CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
付録一覧 6
略号及び用語の定義 8
2.7.4　臨床的安全性 9
2.7.4.1　医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1　安全性評価方法 14
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 17
2.7.4.1.2.1　第Ⅰ相試験（併合データ） 18
2.7.4.1.2.2　第Ⅱ相試験（併合データ） 18
2.7.4.1.2.3　第Ⅲ相013試験 19
2.7.4.1.2.4　第Ⅲ相014試験 21
2.7.4.1.2.5　第Ⅲ相017試験 23
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
2.7.4.1.3.1　第Ⅰ相試験（併合データ） 25
2.7.4.1.3.2　第Ⅱ相試験（併合データ） 25
2.7.4.1.3.3　第Ⅲ相013試験 27
2.7.4.1.3.4　第Ⅲ相014試験 33
2.7.4.1.3.5　第Ⅲ相017試験 37
2.7.4.2　有害事象 40
2.7.4.2.1　有害事象の解析 40
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 40
2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 47
2.7.4.2.1.3　死亡 69
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 77
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 89
2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 97
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 100
2.7.4.3　臨床検査値の評価 101
2.7.4.3.1　第Ⅰ相試験（併合データ） 101
2.7.4.3.2　第Ⅱ相試験（併合データ） 101
2.7.4.3.3　第Ⅲ相013試験 101
2.7.4.3.4　第Ⅲ相014試験 101
2.7.4.3.5　第Ⅲ相017試験 101

C Confidential

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 102
2.7.4.4.1　第Ⅰ相試験 102
2.7.4.4.2　第Ⅱ相試験（併合データ） 102
2.7.4.4.3　第Ⅲ相013試験 102
2.7.4.4.4　第Ⅲ相014試験 102
2.7.4.4.5　第Ⅲ相017試験 102
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 102
2.7.4.5.1　内因性要因 102
2.7.4.5.1.1　日本人集団と非日本人集団／全集団との比較 102
2.7.4.5.1.2　年齢 105
2.7.4.5.1.3　性別 105
2.7.4.5.1.4　腎機能 106
2.7.4.5.2　外因性要因 107
2.7.4.5.3　薬物相互作用 107
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 107
2.7.4.5.5　過量投与 107
2.7.4.5.6　薬物乱用 108
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 108
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 108
2.7.4.6　市販後データ 108
2.7.4.6.1　全世界における市販後の使用経験 109
2.7.4.6.2　推定使用者数 109
2.7.4.6.3　重篤な副作用 109
2.7.4.6.4　重要なリスク 109
2.7.4.6.5　市販後データの結論 110
2.7.4.7　付録 111

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価対象試験一覧 11
表 2.7.4-2　有害事象の程度 15
表 2.7.4-3　治験薬との因果関係（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験） 15
表 2.7.4-4　腎毒性の判定基準（013試験） 17
表 2.7.4-5　投与期間第Ⅰ相試験併合データ（いずれかの用量の REL を投与された被験者） 18
表 2.7.4-6　投与期間003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団） 19
表 2.7.4-7　投与期間013試験（ASaT 集団） 20
表 2.7.4-8　投与期間014試験（ASaT 集団） 22
表 2.7.4-9　投与期間017試験（ASaT 集団） 24
表 2.7.4-10　人口統計学的特性及びその他の特性003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団） 26
表 2.7.4-11　人口統計学的特性及びその他の特性013試験（全被験者） 28
表 2.7.4-12　人口統計学的特性及びその他の特性014試験（全被験者） 34
表 2.7.4-13　人口統計学及びその他の特性017試験（全被験者） 38
表 2.7.4-14　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団） 42
表 2.7.4-15　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）013試験（REL/IMI＋ プラセボ群及び CMS＋IMI 群）（ASaT 集団） 43
表 2.7.4-16　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団） 44
表 2.7.4-17　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）017試験（ASaT 集団） 46
表 2.7.4-18　有害事象（いずれかの投与群で発現割合2%以上）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団） 48
表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団） 51
表 2.7.4-20　有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）REL/IMI +プラセボ群、CMS＋IMI 群013試験（ASaT 集団） 55

C Confidential

表 2.7.4-21　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）REL/IMI +プラセボ群（31例）、CMS + IMI 群（16例）013試験（ASaT 集団）.....58
表 2.7.4-22　有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団）.....60
表 2.7.4-23　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団）.....63
表 2.7.4-24　有害事象（発現割合2%以上）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）017試験（ASaT 集団）.....66
表 2.7.4-25　副作用（発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）017試験（ASaT 集団）.....68
表 2.7.4-26　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）.....70
表 2.7.4-27　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群013試験（ASaT 集団）.....73
表 2.7.4-28　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧017試験（ASaT 集団）.....76
表 2.7.4-29　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）.....78
表 2.7.4-30　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群013試験（ASaT 集団）.....81
表 2.7.4-31　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団）.....83
表 2.7.4-32　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）017試験（ASaT 集団）.....88
表 2.7.4-33　投与期間中に発現した投与中止に至った有害事象の発現割合（いずれかの投与群で発現割合0%超）003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）.....90
表 2.7.4-34　投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群013試験（ASaT 集団）.....92
表 2.7.4-35　投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団）.....94
表 2.7.4-36　投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）017試験（ASaT 集団）.....96

C Confidential

表 2.7.4-37　腎毒性の発現割合（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群013試験（ASaT 集団）.....98
表 2.7.4-38　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）全集団 vs. 日本人集団014試験（ASaT 集団）.....104
表 2.7.4-39　安全性検討事項（2020年7月15日時点）.....109

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　安全性併合解析副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）REL 250 mg、IMI 500 mg を投与された被験者集団（003試験、004試験、013試験、014試験、017試験）……112
付録 2.7.4-2　治験薬の投与期間（日本人集団）014試験（ASaT 集団）……118
付録 2.7.4-3　人口統計学的特性及びその他の特性（日本人集団）014試験（ASaT 集団）……119
付録 2.7.4-4　有害事象（発現割合0%超）（敗血症の基準に合致した被験者）017試験（ASaT 集団）……123
付録 2.7.4-5　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（日本人集団 vs. 全集団）（ASaT 集団）……124
付録 2.7.4-6　副作用（発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（日本人集団 vs. 全集団）（ASaT 集団）……145
付録 2.7.4-7　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）013試験（ASaT 集団）……148
付録 2.7.4-8　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団）……149
付録 2.7.4-9　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）014試験（ASaT 集団）……152
付録 2.7.4-10　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（日本人集団）（全試験期間）014試験（ASaT 集団）……176
付録 2.7.4-11　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群013試験（ASaT 集団）……178
付録 2.7.4-12　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）014試験（ASaT 集団）……182
付録 2.7.4-13　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）日本人集団 vs 全集団014試験（ASaT 集団）……222
付録 2.7.4-14　重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（日本人集団 vs 全集団）（ASaT 集団）……227
付録 2.7.4-15　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧017試験（ASaT 集団）……228
付録 2.7.4-16　投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧 CMS + IMI 群013試験（ASaT 集団）……230
付録 2.7.4-17　投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（日本人集団 vs 全集団）（ASaT 集団）……232

C Confidential

付録 2.7.4-18　投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧014試験（ASaT 集団）.....234
付録 2.7.4-19　投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（日本人集団 vs 全集団）（ASaT 集団）.....243
付録 2.7.4-20　投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧017試験（ASaT 集団）.....245
付録 2.7.4-21　有害事象の要約（年齢別）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団）.....247
付録 2.7.4-22　有害事象の要約（年齢別）017試験（ASaT 集団）.....248
付録 2.7.4-23　有害事象の要約（性別）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団）.....249
付録 2.7.4-24　有害事象の要約（性別）017試験（ASaT 集団）.....250
付録 2.7.4-25　有害事象の要約（腎機能別）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）014試験（ASaT 集団）.....251
付録 2.7.4-26　有害事象の要約（腎機能）017試験（ASaT 集団）.....252

略号及び用語の定義

略語	英語／正式名称	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	－
ASaT	All-Subjects-as-Treated	－
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
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
ECI	Event of clinical interest	注目すべき事象
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia	細菌性の院内肺炎
ICH	International Council for Hamonisation	医薬品規制調和国際会議
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
LFU	Late follow-up	後期フォローアップ（来院）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬品用語集
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PIPC	Piperacillin hydrate	ピペラシリン水和物
PT	Preferred Term	基本語
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
RRT	Renal replacement therapy	腎置換療法
SOC	System organ class	器官別大分類
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
ULN	Upper limits of normal	基準値範囲上限
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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）の安全性を、以下の臨床試験に基づき評価した。

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

安全性評価対象試験の概要を以下に、一覧を[表 2.7.4-1]に示す。

013試験

本試験は、院内肺炎（HABP）又は人工呼吸器関連肺炎（VABP）、複雑性腹腔内感染症（cIAI）又は複雑性尿路感染症（cUTI）のイミペネム耐性菌感染症の成人患者を対象とし、REL/IMI（250/500 mg）の有効性及び安全性を、コリスチン300 mg（コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、CMS）とIMI 500 mgの併用（CMS＋IMI）と比較した、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。イミペネム耐性菌感染症患者（コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性）をREL/IMI＋プラセボ群（REL/IMI＋CMSのプラセボを投与）又はCMS ＋ IMI群に2：1の比で無作為に割り付けた。対象となる感染症を複数有する被験者については、HABP/VABP、cIAI、cUTIの順に層別割付けした。cIAI及びcUTIの被験者は約5～21日間、HABP/VABPの被験者は約7～21日間、治験薬の投与を受けた。

また、無作為割付け被験者に加え、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患者を第3の非盲検非無作為化群（REL/IMI群）に組み入れ、REL/IMI（250/500 mg）を投与した。

014試験

本試験は、HABP/VABP患者を対象に、REL/IMI（250/500 mg）投与時とタゾバクタム／ピペラシリン水和物（500/4000 mg）（TAZ/PIPC）投与時の有効性、安全性及び忍容性を比較した、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。なお、HABP 患者は人工呼吸器装着の有無を問わない。本試験に組み入れられた被験者を REL/IMI 群又は TAZ/PIPC 群のいずれかに1:1の比で割り付けた。被験者は7～14日間治験薬の投与を受けた。

017試験

本試験は、日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象に、REL/IMI（250/500 mg）投与時の安全性及び有効性を検討した、第Ⅲ相、非無作為化、非対照、多施設共同、非盲検試験である。本試験では、cIAI 又は cUTI に続発する血流感染（菌血症）の被験者も組入れ可能とし、すべての被験者に REL/IMI を投与した。

