ+ IMI 群の被験者でも効果が認められた主な要因であった可能性が考えられた（[資料5.3.5.1.1: P003] 11.3.1項）。

原因菌別の有効性

DCIV 時点：

ME集団における DCIV時点のベースライン時原因菌別の細菌学的効果[付録 2.7.3-4]及び臨床効果[付録 2.7.3-5]の有効率は高く、多く分離された2菌種（*E. coli* 及び *K. pneumoniae*）を含むすべての原因菌に対する有効率は、3投与群間で概して同程度であった。

EFU 時点：

ME 集団における EFU 時点のベースライン時原因菌別の細菌学的効果及び臨床効果の有効率は、

DCIV 時点と比べて低かったが、その低下の度合いは細菌学的効果と比べて臨床効果で小さかった。多く分離された菌種（*E. coli* 及び *K. pneumoniae*）を含むすべての原因菌に対する有効率は、3投与群間で概して同程度であった（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 14.2.3、Table 14.2.4）。

菌血症併発例での有効性

ME 集団における DCIV 時点の血液原因菌別の細菌学的効果（14例）及び臨床効果（16例）の有効率をそれぞれ[付録 2.7.3-6]及び[付録 2.7.3-7]に示す。細菌学的効果は全例が「有効」であった。REL 250 mg＋IMI 群の1例（*E. coli*）以外の臨床効果は「有効」であった。EFU 時点の細菌学的効果（14例）は REL 125 mg＋IMI 群の1例（*E. coli*）以外は「有効」であった。EFU 時点の血液原因菌別の臨床効果（15例）では、REL 250 mg＋IMI 群の1例（*E. coli*）以外は「有効」であった。（[資料5.3.5.1.1: P003] Table 14.2.6、Table 14.2.5）。

2.7.3.2.2.2　　海外後期第Ⅱ相004試験

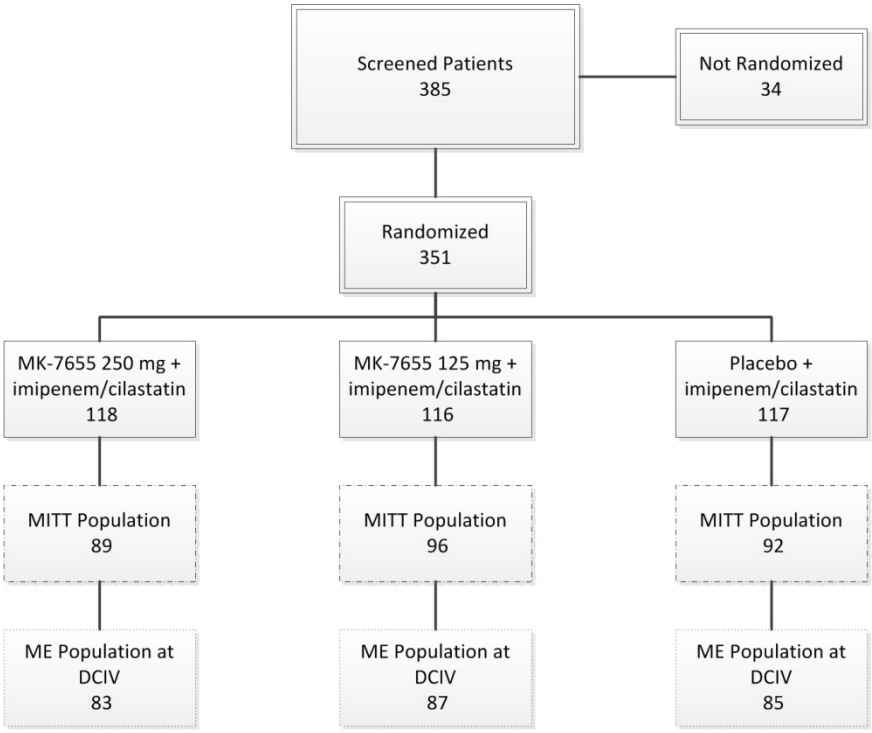
本試験は cIAI 患者を対象とし、REL（125 mg 又は250 mg）と IMI の併用投与を IMI の単独投与と比較した二重盲検試験である。以下に結果を要約する。

2.7.3.2.2.2.1　　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を[図 2.7.3-4]に示す。

本試験には351例［REL（250 mg）＋IMI 群：118例、REL（125 mg）＋IMI 群：116例、プラセボ＋ IMI 群：117例)］を無作為に割り付けた。このうち94.0%が治験薬投与を完了し、96.0%が試験を完了した。治験薬投与中止及び試験中止の理由は、投与群間で概して同様であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 10-1）。

図 2.7.3-4　　被験者の内訳（004 試験）



Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Figure 10-1

2.7.3.2.2.2.2　　被験者背景

ME 集団のうち、55.3%が男性であり、大多数（92.5%）は白人であった。被験者の21.2%は65歳以上であり、7.5%は75歳以上であった。APACHE II スコア15以下又は15超、組入れ時期（術前、術後又は術中）及び cIAI 被験者における菌血症の有無を含む被験者背景及びベースライン特性は、投与群間で概して同様であった[付録 2.7.3-8]。多くみられた診断名は複雑性虫垂炎（52.5%）、複雑性胆嚢炎（16.5%）及び管腔臓器穿孔（11.4%）であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 10-7）。mITT 集団の被験者背景は ME 集団と概して同様であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 14.1.6）。

ベースライン時原因菌（ME 集団）

ME 集団の被験者の95%超（247/255例）から合計621株の原因菌が腹腔内感染部位及び血液検体から分離された。全体で最も高頻度に分離された原因菌は、好気性グラム陰性桿菌（223例の被験者から337株）、嫌気性グラム陰性球桿菌（71例の被験者から109株）及び好気性グラム陽性球菌（75例の被験者から92株）であった。多く分離された原因菌は、*E. coli*（171株）、*K. pneumoniae*（38株）及び *P. aeruginosa*（37株）であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 10-13）。ME 集団の被験者の68.0%が複数の原因菌による感染症を有していたが、これは cIAI 患者で予想されるものであった[付録 2.7.3-30]。

ME 集団において、ベースライン時に40株のイミペネム耐性菌が分離された。最も多く分離されたイミペネム耐性菌は *P. mirabilis*［19/40株（47.5%）］であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 10-13）。イミペネム耐性の40株のうち、33株［*P. mirabilis*（17株）、*M. morganii*（5株）、*A. baumannii* complex、*Stenotrophomonas maltophilia*（各3株）、*P. aeruginosa*（2株）、*Acinetobacter lwoffii*、*Proteus penneri*、及び *P. vulgaris*（各1株）］はイミペネム／レレバクタムにも耐性であった。その他の7株の原因菌［*P. aeruginosa*（3株）、*P. mirabilis*（2株）、*E. coli* 及び *Alcaligenes xylosoxidans*（各1株）］はイミペネムに対して耐性であったが、イミペネム／レレバクタムに対しては感性であった。

無作為割付けされた全被験者のうち16例のベースライン時血液検体から17株（*E. coli*：4株、*K. pneumoniae*：3株等）の原因菌が分離された（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 14.1.28）。これらの株はすべてイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに感性であった。ME 集団では、ベースラインで15例の被験者から16株の原因菌が血液検体からのみ分離された。最も多く分離された原因菌は、好気性グラム陰性桿菌であった（9例の被験者から9株、大部分は *E. coli* 又は *K. pneumoniae* であった）（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 10-14）。血液検体からは、イミペネム又はイミペネム／レレバクタムのいずれにも耐性の原因菌は分離されなかった。

2.7.3.2.2.2.3　　有効性の結果

主要評価項目

ME 集団における DCIV 時点の臨床効果の有効率はいずれの投与群でも95%超であり、REL（250 mg 又は125 mg）+ IMI 群とプラセボ+ IMI 群の差の95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-15%を上回ったことから、DCIV 時点の臨床効果の有効率について、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI はプラセボ+ IMI に対して非劣性であることが示された［プラセボ+ IMI 群との差及び95%CI は、REL（250 mg）+ IMI 群：1.1%（-6.2, 8.6）、REL（125 mg）+ IMI 群：3.7%（-2.0, 10.8）］[表 2.7.3-20]。

主要評価項目で非劣性が示されたことから、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI のプラセボ+ IMI に対する優越性を検定した。その結果、いずれも差の95%CI には0が含まれ、DCIV 時点の臨床効果の有効率では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI のプラセボ+ IMI に対する優越性は示されなかった[表 2.7.3-20]。ただし、イミペネムは単独でも幅広い抗菌活性を示すこと、また、本試験の対象集団でイミペネム耐性の原因菌を有する被験者数が少なかったため、この結果は予測されていたものであった。

主要評価項目の副次的解析として、DCIV 時点の臨床効果の有効率を mITT 集団で評価した結果、ME 集団の結果と概して同程度であり、主要解析と一貫していた（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-2）。

C Confidential

表 2.7.3-20　各評価時点の臨床効果の有効率（ME 集団）（004 試験）

Time Point	Treatment Group: REL (250 mg) + IMI n/m‡	REL (250 mg) + IMI Response % (95% CI) §	REL (125 mg) + IMI n/m‡	REL (125 mg) + IMI Response % (95% CI) §	Placebo + IMI n/m‡	Placebo + IMI Response % (95% CI) §	Comparison Between Treatment Groups †: REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI Difference (95% CI)	p-value	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI Difference (95% CI)	p-value
DCIV‖	78/81	96.3 (89.6, 99.2)	85/86	98.8 (93.7, 100.0)	79/83	95.2 (88.1, 98.7)	1.1 (-6.2, 8.6)	p* <.001 p** = 0.725	3.7 (-2.0, 10.8)	p* <.001 p** = 0.162
EFU	75/79	94.9 (87.5, 98.6)	81/86	94.2 (87.0, 98.1)	78/81	96.3 (89.6, 99.2)	-1.4 (-9.1, 6.0)	p* = 0.001	-2.1 (-9.7, 5.3)	p* = 0.002
LFU	74/79	93.7 (85.8, 97.9)	81/85	95.3 (88.4, 98.7)	75/79	94.9 (87.5, 98.6)	-1.3 (-9.6, 6.9)	p* = 0.002	0.4 (-7.2, 8.2)	p* <.001

† 95% confidence intervals of between-treatment differences and associated p-values are based on unconditional asymptotic Miettinen and Nurminen method without stratification.
‡ Subjects with indeterminate or missing responses are excluded from the analysis (5 at DCIV, 2 at EFU, 2 at LFU). Therefore, although Clinical study report Section 10 presents 83 subjects in the REL 250 mg + IMI group, 87 subjects in the REL 125 mg + IMI group, and 85 subjects in the placebo + IMI group as part of the ME population at DCIV, this table only includes 81 subjects in the REL 250 mg + IMI group, 86 subjects in the REL 125 mg + IMI group, and 83 subjects in the placebo + IMI group for this analysis.
§ 95% confidence intervals of response rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method.
* p-value for non-inferiority test. ** p-value for superiority test.
‖ The primary efficacy endpoint is the proportion of subjects with a favorable clinical response at the DCIV visit.
CI = Confidence interval. DCIV = discontinuation of IV. EFU = early follow-up. REL = relebactam. IMI = imipenem/cilastatin. LFU = late follow-up. n/m = Number of subjects achieving favorable clinical response / Number of microbiologically evaluable subjects with non-missing/non-indeterminate response.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-1

Confidential

副次評価項目

1)　臨床効果の有効率の推移

EFU 及び LFU 時点：ME 集団における EFU 及び LFU 時点の臨床効果の有効率は高く（全投与群で90%超）、3投与群間で概して同程度であった[表 2.7.3-20]。

2)　細菌学的効果の有効率の推移

DCIV、EFU 及び LFU 時点：ME 集団における DCIV、EFU 及び LFU 時点における細菌学的効果の有効率は高く（全投与群で95%超）、3投与群間で概して同程度であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-7）。

3)　LFU 時点の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果の有効率）

ME 集団における LFU 時点の複合効果の有効率は高く（全投与群で90%超）、3投与群間で概して同程度であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-8）。

4)　イミペネム耐性グラム陰性菌感染症被験者での DCIV 時点の臨床効果の有効率

ME 集団でイミペネム耐性グラム陰性菌感染症被験者が34例（各投与群で9～14例）認められたが、これらの被験者はすべて、DCIV 時点の臨床効果が「有効」であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-5）。

原因菌別の有効性

原因菌別の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、全体の結果と一貫しており、また3投与群間で概して同程度であった。

DCIV 時点：

ME集団におけるDCIV時点のベースライン時原因菌別の臨床効果[付録 2.7.3-9]及び細菌学的効果[付録 2.7.3-10]の有効率は高く（すべての投与群でほとんどの菌種に対して80%超）、多くみられた3菌種（*E. coli*、*P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae*）を有する被験者での有効率は、3投与群間で概して同程度であった。

EFU 時点：

ME 集団における EFU 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、すべての投与群ですべての菌種に対して高く、DCIV 時点と概して同程度であった（[資料5.3.5.1.2: P004] Table 14.2.5、Table 14.2.6）。

菌血症併発例での有効性

ME 集団における DCIV 時点のベースライン時血液原因菌別の臨床効果（14例）及び細菌学的効果（15例）をそれぞれ[付録 2.7.3-11]及び[付録 2.7.3-12]に示す。プラセボ+ IMI 群の1例（*K. pneumoniae*）を除き、臨床効果及び細菌学的効果は「有効」であった。

2.7.3.2.2.3　　国際共同第Ⅲ相014試験

本試験は HABP 又は VABP 患者を対象とし、REL/IMI を TAZ/PIPC と比較した二重盲検試験である。以下に結果を要約する。

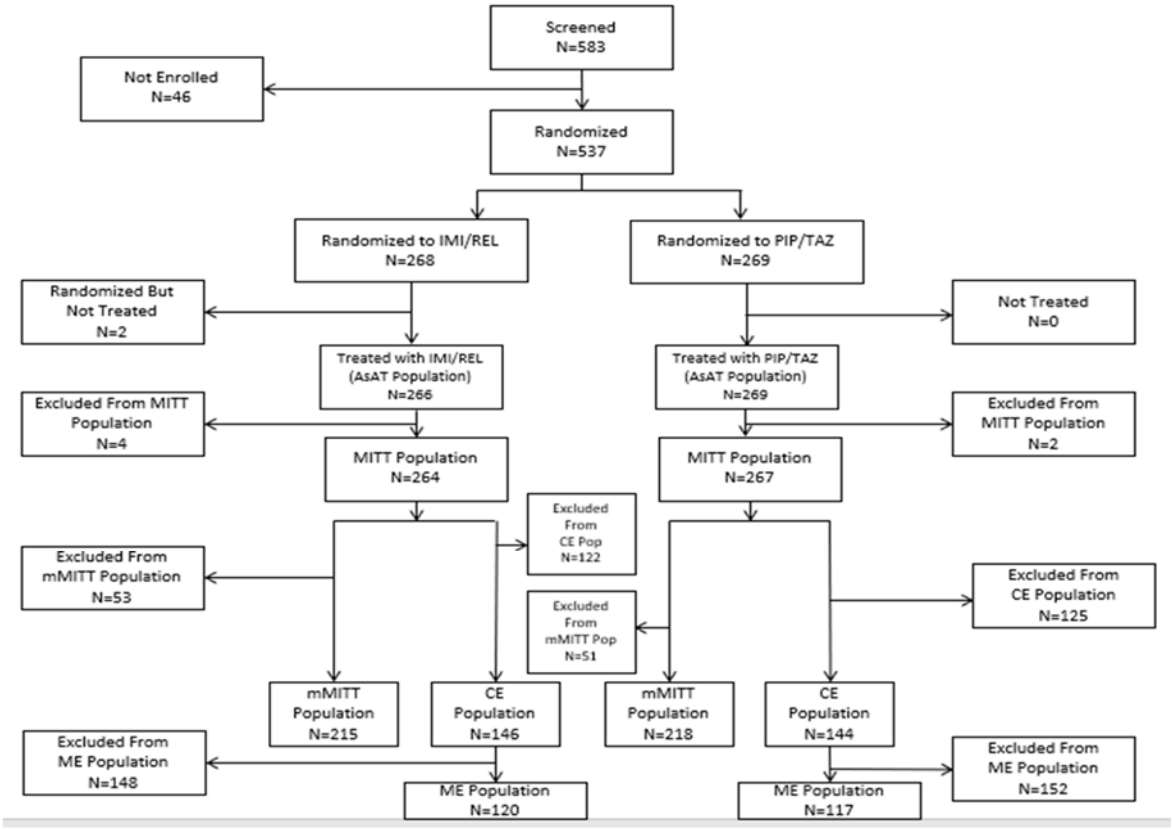
2.7.3.2.2.3.1　　被験者の内訳及び解析対象集団

全集団の被験者の内訳を[図 2.7.3-5]に示す。

本試験には537例（REL/IMI 群：268例、TAZ/PIPC 群：269例）を無作為に割り付けた。このうち531例（REL/IMI 群：264例、TAZ/PIPC 群：267例）が MITT 集団に含まれた。治験薬を投与された被験者535例のうち74.0%が治験薬投与を完了し、69.3%が試験を完了した（[資料5.3.5.1.4: P014] Table 10-1）。いずれの投与群でも試験中止の理由の半数以上が死亡であった。治験薬投与中止及び試験中止の理由は、投与群間で概して同様であった（[資料5.3.5.1.4: P014] Table 10-1）。

また、日本人集団では43例（REL/IMI 群：28例、TAZ/PIPC 群：15例）を無作為に割り付け、このうち41例（REL/IMI 群：26例、TAZ/PIPC 群：15例）が MITT 集団に含まれた[資料5.3.5.4.1: P014_J_list]。

図 2.7.3-5　　被験者の内訳（014 試験）



IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.
Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Figure 10-2

Confidential

2.7.3.2.2.3.2　　被験者背景

MITT 集団のうち、69.1%が男性であり、77.8%が白人であった。被験者の42.9%は65歳以上、47.5%が APACHE II スコアが15以上であった。一次診断で被験者の48.6%が人工呼吸器を装着した HABP 又は VABP であった。また、66.1%の被験者が無作為化時点で ICU に入室しており、無作為化前の入院期間の中央値は8.0日、CPIS（Clinical pulmonary infection score）の中央値は6.0であった[付録 2.7.3-13]。

ベースライン時原因菌（mMITT 集団）

mMITT 集団433例のうち386例（89.1%）の下気道検体から好気性グラム陰性桿菌が分離された。主な原因菌は *K. pneumoniae*（25.6%）、*P. aeruginosa*（18.9%）、*A. calcoaceticus-baumannii* complex（15.7%）及び *E. coli*（15.5%）であった（[資料5.3.5.1.4: P014] Table 10-5）。mMITT 集団において投与群間で原因菌が分離された被験者の割合は同程度であったが、主要な原因菌の中で *P. aeruginosa* のみ REL/IMI 群の割合が TAZ/PIPC 群より5%以上低かった（それぞれ15.8%及び22.0%）。

mMITT 集団の REL/IMI 群では *K. pneumoniae* の 96.6%、*P. aeruginosa* の 88.6%、*A. calcoaceticus-baumannii* complex の12.5%及び *E. coli* の100%がイミペネム／レレバクタムに感性であった[付録 2.7.3-14]。

mMITT 集団の被験者14例の血液検体から好気性グラム陰性桿菌が分離され、このうち最も多くみられた菌種は *K. pneumoniae*（5例）であった（[資料5.3.5.1.4: P014] Table 10-7）。

2.7.3.2.2.3.3　　有効性の結果

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

Day 28までの全死亡率

MITT 集団における Day 28までの全死亡率は、群間差（REL/IMI 群 - TAZ/PIPC 群）の95%CI（-11.9, 1.2）の上限が事前に規定した非劣性マージンの10%を下回ったため、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性であることが示された[表 2.7.3-21]。

Day 28までの全死亡率について REL/IMI の TAZ/PIPC に対する非劣性が確認されたため、優越性の検討を行ったが、群間差の97.5%CI（-12.9, 2.1）が0を含んだため優越性は示されなかった[表 2.7.3-21]。

C Confidential

表 2.7.3-21　Day 28 までの全死亡率（MITT 集団）（014 試験）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Unadjusted Difference	Adjusted Difference		P-value
Visit	n/m	(%)	n/m	(%)	%	%	(CI)	
Subjects in population	264		267					
EFU	39/264	(14.8)	52/267	(19.5)	-4.7	-4.6	(-11.0, 1.7)†	
Day 28	42/264	(15.9)	57/267	(21.3)	-5.4	-5.3	(-11.9, 1.2)‡	p‡ <0.001
							(-12.9, 2.1)§	p§ =0.111

Adjusted differences and the corresponding confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization stratum.
† 95% CI.
‡ The 95% CI and the P-value are for the non-inferiority hypothesis test where the non-inferiority margin is 10% and alpha level (one sided) is 0.025.
§ The 97.5% CI and the P-value are for the superiority hypothesis test where the alpha level (two sided) is 0.025.
n/m = number of subjects with survival status of death or unknown / number of modified intent-to-treat subjects.
EFU = early follow-up; Day 28 = day 28 post-randomization.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 11-1

REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率について無作為化時点の人工呼吸器装着の有無及び APACHE II スコア別に解析を行った。無作為化時点の人工呼吸器装着の有無にかかわらず APACHE II スコアが15以上の被験者で REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率は TAZ/PIPC 群より低かったが、APACHE II スコアが15未満の被験者では TAZ/PIPC 群と同程度であった（[資料5.3.5.1.4: P014] Table 11-2）。

EFU 時点の臨床効果の有効率

MITT 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率は、群間差（REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群）の95%CI（-3.2, 13.2）の下限が事前に規定した非劣性マージンの-12.5%を上回ったため、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性であることが示された[表 2.7.3-22]。

EFU 時点の臨床効果の有効率について REL/IMI の TAZ/PIPC に対する非劣性が確認されたため、優越性の検討を行ったが、群間差の97.5%CI（-4.4, 14.4）が0を含んだため優越性は示されなかった[表 2.7.3-22]。

Confidential

表 2.7.3-22　来院時点別の臨床効果の有効率（MITT 集団）（014 試験）

Visit	IMI/REL n/m	(%)	PIP/TAZ n/m	(%)	Unadjusted Difference %	Adjusted Difference %	(CI)	P-value
Subjects in population	264		267					
OTX1	170/250	(68.0)	163/252	(64.7)	3.3	3.5	(-4.6, 11.6)†	
OTX2	197/236	(83.5)	187/225	(83.1)	0.4	0.5	(-6.3, 7.4)†	
OTX3	91/109	(83.5)	82/102	(80.4)	3.1	3.4	(-7.1, 14.2)†	
EOT	196/264	(74.2)	186/267	(69.7)	4.6	4.4	(-3.1, 12.0)†	
EFU	161/264	(61.0)	149/267	(55.8)	5.2	5.0	(-3.2, 13.2)‡	p‡ <0.001
							(-4.4, 14.4)§	p§ =0.235
Day 28	137/264	(51.9)	135/267	(50.6)	1.3	1.1	(-7.2, 9.4)†	

Adjusted differences and the corresponding confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization stratum.
† 95% CI.
‡ The 95% CI and the P-value are for the non-inferiority hypothesis test where the non-inferiority margin is -12.5% and alpha level (one sided) is 0.025.
§ The 97.5% CI and the P-value are for the superiority hypothesis test where the alpha level (two sided) is 0.025.
n/m = number of subjects with favorable clinical response / number of modified intent-to-treat subjects who should have clinical response assessed at the corresponding visit.
OTX1 = on-therapy visit 1; OTX2 = on-therapy visit 2; OTX3 = on-therapy visit 3; EOT = end of therapy; EFU = early follow-up; Day 28 = day 28 post-randomization.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 11-3

EFU 時点の臨床効果の有効率について無作為化時点の人工呼吸器装着の有無及び APACHE II スコア別に解析を行った。無作為化時点の人工呼吸器装着の有無にかかわらず APACHE II スコアが15以上の被験者で REL/IMI 群の臨床効果の有効率は TAZ/PIPC 群より高かったが、APACHE II スコアが15未満の被験者では TAZ/PIPC 群と同程度であった（[資料5.3.5.1.4: P014] Table 11-4）。

原因菌別の有効性

mMITT 集団におけるベースライン時下気道原因菌別の Day 28までの全死亡率は、*K. pneumoniae*（REL/IMI 群：20.7%、TAZ/PIPC 群：22.6%、以下同順）、*A. calcoaceticus-baumannii* complex（15.6%、22.2%）及び *E. coli*（20.0%、27.0%）については REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同程度であった。一方、*P. aeruginosa* については、Day 28までの全死亡率は REL/IMI 群（32.4%）で TAZ/PIPC 群（14.6%）より高かった[付録 2.7.3-15]。

mMITT 集団におけるベースライン時下気道原因菌別の EFU 時点の臨床効果の有効率は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で *A. calcoaceticus-baumannii* complex（59.4%、58.3%）、*E. coli*（60.0%、56.8%）及び *K. pneumoniae*（58.6%、60.4%）については REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同程度であった。一方、*P. aeruginosa* については、EFU 時点の臨床効果の有効率は REL/IMI 群（41.2%）で TAZ/PIPC 群（60.4%）より低かった[付録 2.7.3-16]。