第Ⅱ相試験（併合データ）

003試験は cUTI 患者、004試験は cIAI 患者を対象に、REL（125又は250 mg）と IMI の併用［REL（125又は250 mg）＋IMI］投与時と IMI 単独（プラセボ＋IMI）投与時の安全性、忍容性及び有効性を比較した無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。なお、003試験及び004試験の安全性データを併合し、主な結果を本項に、すべての結果を Integrated Analysis of Safety for J-CTD [資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS]に提示する。

第Ⅰ相試験（併合データ）

第Ⅰ相7試験では、REL 単独、REL と IMI の併用（REL＋IMI）又は REL/IMI を単回又は反復投与（7日間又は14日間）した。本項では、001試験、002試験、005試験、007試験、009試験、012試験及び019試験の7試験の安全性データを併合し提示する。

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

表 2.7.4-1　　安全性評価対象試験一覧

試験番号(海外／国際共同／国内)及び添付先	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	安全性解析 対象集団	投与 期間	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相試験（評価資料）					
P013（国際共同） [資料5.3.5.1.3: P013]	イミペネム耐性菌感染症患者を対象に REL/IMI 投与時の有効性及び安全性を CMS＋IMI 投与時と比較する実薬対照、無作為化、二重盲検試験	REL/IMI＋プラセボ群： REL/IMI（REL 250 mg／イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）＋CMS のプラセボ CMS＋IMI 群： CMS（1日あたりの最高維持用量：コリスチン力価として300 mg）＋IMI 500 mg REL/IMI 群： REL/IMI（REL 250 mg／イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg） いずれも6時間ごと（CMS 及び CMS のプラセボは12時間ごと）に静脈内投与	REL/IMI＋プラセボ群：31例 CMS＋IMI 群：16例 REL/IMI 群：3例	少なくとも5日間（cIAI、cUTI）又は7日間（HABP/VABP）	完了 完全な報告書
P014（国際共同） [資料5.3.5.1.4: P014]	HABP 又は VABP 患者を対象に REL/IMI 投与時の有効性、安全性及び忍容性を評価する TAZ/PIPC 対照、無作為化、二重盲検試験	REL/IMI 群： REL/IMI（REL 250 mg／イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg） TAZ/PIPC 群： TAZ/PIPC（タゾバクタム500 mg／ピペラシリン4000 mg） いずれも6時間ごとに静脈内投与	REL/IMI 群:266例（日本人：26例） TAZ/PIPC 群：269例（日本人：15例）	7～14日間	完了 完全な報告書
P017（国内） [資料5.3.5.2: P017]	日本人 cIAI 又は cUTI 患者を対象に REL/IMI 投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検、非対照試験	REL/IMI（REL 250 mg／イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに静脈内投与	81例	5～14日間	完了 完全な報告書
第Ⅱ相試験（評価資料）					
P003（海外） [資料5.3.5.1.1: P003]	cUTI 患者を対照に REL と IMI の併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を IMI 単独投与時と比較する無作為化、実薬対照試験	REL (250 mg) + IMI 群： REL 250 mg 及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg） REL (125 mg) + IMI 群： REL 125 mg 及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）	併合データ：645例 298例	4～14日間	完了 完全な報告書

		プラセボ + IMI 群： プラセボ（0.9%生理食塩水）及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg） いずれも6時間ごとに静脈内投与			
P004（海外） [資料5.3.5.1.2: P004]	cIAI 患者を対象に REL と IMI の併用投与時の安全性、忍容性及び有効性を IMI 単独投与時と比較する無作為化、実薬対照試験	REL (250 mg) + IMI 群： REL 250 mg 及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg） REL (125 mg) + IMI 群： REL 125 mg 及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg） プラセボ+IMI 群： プラセボ（0.9%生理食塩水）及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg） いずれも6時間ごとに静脈内投与	347例	4～14日間	完了 完全な報告書
第 I 相試験（参考資料、P009及び P012は評価資料）					
P001（海外） [資料5.3.3.1.1: P001]	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 パート1： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増、単回投与試験 パート2： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増、反復投与試験 パート3： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増、反復投与試験 パート4： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増、反復投与試験	パート1 REL 25、50、125、250、500、1,000及び1,150 mg 又はプラセボを単回静脈内投与、REL 50 mg 及び500 mg 又はプラセボと IMI 500 mg を併用で単回静脈内投与、IMI 500 mg を単回静脈内投与 パート2/3： REL 50、125、250、375、500及び625 mg 又はプラセボと IMI 500 mg を併用で6時間ごとに7日間反復静脈内投与 パート4： REL 500 mg 又はプラセボと IMI 500 mg を併用で6時間ごとに14日間反復静脈内投与	パート1：16例 パート2：33例 パート3：25例 パート4：32例	パート1：単回 バート2及び3：7日間 パート4：14日間	完了 完全な報告書

P002（海外） [資料5.3.3.3.1: P002]	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無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験	単回静脈内投与： REL 125 mg + IMI 500 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg	24例	単回	完了 完全な報告書
P005（海外） [資料5.3.3.3.2: P005]	非日本人腎機能障害者及び健康被験者を対象とした非盲検、単回投与試験	単回静脈内投与： REL 125 mg + IMI 250 mg	49例	単回	完了 完全な報告書
P007（海外） [資料5.3.3.1.2: P007]	非日本人健康被験者を対象とした肺移行性、非盲検、反復投与試験	6時間ごとに反復静脈内投与、計5回： REL 250 mg + IMI 500 mg	17例	2日間	完了 完全な報告書
P009（海外） [資料5.3.4.1.1: P009]	非日本人健康被験者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、3期、クロスオーバー、QT 試験	単回静脈内投与： REL 1,150 mg モキシフロキサシン400 mg プラセボ	36例	単回	完了 完全な報告書
P012（国内） [資料5.3.3.3.3: P012]	日本人健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復静脈内投与試験	単回静脈内投与： REL 125、250又は500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボ 6時間ごとに14日間反復静脈内投与： REL 250 mg 又は500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボ	19例	単回及び14日間	完了 完全な報告書
P019（海外） [資料5.3.3.4.1: P019]	非日本人健康被験者を対象とした薬物相互作用、無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー試験	各期の1日目に単回静脈内投与： REL 250 mg/IMI 500 mg を静脈内投与 プロベネシド1 g を経口投与し、その1時間後にREL 250 mg/IMI 500 mg を単回静脈内投与	14例	単回	完了 完全な報告書

Confidential

2.7.4.1.1.1　　安全性評価方法

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

2.7.4.1.1.1.1　　安全性評価項目

第Ⅱ相（003試験及び004試験）及び第Ⅲ相試験（013試験、014試験及び017試験）の安全性評価項目は、有害事象、注目すべき有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン及び身体所見であった。第Ⅱ相試験では、治療期間中の注入部位忍容性を治験担当医師の診察及び不耐容の症状・徴候（紅斑、硬結、疼痛、圧痛、熱感、腫脹、潰瘍、局所静脈炎、発疹又は他の反応）に関する患者のコメントに基づき評価した。013試験では、腎毒性の発現割合についても評価した[2.7.4.1.1.1.3 項]。

なお、第Ⅰ相試験（001試験、002試験、005試験、007試験、009試験、012試験及び019試験）の安全性評価項目は各治験総括報告書（[資料5.3.3.1.1: P001][資料5.3.3.3.1: P002][資料5.3.3.3.2: P005][資料5.3.3.1.2: P007][資料5.3.4.1.1: P009][資料5.3.3.3.3: P012][資料5.3.3.4.1: P019] 9.5 項）及び[2.7.6.2 項]に示す。

有害事象及び副作用の収集及び報告

有害事象とは、「医薬品が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない」と定義した。また、治験薬使用開始前から存在した状態が、治験薬使用と時間的な関連をもって悪化した場合（すなわち頻度や程度に関して、臨床的に問題となるあらゆる好ましくない変化が生じた場合など）も有害事象として扱った。第Ⅰ相試験では、組入れ時から試験期間の最終日まで、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までを有害事象の収集期間とした。

また、有害事象は、程度、重篤性、持続期間、治験薬との因果関係、処置及び転帰を記録した。有害事象の程度は、軽度、中等度及び重度の3段階で評価した。有害事象と治験薬の因果関係は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験とも「関連あり」又は「関連なし」の2段階で評価した。治験担当医師により「関連あり」と評価された有害事象を「副作用」として扱った。有害事象の程度、治験薬との因果関係の評価基準は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でほぼ同一であった。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における有害事象の程度及び治験薬との因果関係の定義をそれぞれ[表 2.7.4-2]及び[表 2.7.4-3]に、第Ⅰ相試験の定義については各治験総括報告書（[資料5.3.3.1.1: P001][資料5.3.3.3.1: P002][資料5.3.3.3.2: P005][資料5.3.3.1.2: P007][資料5.3.4.1.1: P009][資料5.3.3.3.3: P012][資料5.3.3.4.1: P019] 9.5 項）に示す。

表 2.7.4-2　　有害事象の程度

	第Ⅱ相試験（003及び004試験）及び第Ⅲ相試験（013、014及び017試験）
軽度	徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの
中等度	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの
重度	仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたすもの

表 2.7.4-3　　治験薬との因果関係（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

関連あり	治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的である。他の要因（他剤、被験者の臨床状態など）より治験薬が原因であるという説明のほうがふさわしい。有害事象が治験薬の投与中止後に回復した。
関連なし	治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的ではない。治験薬より、その他の要因（有害事象が発現する前の被験者の臨床状態、他剤など）が有害事象発現の原因であるという説明がよりふさわしい。

有害事象の読替え

有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬品用語集（MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に読み替えて示した。第Ⅰ相併合データではMedDRA version 19.0、第Ⅱ相併合データではMedDRA version 22.1、013試験ではMedDRA version 20.0、014試験ではMedDRA version 22.0、017試験ではMedDRA version 21.1を用いた。

重篤な有害事象の定義

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、重篤な有害事象を、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。なお、第Ⅰ相試験の定義については各治験総括報告書（[資料5.3.3.1.1: P001][資料5.3.3.3.1: P002][資料5.3.3.3.2: P005][資料5.3.3.1.2: P007][資料5.3.4.1.1: P009][資料5.3.3.3.3: P012][資料5.3.3.4.1: P019] 9.5 項）に示す。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 先天異常・出生異常
- その他の医学的に重要な事象

注記：上記の基準に加え、ICH の重篤な有害事象の基準ではないものの、各国の記載要件を満たすために、本剤の試験では、以下の事象を重篤な有害事象と同様に収集した。

- 癌
- 過量投与に伴う有害事象

重篤な有害事象（原因にかかわらず死亡も含む）及び重篤な有害事象のフォローアップについては、治験薬投与開始から後期フォローアップ（LFU）時点までの期間に発現した場合、治験依頼者製品との因果関係の有無にかかわらず、治験依頼者に24時間以内に電子媒体又は紙媒体で報告した。

さらに、前段に規定する期間外であっても、治験担当医師が知り得た重篤な有害事象で、治験薬との因果関係について「関連あり」と判定された事象は、治験依頼者に速やかに報告した。

重篤な有害事象を発現した被験者についてはすべて、その転帰をフォローアップした。

2.7.4.1.1.1.2　　注目すべき事象（ECI）

第Ⅱ相併合データ（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）では治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに生じた、以下の事象をECIとした。

- 各治験実施計画書に規定する「本治験実施計画書における過量投与の定義及び治験依頼者への過量投与の報告」の項に定義した、治験依頼者製品の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの
- 各治験実施計画書に規定する臨床検査又は規定外検査において、アスパラギン酸アミノト

ランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値が ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が ULN の2倍未満の事象[1]（ECI #2）

- 各治験実施計画書に規定する臨床検査又は規定外検査において、確定した（再検査により確認された）AST 又は ALT が ULN の5倍以上の上昇（ECI #1）
  追記：肝トランスアミナーゼ上昇が既に認められていた被験者では、基礎疾患による肝トランスアミナーゼ上昇でないと考えられる場合にのみ、ECI とする。

2.7.4.1.1.1.3　　腎毒性

第Ⅲ相013試験では、治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに発現した腎毒性を評価した。腎毒性の判定基準を[表 2.7.4-4]に示す。

表 2.7.4-4　　腎毒性の判定基準（013 試験）

ベースラインの腎機能分類	ベースラインの血清クレアチニン値	腎毒性の定義
正常	1.2 mg/dL 未満	血清クレアチニン値の増加（1.2 mg/dL 超） 又は 算出クレアチニンクリアランス（CrCL）*値の50%以上減少
既存の腎障害	1.2 mg/dL 以上	血清クレアチニン値が1 mg/dL 以上増加 又は 算出 CrCL 値のベースラインからの20%以上減少 又は RRT を要する
RRT=腎置換療法 * CrCL（男性）= 体重（kg）×（140-年齢）／[72 × 血清クレアチニン値（mg/dL）] CrCL（女性）= 0.85 × {体重（kg）×（140-年齢）／[72 × 血清クレアチニン値（mg/dL）]}		

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

第Ⅰ相試験で用いた投与レジメン及び組み入れられた被験者集団は第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（患者）と異なる。そのため、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の安全性データと併合せず、第Ⅰ相試験の安全性データのみで併合し、その結果を Summary of Pooled Safety Data for Clinical Pharmacology [資料5.3.5.3.1: 050BVW]に示す。また、003試験及び004試験の2つの第Ⅱ相試験は、試験デザインが同じであることから、安全性データを併合した。第Ⅱ相併合データの結果は本項に提示する。第Ⅲ相試験（013試験、014試験及び017試験）では、3つの試験の対象患者及び試験デザインが異なるため、試験別に安全性データを示す。

[1] 本基準は米国の規制ガイダンスに基づく

2.7.4.1.2.1　　第Ⅰ相試験（併合データ）

併合データ（001試験、002試験、005試験、007試験、009試験、012試験及び019試験）の投与期間を[表 2.7.4-5]に示す。

併合データでは、試験に組み入れられた265例のうち232例に REL 単独投与、REL + IMI 又は REL/IMI としていずれかの用量の REL を投与した。

合計59例の被験者に、250 mg 以上の REL を IMI 500 mg と併用で4日間以上投与した。このうち、11例に250 mg 及び48例に250 mg を超える用量（最大625 mg）の REL を投与した。

表 2.7.4-5　　投与期間

第Ⅰ相試験併合データ（いずれかの用量の REL を投与された被験者）

REL Treatment	1Day	>1 to <4 Days	≥4 Days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	102	41	89	232	1 to 16 days	4.4 days
<125 mg	3	19	6	28	1 to 7 days	3.1 days
125 mg to <250 mg	73	6	12	91	1 to 7 days	1.9 days
250 mg	13	17	11	41	1 to 15 days	3.8 days
375 mg	0	0	6	6	7 to 7 days	7.0 days
500 mg	2	6	36	44	1 to 15 days	10.7 days
>500 mg	40	4	6	50	1 to 7 days	1.8 days

Each subject who received REL Treatment is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to REL Treatment.
Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.
REL administered either alone, as a co-infusion with IMI (IMI + REL) or as a fixed dose combination (IMI/REL)
For multiple dose administration, REL was administered every 6 hours. Treatment duration = number of q6h doses ×6.
125 mg to <250 mg category includes 1 subject from the 250 mg dose group who received an incomplete dose equal to 187.5 mg in PN007

Source:[資料5.3.5.3.1: 050BVW] Table 5.3.5.3.1-mdrbactinfec: 3

2.7.4.1.2.2　　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合データ（003試験及び004試験）の治験薬の投与期間を[表 2.7.4-6]に示す。

431例が REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI の投与を受けた。REL（250 mg）+ IMI 群の投与期間の中央値は6.8日であり、REL（125 mg）+ IMI 群及びプラセボ+ IMI 群と同程度であった。

表 2.7.4-6　　投与期間

003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）

Treatment Group	< 4 days	≥ 4 days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
IMI + REL 250 mg	7	209	216	1 to 14 days	6.9 days	6.8 days
IMI + REL 125 mg	10	205	215	1 to 14 days	6.9 days	6.5 days
IMI + Placebo	4	210	214	2 to 14 days	7.2 days	7.0 days

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.
Treatment duration = (number of q6h doses × 6) + (number of q8h doses ×8). If Treatment duration is = 96 hours, then the subject is in the ≥ 4 days duration group.

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

2.7.4.1.2.3　　第Ⅲ相013試験

013試験の治験薬の投与期間を[表 2.7.4-7]に示す。

治験薬の投与期間の中央値は、REL/IMI + プラセボ群と CMS + IMI 群で同程度であった。

REL/IMI 群の投与期間の中央値は（40.9日）、治験実施計画書で規定した最大投与期間である21日を超えていた。これは治験実施計画書（改訂版2）で、申請者の許可により3例中2例の投与期間が延長されたためである（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.1.1.3項）。当該2例の投与期間はそれぞれ41日（期間中に3日間休薬）及び42日であった。

31例が予定臨床用量の REL（250 mg）/IMI（500 mg）の投与を4日以上受けた。

表 2.7.4-7　　投与期間

013 試験（ASaT 集団）

Treatment Group	≤ 4 days	> 4 days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS	3	28	31	2 to 18 days	10.9 days	11.8 days
Treatment Group 2: CMS + IMI	2	14	16	2 to 20 days	9.7 days	9.3 days
Treatment Group 3: IMI/REL	0	3	3	7 to 42 days	29.9 days	40.9 days
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium. Treatment duration is the number of days between the first and last dose of IV therapy using a 24-hour clock = (end date/time-start date/time)/24 hours.						

Source:[資料5.3.5.1.3: P013] Table 10-17、Table 14.1-124

2.7.4.1.2.4　　第Ⅲ相014試験

014試験（全集団）の治験薬の投与期間を[表 2.7.4-8]に示す。

治験薬の投与期間の中央値は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群とも6.8日であった。

日本人集団の治験薬の投与期間の中央値はREL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群とも7.0日であった[付録 2.7.4-2]。

表 2.7.4-8　　投与期間

014 試験（ASaT 集団）

Extent of Exposure by Duration
All Subjects as Treated Population

Treatment Group	≤ 2 days	> 2 to ≤ 4 days	> 4 to ≤ 6 days	> 6 to ≤ 8 days	> 8 to ≤ 10 days	> 10 to ≤ 12 days	> 12 to ≤ 14 days	> 14 days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
IMI/REL	13	10	9	118	32	14	70	0	266	0 to 14 days	8.7 days	6.8 days
PIP/TAZ	16	22	18	104	31	9	68	1	269	0 to 14 days	8.3 days	6.8 days

Treatment duration = the number of days between the first and last dose of IV therapy, i.e., (end of last dose date/time-start of first dose date/time)/24 hours.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl]

C Confidential

2.7.4.1.2.5　　第Ⅲ相017試験

017試験の治験薬の投与期間を[表 2.7.4-9]に示す。

被験者の大部分（76/81例、93.8%）が、治験実施計画書で規定した投与期間（5～14日）内でREL/IMI の投与を受けた。治験薬の投与期間の中央値は、cIAI 被験者と cUTI 被験者で同程度であった。

表 2.7.4-9　　投与期間

017 試験（ASaT 集団）

Extent of Exposure to IMI/REL
(ASaT Population)

Infection type	≤ 2 days	3 to 4 days	5 to 6 days	7 to 8 days	9 to 10 days	11 to 12 days	13 to 14 days	≥ 15 days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
cIAI	2	0	13	14	4	1	3	0	37	0 to 14 days	6.6 days	6.3 days
cUTI	2	1	13	9	11	5	3	0	44	1 to 14 days	7.6 days	7.5 days
All subjects	4	1	26	23	15	6	6	0	81	0 to 14 days	7.2 days	6.5 days

Treatment duration is the number of days between the first and last dose of IV therapy using a 24 hour clock = (end date/time-start date/time)/24 hours.

cIAI = complicated intra-abdominal infection, cUTI = complicated urinary tract infection.