菌血症併発例での有効性

mMITT 集団におけるベースライン時血液原因菌別の Day28までの全死亡率及び EFU 時点の臨

床効果の有効率をそれぞれ[付録 2.7.3-17]及び[付録 2.7.3-18]に示す。血液検体から分離された原因菌が好気性グラム陰性桿菌であった被験者の Day 28までの全死亡率及び EFU 時点の臨床効果の有効率は、REL/IMI 群（*A. calcoaceticus-baumannii* complex、*E. cloacae*、*E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. mirabilis* 各1例）でそれぞれ0%（0/5例）及び40%（2/5例）、TAZ/PIPC 群（*K. pneumoniae* 4例、*A. calcoaceticus-baumannii* complex 2例、*E. cloacae*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* 各1例）でそれぞれ66.7%（6/9例）及び22.2%（2/9例）であった。

2.7.3.2.2.4　国内第Ⅲ相017試験

本試験は cIAI 及び cUTI の日本人患者を対象とし、REL/IMI を投与した非盲検非対照試験である。以下に結果を要約する。

2.7.3.2.2.4.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には83例（cIAI：39例、cUTI：44例）が組み入れられ、このうち94.0%が試験を完了した。81例（cIAI：37例、cUTI：44例）に REL 250 mg/IMI 500 mg が投与され、このうち91.4%が治験薬投与を完了した。治験薬投与中止の主な理由は有害事象及び治験担当医師の判断であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 10-1）。

MITT 集団には REL/IMI を投与された全例（81例）が含まれた。このうち ME 集団には67例（cIAI：28例、cUTI：39例）が含まれた（[資料5.3.5.2: P017] Table 10-3）。

2.7.3.2.2.4.2　被験者背景

ME 集団の被験者のうち男性は44.8%（cIAI：57.1%、cUTI：35.9%）であった。平均年齢は63.7歳（cIAI：60.1歳、cUTI：66.3歳）であった。被験者の56.7%（cIAI：50.0%、cUTI：61.5%）が65歳以上であった。cIAI 被験者のうち、1例が APACHE II スコアが15超であった。cIAI 被験者の67.9%が複雑性虫垂炎、64.3%が腹膜炎、cUTI 被験者の46.2%が腎盂腎炎、25.6%が複雑性腎盂腎炎、28.2%が複雑性膀胱炎であった[付録 2.7.3-19]。また、菌血症被験者は ME 集団で12例（cIAI：1例、cUTI：11例）みられた。

また、組み入れられた全被験者のうち8.4%（7/83例、cIAI：1例、cUTI：6例）が敗血症と診断された（[資料5.3.5.2: P017] Table 10-4）。

ベースライン時において ME 集団の cIAI 被験者28例の感染部位から109株の原因菌が分離された。多く分離された菌種は *E. coli*（20株）、*Parvimonas micra*（10株）、*Bacteroides fragilis*（9株）、*Streptococcus constellatus*（8株）及び *Bacteroides* spp.（4株）であった。ベースライン時の原因菌のうち *Fusobacterium* 属の2株以外は、すべてイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに感性であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.1-16）。

ベースライン時において ME 集団の cUTI 被験者39例の尿検体から45株の原因菌が分離された。多く分離された菌種は *E. coli*（30株）、*K. pneumoniae*（3株）、*E. cloacae* 及び *P. mirabilis*（各2株）であった。ベースライン時の原因菌のうち *M. morganii* の1株及び *P. mirabilis* の2株以外はすべて

C Confidential

イミペネム及びイミペネム／レレバクタムに感性であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.1-19）。

ME 集団の菌血症被験者12例の血液検体から12株の原因菌が分離された。このうち10株が *E. coli* であった。ベースライン時の原因菌のすべての株がイミペネム／レレバクタムに感性であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.1-22）。

2.7.3.2.2.4.3　　有効性の結果

主要評価項目

ME 集団の cIAI 被験者における EOT 時点の臨床効果の有効率は85.7%（24/28例）であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 11-1）。また、cUTI 被験者における EOT 時点の細菌学的効果の有効率は100%（39/39例）であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 11-2）。

さらに MITT 集団においても cIAI 被験者及び cUTI 被験者の EOT 時点の結果は ME 集団と一貫していた（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-1、Table 14.2-2）。

副次評価項目

ME 集団の cIAI 被験者における TOC 時点の臨床効果の有効率は82.1%（23/28例）であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 11-1）。また、cUTI 被験者における TOC 時点の細菌学的効果の有効率は59.0%（23/39例）であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 11-2）。

さらに MITT 集団においても cIAI 被験者及び cUTI 被験者の TOC 時点の結果は ME 集団と一貫していた（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-1、Table 14.2-2）。

原因菌別の有効性

ME 集団の cIAI 被験者の主なベースライン時原因菌別の EOT 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率はいずれも *E. coli*：78.9%（15/19例）、*B. fragilis*：88.9%（8/9例）、*S. constellatus*：100%（8/8例）及び *P. micra*：85.7%（6/7例）であり、ほとんどの原因菌で臨床効果及び細菌学的効果の有効率は同じ値であった[付録 2.7.3-20] [付録 2.7.3-21]。TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は EOT 時点と同程度であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-4、Table 14.2-6）。

ME 集団で *E. coli* が原因菌であった cUTI 被験者の EOT 時点及び TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、それぞれ100%（29/29例）及び65.5%（19/29例）であった[付録 2.7.3-21]（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-6）。一方、EOT 時点及び TOC 時点の臨床効果の有効率は、それぞれ100%（29/29例）及び93.1%（27/29例）であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-3、Table 14.2-4）。*E. coli* 以外が原因菌であった cUTI 被験者の EOT 時点の細菌学的効果の有効率は、いずれも100%であった[付録 2.7.3-21]。また、*K. pneumoniae* が原因菌であった cUTI 被験者の TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、33.3%（1/3例）であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-6）。

菌血症併発例での有効性

組み入れられた全被験者のうち14例（cIAI : 2例、cUTI : 12例）（[資料5.3.5.2: P017] Table 10-4）、ME 集団では12例（cIAI：1例、cUTI：11例）（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.1-3）が菌血症と診断さ

C Confidential

れた。ME 集団で菌血症を併発した cIAI 被験者（1例）は、EOT 時点及び TOC 時点の臨床効果及び細菌学的効果が「有効」であった[付録 2.7.3-22] [付録 2.7.3-23]。ME 集団で菌血症を併発した cUTI 被験者（11例）の EOT 時点の細菌学的効果及び臨床効果は全例が「有効」であったが、TOC 時点の有効率はそれぞれ36.4%（4/11例）及び72.7%（8/11例）であった[付録 2.7.3-24] [付録 2.7.3-25]。

C Confidential

2.7.3.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では全試験を通しての結果を評価するために以下の条件で記載を行った。

イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）による感染症患者を対象とした013試験では、主要な解析対象集団である mMITT 集団を対象とした。2.7.3.3.1 項「試験対象集団」の被験者背景及び2.7.3.3.2 項「疾患別の有効性」（敗血症を除く）では、イミペネム耐性菌に限定しない4試験（003試験、004試験、014試験及び017試験）については mITT 集団又は MITT 集団を対象とした。2.7.3.3.3 項「原因菌別の有効性」及び2.7.3.3.4 項「部分集団における結果の比較」では、各試験の主要評価項目の主要な解析対象集団、主要な評価時点の結果を用いた。

2.7.3.3.1　　試験対象集団

第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）並びに第Ⅲ相試験（013試験、014試験及び017試験）の主な被験者背景を[表 2.7.3-23]に示す。

治験薬の投与期間は、003試験、004試験、014試験及び017試験では最長14日間、013試験では最長21日間と規定されていたことから、013試験の治験薬の平均投与期間は他の試験と比較してやや長かった。65歳以上の被験者の割合は013試験の CMS ＋ IMI 群及び017試験の cUTI 被験者で高かった（50%以上）。性別では、013試験の REL/IMI +プラセボ群及び CMS＋IMI 群、004試験の REL 250 mg＋IMI 群並びに014試験の REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で男性が多かった（61～71%）。

003試験、013試験、014試験及び017試験では腎機能別に有効性を評価した。中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者は013試験の CMS ＋ IMI 群でやや多かった（30%）。なお、003試験の被験者の腎機能分類の基準は試験計画時の米国及び欧州の旧ガイダンス[資料5.4: 061] [資料5.4: 062]に準じており、第Ⅲ相試験と異なるものである。

C Confidential

表 2.7.3-23　被験者背景（mMITT 集団／mITT 集団／MITT 集団）（013 試験、003 試験、004 試験、014 試験及び 017 試験）

原因菌の感受性	イミペネム耐性（中等度耐性を含む）		イミペネム耐性に限定しない									
試験番号	013†		003			004			014		017	
対象疾患	HABP/VABP、cUTI、cIAI		cUTI			cIAI			HABP/VABP		cIAI	cUTI
投与群	REL/IMI + プラセボ	CMS + IMI	REL 250 mg + IMI	REL 125 mg + IMI	プラセボ+ IMI	REL 250 mg + IMI	REL 125 mg + IMI	プラセボ+ IMI	REL/IMI	TAZ/PIPC	REL/IMI	
Subject disposition												
N of subjects enrolled	31	16	101	101	100	118	116	117	268	269	39	44
Study completed /discontinued	27/4	11/5	92/9	91/10	94/5	114/4	109/7	114/3	185/83	187/82	35/4	43/1
Duration (days)												
Subjects in population	21 (mMITT)	10 (mMITT)	99 (APaT)	99 (APaT)	100 (APaT)	117 (APaT)	116 (APaT)	114 (APaT)	266 (ASaT)	269 (ASaT)	37 (ASaT)	44 (ASaT)
Mean	11.4	10.8	8.3	9.1	8.9	6.1	5.4	5.9	8.7	8.3	6.6	7.6
Range (min, max)	2-18	2-20	1.7-13.8	0.5-13.9	1.5-16.5	1.0-13.8	0.3-13.6	1.4-13.7	0-14	0-14	0-14	1-14
Demographics												
Subjects in population	21 (mMITT)	10 (mMITT)	74 (mITT)	82 (mITT)	81 (mITT)	89 (mITT)	96 (mITT)	92 (mITT)	264 (MITT)	267 (MITT)	37 (MITT)	44 (MITT)
Age (years)												
<65	15 (71.4)	5 (50.0)	47 (63.5)	50 (61.0)	46 (56.8)	69 (77.5)	71 (74.0)	74 (80.4)	151 (57.2)	152 (56.9)	20 (54.1)	17 (38.6)
≥65	6 (28.6)	5 (50.0)	27 (36.5)	32 (39.0)	35 (43.2)	20 (22.5)	25 (26.0)	18 (19.6)	113 (42.8)	115 (43.1)	17 (45.9)	27 (61.4)
Mean	53.6	63.3	55.7	57.2	55.3	47.9	50.1	48.9	60.5	58.8	58.8	66.3
Range (min, max)	19-75	49-80	18-90	19-84	1-86	18-85	18-84	18-88	18-96	18-98	18-88	24-90
Gender												
Male	13 (61.9)	7 (70.0)	35 (47.3)	35 (42.7)	44 (54.3)	54 (60.7)	47 (49.0)	52 (56.5)	178 (67.4)	189 (70.8)	22 (59.5)	14 (31.8)
Female	8 (38.1)	3 (30.0)	39 (52.7)	47 (57.3)	37 (45.7)	35 (39.3)	49 (51.0)	40 (43.5)	86 (32.6)	78 (29.2)	15 (40.5)	30 (68.2)

C Confidential

表 2.7.3-23　被験者背景（mMITT 集団／mITT 集団／MITT 集団）（013 試験、003 試験、004 試験、014 試験及び 017 試験）（続き）

試験番号	013†		003			004			014		017	
対象疾患	HABP/VABP、cUTI、cIAI		cUTI			cIAI			HABP/VABP		cIAI	cUTI
投与群	REL/IMI + プラセボ	CMS + IMI	REL 250 mg + IMI	REL 125 mg + IMI	プラセボ+ IMI	REL 250 mg + IMI	REL 125 mg + IMI	プラセボ+ IMI	REL/IMI	TAZ/PIPC	REL/IMI	
CrCL‡												
CrCL≥90 mL/min（正常腎機能）	8 (38.1)	3 (30.0)	38 (55.1)	41 (52.6)	43 (53.8)	64 (71.9)	69 (71.9)	58 (63.0)	141 (53.4)	135 (50.6)	17 (45.9)	9 (20.5)
60≤CrCL<90 mL/min（軽度腎機能障害）	8 (38.1)	4 (40.0)	24 (34.8)	30 (38.5)	28 (35.0)	21 (23.6)	27 (28.1)	29 (31.5)	52 (19.7)	72 (27.0)	12 (32.4)	19 (43.2)
30≤CrCL<60 mL/min（中等度腎機能障害）	3 (14.3)	2 (20.0)	5 (7.2)	3 (3.8)	6 (7.5)	2 (2.2)	0	0	61 (23.1)	48 (18.0)	6 (16.2)	16 (36.4)
15≤CrCL<30 mL/min（重度腎機能障害）	1 (4.8)	1 (10.0)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	10 (3.8)	12 (4.5)	2 (5.4)	0
APACHE II Score (Stratum)												
≤ 15§	14 (66.7)	8 (80.0)				86 (96.6)	93 (96.9)	88 (95.7)	139 (52.7)	140 (52.4)	36 (97.3)	0
>15§	7 (33.3)	2 (20.0)				3 (3.4)	3 (3.1)	4 (4.3)	125 (47.3)	127 (47.6)	1 (2.7)	0
Infection type												
HABP/VABP	8 (38.1)	3 (30.0)	0	0	0	0	0	0	264 (100.0)	267 (100.0)	0	0
cIAI	2 (9.5)	2 (20.0)	0	0	0	89 (100.0)	96 (100.0)	92 (100.0)	0	0	37 (100.0)	0
cUTI	11 (52.4)	5 (50.0)	74 (100.0)	82 (100.0)	81 (100.0)	0	0	0	0	0	0	44 (100.0)
Bacteremia	1 (4.8)	1 (10.0)	4 (5.4)	7 (8.5)	4 (4.9)	3 (3.4)	5 (5.2)	3 (3.3)	15 (5.7)	16 (6.0)	2 (5.4)	12 (27.3)

REL = relebactam、IMI = imipenem/cilastatin、CMS = colistimethate sodium、TAZ = tazobactam、PIPC = piperacillin hydrate
† 他に非盲検群（REL/IMI）3例を組み入れた。
‡ 003試験は ME 集団の例数とした。003試験及び004試験の腎機能分類は試験実施時に入手可能であったガイダンス（FDA [資料5.4: 061]及び EMA [資料5.4: 062]）に準じた（正常腎機能：CrCL≥80 mL/min、軽度腎機能障害：50<CrCL<80 mL/min、中等度腎機能障害：30≤CrCL≤50 mL/min、重度腎機能障害：CrCL<30 mL/min）。以降の試験は更新されたガイダンスに従った（FDA [資料5.4: 063]及び EMA [資料5.4: 064]）。
§ 014試験では<15及び≥15

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 10-1、Table 10-16、[付録 2.7.3-1]、[資料5.3.5.1.1: P003] Table 10-1、Table 12-1、Table 14.1.6、[付録 2.7.3-29]、[資料5.3.5.1.2: P004] Table 10-1、Table 12-1、Table 14.1.6、[資料5.3.5.1.4: P014] Table 10-1、Table 14.1-35、[付録 2.7.3-13]、[資料5.3.5.2: P017] Table 10-1、Table 10-8、Table 14.1-4

Confidential

2.7.3.3.2　　疾患別の有効性

2.7.3.3.2.1　　HABP/VABP

013試験の mMITT 集団の HABP/VABP 被験者における総合効果の有効率（Day 28までの生存率）は、REL/IMI +プラセボ群で87.5%（7/8例）（死亡率としては12.5%）であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-3）。SmMITT 集団でも同じ値であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-4）。

014試験の MITT 集団の HABP/VABP 被験者における REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率は15.9%（42/264例）、EFU 時点の臨床効果の有効率は61.0%（161/264例）であった[表 2.7.3-21] [表 2.7.3-22]。

2.7.3.3.2.2　　cIAI

013試験の mMITT 集団、004試験の mITT 集団及び017試験の MITT 集団の cIAI 被験者における EFU 又は TOC 時点における臨床効果の有効率を[表 2.7.3-24]に示す。

EFU/TOC 時点の臨床効果の有効率は、004試験と017試験で大きく異ならなかった。013試験の mMITT 集団では REL/IMI +プラセボ群では臨床効果の有効例は認められなかったが、SmMITT 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率は40.0%（2/5例）であった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.2-21）。

表 2.7.3-24　EFU/TOC 時点の臨床効果の有効率（cIAI 被験者）
（mMITT 集団／mITT 集団／MITT 集団）（013 試験、004 試験及び 017 試験）

試験番号	013	004	017
投与群	REL/IMI +プラセボ	REL 250 mg + IMI	REL/IMI
有効率 % (n/m)	0.0 (0/2)	86.5 (77/89)	75.7 (28/37)
REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin n/m = Number of subjects achieving favorable clinical response / Number of population subjects included in the analysis.			

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.2-20、[資料5.3.5.1.2: P004] Table 14.2.1、[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-1

2.7.3.3.2.3　　cUTI

013試験の mMITT 集団、003試験の mITT 集団及び017試験の MITT 集団の cUTI 被験者における EFU 又は TOC 時点の細菌学的効果の有効率を[表 2.7.3-25]に示す。

EFU 又は TOC 時点の細菌学的効果の有効率は、003試験と017試験で大きく異ならなかった。013試験は例数が少ないため比較には注意が必要であるが、003試験及び017試験と比べて高かった。DCIV 又は EOT 時点（013試験：100.0%、003試験：87.8%、017試験：93.2%）（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-6、[資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-2、[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-2）の有効率から3試験ともおおむね30%低下した。

C Confidential

表 2.7.3-25　EFU/TOC 時点の細菌学的効果の有効率（cUTI 被験者）
（mMITT 集団／mITT 集団／MITT 集団）（013 試験、003 試験及び 017 試験）

試験番号	013	003	017
投与群	REL/IMI +プラセボ	REL 250 mg + IMI	REL/IMI
有効率 % (n/m)	72.7 (8/11)	55.4 (41/74)	52.3 (23/44)
REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin n/m = Number of subjects achieving favorable microbiological response / Number of population subjects included in the analysis			

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-6、[資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-2、[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-2

2.7.3.3.2.4　敗血症

本項では、017試験で認められた敗血症被験者の割合及び複合効果について簡潔に記載した。解析結果の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.2: P017]に示す。

017試験では組み入れられた全被験者のうち8.4%（7/83例）が敗血症と診断され、内訳は cIAI 被験者が1例、cUTI 被験者が6例であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 10-4）。敗血症被験者7例のうち6例（cIAI：1例、cUTI：5例）が ME 集団に含まれた（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.1-3）。これら6例のベースライン時血液検体からは6株の原因菌が検出され、内訳は *E. coli* が5株（すべて cUTI）、*B. caccae* が1株（cIAI）であった（[資料5.3.5.2: P017] 11.4.3項）。すべての株がイミペネム及びイミペネム／レレバクタムに感性であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.1-25）。

ME 集団の敗血症被験者における評価時点別の複合効果の有効率を[表 2.7.3-26]に示す。EOT 時点及び TOC 時点の複合効果の有効率はそれぞれ100%及び83.3%であった。

敗血症を併発した cUTI 被験者1例は、TOC 時点の細菌学的効果及び臨床効果がいずれも「無効」であったため複合効果が「無効」となった（[資料5.3.5.2: P017] 11.3.4項）。

敗血症被験者の EOT 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率はいずれの原因菌についても100%であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-7、Table 14.2-9）。TOC 時点の原因菌別の臨床効果及び細菌学的効果の有効率はいずれも、*E. coli* で80%（4/5例）、*B. caccae* で100%（1/1例）であった（[資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-8、Table 14.2-10）。

ME 集団の敗血症被験者の評価時点別の臨床効果及び細菌学的効果の一覧を[付録 2.7.3-26]に示す。

C Confidential

表 2.7.3-26　敗血症被験者における評価時点別の複合効果の有効率（ME 集団）（017 試験）

	REL/IMI				
Visit	Microbiological Response	Clinical Response			
		Favorable		Unfavorable	
		n	(%)	n	(%)
EOT (N =6)	Favorable	6	(100.0)	0	(0.0)
	Unfavorable	0	(0.0)	0	(0.0)
TOC (N =6)	Favorable	5	(83.3)	0	(0.0)
	Unfavorable	0	(0.0)	1	(16.7)

N = number of subjects who were included in the ME population for the assessment of both clinical and microbiological responses.
ME = microbiologically evaluable.
REL/IMI = relebactam/imipenem/cilastatin.
EOT = end of therapy; TOC = test of cure.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 11-6

2.7.3.3.3　原因菌別の有効性

本項では013試験、003試験、004試験、014試験及び017試験における原因菌別の有効性の結果を示す。

2.7.3.3.3.1　全試験を通じた原因菌別の有効性

第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各試験の REL/IMI 群（第Ⅱ相試験では REL 250 mg＋IMI 群）における予定適応菌種（属）別の有効性の結果を[表 2.7.3-27]～[表 2.7.3-31]に示す。有効性は013試験では総合効果の有効率、その他の試験では細菌学的効果の有効率とした。解析対象集団及び評価時点は各試験の主要評価項目に準じた［ME 集団の DCIV 時点（003試験及び004試験）及び ME 集団の EOT 時点（017試験）］が、014試験では治験実施計画書で細菌学的効果を EOT 時点及び EFU 時点で評価することとしており、Day 28の細菌学的効果のデータは収集していないため、mMITT 集団における EFU 時点の細菌学的効果の結果を示した。

試験ごとの原因菌別の有効性は[2.7.3.2 項]参照のこと。また、003試験、004試験、014試験及び017試験のイミペネム非感性菌を有する被験者における予定適応菌種（属）別の有効性を[付録 2.7.3-37]～[付録 2.7.3-49]に示す。なお、017試験については結果を疾患別（イミペネム非感性菌を有する被験者がいた cIAI のみ）に示す。

Escherichia coli：

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

Citrobacter spp.：

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

Confidential

例で「有効」（100%）であった。

Klebsiella spp.：

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

Enterobacter spp.：

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

Serratia spp.：

Serratia spp.は004試験及び014試験でそれぞれ1例及び13例から分離され、有効率は100%及び69.2%であった。

Haemophilus influenzae：

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

Pseudomonas aeruginosa：

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

Acinetobacter spp.：

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

Bacteriodes spp.：

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

Parabacteroides spp.：

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

Prevotella spp.：

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

Fusobacterium spp.：

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

表 2.7.3-27　予定適応菌種（属）別の有効性（総合効果の有効率）（mMITT 集団）（013 試験）

Subjects with a Favorable Overall Response by Qualifying Baseline Pathogen
Protocol 013
Treatment Group 1, Microbiological Modified Intent-To-Treat Population

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS (N=21)	
	n/m	(%)
All pathogens	15/21	71.4
Citrobacter species	0/1	0.0
Enterobacter species	1/1	100.0
Klebsiella species	1/3	33.3
Pseudomonas aeruginosa	13/16	81.3

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.
N = the number of subjects who were included in the Microbiological Modified Intent-To-Treat Population.
m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.
n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).

Source: [P013MK7655A: adam-admb; adeff]

表 2.7.3-28　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（ME 集団）（003 試験）

Subjects with a Favorable Microbiological Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 003
Microbiologically-Evaluable Population

	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=71)	
	n/m	(%)
All pathogens	60/63	(95.2)
Citrobacter species	1/1	(100.0)
Enterobacter species	3/3	(100.0)
Escherichia coli	43/46	(93.5)
Klebsiella species	9/9	(100.0)
Pseudomonas aeruginosa	4/5	(80.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.
N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population.
m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.
n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).

Source: [P003MK7655A: adam-adefpp0update]

表 2.7.3-29　予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（ME 集団）（004 試験）

Subjects with a Favorable Microbiological Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 004
Microbiologically-Evaluable Population

	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=83)	
	n/m	(%)
All pathogens	73/75	(97.3)
Acinetobacter species	3/3	(100.0)
Citrobacter species	2/2	(100.0)
Enterobacter species	7/7	(100.0)
Escherichia coli	54/56	(96.4)
Klebsiella species	14/14	(100.0)
Pseudomonas aeruginosa	12/12	(100.0)
Serratia species	1/1	(100.0)
Prevotella species	2/2	(100.0)
Bacteroides species	20/22	(90.9)
Fusobacterium species	2/2	(100.0)
Parabacteroides species	3/3	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.
N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population.
m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.
n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).