The duration range is rounded to the nearest integer. The mean and median durations are rounded to the nearest tenth.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl]

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　　第Ⅰ相試験（併合データ）

併合データの人口統計学的特性及びその他の特性（全被験者）を（[資料5.3.5.3.1: 050BVW] Table 5.3.5.3.1-mdrbactinfec:5）に示す。

男性被験者の割合が高く（男性76.2%、女性23.8%）、年齢の範囲は18～75歳、平均年齢は39.4歳であった。

2.7.4.1.3.2　　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合データ（003試験及び004試験、ASaT 集団）の人口統計学的特性及びその他の特性を[表2.7.4-10]に示す。なお、個々の試験の結果は[2.7.6.3.1 項]及び[2.7.6.3.2 項]に示す。

REL（250 mg）＋IMI 群、REL（125 mg）＋IMI 群及びプラセボ+ IMI 群において、男女比はほぼ均等であり、65歳未満の白人が多かった。また、被験者の多くが腎機能正常（CrCL：90 mL/min 以上）、又は軽度の腎機能障害（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）を有していた。また、いずれの投与群においても、菌血症を合併していた被験者の割合は3～6%であった。なお、APACHE IIスコアは cIAI 被験者を対象とした004試験のみ評価され、約半数で APACHE IIスコアが15以下であった。

表 2.7.4-10　人口統計学的特性及びその他の特性

003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	216		215		214		645	
Gender								
Male	124	(57.4)	104	(48.4)	122	(57.0)	350	(54.3)
Female	92	(42.6)	111	(51.6)	92	(43.0)	295	(45.7)
Race								
Asian	4	(1.9)	10	(4.7)	7	(3.3)	21	(3.3)
Black or African American	2	(0.9)	4	(1.9)	1	(0.5)	7	(1.1)
White	198	(91.7)	191	(88.8)	199	(93.0)	588	(91.2)
American Indian or Alaska Native	2	(0.9)	3	(1.4)	0	(0.0)	5	(0.8)
Multi-racial	10	(4.6)	7	(3.3)	7	(3.3)	24	(3.7)
Age (years)								
< 65	149	(69.0)	147	(68.4)	150	(70.1)	446	(69.1)
≥ 65	67	(31.0)	68	(31.6)	64	(29.9)	199	(30.9)
18 to 40	56	(25.9)	52	(24.2)	63	(29.4)	171	(26.5)
41 to 64	93	(43.1)	95	(44.2)	87	(40.7)	275	(42.6)
65 to 74	42	(19.4)	41	(19.1)	34	(15.9)	117	(18.1)
≥ 75	25	(11.6)	27	(12.6)	30	(14.0)	82	(12.7)
Subjects with data	216		215		214		645	
Mean	52.5		52.9		52.0		52.5	
SD	18.7		17.7		18.7		18.3	
Median	55		55		54		55	
Range	18 to 90		18 to 88		18 to 88		18 to 90	
Weight (kg)								
≥ 70	136	(63.0)	126	(58.6)	139	(65.0)	401	(62.2)
< 70	75	(34.7)	87	(40.5)	71	(33.2)	233	(36.1)
Unknown	5	(2.3)	2	(0.9)	4	(1.9)	11	(1.7)
Subjects with data	211		213		210		634	
Mean	77.0		76.3		78.1		77.1	
SD	15.3		17.2		18.5		17.0	
Median	76.0		76.0		75.8		76.0	
Range	44.0 to 116.2		44.0 to 155.0		38.0 to 180.0		38.0 to 180.0	
Region[†]								
Europe	184	(85.2)	182	(84.7)	190	(88.8)	556	(86.2)
South America	15	(6.9)	11	(5.1)	8	(3.7)	34	(5.3)
North America	9	(4.2)	11	(5.1)	9	(4.2)	29	(4.5)
Africa	4	(1.9)	5	(2.3)	2	(0.9)	11	(1.7)
Asia Pacific	4	(1.9)	6	(2.8)	5	(2.3)	15	(2.3)

表 2.7.4-10　人口統計学的特性及びその他の特性

003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）（続き）

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	216		215		214		645	
Ethnicity								
Hispanic or Latino	15	(6.9)	16	(7.4)	9	(4.2)	40	(6.2)
Not Hispanic or Latino	191	(88.4)	195	(90.7)	192	(89.7)	578	(89.6)
Not Reported	3	(1.4)	0	(0.0)	6	(2.8)	9	(1.4)
Unknown	7	(3.2)	4	(1.9)	7	(3.3)	18	(2.8)
Apache II Score[††]								
≤ 15	111	(51.4)	111	(51.6)	109	(50.9)	331	(51.3)
> 15	6	(2.8)	5	(2.3)	5	(2.3)	16	(2.5)
Unknown	99	(45.8)	99	(46.0)	100	(46.7)	298	(46.2)
Subjects with data	117		116		114		347	
Mean	6.9		6.7		6.3		6.6	
SD	4.5		4.4		4.6		4.5	
Median	6		6		6		6	
Range	0 to 25		0 to 22		0 to 27		0 to 27	
Creatinine Clearance[‡]								
≥ 90	115	(53.2)	106	(49.3)	107	(50.0)	328	(50.9)
< 90 to ≥ 60	66	(30.6)	75	(34.9)	68	(31.8)	209	(32.4)
< 60 to ≥ 30	29	(13.4)	27	(12.6)	31	(14.5)	87	(13.5)
< 30 to ≥ 15	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Unknown	5	(2.3)	6	(2.8)	8	(3.7)	19	(2.9)
Presence of Bacteremia								
Yes	7	(3.2)	12	(5.6)	7	(3.3)	26	(4.0)
No	209	(96.8)	203	(94.4)	207	(96.7)	619	(96.0)

[†] Mexico and South Africa were incorrectly categorized into South America and EU, respectively in the Phase II individual CSRs. Within the ISS, the data have been correctly categorized; Mexico and South Africa are included in North America and Africa, respectively.
[††] APACHE II score was not collected in PN003. The summary of APACHE II score is based on data from PN004.
[‡] Subjects with estimated or actual creatinine clearance of <50 mL/minute were excluded from PN004. Subjects with estimated or actual creatinine clearance of <5 mL/minute were excluded from PN003.
APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SD = Standard deviation.
cUTI = complicated urinary tract infection; cIAI = complicated intra-abdominal infection;
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.

Source:[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 2-1

2.7.4.1.3.3　第Ⅲ相013試験

013試験（全被験者）の人口統計学的特性及びその他の特性を[表 2.7.4-11]に示す。

REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群とも男性の割合がやや高かった。REL/IMI +プラセボ群は、CMS + IMI 群に比べて、65歳未満の被験者の割合がやや高かった。両投与群とも、多くの被験者が腎機能正常（CrCL：90 mL/min 以上）又は軽度の腎機能障害（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）を有し、APACHE IIスコアが15未満であった。菌血症を合併していた被験者は各群1例であった。

表 2.7.4-11　人口統計学的特性及びその他の特性

013 試験（全被験者）

	Randomized Treatment Groups						Open-label Treatment Group Treatment Group 3: IMI/REL		Total	
	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total for Randomized Treatment Groups					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47		3		50	
Gender										
Male	20	(64.5)	10	(62.5)	30	(63.8)	1	(33.3)	31	(62.0)
Female	11	(35.5)	6	(37.5)	17	(36.2)	2	(66.7)	19	(38.0)
Race										
American Indian or Alaska native	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.0)
Black or African American	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.0)
Multi-racial	4	(12.9)	0	(0.0)	4	(8.5)	0	(0.0)	4	(8.0)
White	26	(83.9)	15	(93.8)	41	(87.2)	3	(100.0)	44	(88.0)
Age (years)										
< 65	19	(61.3)	7	(43.8)	26	(55.3)	2	(66.7)	28	(56.0)
≥ 65	12	(38.7)	9	(56.3)	21	(44.7)	1	(33.3)	22	(44.0)
18 to 40	7	(22.6)	1	(6.3)	8	(17.0)	1	(33.3)	9	(18.0)
41 to 64	12	(38.7)	6	(37.5)	18	(38.3)	1	(33.3)	19	(38.0)
65 to 74	9	(29.0)	6	(37.5)	15	(31.9)	1	(33.3)	16	(32.0)
≥ 75	3	(9.7)	3	(18.8)	6	(12.8)	0	(0.0)	6	(12.0)

表 2.7.4-11　人口統計学的特性及びその他の特性

013 試験（全被験者）（続き）

	Randomized Treatment Groups						Open-label Treatment Group Treatment Group 3: IMI/REL		Total	
	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total for Randomized Treatment Groups					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with data	31		16		47		3		50	
Mean	56.1		62.8		58.4		50.0		57.9	
SD	16.5		14.9		16.1		23.1		16.4	
Median	59		66		59		58		59	
Range	19 to 77		22 to 80		19 to 80		24 to 68		19 to 80	
Weight (kg)										
≥ 70	20	(64.5)	9	(56.3)	29	(61.7)	0	(0.0)	29	(58.0)
< 70	11	(35.5)	7	(43.8)	18	(38.3)	3	(100.0)	21	(42.0)
Subjects with data	31		16		47		3		50	
Mean	77.4		73.7		76.1		53.7		74.8	
SD	22.0		16.9		20.3		13.2		20.6	
Median	76.0		73.5		75.8		56.8		75.0	
Range	49.0 to 140.0		52.8 to 117.0		49.0 to 140.0		39.2 to 65.0		39.2 to 140.0	
Region										
Europe	26	(83.9)	12	(75.0)	38	(80.9)	2	(66.7)	40	(80.0)
South America	5	(16.1)	2	(12.5)	7	(14.9)	0	(0.0)	7	(14.0)
North America	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)	1	(33.3)	3	(6.0)

Confidential

表 2.7.4-11　人口統計学的特性及びその他の特性

013 試験（全被験者）（続き）

	Randomized Treatment Groups						Open-label Treatment Group Treatment Group 3: IMI/REL		Total	
	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total for Randomized Treatment Groups					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity										
Hispanic or Latino	5	(16.1)	3	(18.8)	8	(17.0)	1	(33.3)	9	(18.0)
Not Hispanic or Latino	26	(83.9)	13	(81.3)	39	(83.0)	2	(66.7)	41	(82.0)
APACHE II Score										
APACHE II Score ≤ 15	22	(71.0)	12	(75.0)	34	(72.3)	2	(66.7)	36	(72.0)
APACHE II Score > 15	9	(29.0)	4	(25.0)	13	(27.7)	1	(33.3)	14	(28.0)
Stratum[†]										
HABP/VABP	10	(32.3)	6	(37.5)	16	(34.0)	1	(33.3)	17	(34.0)
cIAI	5	(16.1)	3	(18.8)	8	(17.0)	2	(66.7)	10	(20.0)
cUTI	16	(51.6)	7	(43.8)	23	(48.9)	0	(0.0)	23	(46.0)
Primary Diagnosis										
HABP	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)	1	(33.3)	3	(6.0)
VABP	9	(29.0)	5	(31.3)	14	(29.8)	0	(0.0)	14	(28.0)
cIAI	5	(16.1)	3	(18.8)	8	(17.0)	2	(66.7)	10	(20.0)
cUTI with UT abnormalities	9	(29.0)	3	(18.8)	12	(25.5)	0	(0.0)	12	(24.0)
cUTI, acute pyelonephritis	7	(22.6)	4	(25.0)	11	(23.4)	0	(0.0)	11	(22.0)