Source: [P004MK7655A: adam-adefpp0update]

C Confidential

表 2.7.3-30　予定適応菌種（属）別の有効性（EFU 時点の細菌学的効果の有効率）（mMITT 集団）（014 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Per-Pathogen Microbiological Response at EFU by Baseline Pathogen from LRT Culture
Protocol 014
Microbiological Modified Intent-To-Treat Population

	IMI/REL	
	n/m	(%)
Subjects in population	215	
Acinetobacter species	29/40	(72.5)
Citrobacter species	3/3	(100.0)
Enterobacter species	9/12	(75.0)
Escherichia coli	20/30	(66.7)
Klebsiella species	44/67	(65.7)
Pseudomonas aeruginosa	17/34	(50.0)
Serratia species	9/13	(69.2)
Haemophilus influenzae	9/13	(69.2)

n/m = the number of subjects with a favorable per-pathogen microbiological response within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from LRT culture.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
LRT = lower respiratory tract; EFU = early follow-up.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adeff; admb]

C Confidential

表 2.7.3-31　予定適応菌種（属）別の有効性（EOT 時点の細菌学的効果の有効率）（ME 集団）（017 試験）

Proportion of Subjects with a Favorable Microbiological Response at EOT by Baseline Pathogen From the Infection Sites
Protocol 017
(ME Population at EOT)

	IMI/REL (N=67)	
	n / m	(%)
Any Isolate	**58 / 62**	**(93.5)**
Citrobacter species	3 / 3	(100.0)
Enterobacter species	2 / 3	(66.7)
Escherichia coli	44 / 48	(91.7)
Klebsiella species	8 / 8	(100.0)
Pseudomonas aeruginosa	3 / 4	(75.0)
Prevotella species	3 / 3	(100.0)
Bacteroides species	15 / 16	(93.8)
Fusobacterium species	6 / 6	(100.0)

N = number of subjects who were included in the ME population.
n = number of subjects with pathogen with favorable assessment.
m = number of subjects with pathogen with an assessment.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
One subject may have more than one isolate and may be listed in this table more than once.
ME = microbiologically evaluable.
Subjects with cIAI and cUTI were combined into one single group.
cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection.
EOT = end of therapy.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; admb; adeff]

2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較

本項では013試験、003試験、004試験、014試験及び017試験の主要評価項目の結果を、年齢別、性別、腎機能別、APACHE IIスコア別、診断名別に示す。各試験の部分集団別の有効性の結果を[付録 2.7.3-27]～[付録 2.7.3-36]に示す。また、日本人集団における有効性の結果も示す。

部分集団によっては例数が限られるため解釈には注意を要するが、概して REL/IMI 群又は REL 250 mg + IMI 群の各部分集団（年齢別、性別、腎機能別、APACHE II スコア別、診断名別）において特定の傾向はなく、一貫した有効性がみられた（[資料5.3.5.1.3: P013] 11.6 項、[資料5.3.5.1.1: P003] 11.5 項、[資料5.3.5.1.2: P004] 11.5 項、[資料5.3.5.1.4: P014] 11.1.6.5 項、[資料5.3.5.2: P017] 11.5 項）。以下に主な部分集団における有効性を示す。

2.7.3.3.4.1　年齢

013試験の65歳未満の被験者での総合効果の有効率は、65歳以上と比較して低かった[付録 2.7.3-27]。014試験の65歳未満の被験者での Day 28までの全死亡率は、65歳以上と比較して低かっ

た[付録 2.7.3-31]。また、014試験の65歳未満の被験者での EFU 時点の臨床効果の有効率は、65歳以上と比較して高かった[付録 2.7.3-33]。003試験、004試験及び017試験では65歳未満と65歳以上の集団の有効率に大きな差はなかった。

2.7.3.3.4.2　　性別

013試験の主要評価項目の男性被験者での有効率は、女性と比較して低かった[付録 2.7.3-27]。003試験、004試験、014試験及び017試験では性別による有効率に大きな差はなかった。

2.7.3.3.4.3　　腎機能別

013試験の総合効果の有効率（REL/IMI 群及び CMS＋IMI 群）は CrCL が60 mL/min 以上の被験者では65.2%（15/23例）及び60 mL/min 未満では85.7%（6/7例）であり[付録 2.7.3-27]、腎機能障害により有効率が低下する傾向はみられなかった。003試験では、ME 集団の正常腎機能被験者（CrCL：80 mL/min 以上）又は軽度腎機能障害被験者（CrCL：50 mL/min 超80 mL/min 未満）の細菌学的効果及び臨床効果の有効率はいずれの投与群でも90%以上であった[付録 2.7.3-28] [付録 2.7.3-29]。中等度（CrCL：30 mL/min 以上50 mL/min 以下）又は重度腎機能障害被験者（CrCL：30 mL/min 未満）では、細菌学的効果の有効率は100%、臨床効果は1例を除きすべて「有効」であったが、これらの腎機能障害被験者数は少なく［細菌学的効果及び臨床効果を評価した腎機能障害被験者（中等度及び重度）は全投与群で13例及び15例］、結論付けることは困難である。014試験の Day 28までの全死亡率は正常腎機能被験者（CrCL：90 mL/min 以上）に比べて腎機能障害被験者で高い傾向があったが、これは REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同様にみられ、投与群間で大きな差はなかった[付録 2.7.3-32]。また、014試験の EFU 時点の臨床効果の有効率は CrCL が60 mL/min 以上の被験者で60 mL/min 未満の被験者より高い傾向があったが、これは REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同様にみられ、軽度腎機能障害被験者（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）では REL/IMI 群の臨床効果の有効率が TAZ/PIPC 群に比較して高かったほかは、投与群間で大きな差はなかった[付録 2.7.3-34]。

017試験では腎機能障害の程度別の有効率に大きな差はなかった[付録 2.7.3-35] [付録 2.7.3-36]。

2.7.3.3.4.4　　APACHE Ⅱスコア別

013試験の REL/IMI 群では、APACHE II スコアが15以下の被験者の総合効果の有効率は15超の被験者より高かった[付録 2.7.3-27]。014試験の REL/IMI 群では、APACHE II スコアが15未満の被験者の Day 28までの全死亡率は15以上の被験者より低く、APACHE II スコアが15未満の被験者の臨床効果の有効率は15以上の被験者より高かった[付録 2.7.3-31] [付録 2.7.3-33]。さらに APACHE II スコアが15以上の層で REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率は TAZ/PIPC 群より低く、EFU 時点における臨床効果の有効率は TAZ/PIPC 群より高かった[2.7.3.2.2.3.3 項]。004試験及び017試験では、APACHE II スコア別の有効率に大きな差はなかった。

2.7.3.3.4.5　　診断名別

HABP/VABP

014試験の REL/IMI 群における無作為化時点の人工呼吸器装着の有無別の Day 28までの全死亡率は、人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者では21.4%（25/117例）、人工呼吸器を装着してない HABP 被験者では11.6%（17/147例）であった。REL/IMI 群で人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者の Day 28までの全死亡率は、TAZ/PIPC 群の32.0%（39/122例）より低い傾向を示した［差（95%CI）：-10.6%（-21.6, 0.7）］[付録 2.7.3-31]。

また、014試験の REL/IMI 群における人工呼吸器装着の有無別の EFU 時点の臨床効果の有効率は、人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者で54.7%（64/117例）、人工呼吸器を装着していない HABP 被験者で66.0%（97/147例）であった。REL/IMI 群で人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者の EFU 時点の臨床効果の有効率は、TAZ/PIPC 群の45.1%（55/122例）より高い傾向を示した［差（95%CI）：9.6%（-3.1, 22.0）］[付録 2.7.3-33]。

cIAI

004試験及び017試験の ME 集団における DCIV/EOT 時点の原発感染部位／診断名別の臨床効果の有効率を[表 2.7.3-32]に示す。試験により疾患／診断名の区分が異なったが、全般的に REL＋IMI 群及び REL/IMI 群の臨床効果の有効率は高かった。

表 2.7.3-32　DCIV/EOT 時点の原発感染部位／診断名別の臨床効果の有効率（cIAI 被験者）（ME 集団）（004 試験及び 017 試験）

	004試験			017試験
	REL 250 mg + IMI (N=81) % (n/N1)	REL 125 mg + IMI (N=86) % (n/N1)	Placebo + IMI (N=83) % (n/N1)	REL/IMI (N=28) % (n/N1)
Appendix†/Appendicitis‡	100.0 (45/45)	97.9 (47/48)	100.0 (44/44)	89.5 (17/19)
Biliary-Cholecystitis†/ Cholecystitis‡	100.0 (14/14)	100.0 (16/16)	100.0 (14/14)	66.7 (2/3)
Colon	75.0 (9/12)	100.0 (5/5)	88.9 (8/9)	
Ileum-Jejunum		100.0 (3/3)	80.0 (4/5)	
Parenchymal (Liver, Spleen, etc.)	100.0 (2/2)	100.0 (3/3)	66.7 (2/3)	
Stomach/Duodenum	100.0 (7/7)	100.0 (7/7)	80.0 (4/5)	
Other	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	
Peritonitis				88.9 (16/18)
Other				77.8 (7/9)

REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin
N=Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects within a specific category.
n =Number of subjects who have per-subject clinical response of success.
Percentages are calculated as 100 x (n/N1).
† 004試験
‡ 017試験

Source: [付録 2.7.3-30] [付録 2.7.3-35]

C Confidential

cUTI

003試験及び017試験の ME 集団における DCIV/EOT 時点の診断名別の細菌学的効果の有効率を[表 2.7.3-33]に示す。試験により診断名の区分が異なったが、全般的に REL＋IMI 群及び REL/IMI 群の細菌学的効果の有効率は高かった。

表 2.7.3-33　DCIV/EOT 時点の診断名別の細菌学的効果の有効率（被験者別）（cUTI 被験者）（ME 集団）（003 試験及び 017 試験）

	003試験			017試験
	REL 250 mg + IMI (N=67) % (n/N1)	REL 125 mg + IMI (N=71) % (n/N1)	Placebo + IMI (N=75) % (n/N1)	REL/IMI (N=39) % (n/N1)
急性腎盂腎炎†／単純性腎盂腎炎‡	93.9 (31/33)	97.2 (35/36)	97.1 (33/34)	100.0 (18/18)
複雑性尿路感染症†／複雑性腎盂腎炎・複雑性膀胱炎‡	97.1 (33/34)	100.0 (35/35)	100.0 (41/41)	100.0 (21/21)

REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin
N=Number of subjects included in the analysis.
N1 = Number of subjects within a specific category.
n =Number of subjects who have per-subject microbiological response of success.
Percentages are calculated as 100 x (n/N1).
† 003試験
‡ 017試験

Source: [付録 2.7.3-28] [付録 2.7.3-36]

2.7.3.3.4.6　日本人集団における有効性

2.7.3.3.4.6.1　014試験での日本人集団

日本人集団の例数は少ないため、Day 28までの全死亡率及び EFU 時点の臨床効果の有効率について定性的な比較を行ったところ、REL/IMI 群は TAZ/PIPC 群と類似しており、全集団の結果と一貫していた[表 2.7.3-34]。

表 2.7.3-34　全集団と日本人集団における HABP/VABP に対する有効性の比較（MITT 集団）（014 試験）

集団	日本人集団% (n/N)		全集団% (n/N)	
投与群	REL/IMI	TAZ/PIPC	REL/IMI	TAZ/PIPC
全死亡率（Day 28）	11.5% (3/26)	6.7% (1/15)	15.9% (42/264)	21.3% (57/267)
臨床効果の有効率（EFU 時点）	61.5% (16/26)	60.0% (9/15)	61.0 (161/264)	55.8% (149/267)

REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin、TAZ = tazobactam、PIPC = piperacillin hydrate
N=Number of subjects included in the analysis.
n =Number of subjects who have survival status or per-subject clinical response of success.

Source: [5.3.5.4.1 項] [表 2.7.3-21] [表 2.7.3-22]

Confidential

2.7.3.3.4.6.2　　017試験（日本人）と003試験／004試験（非日本人）との比較

cIAI

cIAI 被験者における EOT/DCIV 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は日本人（017試験）と非日本人（004試験）で一貫していた[表 2.7.3-35]。

表 2.7.3-35　日本人及び非日本人集団における cIAI に対する有効性の比較（EOT/DCIV 時点）（ME 集団）（017 試験及び 004 試験）

試験番号	017（日本人） % (n/N)	004（非日本人） % (n/N)
投与群	REL/IMI	REL 250 mg + IMI
臨床効果の有効率	85.7（24/28）	96.3（78/81）
細菌学的効果の有効率	85.7（24/28）	97.6（81/83）
REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin N=Number of subjects included in the analysis. n =Number of subjects who have per-subject clinical or microbiological response of success.		

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 11-1、Table 11-3、[表 2.7.3-20]、[資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-7

cUTI

cUTI 被験者における EOT/DCIV 時点の細菌学的効果及び臨床効果の有効率は日本人（017試験）と非日本人（003試験）で一貫していた[表 2.7.3-36]。

表 2.7.3-36　日本人及び非日本人集団における cUTI に対する有効性の比較（EOT/DCIV 時点）（ME 集団）（017 試験及び 003 試験）

試験番号	017（日本人） % (n/N)	003（非日本人） % (n/N)
投与群	REL/IMI	REL 250 mg + IMI
細菌学的効果の有効率	100.0（39/39）	95.5（64/67）
臨床効果の有効率	100.0（39/39）	98.6（68/69）
REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin N=Number of subjects included in the analysis. n =Number of subjects who have per-subject clinical or microbiological response of success.		

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 11-2、Table 11-4、[表 2.7.3-19]、[資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-3

Confidential

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第Ⅱ相試験（003試験及び004試験）では、REL（125 mg 又は250 mg）＋ IMI を6時間ごとに、4～14日間、第Ⅲ相試験（013試験、014試験及び017試験）では REL/IMI を6時間ごとに、5～21日間投与し、有効性と安全性を評価し、推奨用量を決定した。用法・用量の設定根拠については[2.7.3.4.1 項]に示す。

正常腎機能（CrCL：90 mL/min 以上）患者に対する本剤の推奨用量は、REL 250 mg/IMI 500 mg を6時間ごとに30分かけて静脈内投与である。この推奨用量は、被験者がこの推奨用量を投与された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において示された有効性及び安全性プロファイルに基づくものである。また、腎機能障害に対する本剤の用量調整については[2.7.3.4.2 項]に示す。

2.7.3.4.1　　用法・用量の設定根拠

レレバクタムの有効性は、好中球減少症マウス大腿部感染モデルの試験から、$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC［最小発育阻止濃度（MIC）に対する遊離形の投与後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積の比］と最も相関することが示された。2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値は、イミペネム耐性臨床分離株を用いて実施した好中球減少症マウス大腿部及び呼吸器感染モデルの結果から、それぞれ7.0及び8.0であった。また、hollow fiber モデルでは2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の値は、7.5であった。レレバクタムの臨床開発における目標達成確率（PTA）の検討及び用量の妥当性評価には、2-log kill を達成するのに必要なレレバクタムの $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値として、より保守的な8.0を用いた。レレバクタムが $fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC の目標値の8.0を満たす臨床曝露量に達することにより、イミペネム耐性菌による感染症に対しても有効性が期待できると考えた[2.7.2.1.4 項]。

また、イミペネムなどの β-ラクタム系抗菌薬の有効性は、%*f*T>MIC（血漿中遊離形濃度が MIC を超えている時間の投与間隔に対する割合）が、治療効果と最も相関する指標として確立されている。β-ラクタム系抗菌薬の in vivo 動物モデルでの90%生存率との関連性を考慮し、PTA の検討には、イミペネムの30%*f*T>MIC も目標値として併せて用いた[2.7.2.1.4 項]。

レレバクタム及びイミペネムの母集団 PK モデルを用いてシミュレーションを実施し、レレバクタム及びイミペネム両方の目標値（レレバクタム：$fAUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC 8.0以上、イミペネム：30%*f*T>MIC）を達成する患者の割合を求め（PTA の評価）、申請用法・用量の妥当性を確認した。シミュレーションは、HABP/VABP 患者、及び cIAI/cUTI 患者のそれぞれについて実施した。いずれの患者集団においても、臨床用法・用量である REL 250 mg/IMI 500 mg を6時間間隔で30分かけて静脈内点滴投与した際、現在のイミペネムの MIC ブレイクポイント［Enterobacteriaceae：1 μg/mL（CLSI）及び2 μg/mL（EUCAST）、*P. aeruginosa*：2 μg/mL（CLSI 及び EUCAST）］に対して、95%超の患者で PK/PD 目標値を達成することが示された[2.7.2.1.4 項]。

日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験（012試験）で日本人健康被験者に REL + IMI を単回又は反復投与した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。また、012試験と非日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（001試験）の薬物動態パラメータの比較から、レレバク

C Confidential

タムとイミペネムの薬物動態に日本人と非日本人の間で明らかな差はないと考えた[2.7.2.3.1.1 項]。

2つの海外後期第Ⅱ相試験（cUTI 被験者を対象とした003試験及び cIAI 被験者を対象とした004試験）では、REL（250 mg）+ IMI の有効性は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された[2.7.3.2.2.1.3 項] [2.7.3.2.2.2.3 項]。また、REL（250 mg）+ IMI の忍容性は概して良好であり、REL（250 mg）+ IMI 投与時の安全性プロファイルは IMI 単独投与時と同様であった[2.7.4.2.1 項]。

イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相013試験では、REL/IMI は CMS との比較において、総合効果の有効率は同程度であり、Day 28までの全死亡率は低かった［REL/IMI +プラセボ群：9.5%、CMS + IMI 群：30.0%、差の90%CI：(-46.4, 6.7)］[2.7.3.2.1.1.3 項]。HABP/VABP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相014試験では Day 28までの全死亡率及び EFU 時点の臨床効果において REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性であった[2.7.3.2.2.3.3 項]。日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相017試験で REL/IMI の有効性が示された[2.7.3.2.2.4.3 項]。また、REL/IMI の忍容性は第Ⅲ相試験を通じて概して良好であり、日本人 cIAI 又は cUTI 被験者においても良好な安全性プロファイルが示された[2.7.4.2.1 項]。

以上より、REL/IMI の臨床推奨用量の妥当性が示された。

2.7.3.4.2　　腎機能障害に対する用量調整

レレバクタム及びイミペネムの薬物動態に対する様々な内因性要因の影響を評価した臨床薬理試験から、臨床的に最も関連する内因性要因は腎機能障害であり、腎機能障害の程度に基づく用量調整が必要であることが示された[2.7.2.3.2.5 項]。

第Ⅲ相試験で用いた腎機能に応じた REL/IMI の投与量を[表 2.7.3-37]に示す（ただし第Ⅲ相試験では、血液透析中の末期腎不全患者は含まれない）。013試験では総合効果の有効率は、腎機能正常又は軽度の腎機能障害（CrCL：60 mL/min 以上）の被験者では62.5%（10/16例）、中等度又は重度の腎機能障害（60 mL/min 未満）では全例有効であり[付録 2.7.3-27]、腎機能障害により有効率が低下する傾向はみられなかった。014試験においては、REL/IMI 群における EFU 時点の臨床効果の有効率は CrCL が60 mL/min 以上の被験者で60 mL/min 未満の被験者より高い傾向があったが、TAZ/PIPC 群と大きな差はなかった[付録 2.7.3-34]。017試験での腎機能別の有効性は、cIAI 被験者［CrCL が60 mL/min 以上：90.9%（20/22例）、60 mL/min 未満：66.7%（4/6例）］及び cUTI 被験者［CrCL が60 mL/min 以上：100.0%（25/25例）、60 mL/min 未満：100.0%（14/14例）］で概して同程度であった[付録 2.7.3-35] [付録 2.7.3-36]。腎機能別の安全性について、013試験では被験者数が少ないため、腎機能別の解析は行わなかったが、014試験及び017試験では腎機能別［正常（CrCL：90 mL/min 以上）、軽度（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）、中等度（CrCL：30 mL/min 以上60 mL/min 未満）及び重度（CrCL：15 mL/min 以上30 mL/min 未満）］の解析を実施した。腎機能別の被験者数は不均一であるため、結果の解釈には注意が必要であるが、腎機能別の有害事象の発現割合は大きく異ならなかった。有害事象のうち、いくつかの項目（副作用及び重篤な有害事象）で正常腎機能被験者と比較して腎機能障害（CrCL：90 mL/min 未満）を有する被験者で発現割合の数値が高かったが、腎機能障害の重症度が上がるに伴いそれらの発現割合が高く一定の傾

C Confidential

向はみられなかった[2.7.4.5.1.4 項]。

さらに、HABP/VABP 患者及び cIAI/cUTI 患者における PTA シミュレーションから、[表 2.7.3-37]に示された腎機能障害患者での用量調整を行った場合も、95%超の PTA が示された[2.7.2.1.4 項]。

以上より、様々な程度の腎機能障害患者において、REL/IMI の用量調整を行うことで、REL/IMI の有効性が期待されることから、[表 2.7.3-37]に示された腎機能障害を有する被験者における用量調整の妥当性が示された。

表 2.7.3-37　腎機能に応じた REL/IMI の投与量

CrCL（mL/min）†	REL/IMI‡
≥90	250 mg/500 mg
<90 - ≥60	200 mg/400 mg
<60 - ≥30	150 mg/300 mg
<30 - ≥15	100 mg/200 mg
血液透析中の末期腎不全患者	100 mg/200 mg§

REL = relebactam、IMI =imipenem/cilastatin
† Cockcroft-Gault の式を用いて算出
‡ 6時間ごとに30分かけて静脈内点滴投与
§ 血液透析後の投与

Source: [表 2.7.2-11]

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　効果の持続

REL/IMI は急性期の細菌感染症に対する治療薬であり、長期間の使用は想定されていない。

2.7.3.5.2　耐薬性

非臨床試験では in vitro でイミペネム／レレバクタム耐性菌の選択率が極めて低かった[2.6.2.2.2.3 項]。また、イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症患者を対象とした013試験では、REL/IMI +プラセボ群でイミペネム／レレバクタムに対する新規の耐性菌（CLSI の解釈基準による）は出現しなかった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.2-15）。

2.7.3.6　臨床的有効性のまとめ

- 013試験では、REL/IMI はイミペネム耐性（中等度耐性を含む）、コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性菌感染症（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）被験者において、総合効果の有効率は CMS + IMI と同程度であり、Day 28までの全死亡率は低かった［REL/IMI + プラセボ群：9.5%、CMS + IMI 群：30.0%、差の90%CI：(-46.4, 6.7)］。
- 003試験及び004試験では、cUTI 又は cIAI 被験者（大部分がイミペネム感性菌による感染症）において、REL + IMI はプラセボ+ IMI に対し非劣性であった。

- 014試験では、HABP/VABP 被験者（大部分がイミペネム感性菌による感染症）において、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性であった。特に重症被験者（APACHE II スコアが15以上、人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者）において TAZ/PIPC より有効性が高いことが示唆された。
- 017試験では、cUTI 又は cIAI 被験者（大部分がイミペネム感性菌による感染症）において、REL/IMI は有効性を示した。
- REL + IMI 又は REL/IMI は、様々な感染症（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）に対して有効性を示した。
- 例数が限られるものの、REL + IMI 又は REL/IMI は血流感染症（敗血症及び菌血症）被験者においても有効性を示した。
- REL + IMI 又は REL/IMI は、腎機能障害の程度にかかわらず有効性を示した。
- 014試験（HABP/VABP）での日本人集団の有効性の結果は、全集団の結果と一貫していた。また、日本人を対象とした017試験（cIAI 又は cUTI）の結果は、非日本人を対象とした003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の結果と一貫していた。

Confidential

2.7.3.7　付録

付録 2.7.3-1　被験者背景（Treatment Groups 1 and 2）（mMITT 集団）（013 試験）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	21		10		31	
Gender						
Male	13	(61.9)	7	(70.0)	20	(64.5)
Female	8	(38.1)	3	(30.0)	11	(35.5)
Race						
Multi-racial	3	(14.3)	0	(0.0)	3	(9.7)
White	18	(85.7)	10	(100.0)	28	(90.3)
Age (years)						
< 65	15	(71.4)	5	(50.0)	20	(64.5)
≥ 65	6	(28.6)	5	(50.0)	11	(35.5)
18 to 40	6	(28.6)	0	(0.0)	6	(19.4)
41 to 64	9	(42.9)	5	(50.0)	14	(45.2)
65 to 74	5	(23.8)	3	(30.0)	8	(25.8)
≥ 75	1	(4.8)	2	(20.0)	3	(9.7)
Subjects with data	21		10		31	
Mean	53.6		63.3		56.7	
SD	16.9		11.3		15.8	
Median	59		61		59	
Range	19 to 75		49 to 80		19 to 80	
Weight (kg)						
≥ 70	13	(61.9)	6	(60.0)	19	(61.3)
< 70	8	(38.1)	4	(40.0)	12	(38.7)
Subjects with data	21		10		31	
Mean	76.4		75.2		76.0	
SD	19.6		19.6		19.3	
Median	75.0		75.6		75.0	
Range	53.0 to 132.3		52.8 to 117.0		52.8 to 132.3	
Region						
Europe	18	(85.7)	8	(80.0)	26	(83.9)
South America	3	(14.3)	1	(10.0)	4	(12.9)

付録 2.7.3-1　被験者背景（Treatment Groups 1 and 2）（mMITT 集団）（013 試験）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
North America	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.2)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	3	(14.3)	2	(20.0)	5	(16.1)
Not Hispanic or Latino	18	(85.7)	8	(80.0)	26	(83.9)
APACHE II Score						
APACHE II Score ≤ 15	14	(66.7)	8	(80.0)	22	(71.0)
APACHE II Score > 15	7	(33.3)	2	(20.0)	9	(29.0)
Stratum						
HABP/VABP	8	(38.1)	3	(30.0)	11	(35.5)
cIAI	2	(9.5)	2	(20.0)	4	(12.9)
cUTI	11	(52.4)	5	(50.0)	16	(51.6)
Primary Diagnosis						
HABP	1	(4.8)	1	(10.0)	2	(6.5)
VABP	7	(33.3)	2	(20.0)	9	(29.0)
cIAI	2	(9.5)	2	(20.0)	4	(12.9)
cUTI with UT abnormalities	5	(23.8)	3	(30.0)	8	(25.8)
cUTI, acute pyelonephritis	6	(28.6)	2	(20.0)	8	(25.8)
Secondary Diagnosis						
Blood stream infection†	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(3.2)
None	20	(95.2)	10	(100.0)	30	(96.8)
Creatinine Clearance (mL/min)						
≥ 90	8	(38.1)	3	(30.0)	11	(35.5)
< 90 to ≥ 60	8	(38.1)	4	(40.0)	12	(38.7)
< 60 to ≥ 30	3	(14.3)	2	(20.0)	5	(16.1)
< 30 to ≥ 15	1	(4.8)	1	(10.0)	2	(6.5)
Not applicable	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(3.2)
Polymicrobial Infections						
Single pathogen isolated(monomicrobial)	21	(100.0)	9	(90.0)	30	(96.8)

Confidential

付録 2.7.3-1　被験者背景（Treatment Groups 1 and 2）（mMITT 集団）（013 試験）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Multiple pathogens isolated(polymicrobial)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.2)
Bacteremia††						
Yes	1	(4.8)	1	(10.0)	2	(6.5)
No	5	(23.8)	2	(20.0)	7	(22.6)
Unknown§	15	(71.4)	7	(70.0)	22	(71.0)

† A secondary diagnosis of blood stream infection was recorded in the event that both the primary infection site and a blood cultures were positive for the same pathogen at baseline.