表 2.7.4-11　人口統計学的特性及びその他の特性

013 試験（全被験者）（続き）

	Randomized Treatment Groups						Open-label Treatment Group Treatment Group 3: IMI/REL		Total	
	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total for Randomized Treatment Groups					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Secondary Diagnosis										
Blood stream infection[††]	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.0)
None	30	(96.8)	16	(100.0)	46	(97.9)	3	(100.0)	49	(98.0)
Creatinine Clearance (mL/min)										
≥ 90	10	(32.3)	6	(37.5)	16	(34.0)	2	(66.7)	18	(36.0)
< 90 to ≥ 60	14	(45.2)	5	(31.3)	19	(40.4)	1	(33.3)	20	(40.0)
< 60 to ≥ 30	5	(16.1)	3	(18.8)	8	(17.0)	0	(0.0)	8	(16.0)
< 30 to ≥ 15	1	(3.2)	2	(12.5)	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(6.0)
Not applicable	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.0)
Polymicrobial Infections										
Single pathogen isolated(monomicrobial)	29	(93.5)	13	(81.3)	42	(89.4)	3	(100.0)	45	(90.0)
Multiple pathogens isolated(polymicrobial)	2	(6.5)	2	(12.5)	4	(8.5)	0	(0.0)	4	(8.0)
Culture not collected[‡‡]	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.0)

表 2.7.4-11　人口統計学的特性及びその他の特性

013 試験（全被験者）（続き）

	Randomized Treatment Groups						Open-label Treatment Group Treatment Group 3: IMI/REL		Total	
	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total for Randomized Treatment Groups					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bacteremia‡										
Yes	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)	0	(0.0)	2	(4.0)
No	6	(19.4)	3	(18.8)	9	(19.1)	0	(0.0)	9	(18.0)
Unknown§	24	(77.4)	12	(75.0)	36	(76.6)	3	(100.0)	39	(78.0)

† Enrollment was not stratified for subjects enrolled in Treatment Group 3; data reported for this group are based on primary diagnosis.
†† A secondary diagnosis of blood stream infection was recorded in the event that both the primary infection site and blood cultures were positive for the same pathogen at baseline.
‡‡ A baseline respiratory culture was not collected from subject [redacted]; subject was enrolled by site based on positive blood culture only.
‡ Subjects with baseline blood cultures showing the presence of bacteria, regardless of antimicrobial susceptibility profile.
§ Baseline blood culture not collected. Also includes a subject ([redacted]) with an unknown categorization (eg., pathogen, colonizer, normal flora) for a Klebsiella species isolated from a baseline blood culture.
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 14.1-14

2.7.4.1.3.4　　第Ⅲ相014試験

014試験（全被験者）の人口統計学的特性及びその他の特性を[表 2.7.4-12]に示す。

REL/IMI 群と TAZ/PIPC 群の間で人口統計学的特性及びその他の特性に大きな違いはなかった。

両投与群とも男性の割合が高く、被験者の約40%が65歳以上であった。両投与群とも菌血症を合併していた被験者の割合は約6%で、多くの被験者（約75%）が腎機能正常（CrCL：90 mL/min 以上）又は軽度（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）の腎機能障害を有しており、APACHE Ⅱスコア15以上と15未満の被験者の割合はそれぞれ約50%であった。また、一次診断での肺炎の種類では、人工呼吸器を装着していない HABP と人工呼吸器を装着している HABP/VABP の被験者の割合は両投与群ともにそれぞれ約50%であった。

日本人集団の REL/IMI 群と TAZ/PIPC 群の間で人口統計学的特性及びその他の特性に大きな違いはなかった。両投与群とも男性の割合が高く、被験者の約80%が65歳以上であった。菌血症を合併していた被験者の割合は全体で約5%であった。両投与群ともに、被験者の約50%が腎機能正常（CrCL：90 mL/min 以上）又は軽度（CrCL：60 mL/min 以上90 mL/min 未満）の腎機能障害を有しており、約40%が APACHE Ⅱスコア15以上であった。また、一次診断での肺炎の種類では、人工呼吸器を装着している HABP/VABP の被験者の割合は両投与群ともに20～30%であった[付録 2.7.4-3]。

表 2.7.4-12　人口統計学的特性及びその他の特性

014 試験（全被験者）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	268		269		537	
Gender						
Male	182	(67.9)	191	(71.0)	373	(69.5)
Female	86	(32.1)	78	(29.0)	164	(30.5)
Age (Years)						
< 65	154	(57.5)	152	(56.5)	306	(57.0)
≥ 65	114	(42.5)	117	(43.5)	231	(43.0)
Subjects with data	268		269		537	
Mean	60.4		58.9		59.7	
SD	17.0		18.4		17.7	
Median	62.0		63.0		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	42	(15.7)	37	(13.8)	79	(14.7)
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	208	(77.6)	209	(77.7)	417	(77.7)
Missing	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	56	(20.9)	55	(20.4)	111	(20.7)
Not Hispanic or Latino	209	(78.0)	205	(76.2)	414	(77.1)
Not Reported	2	(0.7)	5	(1.9)	7	(1.3)
Unknown	1	(0.4)	4	(1.5)	5	(0.9)
Region						
Americas	59	(22.0)	72	(26.8)	131	(24.4)
Europe	168	(62.7)	161	(59.9)	329	(61.3)
Asia Pacific	41	(15.3)	36	(13.4)	77	(14.3)

表 2.7.4-12　人口統計学的特性及びその他の特性

014 試験（全被験者）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Height (cm)						
Subjects with data	265		269		534	
Mean	169.5		169.9		169.7	
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	266		269		535	
Mean	76.1		76.7		76.4	
SD	19.5		19.3		19.4	
Median	75.0		78.0		76.5	
Range	26.8 to 150.5		27.7 to 145.0		26.8 to 150.5	
BMI (kg/m2)						
Subjects with data	265		269		534	
Mean	26.3		26.4		26.4	
SD	6.1		6.0		6.1	
Median	26.0		25.6		25.8	
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	(51.9)	140	(52.0)	279	(52.0)
APACHE II Score ≥ 15	129	(48.1)	129	(48.0)	258	(48.0)
< 10	63	(23.5)	65	(24.2)	128	(23.8)
10 - 14	76	(28.4)	75	(27.9)	151	(28.1)
15 - 19	66	(24.6)	63	(23.4)	129	(24.0)
20 - 24	47	(17.5)	41	(15.2)	88	(16.4)
25 - 35	16	(6.0)	24	(8.9)	40	(7.4)
> 35	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Subjects with data	268		269		537	
Mean	14.7		14.9		14.8	
SD	6.3		6.7		6.5	
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	(54.9)	147	(54.6)	294	(54.7)
Ventilated HABP/VABP	121	(45.1)	122	(45.4)	243	(45.3)

表 2.7.4-12　人口統計学的特性及びその他の特性

014 試験（全被験者）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pneumonia type of **primary diagnosis**						
Non-Ventilated HABP	142	(53.0)	133	(49.4)	275	(51.2)
Ventilated HABP/VABP	126	(47.0)	136	(50.6)	262	(48.8)
Ventilated HABP	32	(11.9)	35	(13.0)	67	(12.5)
VABP	94	(35.1)	101	(37.5)	195	(36.3)
Hospital service at diagnosis						
Medical Unit	167	(62.3)	152	(56.5)	319	(59.4)
Neurology Unit	38	(14.2)	31	(11.5)	69	(12.8)
Surgical Unit	42	(15.7)	59	(21.9)	101	(18.8)
Trauma Unit	21	(7.8)	27	(10.0)	48	(8.9)
Days in current hospital admission before randomization						
Subjects with data	268		268		536	
Mean	32.2		31.0		31.6	
SD	129.6		142.5		136.1	
Median	8.0		7.0		8.0	
Range	1 to 1169		1 to 1338		1 to 1338	
Admitted in ICU at randomization						
Yes	177	(66.0)	176	(65.4)	353	(65.7)
No	91	(34.0)	93	(34.6)	184	(34.3)
CPIS score						
< 6	115	(42.9)	96	(35.7)	211	(39.3)
≥ 6	153	(57.1)	173	(64.3)	326	(60.7)
Subjects with data	268		269		537	
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	16	(6.0)	17	(6.3)	33	(6.1)
No	252	(94.0)	252	(93.7)	504	(93.9)
Concurrent bacteremia with baseline LRT pathogens						
Yes	6	(2.2)	7	(2.6)	13	(2.4)
No	262	(97.8)	262	(97.4)	524	(97.6)

表 2.7.4-12　人口統計学的特性及びその他の特性

014 試験（全被験者）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ALT or AST > ULN at randomization						
Y	71	(26.5)	91	(33.8)	162	(30.2)
N	179	(66.8)	163	(60.6)	342	(63.7)
Missing	18	(6.7)	15	(5.6)	33	(6.1)
Stage of renal impairment based on baseline creatinine clearance (mL/min)						
Normal (≥ 90)	142	(53.0)	136	(50.6)	278	(51.8)
Mild (< 90 to ≥ 60)	53	(19.8)	72	(26.8)	125	(23.3)
Moderate (< 60 to ≥ 30)	61	(22.8)	48	(17.8)	109	(20.3)
Severe (< 30 to ≥ 15)	10	(3.7)	13	(4.8)	23	(4.3)
Missing	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.4)
Number of baseline LRT pathogens						
Monomicrobial	160	(59.7)	160	(59.5)	320	(59.6)
Polymicrobial	57	(21.3)	58	(21.6)	115	(21.4)
None	51	(19.0)	51	(19.0)	102	(19.0)
Baseline LRT specimen collection method						
Bronchoalveolar Lavage	48	(17.9)	53	(19.7)	101	(18.8)
Mini-Bronchoalveolar Lavage	54	(20.1)	56	(20.8)	110	(20.5)
Protected-Brush Sampling	7	(2.6)	8	(3.0)	15	(2.8)
Endotracheal Tube Aspiration	71	(26.5)	71	(26.4)	142	(26.4)
Transtracheal Aspiration	24	(9.0)	23	(8.6)	47	(8.8)
Sputum	58	(21.6)	57	(21.2)	115	(21.4)
Missing	6	(2.2)	3	(1.1)	9	(1.7)

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 14.1-9

2.7.4.1.3.5　第Ⅲ相017試験

017試験（全被験者）の人口統計学的及びその他の特性を[表 2.7.4-13]に示す。

全体的に、男女比はほぼ均等で、約半数が65歳以上であった。菌血症（ベースラインの血液培養が陽性）を合併していた被験者の割合は16.9%で、約半数の被験者が腎機能正常又は軽度（CrCL：60 mL/min以上 90 mL/min未満）の腎機能障害を有しており、cIAI被験者の多くがAPACHE IIスコア15以下であった。