†† Subjects with baseline blood cultures showing the presence of bacteria, regardless of antimicrobial susceptibility profile.

§ Baseline blood culture not collected.

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

HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection.

UT = urinary tract.

APACHE = acute physiological and chronic health evaluation.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 10-5

Confidential

付録 2.7.3-2　総合効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（mMITT 集団）（013 試験）

	Treatment Group 1: REL/IMI + Placebo for CMS			Treatment Group 2: CMS + IMI			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in % vs CMS + IMI
	N	n	% (95% CI)†	N	n	% (95% CI)†	%	% (90% CI)‡
All pathogens	21	15	71.4 (49.8, 86.4)	10	7	70.0 (39.2, 89.7)	1.4	-7.3 (-27.5, 21.4)
Aerobic Gram-Negative Bacillus	**21**	**15**	**71.4 (49.8, 86.4)**	**10**	**7**	**70.0 (39.2, 89.7)**	**1.4**	**-7.3 (-27.5, 21.4)**
Citrobacter freundii	1	0	0.0	0	0			
Enterobacter cloacae	1	1	100.0	0	0			
Klebsiella oxytoca	0	0		1	1	100.0		
Klebsiella pneumoniae	3	1	33.3	1	1	100.0	-66.7	-66.7
Pseudomonas aeruginosa	16	13	81.3 (56.2, 94.2)	8	5	62.5 (30.4, 86.5)	18.8	3.1 (-19.8, 38.2)

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.
N = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen. n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.
† 95% confidence intervals are based on Agresti & Coull method and will not be presented for N less than 4.
‡ Adjusted differences and 90% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method stratified by infection-site stratum and will not be presented for N less than 4.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.2-22

Confidential

付録 2.7.3-3　被験者背景（ME 集団）（003 試験）

	REL (250 mg) + IMI (N=71)	REL (125 mg) + IMI (N=79)	Placebo + IMI (N=80)	Total (N=230)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gender				
Female	38 (53.5)	45 (57.0)	36 (45.0)	119 (51.7)
Male	33 (46.5)	34 (43.0)	44 (55.0)	111 (48.3)
Race				
Asian	1 (1.4)	5 (6.3)	1 (1.3)	7 (3.0)
White	65 (91.5)	69 (87.3)	75 (93.8)	209 (90.9)
American Indian or Alaska Native	2 (2.8)	2 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.7)
Multi-racial	3 (4.2)	3 (3.8)	4 (5.0)	10 (4.3)
Age (years)				
< 65	46 (64.8)	48 (60.8)	45 (56.3)	139 (60.4)
≥ 65	25 (35.2)	31 (39.2)	35 (43.8)	91 (39.6)
18 to 40	14 (19.7)	14 (17.7)	21 (26.3)	49 (21.3)
41 to 64	32 (45.1)	34 (43.0)	24 (30.0)	90 (39.1)
65 to 74	17 (23.9)	18 (22.8)	21 (26.3)	56 (24.3)
≥ 75	8 (11.3)	13 (16.5)	14 (17.5)	35 (15.2)
n	71	79	80	230
Mean	55.3	57.5	55.4	56.1
SD	17.41	16.86	19.79	18.05
Median	58.0	60.0	61.0	59.0
Range	(18, 90)	(19, 84)	(18, 86)	(18, 90)

C Confidential

付録 2.7.3-3　被験者背景（ME 集団）（003 試験）（続き）

	REL(250 mg) + IMI (N=71)	REL (125 mg) + IMI (N=79)	Placebo + IMI (N=80)	Total (N=230)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Weight (kg)				
<70 kg	23 (32.4)	26 (32.9)	22 (27.5)	71 (30.9)
≥70 kg	47 (66.2)	52 (65.8)	58 (72.5)	157 (68.3)
Unknown	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
n	70	78	80	228
Mean	75.9	77.1	76.2	76.4
SD	13.58	16.66	14.62	14.99
Median	75.8	78.0	75.8	76.5
Range	(51, 113)	(50, 155)	(38, 110)	(38, 155)
Region				
North America	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
South America	5 (7.0)	5 (6.3)	4 (5.0)	14 (6.1)
EU	64 (90.1)	72 (91.1)	75 (93.8)	211 (91.7)
Asia Pacific	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	4 (1.7)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5 (7.0)	5 (6.3)	4 (5.0)	14 (6.1)
Not Hispanic or Latino	61 (85.9)	71 (89.9)	67 (83.8)	199 (86.5)
Not Reported	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (6.3)	6 (2.6)
Unknown	4 (5.6)	3 (3.8)	4 (5.0)	11 (4.8)

C Confidential

付録 2.7.3-3　被験者背景（ME 集団）（003 試験）（続き）

	REL (250 mg) + IMI (N=71)	REL (125 mg) + IMI (N=79)	Placebo + IMI (N=80)	Total (N=230)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Primary Diagnosis				
cUTI	36 (50.7)	40 (50.6)	43 (53.8)	119 (51.7)
Acute Pyelonephritis	35 (49.3)	39 (49.4)	37 (46.3)	111 (48.3)
Presence of bacteremia with UTI				
Yes	4 (5.6)	7 (8.9)	4 (5.0)	15 (6.5)
No	67 (94.4)	72 (91.1)	76 (95.0)	215 (93.5)

SD = Standard deviation.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 10-5

Confidential

付録 2.7.3-4　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（003 試験）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=67)		REL (125 mg) + IMI (N=71)		Placebo + IMI (N=75)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
Total Isolates	n/m	Response % (95%CI)‡	n/m	Response % (95%CI)‡	n/m	Response % (95%CI)‡	Difference (95%CI)	Difference (95%CI)
Any Isolate	**72/74**	**97.3 (90.6, 99.7)**	**79/79**	**100.0 (95.4, 100.0)**	**78/78**	**100.0 (95.4, 100.0)**	**-2.7 (-9.4, 2.1)**	**0.0 (-4.7, 4.7)**
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**72/74**	**97.3 (90.6, 99.7)**	**79/79**	**100.0 (95.4, 100.0)**	**77/77**	**100.0 (95.3, 100.0)**	**-2.7 (-9.4, 2.1)**	**0.0 (-4.7, 4.8)**
Acinetobacter baumannii complex			1/1	100.0	2/2	100.0		0.0
Citrobacter freundii	1/1	100.0			2/2	100.0	0.0	
Enterobacter aerogenes	1/1	100.0						
Enterobacter cloacae	3/3	100.0	3/3	100.0	3/3	100.0	0.0	0.0
Escherichia coli	47/48	97.9 (88.9, 99.9)	54/54	100.0 (93.4, 100.0)	47/47	100.0 (92.5, 100.0)	-2.1 (-11.0, 5.6)	0.0 (-6.7, 7.6)
Klebsiella pneumoniae	8/8	100.0 (63.1, 100.0)	10/10	100.0 (69.2, 100.0)	12/12	100.0 (73.5, 100.0)	0.0 (-33.6, 25.2)	0.0 (-28.7, 25.1)
Leclercia adecarboxylata			1/1	100.0				
Morganella morganii	4/4	100.0 (39.8, 100.0)						
Pantoea species					1/1	100.0		
Proteus mirabilis	2/2	100.0	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	0.0	0.0 (-52.3, 52.3)
Proteus vulgaris	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	
Providencia rettgeri	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	
Pseudomonas aeruginosa	4/5	80.0 (28.4, 99.5)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	-20.0 (-64.5, 37.9)	0.0 (-41.6, 51.6)

C Confidential

付録 2.7.3-4　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（003 試験）（続き）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=67)		REL (125 mg) + IMI (N=71)		Placebo + IMI (N=75)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
Total Isolates	n/m	Response % (95%CI)‡	n/m	Response % (95%CI)‡	n/m	Response % (95%CI)‡	Difference (95%CI)	Difference (95%CI)
Gram-Negative Bacilli					**1/1**	**100.0**		
Myroides species					1/1	100.0		

† 95% confidence intervals of between-treatment differences are based on unconditional asymptotic Miettinen and Nurminen method.
‡ 95% confidence intervals of response rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method. Subjects with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
N=Number of microbiologically evaluable subjects with non-missing/non-indeterminate response. n/m = Number of pathogens with favorable assessment/number of pathogens with an assessment. One patient may have more than one isolate and may be listed in this table more than once.
CI = Confidence interval; REL = relebactam; IMI = imipenem/cilastatin.
95% confidence intervals are not presented for m less than 4.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-10

C Confidential

付録 2.7.3-5　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（003 試験）

Total Isolates	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=69)		REL (125 mg) + IMI (N=78)		Placebo + IMI (N=80)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Any Isolate	**64/66**	**97.0 (89.5, 99.6)**	**73/74**	**98.6 (92.7, 100.0)**	**76/77**	**98.7 (93.0, 100.0)**	**-1.7 (-9.3, 4.3)**	**-0.1 (-6.1, 5.8)**
Gram-Positive Aerobic Cocci	**6/6**	**100.0 (54.1, 100.0)**	**3/3**	**100.0**	**5/5**	**100.0 (47.8, 100.0)**	**0.0 (-41.3, 45.8)**	**0.0**
Enterococcus faecalis	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	3/3	100.0	5/5	100.0 (47.8, 100.0)	0.0 (-41.3, 45.8)	0.0
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**64/66**	**97.0 (89.5, 99.6)**	**73/74**	**98.6 (92.7, 100.0)**	**76/77**	**98.7 (93.0, 100.0)**	**-1.7 (-9.3, 4.3)**	**-0.1 (-6.1, 5.8)**
Acinetobacter baumannii complex			2/2	100.0	2/2	100.0		0.0
Citrobacter freundii	1/1	100.0			2/2	100.0	0.0	
Enterobacter aerogenes	1/1	100.0						
Enterobacter cloacae	3/3	100.0	3/3	100.0	3/3	100.0	0.0	0.0
Escherichia coli	42/44	95.5 (84.5, 99.4)	48/49	98.0 (89.1, 99.9)	47/47	100.0 (92.5, 100.0)	-4.5 (-15.2, 3.3)	-2.0 (-10.8, 5.7)
Klebsiella pneumoniae	8/8	100.0 (63.1, 100.0)	11/11	100.0 (71.5, 100.0)	14/15	93.3 (68.1, 99.8)	6.7 (-27.7, 30.5)	6.7 (-20.8, 30.4)
Leclercia adecarboxylata			1/1	100.0				
Morganella morganii	4/4	100.0 (39.8, 100.0)						
Pantoea species					1/1	100.0		
Proteus mirabilis	2/2	100.0	5/5	100.0 (47.8, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	0.0	0.0 (-46.4, 51.9)
Proteus vulgaris	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	
Providencia rettgeri	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	
Pseudomonas aeruginosa	5/5	100.0 (47.8, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	5/5	100.0 (47.8, 100.0)	0.0 (-46.1, 46.1)	0.0 (-41.3, 45.8)

C Confidential

付録 2.7.3-5　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（003 試験）（続き）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=69)		REL (125 mg) + IMI (N=78)		Placebo + IMI (N=80)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
Total Isolates	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Gram-Negative Bacilli					**1/1**	**100.0**		
Myroides species					1/1	100.0		

† 95% confidence intervals of between-treatment differences are based on unconditional asymptotic Miettinen and Nurminen method.
‡ 95% confidence intervals of response rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method. One patient may have more than one isolate and may be listed in this table more than once. Subjects with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
N=Number of microbiologically evaluable subjects with non-missing/non-indeterminate response.
n/m = Number of subjects with pathogen with favorable assessment/number of subjects with pathogen and assessment. CI = Confidence interval; REL = relebactam; IMI = imipenem/cilastatin.
95% confidence intervals are not presented for m less than 4.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-9

Confidential

付録 2.7.3-6　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（ME 集団）（003 試験）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=67)		REL (125 mg) + IMI (N=71)		Placebo + IMI (N=75)		REL (250 mg) + IMI vs. Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs. Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Blood Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Any Isolate	**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**	**6/6**	**100.0 (54.1, 100.0)**	**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**	**0.0 (-52.3, 52.3)**	**0.0 (-41.6, 51.6)**
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**	**6/6**	**100.0 (54.1, 100.0)**	**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**	**0.0 (-52.3, 52.3)**	**0.0 (-41.6, 51.6)**
Escherichia coli	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	3/3	100.0	0.0	0.0
Klebsiella pneumoniae					1/1	100.0		

† 95% confidence intervals of between-treatment differences are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method.
‡ 95% confidence intervals of response rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method.
Patients with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
N = Number of microbiologically evaluable subjects with non-missing/non-indeterminate response.
n/m = Number of pathogens with favorable assessment/number of pathogens with an assessment.
CI = Confidence interval; REL = relebactam; IMI = imipenem/cilastatin.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-12

C Confidential

付録 2.7.3-7　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（ME 集団）（003 試験）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=69)		REL (125 mg) + IMI (N=78)		Placebo + IMI (N=80)		REL (250 mg) + IMI vs. Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs. Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Blood Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Any Isolate	**3/4**	**75.0 (19.4, 99.4)**	**7/7**	**100.0 (59.0, 100.0)**	**5/5**	**100.0 (47.8, 100.0)**	**-25.0 (-71.8, 28.9)**	**0.0 (-37.4, 45.6)**
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**3/4**	**75.0 (19.4, 99.4)**	**7/7**	**100.0 (59.0, 100.0)**	**5/5**	**100.0 (47.8, 100.0)**	**-25.0 (-71.8, 28.9)**	**0.0 (-37.4, 45.6)**
Escherichia coli	3/4	75.0 (19.4, 99.4)	7/7	100.0 (59.0, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	-25.0 (-72.0, 35.5)	0.0 (-37.6, 51.4)
Klebsiella pneumoniae					1/1	100.0		

† 95% confidence intervals of between-treatment differences are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method.
‡ 95% confidence intervals of response rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method.
Patients with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
N=Number of microbiologically evaluable subjects with non-missing/non-indeterminate response.
n/m = Number of subjects with pathogen with favorable assessment/number of Subjects with pathogen and assessment.
CI = Confidence interval; REL = relebactam; IMI = imipenem/cilastatin.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-11

C Confidential

付録 2.7.3-8　被験者背景（ME 集団）（004 試験）

	REL (250 mg) + IMI (N=83)	REL(125 mg) + IMI (N=87)	Placebo + IMI (N=85)	Total (N=255)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gender				
Female	32 (38.6)	45 (51.7)	37 (43.5)	114 (44.7)
Male	51 (61.4)	42 (48.3)	48 (56.5)	141 (55.3)
Race				
Asian	2 (2.4)	3 (3.4)	4 (4.7)	9 (3.5)
Black	1 (1.2)	3 (3.4)	0 (0.0)	4 (1.6)
White	77 (92.8)	78 (89.7)	81 (95.3)	236 (92.5)
Multi-racial	3 (3.6)	3 (3.4)	0 (0.0)	6 (2.4)
Age (years)				
<65	65 (78.3)	66 (75.9)	70 (82.4)	201 (78.8)
≥65	18 (21.7)	21 (24.1)	15 (17.6)	54 (21.2)
18 to 40	27 (32.5)	23 (26.4)	29 (34.1)	79 (31.0)
41 to 64	38 (45.8)	43 (49.4)	41 (48.2)	122 (47.8)
65 to 74	13 (15.7)	16 (18.4)	6 (7.1)	35 (13.7)
≥75	5 (6.0)	5 (5.7)	9 (10.6)	19 (7.5)
n	83	87	85	255
Mean	48.3	49.7	48.8	49.0
SD	18.38	16.38	17.66	17.42
Median	50.0	52.0	48.0	50.0
Range	(18, 83)	(18, 82)	(20, 88)	(18, 88)
Weight (kg)				
<70 kg	24 (28.9)	29 (33.3)	25 (29.4)	78 (30.6)
≥70 kg	58 (69.9)	58 (66.7)	56 (65.9)	172 (67.5)
Unknown	1 (1.2)	0 (0.0)	4 (4.7)	5 (2.0)
n	82	87	81	250
Mean	79.3	77.8	79.4	78.8
SD	15.37	15.53	19.30	16.75
Median	78.1	78.0	76.0	78.0
Range	(50, 116)	(52, 117)	(43, 156)	(43, 156)
Region				
North America	6 (7.2)	5 (5.7)	8 (9.4)	19 (7.5)
South America	5 (6.0)	9 (10.3)	1 (1.2)	15 (5.9)
EU	70 (84.3)	70 (80.5)	73 (85.9)	213 (83.5)
Asia Pacific	2 (2.4)	3 (3.4)	3 (3.5)	8 (3.1)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5 (6.0)	9 (10.3)	1 (1.2)	15 (5.9)
Not Hispanic or Latino	76 (91.6)	78 (89.7)	82 (96.5)	236 (92.5)
Not Reported	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.8)
Unknown	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.8)

付録 2.7.3-8　被験者背景（ME 集団）（004 試験）（続き）

	REL (250 mg) + IMI (N=83)	REL(125 mg) + IMI (N=87)	Placebo + IMI (N=85)	Total (N=255)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
APACHE II Score(Stratum)				
≤ 15	80 (96.4)	84 (96.6)	81 (95.3)	245 (96.1)
>15	3 (3.6)	3 (3.4)	4 (4.7)	10 (3.9)
Time of Enrollment				
Pre-operatively	14 (16.9)	17 (19.5)	10 (11.8)	41 (16.1)
Post-operatively	65 (78.3)	68 (78.2)	72 (84.7)	205 (80.4)
Intraoperatively	4 (4.8)	2 (2.3)	3 (3.5)	9 (3.5)
Presence of bacteremia with cIAI				
Yes	3 (3.6)	4 (4.6)	3 (3.5)	10 (3.9)
No	80 (96.4)	83 (95.4)	82 (96.5)	245 (96.1)

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. cIAI = Complicated intra-abdominal infection. EU = European Union. REL = relebactam; IMI = imipenem/cilastatin. SD = Standard deviation.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 10-5

Confidential

付録 2.7.3-9　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）

Total Isolates	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)		REL (125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=83)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Any Isolate	**76/79**	**96 2 (89 3, 99.2)**	**82/83**	**98.8 (93.5, 100.0)**	**77/81**	**95.1 (87.8, 98.6)**	**1.1 (-6.3, 8.8)**	**3.7 (-2.1, 11.0)**
Gram-Positive Aerobic Cocci	**28/28**	**100.0 (87.7, 100.0)**	**19/19**	**100.0 (82.4, 100.0)**	**25/26**	**96.2 (80.4, 99.9)**	**3.8 (-8.7, 19.1)**	**3.8 (-13.6, 19 1)**
Enterococcus avium	2/2	100.0	3/3	100.0	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	0.0	0.0
Enterococcus durans	1/1	100.0						
Enterococcus faecalis	7/7	100.0 (59.0, 100.0)	5/5	100.0 (47.8, 100.0)	5/5	100.0 (47.8, 100.0)	0.0 (-37.4, 45.6)	0.0 (-46.1, 46.1)
Enterococcus faecium	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	3/3	100.0	0.0	0.0
Enterococcus gallinarum			1/1	100.0	0/1	0.0		100.0
Enterococcus species					2/2	100.0		
Lactococcus lactis	1/1	100.0						
Micrococcus luteus					1/1	100.0		
Staphylococcus aureus	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	1/1	100.0	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	0.0 (-41.1, 41.1)	0.0
Staphylococcus capitis			1/1	100.0				
Staphylococcus caprae	1/1	100.0						
Staphylococcus epidermidis	2/2	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0	0.0	0.0
Staphylococcus haemolyticus			1/1	100.0				
Staphylococcus hominis	1/1	100.0						
Staphylococcus lugdunensis	1/1	100.0						
Streptococcus Group F	1/1	100.0						
Streptococcus agalactiae			1/1	100.0	1/1	100.0		0.0
Streptococcus anginosus	2/2	100.0			1/1	100.0	0.0	
Streptococcus constellatus	1/1	100.0	3/3	100.0	3/3	100.0	0.0	0.0
Streptococcus gallolyticus			2/2	100.0				
Streptococcus intermedius					1/1	100.0		
Streptococcus oralis			1/1	100.0				
Streptococcus salivarius	2/2	100.0			1/1	100.0	0.0	
Streptococcus species	1/1	100.0	1/1	100.0				
Streptococcus viridans group					1/1	100.0		

付録 2.7.3-9　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）（続き）

Total Isolates	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)		REL (125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=83)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Gram-Positive Anaerobic Bacilli	**3/5**	**60.0 (14.7, 94.7)**	**5/5**	**100.0 (47.8,100.0)**	**7/9**	**77.8 (40.0, 97.2)**	**-17.8 (-63.0, 29.9)**	**22.2 (-27.6, 55.9)**
Clostridium baratii			1/1	100.0				
Clostridium perfringens	1/2	50.0	3/3	100.0	3/5	60.0 (14.7, 94.7)	-10.0	40.0
Clostridium ramosum			1/1	100.0				
Clostridium subterminale	1/1	100.0	1/1	100.0				
Eggerthella lenta	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	
Lactobacillus gasseri					1/1	100.0		
Lactobacillus species	0/1	0.0						
Propionibacterium acnes					2/2	100.0		
Gram-Positive Anaerobic Cocci	**5/5**	**100.0 (47.8, 100.0)**	**15/16**	**93.8 (69.8, 99.8)**	**10/10**	**100.0 (69.2, 100.0)**	**0.0 (-45.2, 29.2)**	**-6.3 (-28.9, 23.1)**
Gemella morbillorum			1/1	100.0				
Parvimonas micra	1/1	100.0	2/2	100.0	1/1	100.0	0.0	0.0
Peptoniphilus asaccharolyticus					1/1	100.0		
Peptostreptococcus species					1/1	100.0		
Streptococcus anginosus	3/3	100.0	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	0.0	0.0 (-41.1, 41.1)
Streptococcus anginosus group			1/1	100.0				
Streptococcus constellatus	1/1	100.0	2/3	66.7	3/3	100.0	0.0	-33.3
Streptococcus intermedius			1/1	100.0				
Streptococcus sanguinis			1/1	100.0				
Streptococcus viridans group			1/1	100.0				
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**73/75**	**97.3 (90.7, 99.7)**	**73/73**	**100.0 (95.1,100.0)**	**68/72**	**94.4 (86.4, 98.5)**	**2.9 (-4.4, 11.2)**	**5.6 (0.4, 13.5)**
Acinetobacter baumannii complex	2/2	100.0			3/3	100.0	0.0	
Acinetobacter lwoffii	1/1	100.0						
Alcaligenes xylosoxidans	2/2	100.0						
Citrobacter braakii					2/2	100.0		
Citrobacter freundii	1/1	100.0	2/2	100.0				
Citrobacter koseri					0/1	0.0		
Citrobacter youngae	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	

Confidential

付録 2.7.3-9　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）（続き）

Total Isolates	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)		REL (125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=83)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Comamonas kerstersii					1/1	100.0		
Comamonas testosteroni			1/1	100.0	1/1	100.0		0.0
Enterobacter aerogenes	2/2	100.0			1/1	100.0	0.0	
Enterobacter cloacae	7/7	100.0 (59.0, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	0.0 (-37.6, 51.4)	0.0 (-52.3, 52.3)
Enterobacter intermedius			1/1	100.0				
Escherichia coli	53/55	96.4 (87.5, 99.6)	56/56	100.0 (93.6, 100.0)	47/51	92.2 (81.1, 97.8)	4 2 (-5.7, 15.4)	7.8 (1.1, 18.6)
Escherichia fergusonii			1/1	100.0				
Hafnia alvei					2/2	100.0		
Klebsiella oxytoca	2/2	100.0	8/8	100.0 (63.1, 100.0)	2/3	66.7	33.3	33.3
Klebsiella pneumoniae	10/10	100.0 (69.2, 100.0)	12/12	100.0 (73.5, 100.0)	10/12	83.3 (51.6, 97.9)	16.7 (-14.4, 45.5)	16.7 (-10.6, 45.4)
Morganella morganii	2/2	100.0	1/1	100.0	2/2	100.0	0.0	0.0
Proteus mirabilis	8/8	100.0 (63.1, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	0.0 (-34.1, 40.8)	0.0 (-51.6, 41.6)
Proteus penneri			1/1	100.0				
Proteus vulgaris	1/1	100.0						
Pseudomonas aeruginosa	11/11	100.0 (71.5, 100.0)	13/13	100.0 (75.3, 100.0)	10/12	83.3 (51.6, 97.9)	16.7 (-12.4, 45.5)	16.7 (-9.0, 45.4)
Pseudomonas putida					1/1	100.0		
Raoultella planticola	1/1	100.0						
Salmonella species					1/1	100.0		
Serratia liquefaciens			1/1	100.0				
Serratia marcescens	1/1	100.0						
Stenotrophomonas maltophilia			3/3	100.0				
Gram-Negative Anaerobic Bacilli	**2/2**	**100.0**	**8/8**	**100.0 (63.1, 100.0)**	**9/9**	**100.0 (66.4, 100.0)**	**0.0**	**0.0 (-33.8, 31.2)**
Bacteroides distasonis					2/2	100.0		
Bacteroides fragilis					2/2	100.0		
Bacteroides stercoris					1/1	100.0		
Bacteroides thetaiotaomicron					1/1	100.0		
Bacteroides uniformis			1/1	100.0	2/2	100.0		0.0

C Confidential

付録 2.7.3-9　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）（続き）

Total Isolates	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)		REL (125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=83)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Bacteroides vulgatus					1/1	100.0		
Clostridium clostridioforme			1/1	100.0				
Peptostreptococcus prevotii					1/1	100.0		
Prevotella buccae			1/1	100.0				
Prevotella disiens	1/1	100.0						
Prevotella intermedia			1/1	100.0	3/3	100.0		0.0
Prevotella loescheii					1/1	100.0		
Prevotella melaninogenica	1/1	100.0	4/4	100.0 (39.8,100.0)	1/1	100.0	0.0	0.0
Gram-Negative Anaerobic Cocci			**1/1**	**100.0**				
Veillonella dispar			1/1	100.0				
Gram-Negative Anaerobic Coccobacilli	**21/23**	**91.3 (72.0, 98.9)**	**27/27**	**100.0 (87.2,100.0)**	**20/21**	**95.2 (76.2, 99.9)**	**-3.9 (-23.2, 15.6)**	**4.8 (-8.3, 22.9)**
Bacteroides caccae	2/2	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0	0.0	0.0
Bacteroides distasonis	3/3	100.0	2/2	100.0	2/2	100.0	0.0	0.0
Bacteroides eggerthii	1/1	100.0						
Bacteroides fragilis	11/11	100.0 (71.5, 100.0)	8/8	100.0 (63.1,100.0)	10/10	100.0 (69.2, 100.0)	0.0 (-26.8, 28.7)	0.0 (-33.7, 28.9)
Bacteroides fragilis group			1/1	100.0				
Bacteroides ovatus	2/2	100.0	6/6	100.0 (54.1,100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	0.0	0.0 (-41.6, 51.6)
Bacteroides stercoris	2/2	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0	0.0	0.0
Bacteroides thetaiotaomicron	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	6/6	100.0 (54.1,100.0)	5/6	83.3 (35.9, 99.6)	16.7 (-28.5, 57.9)	16.7 (-28.5, 57.9)
Bacteroides uniformis	1/1	100.0	7/7	100.0 (59.0,100.0)	2/2	100.0	0.0	0.0
Bacteroides vulgatus	2/4	50.0 (6.8, 93.2)	3/3	100.0	2/2	100.0	-50.0	0.0
Clostridium clostridioforme			1/1	100.0				
Fusobacterium mortiferum	1/1	100.0						
Fusobacterium nucleatum	1/1	100.0	4/4	100.0 (39.8,100.0)	1/1	100.0	0.0	0.0
Peptostreptococcus anaerobius			1/1	100.0				
Prevotella oralis			1/1	100.0				
Streptococcus mitis			1/1	100.0				

Confidential

付録 2.7.3-9　DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）（続き）

Total Isolates	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)		REL (125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=83)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	n/m	Response % (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Gram-Negative Bacilli	**1/1**	**100.0**						
Non-lactose fermenting Gram-negative bacillus	1/1	100.0						

† 95% confidence intervals of between-treatment differences are based on unconditional asymptotic Miettinen and Nurminen method without stratification.
‡ 95% confidence intervals of response rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method. One patient may have more than one isolate and may be listed in this table more than once. Subjects with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
CI = Confidence interval. REL = relebactam. IMI = imipenem/cilastatin. N = Number of microbiologically evaluable subjects in each treatment group at DCIV. n/m = Number of subjects with pathogen with favorable assessment/number of subjects with pathogen and assessment.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-9

C Confidential

付録 2.7.3-10 DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=83)		REL(125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=84)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Total Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Any Isolate	**160/163**	**98.2 (94.7, 99.6)**	**185/185**	**100.0 (98.0, 100.0)**	**168/171**	**98.2 (95.0, 99.6)**	**-0.1 (-3.7, 3.4)**	**1.8 (-0.3, 5.0)**
Gram-Positive Aerobic Cocci	**2/2**	**100.0**			**1/1**	**100.0**	**0.0**	
Lactococcus lactis	1/1	100.0						
Streptococcus anginosus	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	
Gram-Positive Anaerobic Bacilli	**4/5**	**80.0 (28.4, 99.5)**	**6/6**	**100.0 (54.1, 100.0)**	**8/8**	**100.0 (63.1, 100.0)**	**-20.0 (-63.8, 18.8)**	**0.0 (-40.8, 34.1)**
Clostridium baratii			1/1	100.0				
Clostridium perfringens	2/2	100.0	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	5/5	100.0 (47.8, 100.0)	0.0	0.0 (-51.9, 46.4)
Clostridium ramosum			1/1	100.0				
Clostridium subterminale	1/1	100.0						
Eggerthella lenta	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	
Lactobacillus gasseri					1/1	100.0		
Lactobacillus species	0/1	0.0						
Propionibacterium acnes					1/1	100.0		
Gram-Positive Anaerobic Cocci	**5/5**	**100.0 (47.8, 100.0)**	**16/16**	**100.0 (79.4, 100.0)**	**12/12**	**100.0 (73.5, 100.0)**	**0.0 (-44.9, 25.4)**	**0.0 (-19.9, 24.9)**
Gemella morbillorum			1/1	100.0				
Parvimonas micra	1/1	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0	0.0	0.0
Peptoniphilus asaccharolyticus					1/1	100.0		
Peptostreptococcus species					1/1	100.0		
Streptococcus anginosus	3/3	100.0	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	0.0	0.0 (-41.1, 41.1)
Streptococcus anginosus group			1/1	100.0				

Confidential

付録 2.7.3-10 DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）（続き）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=83)		REL(125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=84)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Total Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Streptococcus constellatus	1/1	100.0	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	3/3	100.0	0.0	0.0
Streptococcus intermedius			1/1	100.0				
Streptococcus sanguinis			1/1	100.0				
Streptococcus viridans group			1/1	100.0				
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**113/114**	**99.1 (95.2, 100.0)**	**110/110**	**100.0 (96.7, 100.0)**	**104/107**	**97.2 (92.0, 99.4)**	**1.9 (-2.3, 7.2)**	**2.8 (-0.6, 7.9)**
Acinetobacter baumannii complex	2/2	100.0			3/3	100.0	0.0	
Acinetobacter lwoffii	1/1	100.0						
Alcaligenes xylosoxidans	2/2	100.0						
Citrobacter braakii					2/2	100.0		
Citrobacter freundii	1/1	100.0	3/3	100.0				
Citrobacter koseri					1/1	100.0		
Citrobacter youngae	1/1	100.0			1/1	100.0	0.0	
Comamonas kerstersii					1/1	100.0		
Comamonas testosteroni			1/1	100.0	1/1	100.0		0.0
Enterobacter aerogenes	2/2	100.0			1/1	100.0	0.0	
Enterobacter cloacae	7/7	100.0 (59.0, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	0.0 (-37.6, 51.4)	0.0 (-52.3, 52.3)
Enterobacter intermedius			1/1	100.0				
Escherichia coli	57/58	98.3 (90.8, 100.0)	57/57	100.0 (93.7, 100.0)	52/53	98.1 (89.9, 100.0)	0.2 (-7.5, 8.5)	1.9 (-4.5, 10.0)
Escherichia fergusonii			1/1	100.0				
Hafnia alvei					2/2	100.0		
Klebsiella oxytoca	3/3	100.0	8/8	100.0 (63.1, 100.0)	2/2	100.0	0.0	0.0

C Confidential

付録 2.7.3-10　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）（続き）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=83)		REL(125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=84)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Total Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Klebsiella pneumoniae	12/12	100.0 (73.5, 100.0)	12/12	100.0 (73.5, 100.0)	11/13	84.6 (54.6, 98.1)	15.4 (-11.6, 42.8)	15.4 (-11.6, 42.8)
Morganella morganii	2/2	100.0	1/1	100.0	2/2	100.0	0.0	0.0
Proteus mirabilis	8/8	100.0 (63.1, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	8/8	100.0 (63.1, 100.0)	0.0 (-33.9, 33.9)	0.0 (-51.2, 34.4)
Proteus penneri			1/1	100.0				
Proteus vulgaris	1/1	100.0						
Pseudomonas aeruginosa	12/12	100.0 (73.5, 100.0)	13/13	100.0 (75.3, 100.0)	11/11	100.0 (71.5, 100.0)	0.0 (-25.1, 26.7)	0.0 (-23.6, 26.7)
Pseudomonas putida					1/1	100.0		
Raoultella planticola	1/1	100.0						
Salmonella species					1/1	100.0		
Serratia liquefaciens			1/1	100.0				
Serratia marcescens	1/1	100.0						
Stenotrophomonas maltophilia			3/3	100.0				
Gram-Negative Anaerobic Bacilli	**2/2**	**100.0**	**8/8**	**100.0 (63.1, 100.0)**	**15/15**	**100.0 (78.2, 100.0)**	**0.0**	**0.0 (-33.4, 21.1)**
Bacteroides distasonis					2/2	100.0		
Bacteroides fragilis					2/2	100.0		
Bacteroides stercoris					1/1	100.0		
Bacteroides thetaiotaomicron					1/1	100.0		
Bacteroides uniformis			1/1	100.0	2/2	100.0		0.0
Bacteroides vulgatus					1/1	100.0		
Clostridium clostridioforme			1/1	100.0				
Peptostreptococcus prevotii					1/1	100.0		
Prevotella buccae			1/1	100.0				
Prevotella disiens	1/1	100.0						

Confidential

付録 2.7.3-10　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）（続き）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=83)		REL(125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=84)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Total Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Prevotella intermedia			1/1	100.0	3/3	100.0		0.0
Prevotella loescheii					1/1	100.0		
Prevotella melaninogenica	1/1	100.0	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	1/1	100.0	0.0	0.0
Gram-Negative Anaerobic Cocci			**1/1**	**100.0**				
Veillonella dispar			1/1	100.0				
Gram-Negative Anaerobic Coccobacilli	**33/34**	**97.1 (84.7, 99.9)**	**44/44**	**100.0 (92.0, 100.0)**	**28/28**	**100.0 (87.7, 100.0)**	**-2.9 (-15.1, 9.5)**	**0.0 (-8.1, 12.2)**
Bacteroides caccae	2/2	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0	0.0	0.0
Bacteroides distasonis	3/3	100.0	2/2	100.0	2/2	100.0	0.0	0.0
Bacteroides eggerthii	1/1	100.0						
Bacteroides fragilis	11/11	100.0 (71.5, 100.0)	9/9	100.0 (66.4, 100.0)	10/10	100.0 (69.2, 100.0)	0.0 (-26.8, 28.7)	0.0 (-31.1, 28.9)
Bacteroides fragilis group			1/1	100.0				
Bacteroides ovatus	2/2	100.0	5/5	100.0 (47.8, 100.0)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	0.0	0.0 (-46.4, 51.9)
Bacteroides stercoris	2/2	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0	0.0	0.0
Bacteroides thetaiotaomicron	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	6/6	100.0 (54.1, 100.0)	0.0 (-41.1, 41.1)	0.0 (-41.1, 41.1)
Bacteroides uniformis	1/1	100.0	7/7	100.0 (59.0, 100.0)	2/2	100.0	0.0	0.0
Bacteroides vulgatus	3/4	75.0 (19.4, 99.4)	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	1/1	100.0	-25.0	0.0
Clostridium clostridioforme			1/1	100.0				
Fusobacterium mortiferum	1/1	100.0						
Fusobacterium nucleatum	1/1	100.0	4/4	100.0 (39.8, 100.0)	1/1	100.0	0.0	0.0

Confidential

付録 2.7.3-10　DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（004 試験）（続き）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=83)		REL(125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=84)		REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Total Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95%CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Peptostreptococcus anaerobius			1/1	100.0				
Prevotella oralis			1/1	100.0				
Streptococcus mitis			1/1	100.0				
Gram-Negative Bacilli	**1/1**	**100.0**						
Non-lactose fermenting Gram-negative bacillus	1/1	100.0						

†95% confidence intervals of between-treatment differences are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method without stratification.
‡ 95% confidence intervals of response rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method.
Subjects with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
CI = Confidence interval. REL = relebactam. IMI = imipenem/cilastatin. N = Number of microbiologically evaluable subjects in each treatment group at DCIV. n/m = Number of pathogens with favorable assessment/number of pathogens with an assessment.
Two (2) Gram-positive organisms noted here as aerobic are microaerophilic anaerobes, but were identified as Gram-positive aerobes in the local laboratories.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-10

Confidential

付録 2.7.3-11 DCIV 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（ME 集団）（004 試験）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)		REL (125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=83)		REL (250 mg) +IMI vs. Placebo + IMI	REL (125 mg) +IMI vs. Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Blood Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Any Isolate	**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**	**7/7**	**100.0 (59.0, 100.0)**	**2/3**	**66.7**	**33.3**	**33.3**
Gram-Positive Anaerobic Bacilli					**1/1**	**100.0**		
Propionibacterium acnes					1/1	100.0		
Gram-Positive Anaerobic Cocci			**2/2**	**100.0**				
Parvimonas micra			1/1	100.0				
Streptococcus constellatus			1/1	100.0				
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**	**2/2**	**100.0**	**1/2**	**50.0**	**50.0**	**50.0**
Alcaligenes xylosoxidans	1/1	100.0						
Citrobacter freundii			1/1	100.0				
Escherichia coli			1/1	100.0	1/1	100.0		0.0
Klebsiella oxytoca	1/1	100.0						
Klebsiella pneumoniae	2/2	100.0			0/1	0.0	100.0	
Gram-Negative Anaerobic Coccobacilli			**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**				
Bacteroides fragilis			1/1	100.0				
Bacteroides vulgatus			1/1	100.0				
Gram-Negative Anaerobic Coccobacilli (Cont'd)								
Fusobacterium nucleatum			1/1	100.0				
Streptococcus mitis			1/1	100.0				

† 95% confidence intervals of between-treatment differences are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method without stratification.
‡ 95% confidence intervals of reponse rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method.
Patients with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
CI = Confidence interval. REL = relebactam. IMI = imipenem/cilastatin. N = Number of microbiologically evaluable subjects in each treatment group. n/m = Number of subjects with pathogen with favorable assessment/number of Subjects with pathogen and assessment.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-11

Confidential

付録 2.7.3-12 DCIV 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（ME 集団）（004 試験）

	Treatment Group						Comparison Between Treatment Groups †	
	REL (250 mg) + IMI (N=83)		REL (125 mg) + IMI (N=86)		Placebo + IMI (N=84)		REL (250 mg) +IMI vs. Placebo + IMI	REL (125 mg) +IMI vs. Placebo + IMI
		Response		Response		Response		
Blood Isolates	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	n/m	% (95% CI)‡	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Any Isolate	**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**	**8/8**	**100.0 (63.1, 100.0)**	**2/3**	**66.7**	**33.3**	**33.3**
Gram-Positive Anaerobic Cocci			**2/2**	**100.0**				
Parvimonas micra			1/1	100.0				
Streptococcus constellatus			1/1	100.0				
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**	**2/2**	**100.0**	**2/3**	**66.7**	**33.3**	**33.3**
Alcaligenes xylosoxidans	1/1	100.0						
Citrobacter freundii			1/1	100.0				
Escherichia coli			1/1	100.0	2/2	100.0		0.0
Klebsiella oxytoca	1/1	100.0						
Klebsiella pneumoniae	2/2	100.0			0/1	0.0	100.0	
Gram-Negative Anaerobic Coccobacilli			**4/4**	**100.0 (39.8, 100.0)**				
Bacteroides fragilis			1/1	100.0				
Bacteroides vulgatus			1/1	100.0				
Fusobacterium nucleatum			1/1	100.0				
Streptococcus mitis			1/1	100.0				

† 95% confidence intervals of between-treatment differences are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method without stratification.
‡ 95% confidence intervals of reponse rate are based on the exact (Clopper-Pearson) method.
Patients with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
CI = Confidence interval. REL = relebactam. IMI = imipenem/cilastatin. N = Number of microbiologically evaluable subjects in each treatment group. n/m = Number of pathogens with favorable assesssment/number of pathogens with an assessment.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-12

Confidential

付録 2.7.3-13 被験者背景（MITT 集団）（014 試験）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	264		267		531	
Gender						
Male	178	(67.4)	189	(70.8)	367	(69.1)
Female	86	(32.6)	78	(29.2)	164	(30.9)
Age (Years)						
< 65	151	(57.2)	152	(56.9)	303	(57.1)
≥ 65	113	(42.8)	115	(43.1)	228	(42.9)
Subjects with data	264		267		531	
Mean	60.5		58.8		59.6	
SD	16.9		18.4		17.7	
Median	62.0		62.0		62.0	
Range	18 to 96		18 to 98		18 to 98	
Race						
American Indian or Alaska Native	5	(1.9)	8	(3.0)	13	(2.4)
Asian	40	(15.2)	37	(13.9)	77	(14.5)
Black or African American	4	(1.5)	6	(2.2)	10	(1.9)
Multiple	9	(3.4)	7	(2.6)	16	(3.0)
American Indian or Alaska Native and Black or African American	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
American Indian or Alaska Native and White	5	(1.9)	1	(0.4)	6	(1.1)
Black or African American and White	3	(1.1)	6	(2.2)	9	(1.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
White	206	(78.0)	207	(77.5)	413	(77.8)
Missing	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	56	(21.2)	55	(20.6)	111	(20.9)
Not Hispanic or Latino	205	(77.7)	203	(76.0)	408	(76.8)
Not Reported	2	(0.8)	5	(1.9)	7	(1.3)
Unknown	1	(0.4)	4	(1.5)	5	(0.9)
Region						
Americas	59	(22.3)	71	(26.6)	130	(24.5)
Europe	166	(62.9)	160	(59.9)	326	(61.4)
Asia Pacific	39	(14.8)	36	(13.5)	75	(14.1)

Confidential

付録 2.7.3-13 被験者背景（MITT 集団）（014 試験）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Height (cm)						
Subjects with data	263		267		530	
Mean	169.4		169.8		169.6	
SD	9.7		10.3		10.0	
Median	170.0		170.0		170.0	
Range	136.0 to 190.0		138.0 to 200.0		136.0 to 200.0	
Weight (kg)						
Subjects with data	264		267		531	
Mean	76.0		76.7		76.3	
SD	19.6		19.3		19.4	
Median	75.0		78.0		76.2	
Range	26.8 to 150.5		27.7 to 145.0		26.8 to 150.5	
BMI (kg/m^2)						
Subjects with data	263		267		530	
Mean	26.3		26.4		26.4	
SD	6.1		6.0		6.1	
Median	25.9		25.6		25.7	
Range	12.6 to 52.1		13.7 to 62.8		12.6 to 62.8	
APACHE II score at baseline						
APACHE II Score < 15	139	(52.7)	140	(52.4)	279	(52.5)
APACHE II Score ≥ 15	125	(47.3)	127	(47.6)	252	(47.5)
< 10	63	(23.9)	65	(24.3)	128	(24.1)
10 - 14	76	(28.8)	75	(28.1)	151	(28.4)
15 - 19	65	(24.6)	63	(23.6)	128	(24.1)
20 - 24	45	(17.0)	40	(15.0)	85	(16.0)
25 - 35	15	(5.7)	23	(8.6)	38	(7.2)
> 35	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Subjects with data	264		267		531	
Mean	14.6		14.8		14.7	
SD	6.2		6.7		6.4	
Median	14.0		14.0		14.0	
Range	2 to 31		1 to 37		1 to 37	
Ventilation status at randomization						
Non-Ventilated HABP	147	(55.7)	145	(54.3)	292	(55.0)
Ventilated HABP/VABP	117	(44.3)	122	(45.7)	239	(45.0)

付録 2.7.3-13 被験者背景（MITT 集団）（014 試験）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pneumonia type of primary diagnosis						
Non-Ventilated HABP	142	(53.8)	131	(49.1)	273	(51.4)
Ventilated HABP/VABP	122	(46.2)	136	(50.9)	258	(48.6)
Ventilated HABP	31	(11.7)	35	(13.1)	66	(12.4)
VABP	91	(34.5)	101	(37.8)	192	(36.2)
Hospital service at diagnosis						
Medical Unit	165	(62.5)	152	(56.9)	317	(59.7)
Neurology Unit	38	(14.4)	31	(11.6)	69	(13.0)
Surgical Unit	41	(15.5)	57	(21.3)	98	(18.5)
Trauma Unit	20	(7.6)	27	(10.1)	47	(8.9)
Days in current hospital admission before randomization						
Subjects with data	264		266		530	
Mean	30.4		31.1		30.7	
SD	126.1		143.0		134.7	
Median	8.0		7.0		8.0	
Range	1 to 1169		1 to 1338		1 to 1338	
Admitted in ICU at randomization						
Yes	175	(66.3)	176	(65.9)	351	(66.1)
No	89	(33.7)	91	(34.1)	180	(33.9)
CPIS score						
< 6	114	(43.2)	95	(35.6)	209	(39.4)
≥ 6	150	(56.8)	172	(64.4)	322	(60.6)
Subjects with data	264		267		531	
Mean	5.9		6.1		6.0	
SD	1.8		1.8		1.8	
Median	6.0		6.0		6.0	
Range	1 to 10		1 to 10		1 to 10	
Concurrent bacteremia with any pathogen						
Yes	15	(5.7)	16	(6.0)	31	(5.8)
No	249	(94.3)	251	(94.0)	500	(94.2)
Concurrent bacteremia with baseline LRT pathogens						
Yes	5	(1.9)	7	(2.6)	12	(2.3)
No	259	(98.1)	260	(97.4)	519	(97.7)

Confidential

付録 2.7.3-13 被験者背景（MITT 集団）（014 試験）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ALT or AST > ULN at randomization						
Y	71	(26.9)	91	(34.1)	162	(30.5)
N	178	(67.4)	161	(60.3)	339	(63.8)
Missing	15	(5.7)	15	(5.6)	30	(5.6)
Stage of renal impairment based on baseline creatinine clearance (mL/min)						
Normal (≥ 90)	141	(53.4)	135	(50.6)	276	(52.0)
Mild (< 90 to ≥ 60)	52	(19.7)	72	(27.0)	124	(23.4)
Moderate (< 60 to ≥ 30)	61	(23.1)	48	(18.0)	109	(20.5)
Severe (< 30 to ≥ 15)	10	(3.8)	12	(4.5)	22	(4.1)
Number of baseline LRT pathogens						
Monomicrobial	160	(60.6)	160	(59.9)	320	(60.3)
Polymicrobial	55	(20.8)	58	(21.7)	113	(21.3)
None	49	(18.6)	49	(18.4)	98	(18.5)
Baseline LRT specimen collection method						
Bronchoalveolar Lavage	47	(17.8)	53	(19.9)	100	(18.8)
Mini-Bronchoalveolar Lavage	54	(20.5)	56	(21.0)	110	(20.7)
Protected-Brush Sampling	6	(2.3)	8	(3.0)	14	(2.6)
Endotracheal Tube Aspiration	71	(26.9)	70	(26.2)	141	(26.6)
Transtracheal Aspiration	24	(9.1)	22	(8.2)	46	(8.7)
Sputum	58	(22.0)	57	(21.3)	115	(21.7)
Missing	4	(1.5)	3	(1.1)	7	(1.3)

BMI = body mass index; APACHE = acute physiologic assessment and chronic health evaluation; HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia; ICU = intensive care unit; CPIS = clinical pulmonary infection score; LRT = lower respiratory tract; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 10-4

Confidential

付録 2.7.3-14 ベースライン時下気道原因菌のイミペネム／レレバクタムへの感受性（CLSI ブレイクポイント）（mMITT 集団）（014 試験）

	Susceptibility to IMI/REL																				
	Treatment Group: IMI/REL											Treatment Group: PIP/TAZ									
	(N=215)											(N=218)									
	Total			S		I		R		I & R		Total			S		I		R		I & R	
	N1	n	M	m	(%)	m	(%)	m	(%)	m	(%)	N1	n	M	m	(%)	m	(%)	m	(%)	m	(%)
All Pathogens	215	282	213	173	(81.2)	3	(1.4)	37	(17.4)	40	(18.8)	218	291	230	183	(79.6)	8	(3.5)	39	(17.0)	47	(20.4)
Aerobic Gram-Negative Bacillus	192	218	213	173	(81.2)	3	(1.4)	37	(17.4)	40	(18.8)	194	233	230	183	(79.6)	8	(3.5)	39	(17.0)	47	(20.4)
Achromobacter	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Achromobacter xylosoxidans	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acinetobacter	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	32	32	32	4	(12.5)	0	(0.0)	28	(87.5)	28	(87.5)	36	37	37	8	(21.6)	0	(0.0)	29	(78.4)	29	(78.4)
Acinetobacter haemolyticus	2	2	2	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(50.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acinetobacter lwoffii	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acinetobacter pitii	3	3	3	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acinetobacter ursingii	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Citrobacter freundii	2	2	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	3	3	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Citrobacter koseri	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	5	5	5	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterobacter	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterobacter asburiae	3	3	3	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	2	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterobacter cloacae	8	8	8	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	19	19	19	19	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Escherichia coli	30	30	30	30	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	37	37	37	37	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Klebsiella aerogenes	5	5	5	5	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	4	4	3	(75.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
Klebsiella oxytoca	2	2	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	2	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.3-14 ベースライン時下気道原因菌のイミペネム／レレバクタムへの感受性（CLSI ブレイクポイント）（mMITT 集団）（014 試験）（続き）