表 2.7.4-13　人口統計学及びその他の特性

017 試験（全被験者）
Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects)

	cIAI		cUTI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		44		83	
Gender						
Male	24	(61.5)	14	(31.8)	38	(45.8)
Female	15	(38.5)	30	(68.2)	45	(54.2)
Age (Years)						
< 65	21	(53.8)	17	(38.6)	38	(45.8)
>= 65	18	(46.2)	27	(61.4)	45	(54.2)
Subjects with data	39		44		83	
Mean	58.9		66.3		62.8	
SD	18.6		17.2		18.2	
Median	62.0		69.0		66.0	
Range	18.0 to 88.0		24.0 to 90.0		18.0 to 90.0	
Race						
Asian	39	(100.0)	44	(100.0)	83	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	39	(100.0)	44	(100.0)	83	(100.0)
Weight (kg)						
Subjects with data	37		44		81	
Mean	62.2		59.3		60.6	
SD	11.5		12.8		12.2	
Median	62.9		60.6		61.0	
Range	38.0 to 90.0		36.8 to 91.9		36.8 to 91.9	
Infection type						
cIAI	39	(100.0)	0	(0.0)	39	(47.0)
cUTI	0	(0.0)	44	(100.0)	44	(53.0)
Bacteremia						
Yes	2	(5.1)	12	(27.3)	14	(16.9)
No	34	(87.2)	32	(72.7)	66	(79.5)
Unknown	3	(7.7)	0	(0.0)	3	(3.6)
Sepsis						

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects)

	cIAI		cUTI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Yes	1	(2.6)	6	(13.6)	7	(8.4)
No	38	(97.4)	38	(86.4)	76	(91.6)
Creatinine Clearance (mL/min)						
>= 90	17	(43.6)	9	(20.5)	26	(31.3)
60 to < 90	12	(30.8)	19	(43.2)	31	(37.3)
30 to < 60	6	(15.4)	16	(36.4)	22	(26.5)
< 30	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(2.4)
Not applicable	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(2.4)
APACHE II Score						
<= 15	36	(92.3)	0	(0.0)	36	(43.4)
> 15	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.2)
Missing	0	(0.0)	44	(100.0)	44	(53.0)
Unknown	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(2.4)
Clinical Diagnosis - Liver Abscess						
No	37	(94.9)	0	(0.0)	37	(44.6)
Missing	2	(5.1)	44	(100.0)	46	(55.4)
Clinical Diagnosis - Appendicitis						
Yes	24	(61.5)	0	(0.0)	24	(28.9)
No	13	(33.3)	0	(0.0)	13	(15.7)
Missing	2	(5.1)	44	(100.0)	46	(55.4)
Clinical Diagnosis - Cholecystitis						
Yes	3	(7.7)	0	(0.0)	3	(3.6)
No	34	(87.2)	0	(0.0)	34	(41.0)
Missing	2	(5.1)	44	(100.0)	46	(55.4)
Clinical Diagnosis - Peritonitis						
Yes	24	(61.5)	0	(0.0)	24	(28.9)
No	13	(33.3)	0	(0.0)	13	(15.7)
Missing	2	(5.1)	44	(100.0)	46	(55.4)
Clinical Diagnosis - Other						
Yes	12	(30.8)	0	(0.0)	12	(14.5)
No	25	(64.1)	0	(0.0)	25	(30.1)
Missing	2	(5.1)	44	(100.0)	46	(55.4)

Subject Characteristics
(All Enrolled Subjects)

	cIAI		cUTI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Presence/Absence of Pyelonephritis with/without Complications						
Uncomplicated pyelonephritis	0	(0.0)	22	(50.0)	22	(26.5)
Complicated pyelonephritis	0	(0.0)	10	(22.7)	10	(12.0)
Complicated lower urinary tract infection	0	(0.0)	12	(27.3)	12	(14.5)
Missing	39	(100.0)	0	(0.0)	39	(47.0)
Polymicrobial vs. Monomicrobial Infections						
Monomicrobial	5	(12.8)	36	(81.8)	41	(49.4)
Polymicrobial	26	(66.7)	5	(11.4)	31	(37.3)
No growth or negative	5	(12.8)	3	(6.8)	8	(9.6)
Unknown	3	(7.7)	0	(0.0)	3	(3.6)

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.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl]

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1　第Ⅰ相試験（併合データ）

併合データ（ASaT集団）で、REL単独投与、REL＋IMI又はREL/IMIとしていずれかの用量のRELを投与された被験者に発現した有害事象の結果の詳細を（[資料5.3.5.3.1: 050BVW] Table 5.3.5.3.1-mdrbactinfec:7）に示す。併合データ（ASaT集団）で、REL単独投与、REL＋IMI又はREL/IMIとしていずれかの用量のRELを投与された被験者は233例（輸液ポンプ故障のため投与されなかった1例を含む）であった。これらの被験者の有害事象の発現割合は48.1%（112/233例）、副作用の発現割合は33.9%（79/233例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は3.4%（8/233例）、投与中止に至った副作用の発現割合は2.6%（6/233例）であった。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。発現割合10%以上の有害事象は、注入部位紅斑（15.0%）及び注入部位疼痛（11.6%）であった（[資料5.3.5.3.1: 050BVW] Table 5.3.5.3.1-mdrbactinfec:11）。

2.7.4.2.1.1.2　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合データ（ASaT集団）の有害事象の要約を[表 2.7.4-14]に示す。

REL（250 mg）＋IMI群及びREL（125 mg）＋IMI群において、有害事象は約40%、副作用は約

12%、重篤な有害事象は約3～6%の被験者に発現した。治験薬投与終了後14日以内に発現した死亡に至った有害事象はREL（125 mg）+ IMI群の3例（心室細動、腸梗塞及び敗血性ショック各1例）に認められた。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

有害事象の要約に含まれるいずれの項目においても、REL（250 mg）+ IMI及びREL（125 mg）+ IMIの両投与群の発現割合はプラセボ+ IMI群の発現割合と同程度であった。

表 2.7.4-14　　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）

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

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

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

2.7.4.2.1.1.3　　第Ⅲ相013試験

013試験（ASaT 集団）の REL/IMI +プラセボ群（Treatment Group 1）及び CMS + IMI 群（Treatment Group 2）で認められた有害事象の要約を[表 2.7.4-15]に示す。なお、REL/IMI 群（Treatment Group 3）の有害事象の要約は[付録 2.7.6.3.3-3]に示す。

REL/IMI +プラセボ群及びCMS + IMI群のいずれも、有害事象は被験者の約70～80%に発現した。重篤な有害事象、副作用、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合は、CMS + IMI 群と比較して REL/IMI +プラセボ群で低かった。なお、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合の群間差の95%CI は0を含まなかった。

死亡に至った有害事象は、REL/IMI +プラセボ群の2例（6.5%、肺感染及び全身性炎症反応症候群各1例）及び CMS + IMI 群の3例（18.8%、敗血症性ショック、くも膜下出血及び心室性頻脈各1例）に認められた。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

REL/IMI 群の全例（3例）に有害事象及び重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象のうち全身性強直性間代性発作（1例）を除いたすべての事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された[付録 2.7.4-11]。

表 2.7.4-15　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
013 試験（REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群）（ASaT 集団）

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

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

Source:[資料5.3.5.1.3: P013] Table 12-1

2.7.4.2.1.1.4　第Ⅲ相014試験

014試験（ASaT 集団）の有害事象の要約を[表 2.7.4-16]に示す。REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で、有害事象のすべての項目の発現割合は同程度であった。REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群とも、大部分の被験者が有害事象を発現したが（REL/IMI 群85.0%、TAZ/PIPC 群86.6%、以下同順）、副作用の発現割合は低かった（11.7%、9.7%）。重篤な有害事象を発現した被験者のうち5例（REL/IMI 群3例、TAZ/PIPC 群2例）の事象が、副作用と判定された。

日本人集団の被験者数は少なかったため結果の解釈には注意が必要であるが、有害事象の要約に含まれる項目のうち、TAZ/PIPC 群と比較して REL/IMI 群で15%以上発現割合が高かったのは、投与中止に至った副作用で（19.2%、0%）、その他の項目は同程度であった[表 2.7.4-38]。REL/IMI 群で認められた投与中止に至った副作用は、血小板減少症、肝機能異常、血小板数減少、発疹及び全身性皮疹（各1例）で、これらの事象のうち重篤と判定されたのは血小板減少症であった[2.7.4.2.1.4.3 項]。血小板数減少（非重篤）を除くすべての事象の転帰は回復であった[2.7.4.2.1.5.1.3 項]。

表 2.7.4-16　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

014 試験（ASaT 集団）
Adverse Event Summary
During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
All Subjects as Treated Population

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

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

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.5　　第Ⅲ相017試験

017試験（ASaT 集団）の有害事象の要約を[表 2.7.4-17]に示す。

有害事象は74.1%に、副作用は18.5%の被験者に発現した。重篤な有害事象が9例（11.1%）に発現したが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。投与中止に至った有害事象（4.9%）及び投与中止に至った副作用（3.7%）の発現割合は低く、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用は認められなかった。死亡に至った有害事象（大腸穿孔）が1例に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。また、本試験において、治験実施計画書に事前に規定した敗血症の基準に合致した被験者は7例であり、これらの被験者に特異的に発現した有害事象は認められなかった[付録2.7.4-4]。

表 2.7.4-17　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

017 試験（ASaT 集団）
Adverse Event Summary
(ASaT Population)

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

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

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.2　　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　　第Ⅱ相試験（併合データ）

有害事象

併合データ（ASaT 集団）の有害事象（いずれかの投与群で発現割合2%以上）を[表 2.7.4-18]に、発現割合0%超の有害事象を（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 3-3）に示す。

REL（250 mg）+ IMI 群の有害事象の発現割合は39.4%であり、REL（125 mg）+ IMI 群（39.1%）及びプラセボ+ IMI 群（36.0%）と同程度であった。REL（250 mg）+ IMI 群でみられた発現割合5%以上の有害事象は下痢及び悪心（各5.6%）で、REL（125 mg）+ IMI 群及びプラセボ+ IMI 群ともに悪心（7.0%及び5.6%）であった。ほとんどの事象の程度は軽度又は中等度であった。REL（250 mg）+ IMI 群の重度の事象の発現割合は3.2%で、REL（125 mg）+ IMI 群（2.8%）及びプラセボ+ IMI 群（2.8%）と同程度であった（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 3-4）。