	Susceptibility to IMI/REL																				
	Treatment Group: IMI/REL											Treatment Group: PIP/TAZ									
	(N=215)											(N=218)									
	Total			S		I		R		I & R		Total			S		I		R		I & R	
	N1	n	M	m	(%)	m	(%)	m	(%)	m	(%)	N1	n	M	m	(%)	m	(%)	m	(%)	m	(%)
Klebsiella pneumoniae	58	58	58	56	(96.6)	1	(1.7)	1	(1.7)	2	(3.4)	53	53	53	47	(88.7)	1	(1.9)	5	(9.4)	6	(11.3)
Klebsiella variicola	2	2	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	2	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leclercia adecarboxylata	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Moraxella catarrhalis	3	3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Morganella morganii	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	2	2	1	(50.0)	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(50.0)
Proteus hauseri	2	2	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proteus mirabilis	6	6	6	3	(50.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(50.0)	5	5	5	1	(20.0)	2	(40.0)	2	(40.0)	4	(80.0)
Proteus penneri	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proteus vulgaris	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Providencia rettgeri	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Providencia stuartii	1	1	1	0	(0.0)	1	(100.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pseudomonas aeruginosa	34	35	35	31	(88.6)	0	(0.0)	4	(11.4)	4	(11.4)	48	50	50	44	(88.0)	3	(6.0)	3	(6.0)	6	(12.0)
Pseudomonas monteilii	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Raoultella ornithinolytica	2	2	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serratia marcescens	13	13	13	12	(92.3)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(7.7)	4	4	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aerobic Gram-Negative Coccobacillus	13	14	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	14	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemophilus influenzae	13	14	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	12	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemophilus parainfluenzae	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.3-14 ベースライン時下気道原因菌のイミペネム／レレバクタムへの感受性（CLSI ブレイクポイント）（mMITT 集団）（014 試験）（続き）

	Susceptibility to IMI/REL																				
	Treatment Group: IMI/REL											Treatment Group: PIP/TAZ									
	(N=215)											(N=218)									
	Total			S		I		R		I & R		Total			S		I		R		I & R	
	N1	n	M	m	(%)	m	(%)	m	(%)	m	(%)	N1	n	M	m	(%)	m	(%)	m	(%)	m	(%)
Aerobic Gram-Negative Coccus	2	2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neisseria subflava	2	2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aerobic Gram-Positive Bacillus	2	2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacillus cereus	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Corynebacterium striatum	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aerobic Gram-Positive Coccus	45	46	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	40	41	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterococcus durans	2	2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterococcus faecalis	3	3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Methicillin susceptible staphylococcus aureus	23	23	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	22	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcus aureus	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcus epidermidis	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcus haemolyticus	3	3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcus hominis	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcus lugdunensis	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcus simulans	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcus xylosus	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.3-14 ベースライン時下気道原因菌のイミペネム／レレバクタムへの感受性（CLSI ブレイクポイント）（mMITT 集団）（014 試験）（続き）

	Susceptibility to IMI/REL																				
	Treatment Group: IMI/REL											Treatment Group: PIP/TAZ									
	(N=215)											(N=218)									
	Total			S		I		R		I & R		Total			S		I		R		I & R	
	N1	n	M	m	(%)	m	(%)	m	(%)	m	(%)	N1	n	M	m	(%)	m	(%)	m	(%)	m	(%)
Streptococcus agalactiae	2	2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Streptococcus mitis group	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Streptococcus oralis	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Streptococcus parasanguinis	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Streptococcus pneumoniae	5	5	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	5	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Streptococcus vestibularis	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaerobic Gram-Positive Coccus	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Streptococcus anginosus	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Streptococcus constellatus	0	0	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

N = number of microbiological modified intent-to-treat subjects, N1 = number of subjects with the pathogen, n = number of pathogens.
M = number of pathogens with susceptibility interpretations (S, I, R) based on CLSI, m = number of pathogens with the corresponding susceptibility interpretation, % = (m/M) x 100.
S = Susceptible, I = Intermediate, R = Resistant; CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute
Susceptibility interpretation by broth microdilution testing for PIP/TAZ was based on the 29th Edition of M100 Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI. For imipenem/REL susceptibility, the proposed CLSI breakpoints were used. For organisms that do not have an imipenem/REL breakpoint, imipenem interpretive criteria were applied to determine imipenem/REL susceptibility.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam for treatment group and imipenem/relebactam for susceptibility testing; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; admb; adms]

C Confidential

付録 2.7.3-15 Day 28 までの全死亡率（ベースライン時下気道原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Subjects in population	215		218			
Aerobic gram-negative bacillus						
Achromobacter	1/1	(100.0)	0/0			
Achromobacter xylosoxidans	0/0		0/1	(0.0)		
Acinetobacter	0/1	(0.0)	0/0			
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	5/32	(15.6)	8/36	(22.2)	-6.6	(-25.5, 13.0)
Acinetobacter haemolyticus	0/2	(0.0)	0/0			
Acinetobacter lwoffii	0/1	(0.0)	0/0			
Acinetobacter pitii	0/3	(0.0)	1/1	(100.0)	-100.0	
Acinetobacter ursingii	1/1	(100.0)	1/1	(100.0)	0.0	
Citrobacter freundii	0/2	(0.0)	0/3	(0.0)	0.0	
Citrobacter koseri	0/1	(0.0)	1/5	(20.0)	-20.0	
Enterobacter	0/1	(0.0)	0/0			
Enterobacter asburiae	1/3	(33.3)	1/2	(50.0)	-16.7	
Enterobacter cloacae	1/8	(12.5)	3/19	(15.8)	-3.3	(-29.4, 34.6)
Escherichia coli	6/30	(20.0)	10/37	(27.0)	-7.0	(-26.9, 14.3)
Klebsiella aerogenes	0/5	(0.0)	1/4	(25.0)	-25.0	(-71.8, 28.9)
Klebsiella oxytoca	1/2	(50.0)	0/2	(0.0)	50.0	
Klebsiella pneumoniae	12/58	(20.7)	12/53	(22.6)	-2.0	(-17.7, 13.5)
Klebsiella variicola	1/2	(50.0)	1/2	(50.0)	0.0	
Leclercia adecarboxylata	0/0		0/1	(0.0)		
Moraxella catarrhalis	0/3	(0.0)	0/1	(0.0)	0.0	
Morganella morganii	0/0		2/2	(100.0)		
Proteus hauseri	0/2	(0.0)	0/0			
Proteus mirabilis	0/6	(0.0)	0/5	(0.0)	0.0	(-45.8, 41.3)
Proteus penneri	0/1	(0.0)	0/0			
Proteus vulgaris	0/1	(0.0)	0/0			
Providencia rettgeri	0/0		0/1	(0.0)		
Providencia stuartii	0/1	(0.0)	0/0			
Pseudomonas aeruginosa	11/34	(32.4)	7/48	(14.6)	17.8	(-0.5, 36.8)
Pseudomonas monteilii	0/1	(0.0)	1/1	(100.0)	-100.0	
Raoultella ornithinolytica	0/2	(0.0)	1/1	(100.0)	-100.0	
Serratia marcescens	2/13	(15.4)	1/4	(25.0)	-9.6	(-59.2, 27.5)
Aerobic gram-negative coccobacillus						
Haemophilus influenzae	2/13	(15.4)	3/12	(25.0)	-9.6	(-42.3, 23.6)
Haemophilus parainfluenzae	0/0		0/2	(0.0)		

C Confidential

付録 2.7.3-15 Day 28 までの全死亡率（ベースライン時下気道原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Aerobic gram-negative coccus						
Neisseria subflava	0/2	(0.0)	0/0			
Aerobic gram-positive bacillus						
Bacillus cereus	0/1	(0.0)	0/0			
Corynebacterium striatum	0/1	(0.0)	0/0			
Aerobic gram-positive coccus						
Enterococcus durans	0/2	(0.0)	0/0			
Enterococcus faecalis	1/3	(33.3)	1/4	(25.0)	8.3	
Methicillin susceptible staphylococcus aureus	5/23	(21.7)	4/22	(18.2)	3.6	(-21.0, 27.6)
Staphylococcus aureus	0/1	(0.0)	0/1	(0.0)	0.0	
Staphylococcus epidermidis	0/1	(0.0)	1/1	(100.0)	-100.0	
Staphylococcus haemolyticus	0/3	(0.0)	0/0			
Staphylococcus hominis	0/1	(0.0)	0/0			
Staphylococcus lugdunensis	0/0		0/1	(0.0)		
Staphylococcus simulans	0/1	(0.0)	0/0			
Staphylococcus xylosus	0/1	(0.0)	0/0			
Streptococcus agalactiae	0/2	(0.0)	0/2	(0.0)	0.0	
Streptococcus mitis group	0/1	(0.0)	1/3	(33.3)	-33.3	
Streptococcus oralis	0/1	(0.0)	0/0			
Streptococcus parasanguinis	0/1	(0.0)	0/1	(0.0)	0.0	
Streptococcus pneumoniae	0/5	(0.0)	1/5	(20.0)	-20.0	(-64.3, 31.6)
Streptococcus vestibularis	0/0		0/1	(0.0)		
Anaerobic gram-positive coccus						
Streptococcus anginosus	0/0		0/1	(0.0)		
Streptococcus constellatus	0/0		0/2	(0.0)		

‡Differences and corresponding 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method and confidence interval will not be presented for m less than 4.

n/m = the number of subjects with survival status of death or unknown within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from LRT culture.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 14.2-15

Confidential

付録 2.7.3-16 EFU 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時下気道原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Subjects in population	215		218			
Aerobic gram-negative bacillus						
Achromobacter	0/1	(0.0)	0/0			
Achromobacter xylosoxidans	0/0		0/1	(0.0)		
Acinetobacter	1/1	(100.0)	0/0			
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	19/32	(59.4)	21/36	(58.3)	1.0	(-22.1, 23.9)
Acinetobacter haemolyticus	2/2	(100.0)	0/0			
Acinetobacter lwoffii	1/1	(100.0)	0/0			
Acinetobacter pitii	3/3	(100.0)	0/1	(0.0)	100.0	
Acinetobacter ursingii	0/1	(0.0)	0/1	(0.0)	0.0	
Citrobacter freundii	1/2	(50.0)	2/3	(66.7)	-16.7	
Citrobacter koseri	1/1	(100.0)	2/5	(40.0)	60.0	
Enterobacter	1/1	(100.0)	0/0			
Enterobacter asburiae	2/3	(66.7)	1/2	(50.0)	16.7	
Enterobacter cloacae	6/8	(75.0)	13/19	(68.4)	6.6	(-33.4, 38.0)
Escherichia coli	18/30	(60.0)	21/37	(56.8)	3.2	(-20.4, 26.2)
Klebsiella aerogenes	4/5	(80.0)	2/4	(50.0)	30.0	(-32.9, 75.8)
Klebsiella oxytoca	1/2	(50.0)	2/2	(100.0)	-50.0	
Klebsiella pneumoniae	34/58	(58.6)	32/53	(60.4)	-1.8	(-19.7, 16.4)
Klebsiella variicola	1/2	(50.0)	1/2	(50.0)	0.0	
Leclercia adecarboxylata	0/0		1/1	(100.0)		
Moraxella catarrhalis	2/3	(66.7)	1/1	(100.0)	-33.3	
Morganella morganii	0/0		0/2	(0.0)		
Proteus hauseri	2/2	(100.0)	0/0			
Proteus mirabilis	3/6	(50.0)	4/5	(80.0)	-30.0	(-71.6, 28.8)
Proteus penneri	0/1	(0.0)	0/0			
Proteus vulgaris	1/1	(100.0)	0/0			
Providencia rettgeri	0/0		0/1	(0.0)		
Providencia stuartii	0/1	(0.0)	0/0			
Pseudomonas aeruginosa	14/34	(41.2)	29/48	(60.4)	-19.2	(-39.5, 2.8)
Pseudomonas monteilii	1/1	(100.0)	0/1	(0.0)	100.0	
Raoultella ornithinolytica	2/2	(100.0)	0/1	(0.0)	100.0	
Serratia marcescens	9/13	(69.2)	3/4	(75.0)	-5.8	(-44.1, 46.7)
Aerobic gram-negative coccobacillus						
Haemophilus influenzae	9/13	(69.2)	8/12	(66.7)	2.6	(-33.2, 38.3)
Haemophilus parainfluenzae	0/0		0/2	(0.0)		

C Confidential

付録 2.7.3-16 EFU 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時下気道原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Aerobic gram-negative coccus						
Neisseria subflava	2/2	(100.0)	0/0			
Aerobic gram-positive bacillus						
Bacillus cereus	1/1	(100.0)	0/0			
Corynebacterium striatum	0/1	(0.0)	0/0			
Aerobic gram-positive coccus						
Enterococcus durans	2/2	(100.0)	0/0			
Enterococcus faecalis	0/3	(0.0)	3/4	(75.0)	-75.0	
Methicillin susceptible staphylococcus aureus	9/23	(39.1)	13/22	(59.1)	-20.0	(-46.2, 9.5)
Staphylococcus aureus	1/1	(100.0)	1/1	(100.0)	0.0	
Staphylococcus epidermidis	1/1	(100.0)	0/1	(0.0)	100.0	
Staphylococcus haemolyticus	2/3	(66.7)	0/0			
Staphylococcus hominis	1/1	(100.0)	0/0			
Staphylococcus lugdunensis	0/0		0/1	(0.0)		
Staphylococcus simulans	1/1	(100.0)	0/0			
Staphylococcus xylosus	1/1	(100.0)	0/0			
Streptococcus agalactiae	1/2	(50.0)	1/2	(50.0)	0.0	
Streptococcus mitis group	1/1	(100.0)	1/3	(33.3)	66.7	
Streptococcus oralis	0/1	(0.0)	0/0			
Streptococcus parasanguinis	0/1	(0.0)	1/1	(100.0)	-100.0	
Streptococcus pneumoniae	4/5	(80.0)	4/5	(80.0)	0.0	(-51.7, 51.7)
Streptococcus vestibularis	0/0		1/1	(100.0)		
Anaerobic gram-positive coccus						
Streptococcus anginosus	0/0		1/1	(100.0)		
Streptococcus constellatus	0/0		2/2	(100.0)		

‡Differences and corresponding 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method and confidence interval will not be presented for m less than 4.

n/m = the number of subjects with a favorable clinical response within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from LRT culture.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 14.2-16

Confidential

付録 2.7.3-17 Day 28 までの全死亡率（ベースライン時血液原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）

Incidence of All-Cause Mortality through Day 28 by Baseline Pathogen from Blood Culture Microbiological Modified Intent-To-Treat Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Subjects in population	215		218			
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	0/1	(0.0)	1/2	(50.0)	-50.0	
Enterobacter cloacae	0/1	(0.0)	0/1	(0.0)	0.0	
Escherichia coli	0/1	(0.0)	1/1	(100.0)	-100.0	
Klebsiella pneumoniae	0/1	(0.0)	4/4	(100.0)	-100.0	
Proteus mirabilis	0/1	(0.0)	0/0			
Pseudomonas aeruginosa	0/0		0/1	(0.0)		
Coagulase negative staphylococci	0/1	(0.0)	0/0			
Methicillin susceptible staphylococcus aureus	1/3	(33.3)	0/1	(0.0)	33.3	
Staphylococcus capitis	0/0		0/1	(0.0)		
Staphylococcus epidermidis	0/3	(0.0)	0/2	(0.0)	0.0	
Staphylococcus hominis	0/0		0/1	(0.0)		
Streptococcus oralis	1/1	(100.0)	0/0			

‡Differences and corresponding 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method and confidence interval will not be presented for m less than 4.
n/m = the number of subjects with survival status of death or unknown within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from blood culture.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adeff; admb]

C Confidential

付録 2.7.3-18 EFU 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時血液原因菌別）（mMITT 集団）（014 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at EFU by Baseline Pathogen from Blood Culture
Microbiological Modified Intent-To-Treat Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Subjects in population	215		218			
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	0/1	(0.0)	1/2	(50.0)	-50.0	
Enterobacter cloacae	0/1	(0.0)	0/1	(0.0)	0.0	
Escherichia coli	1/1	(100.0)	0/1	(0.0)	100.0	
Klebsiella pneumoniae	0/1	(0.0)	0/4	(0.0)	0.0	
Proteus mirabilis	1/1	(100.0)	0/0			
Pseudomonas aeruginosa	0/0		1/1	(100.0)		
Coagulase negative staphylococci	0/1	(0.0)	0/0			
Methicillin susceptible staphylococcus aureus	0/3	(0.0)	1/1	(100.0)	-100.0	
Staphylococcus capitis	0/0		0/1	(0.0)		
Staphylococcus epidermidis	2/3	(66.7)	1/2	(50.0)	16.7	
Staphylococcus hominis	0/0		0/1	(0.0)		
Streptococcus oralis	0/1	(0.0)	0/0			

‡Differences and corresponding 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method and confidence interval will not be presented for m less than 4.
n/m = the number of subjects with a favorable clinical response within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from blood culture.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
EFU = early follow-up.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adeff; admb]

Confidential

付録 2.7.3-19 被験者背景（ME 集団）（017 試験）

	cIAI		cUTI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	28		39		67	
Gender						
Male	16	(57.1)	14	(35.9)	30	(44.8)
Female	12	(42.9)	25	(64.1)	37	(55.2)
Age (Years)						
< 65	14	(50.0)	15	(38.5)	29	(43.3)
>= 65	14	(50.0)	24	(61.5)	38	(56.7)
Subjects with data	28		39		67	
Mean	60.1		66.3		63.7	
SD	19.3		16.8		18.0	
Median	64.5		69.0		66.0	
Range	18.0 to 88.0		24.0 to 89.0		18.0 to 89.0	
Race						
Asian	28	(100.0)	39	(100.0)	67	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	28	(100.0)	39	(100.0)	67	(100.0)
Weight (kg)						
Subjects with data	28		39		67	
Mean	60.9		59.4		60.1	
SD	10.7		12.0		11.4	
Median	61.6		60.6		61.0	
Range	44.9 to 90.0		36.8 to 91.9		36.8 to 91.9	
Infection type						
cIAI	28	(100.0)	0	(0.0)	28	(41.8)
cUTI	0	(0.0)	39	(100.0)	39	(58.2)
Bacteremia						
Yes	1	(3.6)	11	(28.2)	12	(17.9)
No	27	(96.4)	28	(71.8)	55	(82.1)
Sepsis						
Yes	1	(3.6)	5	(12.8)	6	(9.0)

Confidential

付録 2.7.3-19 被験者背景（ME 集団）（017 試験）（続き）

	cIAI		cUTI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
No	27	(96.4)	34	(87.2)	61	(91.0)
Creatinine Clearance (mL/min)						
>= 90	11	(39.3)	8	(20.5)	19	(28.4)
60 to < 90	11	(39.3)	17	(43.6)	28	(41.8)
30 to < 60	5	(17.9)	14	(35.9)	19	(28.4)
< 30	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.5)
APACHE II Score						
<= 15	27	(96.4)	0	(0.0)	27	(40.3)
> 15	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.5)
Missing	0	(0.0)	39	(100.0)	39	(58.2)
Clinical Diagnosis - Liver Abscess						
No	28	(100.0)	0	(0.0)	28	(41.8)
Missing	0	(0.0)	39	(100.0)	39	(58.2)
Clinical Diagnosis - Appendicitis						
Yes	19	(67.9)	0	(0.0)	19	(28.4)
No	9	(32.1)	0	(0.0)	9	(13.4)
Missing	0	(0.0)	39	(100.0)	39	(58.2)
Clinical Diagnosis - Cholecystitis						
Yes	3	(10.7)	0	(0.0)	3	(4.5)
No	25	(89.3)	0	(0.0)	25	(37.3)
Missing	0	(0.0)	39	(100.0)	39	(58.2)
Clinical Diagnosis - Peritonitis						
Yes	18	(64.3)	0	(0.0)	18	(26.9)
No	10	(35.7)	0	(0.0)	10	(14.9)
Missing	0	(0.0)	39	(100.0)	39	(58.2)
Clinical Diagnosis - Other						
Yes	9	(32.1)	0	(0.0)	9	(13.4)
No	19	(67.9)	0	(0.0)	19	(28.4)
Missing	0	(0.0)	39	(100.0)	39	(58.2)

C Confidential

付録 2.7.3-19 被験者背景（ME 集団）（017 試験）（続き）

	cIAI		cUTI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Presence/Absence of Pyelonephritis with/without Complications						
Uncomplicated pyelonephritis	0	(0.0)	18	(46.2)	18	(26.9)
Complicated pyelonephritis	0	(0.0)	10	(25.6)	10	(14.9)
Complicated lower urinary tract infection	0	(0.0)	11	(28.2)	11	(16.4)
Missing	28	(100.0)	0	(0.0)	28	(41.8)
Polymicrobial vs. Monomicrobial Infections						
Monomicrobial	4	(14.3)	35	(89.7)	39	(58.2)
Polymicrobial	24	(85.7)	4	(10.3)	28	(41.8)

APACHE II Score, Clinical Diagnoses (Liver Abscess, Appendicitis, Cholecystitis, Peritonitis, Other) were collected in subjects with cIAI only.
Presence/Absence of Pyelonephritis with/without Complications was collected in subjects with cUTI only.
cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection.
ME = microbiologically evaluable.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 14.1-3

Confidential

付録 2.7.3-20 EOT 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（017 試験）

	cIAI (N=28)		cUTI (N=39)		Total (N=67)	
	n / m	(%)	n / m	(%)	n / m	(%)
Any Isolate	**24 / 28**	**(85.7)**	**39 / 39**	**(100.0)**	**63 / 67**	**(94.0)**
Aerobic Gram-Negative Bacillus	**20 / 24**	**(83.3)**	**39 / 39**	**(100.0)**	**59 / 63**	**(93.7)**
Citrobacter braakii	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Citrobacter freundii	1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)	2 / 2	(100.0)
Edwardsiella tarda	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Enterobacter aerogenes	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Enterobacter cloacae	0 / 1	(0.0)	2 / 2	(100.0)	2 / 3	(66.7)
Escherichia coli	15 / 19	(78.9)	29 / 29	(100.0)	44 / 48	(91.7)
Klebsiella oxytoca	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Klebsiella pneumoniae	3 / 3	(100.0)	3 / 3	(100.0)	6 / 6	(100.0)
Morganella morganii	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Proteus mirabilis	--		2 / 2	(100.0)	2 / 2	(100.0)
Pseudomonas aeruginosa	2 / 3	(66.7)	1 / 1	(100.0)	3 / 4	(75.0)
Pseudomonas stutzeri	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Aerobic Gram-Negative Coccobacillus	**2 / 2**	**(100.0)**	**--**		**2 / 2**	**(100.0)**
Eikenella corrodens	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Haemophilus parainfluenzae	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Aerobic Gram-Positive Coccus	**14 / 16**	**(87.5)**	**3 / 3**	**(100.0)**	**17 / 19**	**(89.5)**
Aerococcus viridans	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Enterococcus	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Enterococcus avium	0 / 1	(0.0)	--		0 / 1	(0.0)
Enterococcus faecium	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Enterococcus raffinosus	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus agalactiae	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Streptococcus alpha-hemolytic	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus anginosus	2 / 3	(66.7)	1 / 1	(100.0)	3 / 4	(75.0)
Streptococcus constellatus	8 / 8	(100.0)	--		8 / 8	(100.0)
Streptococcus intermedius	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus oralis	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus pasteurianus	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus salivarius	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus sanguinis	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)

C Confidential

付録 2.7.3-20 EOT 時点の臨床効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（017 試験）（続き）

	cIAI (N=28)		cUTI (N=39)		Total (N=67)	
	n / m	(%)	n / m	(%)	n / m	(%)
Anaerobic Gram-Negative Bacillus	**3 / 3**	**(100.0)**	**--**		**3 / 3**	**(100.0)**
Prevotella	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Prevotella intermedia	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Anaerobic Gram-Negative Coccobacillus	**16 / 17**	**(94.1)**	**--**		**16 / 17**	**(94.1)**
Bacteroides	4 / 4	(100.0)	--		4 / 4	(100.0)
Bacteroides caccae	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Bacteroides fragilis	8 / 9	(88.9)	--		8 / 9	(88.9)
Bacteroides thetaiotaomicron	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Bacteroides vulgatus	3 / 3	(100.0)	--		3 / 3	(100.0)
Fusobacterium	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Fusobacterium mortiferum	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Fusobacterium nucleatum	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Fusobacterium varium	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Anaerobic Gram-Positive Bacillus	**5 / 6**	**(83.3)**	**--**		**5 / 6**	**(83.3)**
Bifidobacterium	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Clostridium	3 / 3	(100.0)	--		3 / 3	(100.0)
Clostridium perfringens	1 / 2	(50.0)	--		1 / 2	(50.0)
Eubacterium limosum	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Anaerobic Gram-Positive Coccus	**7 / 9**	**(77.8)**	**--**		**7 / 9**	**(77.8)**
Anaerococcus prevotii	1 / 2	(50.0)	--		1 / 2	(50.0)
Parvimonas micra	6 / 7	(85.7)	--		6 / 7	(85.7)
Gram-Positive Bacillus	**2 / 2**	**(100.0)**	**--**		**2 / 2**	**(100.0)**
Anaerobic gram-positive bacillus	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Gram-Positive Coccus	**1 / 1**	**(100.0)**	**--**		**1 / 1**	**(100.0)**
Anaerobic gram-positive coccus	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)

N = number of subjects who were included in the ME population.
n = number of subjects with pathogen with favorable assessment.
m = number of subjects with pathogen with an assessment.
One subject may have more than one isolate and may be listed in this table more than once.
ME = microbiologically evaluable.
cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection.
EOT = end of therapy.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-3

Confidential

付録 2.7.3-21 EOT 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（017 試験）

	cIAI (N=28)		cUTI (N=39)		Total (N=67)	
	n / m	(%)	n / m	(%)	n / m	(%)
Any Isolate	**25 / 28**	**(89.3)**	**39 / 39**	**(100.0)**	**64 / 67**	**(95.5)**
Aerobic Gram-Negative Bacillus	**20 / 24**	**(83.3)**	**39 / 39**	**(100.0)**	**59 / 63**	**(93.7)**
Citrobacter braakii	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Citrobacter freundii	1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)	2 / 2	(100.0)
Edwardsiella tarda	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Enterobacter aerogenes	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Enterobacter cloacae	0 / 1	(0.0)	2 / 2	(100.0)	2 / 3	(66.7)
Escherichia coli	15 / 19	(78.9)	29 / 29	(100.0)	44 / 48	(91.7)
Klebsiella oxytoca	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Klebsiella pneumoniae	3 / 3	(100.0)	3 / 3	(100.0)	6 / 6	(100.0)
Morganella morganii	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Proteus mirabilis	--		2 / 2	(100.0)	2 / 2	(100.0)
Pseudomonas aeruginosa	2 / 3	(66.7)	1 / 1	(100.0)	3 / 4	(75.0)
Pseudomonas stutzeri	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Aerobic Gram-Negative Coccobacillus	**2 / 2**	**(100.0)**	**--**		**2 / 2**	**(100.0)**
Eikenella corrodens	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Haemophilus parainfluenzae	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Aerobic Gram-Positive Coccus	**14 / 16**	**(87.5)**	**3 / 3**	**(100.0)**	**17 / 19**	**(89.5)**
Aerococcus viridans	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Enterococcus	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Enterococcus avium	0 / 1	(0.0)	--		0 / 1	(0.0)
Enterococcus faecium	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Enterococcus raffinosus	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus agalactiae	--		1 / 1	(100.0)	1 / 1	(100.0)
Streptococcus alpha-hemolytic	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus anginosus	2 / 3	(66.7)	1 / 1	(100.0)	3 / 4	(75.0)
Streptococcus constellatus	8 / 8	(100.0)	--		8 / 8	(100.0)
Streptococcus intermedius	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus oralis	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus pasteurianus	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus salivarius	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Streptococcus sanguinis	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)

C Confidential

付録 2.7.3-21 EOT 時点の細菌学的効果の有効率（ベースライン時原因菌別）（ME 集団）（017 試験）（続き）

	cIAI (N=28)		cUTI (N=39)		Total (N=67)	
	n / m	(%)	n / m	(%)	n / m	(%)
Anaerobic Gram-Negative Bacillus	**3 / 3**	**(100.0)**	**--**		**3 / 3**	**(100.0)**
Prevotella	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Prevotella intermedia	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Anaerobic Gram-Negative Coccobacillus	**16 / 17**	**(94.1)**	**--**		**16 / 17**	**(94.1)**
Bacteroides	4 / 4	(100.0)	--		4 / 4	(100.0)
Bacteroides caccae	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Bacteroides fragilis	8 / 9	(88.9)	--		8 / 9	(88.9)
Bacteroides thetaiotaomicron	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Bacteroides vulgatus	3 / 3	(100.0)	--		3 / 3	(100.0)
Fusobacterium	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Fusobacterium mortiferum	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Fusobacterium nucleatum	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Fusobacterium varium	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Anaerobic Gram-Positive Bacillus	**6 / 6**	**(100.0)**	**--**		**6 / 6**	**(100.0)**
Bifidobacterium	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Clostridium	3 / 3	(100.0)	--		3 / 3	(100.0)
Clostridium perfringens	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Eubacterium limosum	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)
Anaerobic Gram-Positive Coccus	**7 / 9**	**(77.8)**	**--**		**7 / 9**	**(77.8)**
Anaerococcus prevotii	1 / 2	(50.0)	--		1 / 2	(50.0)
Parvimonas micra	6 / 7	(85.7)	--		6 / 7	(85.7)
Gram-Positive Bacillus	**2 / 2**	**(100.0)**	**--**		**2 / 2**	**(100.0)**
Anaerobic gram-positive bacillus	2 / 2	(100.0)	--		2 / 2	(100.0)
Gram-Positive Coccus	**1 / 1**	**(100.0)**	**--**		**1 / 1**	**(100.0)**
Anaerobic gram-positive coccus	1 / 1	(100.0)	--		1 / 1	(100.0)

N = number of subjects who were included in the ME population.
n = number of subjects with pathogen with favorable assessment.
m = number of subjects with pathogen with an assessment.
One subject may have more than one isolate and may be listed in this table more than once.
ME = microbiologically evaluable.
cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection.
EOT = end of therapy.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 14.2-5

Confidential

付録 2.7.3-22 菌血症被験者における臨床効果の有効率（cIAI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at EOT and TOC
(ME Population with cIAI and Bacteremia)

Visit	IMI/REL (MK-7655A)		
	n / m	%	(95% CI)†
EOT	1 / 1	100.0	(16.7, 100.0)
TOC	1 / 1	100.0	(16.7, 100.0)

n = number of subjects achieving favorable clinical response.
m = number of subjects in the ME population who were included in the analysis.
†Based on Agresti and Coull method.
ME = microbiologically evaluable.
cIAI = complicated intra-abdominal infection.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.
CI = confidence interval.
EOT = end of therapy; TOC = test of cure.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.3-23 菌血症被験者における細菌学的効果の有効率（cIAI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Microbiological Response at EOT and TOC
(ME Population with cIAI and Bacteremia)

Visit	IMI/REL (MK-7655A)		
	n / m	%	(95% CI)†
EOT	1 / 1	100.0	(16.7, 100.0)
TOC	1 / 1	100.0	(16.7, 100.0)

n = number of subjects achieving favorable microbiological response.
m = number of subjects in the ME population who were included in the analysis.
†Based on Agresti and Coull method.
ME = microbiologically evaluable.
cIAI = complicated intra-abdominal infection.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.
CI = confidence interval.
EOT = end of therapy; TOC = test of cure.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.3-24 菌血症被験者における細菌学的効果の有効率（cUTI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Microbiological Response at EOT and TOC
(ME Population with cUTI and Bacteremia)

Visit	IMI/REL (MK-7655A)		
	n / m	%	(95% CI)†
EOT	11 / 11	100.0	(70.0, 100.0)
TOC	4 / 11	36.4	(15.0, 64.8)

n = number of subjects achieving favorable microbiological response.
m = number of subjects in the ME population who were included in the analysis.
†Based on Agresti and Coull method.
ME = microbiologically evaluable.
cUTI = complicated urinary tract infection.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.
CI = confidence interval.
EOT = end of therapy; TOC = test of cure.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.3-25 菌血症被験者における臨床効果の有効率（cUTI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at EOT and TOC
(ME Population with cUTI and Bacteremia)

Visit	IMI/REL (MK-7655A)		
	n / m	%	(95% CI)†
EOT	11 / 11	100.0	(70.0, 100.0)
TOC	8 / 11	72.7	(42.9, 90.8)

n = number of subjects achieving favorable clinical response.
m = number of subjects in the ME population who were included in the analysis.
†Based on Agresti and Coull method.
ME = microbiologically evaluable.
cUTI = complicated urinary tract infection.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.
CI = confidence interval.
EOT = end of therapy; TOC = test of cure.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.3-26 敗血症被験者における臨床効果及び細菌学的効果の一覧（ME 集団）（017 試験）

Listing of Baseline Pathogens with Microbiological Response Category and Clinical Response Category by Subject (ME Population with Sepsis)

Specimen Accession Number	Baseline Pathogen	Specimen Type	IMI/REL MIC (μg/mL) and Interpretation	Imipenem MIC (μg/mL) and Interpretation	Visit	By-pathogen Microbiological Response	Subject-level microbiological Response Outcome ME	Clinical Response Category	Clinical Response Outcome ME
IMI/REL (MK-7655A)									
Subject ID=[redacted], Site Number=1709, Gender=M, Age=6[redacted] Years, Race=Asian									
[redacted]	*Bacteroides caccae*	Blood	0.25 (S)	0.25 (S)	EOT	Eradication	Favorable	Cure	Favorable
					TOC	Sustained Eradication	Favorable	Cure	Favorable
Subject ID=[redacted], Site Number=1709, Gender=F, Age=5[redacted] Years, Race=Asian									
[redacted]	*Escherichia coli*	Blood	0.12 (S)	0.12 (S)	EOT	Eradication	Favorable	Cure	Favorable
					TOC	Sustained Eradication	Favorable	Cure	Favorable
Subject ID=[redacted], Site Number=1714, Gender=F, Age=6[redacted] Years, Race=Asian									
[redacted]	*Escherichia coli*	Blood	0.06 (S)	0.12 (S)	EOT	Eradication	Favorable	Cure	Favorable
					TOC	Sustained Eradication	Favorable	Cure	Favorable
Subject ID=[redacted], Site Number=1719, Gender=F, Age=7[redacted] Years, Race=Asian									
[redacted]	*Escherichia coli*	Blood	0.12 (S)	0.12 (S)	EOT	Eradication	Favorable	Cure	Favorable

Confidential

Listing of Baseline Pathogens with Microbiological Response Category and Clinical Response Category by Subject (ME Population with Sepsis)

Specimen Accession Number	Baseline Pathogen	Specimen Type	IMI/REL MIC (µg/mL) and Interpretation	Imipenem MIC (µg/mL) and Interpretation	Visit	By-pathogen Microbiological Response	Subject-level microbiological Response Outcome ME	Clinical Response Category	Clinical Response Outcome ME
IMI/REL (MK-7655A)									
Subject ID=[redacted], Site Number=1719, Gender=F, Age=7[redacted] Years, Race=Asian									
[redacted]	*Escherichia coli*	Blood	0.12 (S)	0.12 (S)	TOC	Sustained Eradication	Favorable	Cure	Favorable
Subject ID=[redacted], Site Number=1724, Gender=F, Age=8[redacted] Years, Race=Asian									
[redacted]	*Escherichia coli*	Blood	0.12 (S)	0.12 (S)	EOT	Eradication	Favorable	Cure	Favorable
					TOC	Sustained Eradication	Favorable	Cure	Favorable
Subject ID=[redacted], Site Number=1726, Gender=F, Age=6[redacted] Years, Race=Asian									
[redacted]	*Escherichia coli*	Blood	0.12 (S)	0.12 (S)	EOT	Eradication	Favorable	Cure	Favorable
					TOC	Persistence	Unfavorable	Failure	Unfavorable

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.
S = susceptible, I = intermediate, R = resistant.
EOT = end of therapy; TOC = test of cure.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; admb; adeff]

[資料5.3.5.2: P017] 16.2.6.1.3 項

付録 2.7.3-27 部分集団別の総合効果の有効率（Treatment group 1 及び 2）（mMITT 集団）（013 試験）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Unadjusted Difference	Adjusted Difference in % vs CMS + IMI
	n/m	% (95% CI)†	n/m	% (95% CI)†	%	% (90% CI)‡
Subjects in Population	21		10			
Gender						
Male	8/13	61.5 (35.4, 82.4)	4/7	57.1 (25.0, 84.2)	4.4	-6.0 (-34.7, 31.3)
Female	7/8	87.5 (50.8, 99.9)	3/3	100.0	-12.5	-15.6
Race						
Multi-racial	1/3	33.3	0/0			
White	14/18	77.8 (54.3, 91.5)	7/10	70.0 (39.2, 89.7)	7.8	1.1 (-19.5, 29.6)
Region						
Europe	14/18	77.8 (54.3, 91.5)	6/8	75.0 (40.1, 93.7)	2.8	2.2 (-20.4, 33.5)
South America	1/3	33.3	1/1	100.0	-66.7	-66.7
Ethnicity						
Hispanic or Latino	1/3	33.3	1/2	50.0	-16.7	-66.7
Not Hispanic or Latino	14/18	77.8 (54.3, 91.5)	6/8	75.0 (40.1, 93.7)	2.8	2.2 (-20.4, 33.5)
Age (Years)						
< 65	10/15	66.7 (41.5, 85.0)	3/5	60.0 (22.9, 88.4)	6.7	-1.2 (-31.3, 39.2)
≥ 65	5/6	83.3 (41.8, 98.9)	4/5	80.0 (36.0, 98.0)	3.3	-21.4 (-59.4, 27.7)
Baseline Weight (kg)						
≥ 70	10/13	76.9 (49.1, 92.5)	5/6	83.3 (41.8, 98.9)	-6.4	0.0 (-28.9, 38.9)
< 70	5/8	62.5 (30.4, 86.5)	2/4	50.0 (15.0, 85.0)	12.5	-27.3 (-61.6, 29.4)
Baseline APACHE II Score						
APACHE II Score ≤ 15	12/14	85.7 (58.8, 97.2)	6/8	75.0 (40.1, 93.7)	10.7	-16.1 (-39.0, 18.4)
APACHE II Score > 15	3/7	42.9 (15.8, 75.0)	1/2	50.0	-7.1	25.0
Creatinine Clearance (mL/min)						
≥ 90	5/8	62.5 (30.4, 86.5)	2/3	66.7	-4.2	-47.1

Confidential

付録 2.7.3-27 部分集団別の総合効果の有効率（Treatment group 1 及び 2）（mMITT 集団）（013 試験）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Unadjusted Difference	Adjusted Difference in % vs CMS + IMI
	n/m	% (95% CI)†	n/m	% (95% CI)†	%	% (90% CI)‡
< 90 to ≥ 60	5/8	62.5 (30.4, 86.5)	3/4	75.0 (28.9, 96.6)	-12.5	-28.6 (-66.9, 25.7)
< 60 to ≥ 30	3/3	100.0	1/2	50.0	50.0	42.9
< 30 to ≥ 15	1/1	100.0	1/1	100.0	0.0	0.0
Not applicable	1/1	100.0	0/0			

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium; APACHE = acute physiology and chronic health evaluation.

n/m = the number of subjects with favorable assessment/ the number of subjects with assessment.

† 95% confidence intervals are based on Agresti & Coull method and will not be presented for the number of subjects in population less than 4.

‡ Adjusted differences and 90% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method stratified by infection-site stratum and will not be presented for m less than 4.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 11-12

Confidential

付録 2.7.3-28 部分集団別の DCIV 時点における細菌学的効果の有効率（ME 集団）（003 試験）

Subgroup Analyses of Proportion of Subjects Achieving Favorable Microbiological Response at the DCIV Visit (Microbiologically Evaluable Population)

	Treatment Group			Comparison Between Treatment Groups ‡	
	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=67)	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL (N=71)	Placebo + IPM/CIL (N=75)	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL vs. Placebo + IPM/CIL	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL vs. Placebo + IPM/CIL
Subgroup	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Gender					
Female	36/38 (94.7)	38/39 (97.4)	32/32 (100.0)	-5.3 (-17.4, 5.9)	-2.6 (-13.3, 8.4)
Male	28/29 (96.6)	32/32 (100.0)	42/43 (97.7)	-1.1 (-15.2, 9.2)	2.3 (-8.6, 12.2)
Age Category					
< 65 years	41/44 (93.2)	43/44 (97.7)	41/42 (97.6)	-4.4 (-16.3, 6.4)	0.1 (-9.8, 10.4)
≥ 65 years	23/23 (100.0)	27/27 (100.0)	33/33 (100.0)	0.0 (-14.5, 10.6)	0.0 (-12.6, 10.6)
Race					
Asian	1/1 (100.0)	4/4 (100.0)			
White	60/62 (96.8)	62/62 (100.0)	71/72 (98.6)	-1.8 (-9.8, 4.6)	1.4 (-4.5, 7.5)
Other	3/4 (75.0)	4/5 (80.0)	3/3 (100.0)	-25.0 (-72.3, 43.8)	-20.0 (-64.8, 45.9)
Ethnicity					
Hispanic/Latino	3/4 (75.0)	4/5 (80.0)	3/3 (100.0)	-25.0 (-72.3, 43.8)	-20.0 (-64.8, 45.9)
Non-Hispanic/Non-Latino	56/58 (96.6)	65/65 (100.0)	63/64 (98.4)	-1.9 (-10.4, 5.3)	1.6 (-4.1, 8.4)

C Confidential

Subgroup Analyses of Proportion of Subjects Achieving Favorable Microbiological Response at the DCIV Visit
(Microbiologically Evaluable Population)

	Treatment Group			Comparison Between Treatment Groups ‡	
	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=67)	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL (N=71)	Placebo + IPM/CIL (N=75)	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL vs. Placebo + IPM/CIL	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL vs. Placebo + IPM/CIL
Subgroup	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Presence/absence of acute pyelonephritis					
Presence	31/33 (93.9)	35/36 (97.2)	33/34 (97.1)	-3.1 (-17.2, 9.8)	0.2 (-11.7, 12.6)
Absence	33/34 (97.1)	35/35 (100.0)	41/41 (100.0)	-2.9 (-15.0, 5.9)	0.0 (-10.0, 8.7)
Type of Complication					
Catheter	5/6 (83.3)	7/7 (100.0)	12/13 (92.3)	-9.0 (-51.4, 22.2)	7.7 (-30.2, 34.1)
Surgery	25/26 (96.2)	24/24 (100.0)	22/23 (95.7)	0.5 (-15.4, 17.9)	4.3 (-10.0, 21.2)
Presence/absence of bacteremia with cUTI					
Presence	3/4 (75.0)	6/6 (100.0)	3/3 (100.0)	-25.0 (-72.3, 43.8)	0.0 (-41.9, 59.0)
Absence	61/63 (96.8)	64/65 (98.5)	71/72 (98.6)	-1.8 (-9.7, 4.7)	-0.1 (-7.0, 6.1)
Presence/absence of imipenem-resistant isolate					
Presence	10/10 (100.0)	7/7 (100.0)	6/6 (100.0)	0.0 (-29.1, 40.6)	0.0 (-37.3, 41.0)
Absence	54/57 (94.7)	63/64 (98.4)	68/69 (98.6)	-3.8 (-13.1, 3.2)	-0.1 (-7.1, 6.4)

C Confidential

Subgroup Analyses of Proportion of Subjects Achieving Favorable Microbiological Response at the DCIV Visit (Microbiologically Evaluable Population)

	Treatment Group			Comparison Between Treatment Groups ‡	
	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=67)	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL (N=71)	Placebo + IPM/CIL (N=75)	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL vs. Placebo + IPM/CIL	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL vs. Placebo + IPM/CIL
Subgroup	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Renal function					
Normal	36/37 (97.3)	38/38 (100.0)	39/40 (97.5)	-0.2 (-11.7, 10.6)	2.5 (-6.9, 13.0)
Mild	21/23 (91.3)	26/27 (96.3)	27/27 (100.0)	-8.7 (-27.0, 4.6)	-3.7 (-18.5, 9.2)
Moderate	5/5 (100.0)	2/2 (100.0)	5/5 (100.0)	0.0 (-46.1, 46.1)	0.0 (-69.1, 47.3)
Severe	1/1 (100.0)	0	0		
Unknown	1/1 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	0.0 (-83.7, 63.1)	0.0 (-52.8, 59.9)
Region					
North America	1/1 (100.0)				
South America	3/4 (75.0)	4/5 (80.0)	3/3 (100.0)	-25.0 (-72.3, 43.8)	-20.0 (-64.8, 45.9)
Europe	59/61 (96.7)	65/65 (100.0)	71/72 (98.6)	-1.9 (-10.0, 4.6)	1.4 (-4.3, 7.5)
Asia Pacific	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	0		

‡ Difference in percentage and 95% CI are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method.
Patients with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
Patients missing subgroup classification are not included in particular grouping.
Renal Function: normal = baseline creatinine clearance >= 80 mL/min/1.73m^2; mild = baseline creatinine clearance > 50 to < 80 mL/min/1.73m^2; moderate = baseline creatinine clearance >= 30 to <= 50 mL/min/1.73m^2; severe = baseline creatinine clearance < 30 mL/min/1.73m^2
N=Number of microbiologically evaluable subjects with non-missing/non-indeterminate response.
n/m = Number of subjects with favorable assessment/number of subjects with assessment.
CI = Confidence interval. IPM/CIL = Imipenem/Cilastatin.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-14差換え版

C Confidential

付録 2.7.3-29 部分集団別の DCIV 時点における臨床効果の有効率（ME 集団）（003 試験）

Subgroup Analyses of Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at the DCIV Visit (Microbiologically Evaluable Population)

	Treatment Group			Comparison Between Treatment Groups ‡	
	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=69)	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL (N=78)	Placebo + IPM/CIL (N=80)	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL vs. Placebo + IPM/CIL	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL vs. Placebo + IPM/CIL
Subgroup	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Renal function					
Normal	37/38 (97.4)	41/41 (100.0)	42/43 (97.7)	-0.3 (-11.5, 9.8)	2.3 (-6.4, 12.1)
Mild	24/24 (100.0)	29/30 (96.7)	28/28 (100.0)	0.0 (-14.0, 12.3)	-3.3 (-16.8, 9.1)
Moderate	4/5 (80.0)	3/3 (100.0)	6/6 (100.0)	-20.0 (-64.1, 26.5)	0.0 (-59.0, 41.9)
Severe	1/1 (100.0)	0	0		
Unknown	1/1 (100.0)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	0.0 (-83.7, 63.1)	0.0 (-52.8, 59.9)

‡ Difference in percentage and 95% CI are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method.
Patients with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.
Patients missing subgroup classification are not included in particular grouping.
Renal Function: normal = baseline creatinine clearance >= 80 mL/min/1.73m^2; mild = baseline creatinine clearance > 50 to < 80 mL/min/1.73m^2; moderate = baseline creatinine clearance >= 30 to <= 50 mL/min/1.73m^2; severe = baseline creatinine clearance < 30 mL/min/1.73m^2
N=Number of microbiologically evaluable subjects with non-missing/non-indeterminate response.
n/m = Number of subjects with favorable assessment/number of subjects with assessment.
CI = Confidence interval. IPM/CIL = Imipenem/Cilastatin.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-15差換え版

C Confidential

付録 2.7.3-30 部分集団別の DCIV 時点における臨床効果の有効率（ME 集団）（004 試験）

Subgroup	Treatment Group			Comparison Between Treatment Groups ‡	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)	REL (125 mg) + IMI (N=86)	Placebo + IMI (N=83)	REL (250 mg) + IMI vs. Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs. Placebo + IMI
	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Gender					
Female	31/32 (96.9)	44/44 (100.0)	36/37 (97.3)	-0.4 (-13.5, 11.2)	2.7 (-5.5, 13.9)
Male	47/49 (95.9)	41/42 (97.6)	43/46 (93.5)	2.4 (-8.2, 14.1)	4.1 (-6.6, 15.6)
Age Category					
<65 years	61/63 (96.8)	65/66 (98.5)	67/69 (97.1)	-0.3 (-8.3, 7.2)	1.4 (-5.5, 8.7)
≥65 years	17/18 (94.4)	20/20 (100.0)	12/14 (85.7)	8.7 (-14.7, 35.9)	14.3 (-3.6, 40.4)
Race					
Asian	1/1 (100.0)	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	0.0 (-82.8, 54.6)	0.0 (-59.9, 52.8)
Black	1/1 (100.0)	2/3 (66.7)			
White	73/76 (96.1)	77/77 (100.0)	75/79 (94.9)	1.1 (-6.6, 8.9)	5.1 (0.2, 12.3)
Other	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)			
Ethnicity					
Hispanic/Latino	5/5 (100.0)	9/9 (100.0)	1/1 (100.0)	0.0 (-48.0, 82.2)	0.0 (-32.2, 81.0)
Non-Hispanic/Non-Latino	71/74 (95.9)	76/77 (98.7)	77/81 (95.1)	0.9 (-7.0, 8.6)	3.6 (-2.6, 10.9)
Weight					
<70 kg	23/23 (100.0)	29/29 (100.0)	24/25 (96.0)	4.0 (-10.9, 19.8)	4.0 (-8.2, 19.8)
≥70 kg	54/57 (94.7)	56/57 (98.2)	51/54 (94.4)	0.3 (-9.7, 10.6)	3.8 (-4.4, 13.6)
APACHE II score at study entry					
APACHE Score ≤ 15	75/78 (96.2)	82/83 (98.8)	76/79 (96.2)	-0.0 (-7.4, 7.3)	2.6 (-3.1, 9.6)
APACHE Score >15	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	3/4 (75.0)	25.0 (-43.8, 72.3)	25.0 (-43.8, 72.3)