また、第Ⅱ相試験では、注入部位忍容性を評価した[2.7.4.1.1.1.1 項]。REL（250 mg）+ IMI 群の注入部位の不耐容の症状・徴候の発現割合は20.8%で、REL（125 mg）+ IMI 群（17.2%）及びプラセボ+ IMI 群（15.0%）と同程度であった。いずれかの投与群で発現割合5%以上の不耐容の症状・徴候は、紅斑、疼痛、圧痛、熱感及び腫脹であり、ほとんどが軽度であった（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 3-5及び 表 3-6）。

表 2.7.4-18　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）

Subjects With Specific Adverse Events During Study Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	216		215		214		645	
with one or more adverse events	85	(39.4)	84	(39.1)	77	(36.0)	246	(38.1)
with no adverse events	131	(60.6)	131	(60.9)	137	(64.0)	399	(61.9)
血液およびリンパ系障害	**7**	**(3.2)**	**4**	**(1.9)**	**6**	**(2.8)**	**17**	**(2.6)**
血小板増加症	5	(2.3)	1	(0.5)	2	(0.9)	8	(1.2)
心臓障害	**3**	**(1.4)**	**5**	**(2.3)**	**3**	**(1.4)**	**11**	**(1.7)**
胃腸障害	**35**	**(16.2)**	**30**	**(14.0)**	**24**	**(11.2)**	**89**	**(13.8)**
下痢	12	(5.6)	9	(4.2)	9	(4.2)	30	(4.7)
悪心	12	(5.6)	15	(7.0)	12	(5.6)	39	(6.0)
嘔吐	7	(3.2)	10	(4.7)	4	(1.9)	21	(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12**	**(5.6)**	**7**	**(3.3)**	**6**	**(2.8)**	**25**	**(3.9)**
発熱	5	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.4)	8	(1.2)
感染症および寄生虫症	**21**	**(9.7)**	**15**	**(7.0)**	**15**	**(7.0)**	**51**	**(7.9)**
術後創感染	3	(1.4)	2	(0.9)	5	(2.3)	10	(1.6)
傷害、中毒および処置合併症	**5**	**(2.3)**	**8**	**(3.7)**	**6**	**(2.8)**	**19**	**(2.9)**
漿液腫	1	(0.5)	5	(2.3)	0	(0.0)	6	(0.9)
臨床検査	**18**	**(8.3)**	**18**	**(8.4)**	**21**	**(9.8)**	**57**	**(8.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(3.2)	6	(2.8)	4	(1.9)	17	(2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.8)	7	(3.3)	3	(1.4)	16	(2.5)
尿中白血球陽性	1	(0.5)	1	(0.5)	5	(2.3)	7	(1.1)
神経系障害	**9**	**(4.2)**	**10**	**(4.7)**	**9**	**(4.2)**	**28**	**(4.3)**
頭痛	9	(4.2)	5	(2.3)	5	(2.3)	19	(2.9)

Subjects With Specific Adverse Events During Study Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**4**	**(1.9)**	**2**	**(0.9)**	**6**	**(2.8)**	**12**	**(1.9)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**	**(1.9)**	**6**	**(2.8)**	**9**	**(4.2)**	**19**	**(2.9)**
皮膚および皮下組織障害	**8**	**(3.7)**	**3**	**(1.4)**	**3**	**(1.4)**	**14**	**(2.2)**
血管障害	**6**	**(2.8)**	**10**	**(4.7)**	**10**	**(4.7)**	**26**	**(4.0)**
高血圧	3	(1.4)	5	(2.3)	5	(2.3)	13	(2.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.
MedDRA Version 22.1.

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

副作用

併合データ（ASaT 集団）の副作用の発現割合（発現割合0%超）を[表 2.7.4-19]に示す。

REL（250 mg）+ IMI 群の副作用の発現割合は12.0%で、REL（125 mg）+ IMI 群（11.6%）及びプラセボ+ IMI 群（9.3%）と同程度であった。REL（250 mg）+ IMI 群でみられた発現割合2%以上の副作用は下痢（3.7%）のみで、プラセボ+ IMI 群では悪心（3.7%）及び下痢（2.3%）であった。REL（125 mg）+ IMI 群では発現割合2%以上の副作用はみられなかった。

表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）

Subjects With Drug-Related Adverse Events During Study Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	216		215		214		645	
with one or more adverse events	26	(12.0)	25	(11.6)	20	(9.3)	71	(11.0)
with no adverse events	190	(88.0)	190	(88.4)	194	(90.7)	574	(89.0)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.9)**	**4**	**(0.6)**
貧血	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
血小板増加症	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
動悸	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
胃腸障害	**12**	**(5.6)**	**10**	**(4.7)**	**13**	**(6.1)**	**35**	**(5.4)**
腹痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
上腹部痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
下痢	8	(3.7)	2	(0.9)	5	(2.3)	15	(2.3)
胃炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
麻痺性イレウス	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪心	3	(1.4)	4	(1.9)	8	(3.7)	15	(2.3)
流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)
変色歯	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)
嘔吐	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.4)	4	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(1.4)**	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.4)**	**8**	**(1.2)**
体温変動感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
注入部位紅斑	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
注入部位疼痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
注入部位静脈炎	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

Subjects With Drug-Related Adverse Events During Study Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(1.4)**	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.4)**	**8**	**(1.2)**
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
血管穿刺部位発疹	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**1**	**(0.5)**	**3**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.6)**
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
臨床検査	**5**	**(2.3)**	**6**	**(2.8)**	**5**	**(2.3)**	**16**	**(2.5)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	3	(1.4)	3	(1.4)	9	(1.4)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	3	(1.4)	2	(0.9)	8	(1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)	5	(0.8)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
リパーゼ増加	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	4	(0.6)
血小板数増加	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
代謝および栄養障害	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
高カリウム血症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
筋肉痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.4)**	**3**	**(1.4)**	**8**	**(1.2)**
浮動性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(0.3)

Subjects With Drug-Related Adverse Events During Study Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.4)**	**3**	**(1.4)**	**8**	**(1.2)**
頭痛	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)	6	(0.9)
味覚障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**4**	**(0.6)**
そう痒症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
発疹	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
血管障害	**1**	**(0.5)**	**3**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.6)**
低血圧	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
静脈炎	1	(0.5)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.5)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.

MedDRA Version 22.1.

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.2.2　　第Ⅲ相013試験

有害事象

013試験（ASaT 集団）の REL/IMI +プラセボ群（Treatment Group 1）及び CMS + IMI 群（Treatment Group 2）で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）の発現割合を[表 2.7.4-20]に、発現割合0%超の有害事象を[付録2.7.6.3.3-1]に示す。

なお、REL/IMI 群（Treatment Group 3）の有害事象（発現割合0%超）は[付録2.7.6.3.3-4]に示す。

発現割合10%以上の有害事象は、REL/IMI +プラセボ群では発熱であり、CMS + IMI 群では口の感覚鈍麻、悪心、注入部位静脈炎、発熱、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加、浮動性めまいであった。また REL/IMI +プラセボ群と比較して、CMS + IMI 群で発現割合の差が10%以上高い有害事象は口の感覚鈍麻、悪心、ALT 増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、浮動性めまいであり、CMS + IMI 群と比較して REL/IMI +プラセボ群で発現割合が10%以上高い有害事象はなかった。

大部分の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合は、REL/IMI + プラセボ群（16.1%）と比較して CMS + IMI 群（31.3%）で高かった。両投与群とも2例以上に発現した重度の有害事象はなかった（[資料5.3.5.1.3: P013] 表 14.3-23）。

表 2.7.4-20　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
REL/IMI +プラセボ群、CMS + IMI 群
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	22	(71.0)	13	(81.3)	35	(74.5)
with no adverse events	9	(29.0)	3	(18.8)	12	(25.5)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(9.7)**	**2**	**(12.5)**	**5**	**(10.6)**
貧血	2	(6.5)	1	(6.3)	3	(6.4)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
心臓障害	**3**	**(9.7)**	**2**	**(12.5)**	**5**	**(10.6)**
冠動脈硬化症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
頻脈性不整脈	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
頻脈	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
心室性頻脈	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
聴力低下	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
視力低下	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胃腸障害	**4**	**(12.9)**	**8**	**(50.0)**	**12**	**(25.5)**
胃炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
吐血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
大腸出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
大腸穿孔	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
悪心	2	(6.5)	3	(18.8)	5	(10.6)
上部消化管出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
嘔吐	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11**	**(35.5)**	**4**	**(25.0)**	**15**	**(31.9)**
注入部位静脈炎	1	(3.2)	2	(12.5)	3	(6.4)
末梢性浮腫	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
発熱	4	(12.9)	2	(12.5)	6	(12.8)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**	**2**	**(4.3)**
肝動脈狭窄	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
肝不全	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
門脈周囲浮腫	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
慢性肝移植片対宿主病	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
感染症および寄生虫症	**9**	**(29.0)**	**5**	**(31.3)**	**14**	**(29.8)**
腹部感染	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
菌血症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
細菌性腹部感染	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
細菌性胆道感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
真菌性胆道感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)

表 2.7.4-20　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
REL/IMI +プラセボ群、CMS + IMI 群
013 試験（ASaT 集団）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
結膜炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腸球菌感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
細菌性下気道感染	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
腹膜カンジダ症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腹膜炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
呼吸器モニリア症	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
セラチア感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
ステノトロフォモナス感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
レンサ球菌性尿路感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
尿路感染	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(6.5)**	**4**	**(25.0)**	**6**	**(12.8)**
胆管吻合合併症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
消化管ストーマ合併症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
切開部位出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
臨床検査	**10**	**(32.3)**	**8**	**(50.0)**	**18**	**(38.3)**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(6.5)	3	(18.8)	5	(10.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(9.7)	3	(18.8)	6	(12.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(3.2)	2	(12.5)	3	(6.4)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	4	(25.0)	4	(8.5)
血中カリウム減少	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
血中尿素増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	(6.5)	2	(12.5)	4	(8.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)	2	(12.5)	3	(6.4)
糸球体濾過率減少	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
ヘモグロビン減少	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
代謝および栄養障害	**3**	**(9.7)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(6.4)**
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(3.2)**	**1**	**(6.3)**	**2**	**(4.3)**
痛風性関節炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**	**2**	**(4.3)**
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
製品の問題	**1**	**(3.2)**	**1**	**(6.3)**	**2**	**(4.3)**
医療機器位置異常	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
医療機器閉塞	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)