C Confidential

付録 2.7.3-30 部分集団別の DCIV 時点における臨床効果の有効率（ME 集団）（004 試験）（続き）

Subgroup	Treatment Group			Comparison Between Treatment Groups ‡	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)	REL (125 mg) + IMI (N=86)	Placebo + IMI (N=83)	REL (250 mg) + IMI vs. Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs. Placebo + IMI
	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Infectious process at study entry					
Single Abscess	25/26 (96.2)	29/30 (96.7)	19/19 (100.0)	-3.8 (-19.1, 13.6)	-3.3 (-16.9, 14.0)
Multiple Abscess	2/3 (66.7)	3/3 (100.0)	4/5 (80.0)	-13.3 (-69.7, 46.0)	20.0 (-45.9, 64.8)
Localized Peritonitis	26/26 (100.0)	27/27 (100.0)	34/34 (100.0)	0.0 (-13.1, 10.3)	0.0 (-12.6, 10.3)
Generalized Peritonitis	20/21 (95.2)	18/18 (100.0)	16/19 (84.2)	11.0 (-9.8, 34.1)	15.8 (-3.6, 37.9)
Visceral Perforation	2/2 (100.0)	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	0.0 (-69.7, 53.5)	0.0 (-52.3, 52.3)
Other	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	2/2 (100.0)	0.0 (-61.5, 70.6)	0.0 (-61.5, 70.6)
Site of infection					
Appendix	45/45 (100.0)	47/48 (97.9)	44/44 (100.0)	0.0 (-7.9, 8.1)	-2.1 (-11.0, 6.1)
Biliary-Cholecystitis	14/14 (100.0)	16/16 (100.0)	14/14 (100.0)	0.0 (-22.2, 22.2)	0.0 (-19.9, 22.1)
Colon	9/12 (75.0)	5/5 (100.0)	8/9 (88.9)	-13.9 (-46.2, 24.5)	11.1 (-36.6, 44.8)
Ileum-Jejunum		3/3 (100.0)	4/5 (80.0)		20.0 (-45.9, 64.8)
Parenchymal (Liver, Spleen, etc.)	2/2 (100.0)	3/3 (100.0)	2/3 (66.7)	33.3 (-51.9, 82.0)	33.3 (-40.3, 81.5)
Stomach/ Duodenum	7/7 (100.0)	7/7 (100.0)	4/5 (80.0)	20.0 (-22.3, 64.0)	20.0 (-22.3, 64.0)
Other	1/1 (100.0)	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	0.0 (-83.7, 63.1)	0.0 (-60.6, 60.6)
Type of surgical intervention					
Laparoscopic	25/25 (100.0)	18/18 (100.0)	19/19 (100.0)	0.0 (-13.6, 17.1)	0.0 (-18.0, 17.2)
Open Laparotomy	38/40 (95.0)	61/61 (100.0)	49/52 (94.2)	0.8 (-11.5, 11.6)	5.8 (-0.4, 15.7)
Percutaneous	14/15 (93.3)	4/5 (80.0)	11/12 (91.7)	1.7 (-23.8, 30.6)	-11.7 (-57.3, 22.5)
Other	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)			
Presence/absence of bacteremia with cIAI					
Presence	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	1/2 (50.0)	50.0 (-33.4, 92.0)	50.0 (-23.1, 91.8)
Absence	75/78 (96.2)	81/82 (98.8)	78/81 (96.3)	-0.1 (-7.5, 7.0)	2.5 (-3.3, 9.3)

C Confidential

付録 2.7.3-30　　部分集団別の DCIV 時点における臨床効果の有効率（ME 集団）（004 試験）（続き）

Subgroup	Treatment Group			Comparison Between Treatment Groups ‡	
	REL (250 mg) + IMI (N=81)	REL (125 mg) + IMI (N=86)	Placebo + IMI (N=83)	REL (250 mg) + IMI vs. Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs. Placebo + IMI
	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	Difference (95% CI)	Difference (95% CI)
Presence/absence of imipenem-resistant pathogen(s) at study entry					
Presence	12/12 (100.0)	7/7 (100.0)	8/8 (100.0)	0.0 (-25.2, 33.6)	0.0 (-37.0, 34.0)
Absence	66/69 (95.7)	78/79 (98.7)	71/75 (94.7)	1.0 (-7.4, 9.2)	4.1 (-2.1, 11.9)
Pre/post operative enrollment					
Pre-operative	14/14 (100.0)	16/17 (94.1)	9/9 (100.0)	0.0 (-22.3, 30.9)	-5.9 (-27.5, 25.6)
Intraoperative	4/4 (100.0)	2/2 (100.0)	3/3 (100.0)	0.0 (-52.8, 59.9)	0.0 (-70.6, 61.5)
Post-operative	60/63 (95.2)	67/67 (100.0)	67/71 (94.4)	0.9 (-8.2, 9.6)	5.6 (0.0, 13.6)
Poly vs monomicrobial infections					
Poly Infections	53/56 (94.6)	58/58 (100.0)	52/56 (92.9)	1.8 (-8.5, 12.5)	7.1 (0.7, 17.0)
Monomicrobial Infections	23/23 (100.0)	24/25 (96.0)	25/25 (100.0)	0.0 (-14.6, 13.6)	-4.0 (-19.8, 9.8)
Region					
North America	4/6 (66.7)	4/5 (80.0)	7/7 (100.0)	-33.3 (-71.1, 11.1)	-20.0 (-64.0, 22.3)
South America	5/5 (100.0)	9/9 (100.0)	1/1 (100.0)	0.0 (-48.0, 82.2)	0.0 (-32.2, 81.0)
Europe	68/69 (98.6)	69/69 (100.0)	68/72 (94.4)	4.1 (-2.8, 12.2)	5.6 (0.1, 13.5)
Asia Pacific	1/1 (100.0)	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	0.0 (-83.7, 63.1)	0.0 (-60.6, 60.6)

‡ Difference in percentage and 95% CI are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method without stratification.

Patients with indeterminate or missing response are excluded from the analysis.

Patients missing subgroup classification are not included in particular grouping.

N = Number of microbiologically evaluable subjects in each treatment group.

n/m = Number of subjects with favorable assessment/number of subjects with assessment.

CI = Confidence interval. IMI = Imipenem/Cilastatin.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-15

Confidential

付録 2.7.3-31 部分集団別の Day 28 までの全死亡率（MITT 集団）（014 試験）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Subjects in population	264		267			
Gender						
Male	30/178	(16.9)	42/189	(22.2)	-5.4	(-13.5, 2.8)
Female	12/86	(14.0)	15/78	(19.2)	-5.3	(-17.1, 6.2)
Race						
White	31/206	(15.0)	41/207	(19.8)	-4.8	(-12.1, 2.6)
Non-White	11/58	(19.0)	16/59	(27.1)	-8.2	(-23.4, 7.3)
Missing	0/0		0/1	(0.0)		
Region						
US	0/5	(0.0)	3/15	(20.0)	-20.0	(-45.9, 27.7)
EX-US	42/259	(16.2)	54/252	(21.4)	-5.2	(-12.0, 1.6)
Age (Years)						
< 65	14/151	(9.3)	22/152	(14.5)	-5.2	(-12.8, 2.2)
≥ 65	28/113	(24.8)	35/115	(30.4)	-5.7	(-17.2, 6.0)
Ventilation status at randomization						
Non-Ventilated HABP	17/147	(11.6)	18/145	(12.4)	-0.8	(-8.5, 6.8)
Ventilated HABP/VABP	25/117	(21.4)	39/122	(32.0)	-10.6	(-21.6, 0.7)
Pneumonia type of primary diagnosis						
Non-Ventilated HABP	18/142	(12.7)	15/131	(11.5)	1.2	(-6.8, 9.1)
Ventilated HABP	8/31	(25.8)	16/35	(45.7)	-19.9	(-41.1, 3.6)
VABP	16/91	(17.6)	26/101	(25.7)	-8.2	(-19.7, 3.7)
Baseline APACHE II score						
APACHE II Score < 15	17/139	(12.2)	12/140	(8.6)	3.7	(-3.7, 11.2)
APACHE II Score ≥ 15	25/125	(20.0)	45/127	(35.4)	-15.4	(-26.2, -4.4)
CPIS score						
< 6	17/114	(14.9)	16/95	(16.8)	-1.9	(-12.4, 8.0)
≥ 6	25/150	(16.7)	41/172	(23.8)	-7.2	(-15.9, 1.7)

C Confidential

付録 2.7.3-31 部分集団別の Day 28 までの全死亡率（MITT 集団）（014 試験）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Concurrent bacteremia with any pathogen						
Yes	3/15	(20.0)	7/16	(43.8)	-23.8	(-52.6, 9.9)
No	39/249	(15.7)	50/251	(19.9)	-4.3	(-11.0, 2.5)

‡ Differences and 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method.

n/m = number of subjects with survival status of death or unknown / number of modified intent-to-treat subjects.

APACHE = acute physiologic assessment and chronic health evaluation; CPIS = clinical pulmonary infection score; HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 14.2-27

付録 2.7.3-32 腎機能別の Day 28 までの全死亡率（MITT 集団）（014 試験）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Subjects in population	264		267			
Stage of renal impairment based on baseline creatinine clearance (mL/min)						
Normal (≥ 90)	10/141	(7.1)	19/135	(14.1)	-7.0	(-14.7, 0.3)
Mild (< 90 to ≥ 60)	9/52	(17.3)	19/72	(26.4)	-9.1	(-23.2, 6.2)
Moderate (< 60 to ≥ 30)	21/61	(34.4)	17/48	(35.4)	-1.0	(-19.1, 16.7)
Severe (< 30 to ≥ 15)	2/10	(20.0)	2/12	(16.7)	3.3	(-30.7, 39.1)

‡ Differences and 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method.

n/m = number of subjects with survival status of death or unknown / number of modified intent-to-treat subjects.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.3-33 部分集団別の EFU 時点の臨床効果の有効率（MITT 集団）（014 試験）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Subjects in population	264		267			
Gender						
Male	110/178	(61.8)	107/189	(56.6)	5.2	(-4.9, 15.1)
Female	51/86	(59.3)	42/78	(53.8)	5.5	(-9.7, 20.4)
Race						
White	126/206	(61.2)	117/207	(56.5)	4.6	(-4.9, 14.1)
Non-White	35/58	(60.3)	32/59	(54.2)	6.1	(-11.8, 23.6)
Missing	0/0		0/1	(0.0)		
Region						
US	4/5	(80.0)	8/15	(53.3)	26.7	(-24.0, 59.3)
EX-US	157/259	(60.6)	141/252	(56.0)	4.7	(-3.9, 13.2)
Age (Years)						
< 65	101/151	(66.9)	97/152	(63.8)	3.1	(-7.6, 13.7)
≥ 65	60/113	(53.1)	52/115	(45.2)	7.9	(-5.1, 20.6)
Ventilation status at randomization						
Non-Ventilated HABP	97/147	(66.0)	94/145	(64.8)	1.2	(-9.7, 12.0)
Ventilated HABP/VABP	64/117	(54.7)	55/122	(45.1)	9.6	(-3.1, 22.0)
Pneumonia type of primary diagnosis						
Non-Ventilated HABP	95/142	(66.9)	87/131	(66.4)	0.5	(-10.7, 11.7)
Ventilated HABP	15/31	(48.4)	11/35	(31.4)	17.0	(-6.8, 39.1)
VABP	51/91	(56.0)	51/101	(50.5)	5.5	(-8.6, 19.4)
Baseline APACHE II score						
APACHE II Score < 15	90/139	(64.7)	98/140	(70.0)	-5.3	(-16.2, 5.8)
APACHE II Score ≥ 15	71/125	(56.8)	51/127	(40.2)	16.6	(4.3, 28.5)
CPIS score						
< 6	67/114	(58.8)	54/95	(56.8)	1.9	(-11.4, 15.3)
≥ 6	94/150	(62.7)	95/172	(55.2)	7.4	(-3.4, 18.0)

C Confidential

付録 2.7.3-33 部分集団別の EFU 時点の臨床効果の有効率（MITT 集団）（014 試験）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Concurrent bacteremia with any pathogen						
Yes	4/15	(26.7)	4/16	(25.0)	1.7	(-29.3, 32.9)
No	157/249	(63.1)	145/251	(57.8)	5.3	(-3.3, 13.8)

‡ Differences and 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method.

n/m = number of subjects with a favorable clinical response / number of modified intent-to-treat subjects.

APACHE = acute physiologic assessment and chronic health evaluation; CPIS = clinical pulmonary infection score; HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia; VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 14.2-28

付録 2.7.3-34 腎機能別の EFU 時点の臨床効果の有効率（MITT 集団）（014 試験）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)‡
Subjects in population	264		267			
Stage of renal impairment based on baseline creatinine clearance (mL/min)						
Normal (≥ 90)	94/141	(66.7)	81/135	(60.0)	6.7	(-4.7, 17.9)
Mild (< 90 to ≥ 60)	37/52	(71.2)	41/72	(56.9)	14.2	(-3.1, 30.3)
Moderate (< 60 to ≥ 30)	25/61	(41.0)	22/48	(45.8)	-4.8	(-23.3, 13.7)
Severe (< 30 to ≥ 15)	5/10	(50.0)	5/12	(41.7)	8.3	(-32.0, 46.4)

‡ Differences and 95% confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method.

n/m = number of subjects with a favorable clinical response / number of modified intent-to-treat subjects.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adeff]

C Confidential

付録 2.7.3-35 部分集団別の EOT 時点の臨床効果の有効率（cIAI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n / m	(%)
Gender		
Male	14 / 16	(87.5)
Female	10 / 12	(83.3)
Age (Years)		
< 65	12 / 14	(85.7)
≥ 65	12 / 14	(85.7)
Renal function [Creatinine Clearance (mL/min) at baseline]		
≥ 90	10 / 11	(90.9)
60 to < 90	10 / 11	(90.9)
30 to < 60	4 / 5	(80.0)
< 30	0 / 1	(0.0)
APACHE II Score		
≤ 15	23 / 27	(85.2)
> 15	1 / 1	(100.0)
Clinical Diagnosis - Liver Abscess		
No	24 / 28	(85.7)
Clinical Diagnosis - Appendicitis		
Yes	17 / 19	(89.5)
No	7 / 9	(77.8)
Clinical Diagnosis - Cholecystitis		
Yes	2 / 3	(66.7)
No	22 / 25	(88.0)
Clinical Diagnosis - Peritonitis		
Yes	16 / 18	(88.9)
No	8 / 10	(80.0)
Clinical Diagnosis - Other		
Yes	7 / 9	(77.8)
No	17 / 19	(89.5)
Polymicrobial vs. Monomicrobial Infections		
Monomicrobial	4 / 4	(100.0)
Polymicrobial	20 / 24	(83.3)

n = number of subjects achieving favorable clinical response.
m = number of subjects in the ME population who were included in the analysis.
ME = microbiologically evaluable.
EOT = end of therapy.
cIAI = complicated intra-abdominal infection.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 11-7

Confidential

付録 2.7.3-36　　部分集団別の EOT 時点の細菌学的効果の有効率（cUTI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n / m	(%)
Gender		
Male	14 / 14	(100.0)
Female	25 / 25	(100.0)
Age (Years)		
< 65	15 / 15	(100.0)
≥ 65	24 / 24	(100.0)
Renal function [Creatinine Clearance (mL/min) at baseline]		
≥ 90	8 / 8	(100.0)
60 to < 90	17 / 17	(100.0)
30 to < 60	14 / 14	(100.0)
Presence/Absence of Pyelonephritis with/without Complications		
Uncomplicated pyelonephritis	18 / 18	(100.0)
Complicated pyelonephritis	10 / 10	(100.0)
Complicated lower urinary tract infection	11 / 11	(100.0)

n = number of subjects achieving favorable microbiological response.
m = number of subjects in the ME population who were included in the analysis.
ME = microbiologically evaluable.
EOT = end of therapy.
cUTI = complicated urinary tract infection.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 11-8

Confidential

付録 2.7.3-37 予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（250 mg）+ IMI 群］（003 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 003
Microbiologically-Evaluable Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=10)	
	n/m	(%)
All pathogens	2/2	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**2/2**	**(100.0)**
Pseudomonas aeruginosa	2/2	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.

N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.

m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.

n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.

Percentages are calculated as 100 x (n/m).

DCIV = discontinuation of IV study therapy.

Source: [P003MK7655A: adam-adefpp0update]

Confidential

付録 2.7.3-38 予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（125 mg）+ IMI 群］（003 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 003
Microbiologically-Evaluable Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL (N=9)	
	n/m	(%)
All pathogens	6/6	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**6/6**	**(100.0)**
Acinetobacter species	2/2	(100.0)
Pseudomonas aeruginosa	4/4	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.

N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.

m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.

n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.

Percentages are calculated as 100 x (n/m).

DCIV = discontinuation of IV study therapy.

Source: [P003MK7655A: adam-adefpp0update]

Confidential

付録 2.7.3-39 予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（250 mg）+ IMI 群］（003 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Per-Pathogen Microbiological Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 003
Microbiologically-Evaluable Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=10)	
	n/m	(%)
All pathogens	2/2	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**2/2**	**(100.0)**
Pseudomonas aeruginosa	2/2	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.

N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.

m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.

n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.

Percentages are calculated as 100 x (n/m).

DCIV = discontinuation of IV study therapy.

Source: [P003MK7655A: adam-adefpp0update]

C Confidential

付録 2.7.3-40 予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）

（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（125 mg）+ IMI 群］（003 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Per-Pathogen Microbiological Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 003
Microbiologically-Evaluable Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL (N=9)	
	n/m	(%)
All pathogens	5/6	(83.3)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**5/6**	**(83.3)**
Acinetobacter species	1/2	(50.0)
Pseudomonas aeruginosa	4/4	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.
N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.
m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.
n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
DCIV = discontinuation of IV study therapy.

Source: [P003MK7655A: adam-adefpp0update]

Confidential

付録 2.7.3-41 予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の臨床効果の有効率）

（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（250 mg）+ IMI 群］（004 試験）

Subjects with Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 004
Microbiologically-Evaluable Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=14)	
	n/m	(%)
All pathogens	3/3	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**3/3**	**(100.0)**
Acinetobacter species	2/2	(100.0)
Escherichia coli	1/1	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.
N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.
m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.
n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
DCIV = discontinuation of IV study therapy.

Source: [P004MK7655A: adam-adefpp0update]

Confidential

付録 2.7.3-42 予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の臨床効果の有効率）

（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（125 mg）+ IMI 群］（004 試験）

Subjects with Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 004
Microbiologically-Evaluable Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL (N=9)	
	n/m	(%)
All pathogens	2/2	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**2/2**	**(100.0)**
Pseudomonas aeruginosa	2/2	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.

N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.

m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.

n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.

Percentages are calculated as 100 x (n/m).

DCIV = discontinuation of IV study therapy.

Source: [P004MK7655A: adam-adefpp0update]

Confidential

付録 2.7.3-43 予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（250 mg）+ IMI 群］（004 試験）

Subjects with Proportion of Subjects Achieving Favorable Per-Pathogen Microbiological Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 004
Microbiologically-Evaluable Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	MK-7655 (250 mg) + IPM/CIL (N=14)	
	n/m	(%)
All pathogens	3/3	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**3/3**	**(100.0)**
Acinetobacter species	2/2	(100.0)
Escherichia coli	1/1	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.
N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.
m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.
n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
DCIV = discontinuation of IV study therapy.

Source: [P004MK7655A: adam-adefpp0update]

Confidential

付録 2.7.3-44 予定適応菌種（属）別の有効性（DCIV 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（ME 集団）［REL（125 mg）+ IMI 群］（004 試験）

Subjects with Proportion of Subjects Achieving Favorable Per-Pathogen Microbiological Response at DCIV for Baseline Pathogen
Protocol 004
Microbiologically-Evaluable Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	MK-7655 (125 mg) + IPM/CIL (N=9)	
	n/m	(%)
All pathogens	2/2	(100.0)
Gram-Negative Aerobic Bacilli	**2/2**	**(100.0)**
Pseudomonas aeruginosa	2/2	(100.0)

MK-7655 = relebactam (REL). IPM/CIL = imipenem/cilastatin.

N = the number of subjects who were included in the Microbiologically-Evaluable Population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.

m = the number of subjects who have the corresponding qualifying baseline pathogen.

n = the number of subjects with a favorable assessment within each category.

Percentages are calculated as 100 x (n/m).

DCIV = discontinuation of IV study therapy.

Source: [P004MK7655A: adam-adefpp0update]

Confidential

付録 2.7.3-45 予定適応菌種（属）別の有効性（Day 28 までの全死亡率）（イミペネム非感性菌）（mMITT 集団）（014 試験）

Incidence of All-Cause Mortality Through Day 28 by Baseline Pathogen from LRT Culture
Protocol 014
Microbiological Modified Intent-To-Treat Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	IMI/REL	
	n/m	(%)
Subjects in population	55	
Aerobic gram-negative bacillus		
Acinetobacter species	4/30	(13.3)
Klebsiella species	2/13	(15.4)
Pseudomonas aeruginosa	3/10	(30.0)
Serratia species	0/1	(0.0)
Aerobic gram-negative coccobacillus		
Haemophilus influenzae	0/1	(0.0)

n/m = the number of subjects with survival status of death or unknown within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from LRT culture.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
LRT = lower respiratory tract.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adeff; admb]

Confidential

付録 2.7.3-46 予定適応菌種（属）別の有効性（EFU 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（mMITT 集団）（014 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Clinical Response at EFU by Baseline Pathogen from LRT Culture
Protocol 014
Microbiological Modified Intent-To-Treat Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	IMI/REL	
	n/m	(%)
Subjects in population	55	
Aerobic gram-negative bacillus		
Acinetobacter species	18/30	(60.0)
Klebsiella species	9/13	(69.2)
Pseudomonas aeruginosa	6/10	(60.0)
Serratia species	1/1	(100.0)
Aerobic gram-negative coccobacillus		
Haemophilus influenzae	1/1	(100.0)

n/m = the number of subjects with a favorable clinical response within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from LRT culture.

Percentages are calculated as 100 x (n/m).

LRT = lower respiratory tract; EFU = early follow-up.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adeff; admb]

Confidential

付録 2.7.3-47 予定適応菌種（属）別の有効性（EFU 時点の細菌学的効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（mMITT 集団）（014 試験）

Proportion of Subjects Achieving Favorable Per-Pathogen Microbiological Response at EFU by Baseline Pathogen from LRT Culture
Protocol 014
Microbiological Modified Intent-To-Treat Population
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	IMI/REL	
	n/m	(%)
Subjects in population	55	
Aerobic gram-negative bacillus		
Acinetobacter species	23/30	(76.7)
Klebsiella species	10/13	(76.9)
Pseudomonas aeruginosa	7/10	(70.0)
Serratia species	1/1	(100.0)
Aerobic gram-negative coccobacillus		
Haemophilus influenzae	1/1	(100.0)

n/m = the number of subjects with a favorable per-pathogen microbiological response within each category / the number of microbiological modified intent-to-treat subjects who have the corresponding baseline pathogen from LRT culture.

Percentages are calculated as 100 x (n/m).

LRT = lower respiratory tract; EFU = early follow-up.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adeff; admb]

Confidential

付録 2.7.3-48　予定適応菌種（属）別の有効性（EOT 時点の臨床効果の有効率）（イミペネム非感性菌）（cIAI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

Proportion of Subjects with a Favorable Clinical Response at EOT by Baseline Pathogen From the Infection Sites
Protocol 017
(ME Population at EOT)
cIAI
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	IMI/REL (N=2)	
	n / m	(%)
Any Isolate	**2 / 2**	**(100.0)**
Anaerobic Gram-Negative Coccobacillus	**2 / 2**	**(100.0)**
Fusobacterium species	2 / 2	(100.0)

N = number of subjects who were included in the ME population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.
n = number of subjects with pathogen with favorable assessment.
m = number of subjects with pathogen with an assessment.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
One subject may have more than one isolate and may be listed in this table more than once.
ME = microbiologically evaluable.
cIAI = complicated intra-abdominal infection
EOT = end of therapy.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; admb; adeff]

Confidential

付録 2.7.3-49 予定適応菌種（属）別の有効性（EOT 時点の細菌学的効果の有効率）

（イミペネム非感性菌）（cIAI 被験者）（ME 集団）（017 試験）

Proportion of Subjects with a Favorable Microbiological Response at EOT by Baseline Pathogen From the Infection Sites
Protocol 017
(ME Population at EOT)
cIAI
Subjects With Imipenem Non-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen

	IMI/REL (N=2)	
	n / m	(%)
Any Isolate	**2 / 2**	**(100.0)**
Anaerobic Gram-Negative Coccobacillus	**2 / 2**	**(100.0)**
Fusobacterium species	2 / 2	(100.0)

N = number of subjects who were included in the ME population with imipenem non-susceptible gram-negative pathogen.
n = number of subjects with pathogen with favorable assessment.
m = number of subjects with pathogen with an assessment.
Percentages are calculated as 100 x (n/m).
One subject may have more than one isolate and may be listed in this table more than once.
ME = microbiologically evaluable.
cIAI = complicated intra-abdominal infection
EOT = end of therapy.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; admb; adeff]

Confidential