表 2.7.4-20　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
REL/IMI +プラセボ群、CMS + IMI 群
013 試験（ASaT 集団）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**3**	**(9.7)**	**2**	**(12.5)**	**5**	**(10.6)**
激越	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
うつ病	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腎および尿路障害	**3**	**(9.7)**	**1**	**(6.3)**	**4**	**(8.5)**
腎嚢胞	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**	**(12.9)**	**3**	**(18.8)**	**7**	**(14.9)**
呼吸困難	3	(9.7)	0	(0.0)	3	(6.4)
鼻出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
喀血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胸水症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
頻呼吸	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
気管腫瘤	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(6.5)**	**1**	**(6.3)**	**3**	**(6.4)**
褥瘡性潰瘍	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
低血圧	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 12-2

副作用

013試験（ASaT 集団）の REL/IMI +プラセボ群（Treatment Group 1）及び CMS + IMI 群（Treatment Group 2）で認められた副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.4-21]に示す。

副作用の発現割合は、CMS + IMI 群と比較して REL/IMI +プラセボ群で低かった。2例以上に発現した副作用は、REL/IMI +プラセボ群では腎クレアチニン・クリアランス減少であり、CMS + IMI 群では腎クレアチニン・クリアランス減少及び浮動性めまいであった。また REL/IMI +プラセボ群と比較して、CMS + IMI 群で発現割合が10%以上高い副作用は浮動性めまいで、CMS + IMI 群と比較して REL/IMI +プラセボ群で発現割合が10%以上高い副作用はなかった。REL/IMI 群では、cIAI 被験者の1例にのみ副作用（全身性強直性間代性発作）が発現した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定され、転帰は回復であった[付録2.7.4-11]。

表 2.7.4-21　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
REL/IMI +プラセボ群（31 例）、CMS + IMI 群（16 例）
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	5	(16.1)	5	(31.3)	10	(21.3)
with no adverse events	26	(83.9)	11	(68.8)	37	(78.7)
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
白血球減少症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(4.3)**
注入部位紅斑	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
発熱	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
臨床検査	**2**	**(6.5)**	**4**	**(25.0)**	**6**	**(12.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	(6.5)	2	(12.5)	4	(8.5)
代謝および栄養障害	**1**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.1)**
高血糖	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**	**2**	**(4.3)**
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.

Source:[資料5.3.5.1.3: P013] Table 12-4

2.7.4.2.1.2.3　　第Ⅲ相014試験

有害事象

014試験（ASaT集団）の有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表2.7.4-22]に、発現割合0%超の有害事象を[付録2.7.6.3.4-1]に示す。

発現割合5%以上の有害事象の種類及び発現割合は、REL/IMI群及びTAZ/PIPC群で大きく異ならなかった。発現割合5%以上の有害事象は、REL/IMI群では貧血、下痢、ALT増加、AST増加、低カリウム血症及び低ナトリウム血症、TAZ/PIPC群では貧血、下痢、発熱、ALT増加、AST増加、低カリウム血症及び胸水症であった。TAZ/PIPC群と比較してREL/IMI群で発現割合が5%以上高い有害事象はなく、同様に、REL/IMI群と比較してTAZ/PIPC群で発現割合が5%以上高い有害事象もなかった。重度の有害事象の発現割合は、REL/IMI群及びTAZ/PIPC群で同程度であった。いずれかの投与群で5例以上に発現した重度の有害事象は、心停止（REL/IMI群10例、TAZ/PIPC群8例、以下同順）、貧血（8例、6例）、敗血性ショック（7例、2例）、多臓器機能不全症候群（1例、7例）、肺炎（6例、3例）、急性腎障害（0例、8例）及び呼吸器不全（3例、5例）であった（[資料5.3.5.1.4: P014] 表14.3-9）。

日本人集団（ASaT集団）の有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録2.7.4-5]に示す。有害事象の発現割合及び種類は、REL/IMI群及びTAZ/PIPC群で大きく異ならなかった。3例以上に発現した有害事象は、REL/IMI群では誤嚥性肺炎（5例）、ALT増加及びAST増加（各4例）、注射部位腫脹、発熱並びに低カリウム血症（各3例）、TAZ/PIPC群で下痢、注射部位疼痛及び低カリウム血症（各3例）であった。

表 2.7.4-22　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
014 試験（ASaT 集団）
Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	266		269		535	
with one or more adverse events	226	(85.0)	233	(86.6)	459	(85.8)
with no adverse events	40	(15.0)	36	(13.4)	76	(14.2)
血液およびリンパ系障害	**45**	**(16.9)**	**49**	**(18.2)**	**94**	**(17.6)**
貧血	28	(10.5)	27	(10.0)	55	(10.3)
心臓障害	**41**	**(15.4)**	**32**	**(11.9)**	**73**	**(13.6)**
胃腸障害	**60**	**(22.6)**	**70**	**(26.0)**	**130**	**(24.3)**
下痢	21	(7.9)	30	(11.2)	51	(9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**32**	**(12.0)**	**51**	**(19.0)**	**83**	**(15.5)**
発熱	11	(4.1)	20	(7.4)	31	(5.8)
感染症および寄生虫症	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**	**160**	**(29.9)**
傷害、中毒および処置合併症	**14**	**(5.3)**	**21**	**(7.8)**	**35**	**(6.5)**
臨床検査	**63**	**(23.7)**	**51**	**(19.0)**	**114**	**(21.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26	(9.8)	19	(7.1)	45	(8.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31	(11.7)	20	(7.4)	51	(9.5)
代謝および栄養障害	**59**	**(22.2)**	**56**	**(20.8)**	**115**	**(21.5)**
低カリウム血症	18	(6.8)	24	(8.9)	42	(7.9)
低ナトリウム血症	14	(5.3)	3	(1.1)	17	(3.2)
神経系障害	**28**	**(10.5)**	**34**	**(12.6)**	**62**	**(11.6)**
精神障害	**14**	**(5.3)**	**20**	**(7.4)**	**34**	**(6.4)**
腎および尿路障害	**23**	**(8.6)**	**30**	**(11.2)**	**53**	**(9.9)**

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence ≥ 5% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**67**	**(25.2)**	**59**	**(21.9)**	**126**	**(23.6)**
胸水症	11	(4.1)	14	(5.2)	25	(4.7)
皮膚および皮下組織障害	**35**	**(13.2)**	**27**	**(10.0)**	**62**	**(11.6)**
血管障害	**29**	**(10.9)**	**29**	**(10.8)**	**58**	**(10.8)**

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

副作用

014試験（ASaT集団）の副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.4-23]に示す。

副作用の発現割合は、REL/IMI群（11.7%）及びTAZ/PIPC群（9.7%）で同程度であった。5例以上の副作用は、REL/IMI群で下痢、ALT増加及びAST増加（各6例）、TAZ/PIPC群では下痢（6例）であった。

日本人集団（ASaT集団）の副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録2.7.4-6]に示す。副作用の発現割合は、REL/IMI群（50.0%）及びTAZ/PIPC群（40.0%）で同程度であった。ほとんどの副作用は1例ずつに発現した。2例以上に発現した副作用は、REL/IMI群で血小板減少症、注射部位腫脹及び低カリウム血症（各2例）、TAZ/PIPC群では下痢（2例）であった。

表 2.7.4-23　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
014 試験（ASaT 集団）

Subjects with Drug-Related Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	266		269		535	
with one or more adverse events	31	(11.7)	26	(9.7)	57	(10.7)
with no adverse events	235	(88.3)	243	(90.3)	478	(89.3)
血液およびリンパ系障害	**4**	**(1.5)**	**1**	**(0.4)**	**5**	**(0.9)**
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血小板減少症	4	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)
胃腸障害	**9**	**(3.4)**	**9**	**(3.3)**	**18**	**(3.4)**
下痢	6	(2.3)	6	(2.2)	12	(2.2)
細菌叢異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
軟便	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪心	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
嘔吐	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(1.1)**	**4**	**(1.5)**	**7**	**(1.3)**
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
注射部位静脈炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
注射部位腫脹	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
発熱	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肝胆道系障害	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
肝機能異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**4**	**(1.5)**	**2**	**(0.7)**	**6**	**(1.1)**
抗生物質関連大腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
真菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Subjects with Drug-Related Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
注入に伴う反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
臨床検査	**10**	**(3.8)**	**4**	**(1.5)**	**14**	**(2.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.3)	3	(1.1)	9	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.3)	0	(0.0)	6	(1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(1.5)	1	(0.4)	5	(0.9)
血中カリウム減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中ナトリウム増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
血小板数減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	**2**	**(0.8)**	**1**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**
低カリウム血症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
低マグネシウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
低ナトリウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.4)**
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
味覚異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
幻視	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
腎機能障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**6**	**(2.3)**	**2**	**(0.7)**	**8**	**(1.5)**
点状出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性そう痒症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
発疹	3	(1.1)	1	(0.4)	4	(0.7)
全身性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Subjects with Drug-Related Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**6**	**(2.3)**	**2**	**(0.7)**	**8**	**(1.5)**
蕁麻疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.2.4　第Ⅲ相017試験

有害事象

017試験（ASaT 集団）の有害事象（発現割合2%以上）を[表 2.7.4-24]に、発現割合0%超の有害事象を[付録2.7.6.3.5-1]に示す。

発現割合5%以上の有害事象は、下痢、悪心（各8.6%）及び上咽頭炎（6.2%）であった。

表 2.7.4-24　　有害事象（発現割合 2%以上）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
017 試験（ASaT 集団）
Subjects with Specific Adverse Events
(Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)
(ASaT Population)

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
Subjects in population	81	
with one or more adverse events	60	(74.1)
with no adverse events	21	(25.9)
眼障害	**2**	**(2.5)**
胃腸障害	**26**	**(32.1)**
上腹部痛	2	(2.5)
便秘	3	(3.7)
下痢	7	(8.6)
悪心	7	(8.6)
口内炎	3	(3.7)
嘔吐	3	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6**	**(7.4)**
注入部位紅斑	3	(3.7)
注入部位硬結	3	(3.7)
注入部位疼痛	3	(3.7)
肝胆道系障害	**3**	**(3.7)**
肝機能異常	2	(2.5)
感染症および寄生虫症	**22**	**(27.2)**
腹部膿瘍	2	(2.5)
上咽頭炎	5	(6.2)
骨盤膿瘍	2	(2.5)
尿路感染	4	(4.9)
傷害、中毒および処置合併症	**5**	**(6.2)**
臨床検査	**12**	**(14.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.5)
血中カリウム減少	2	(2.5)
肝機能検査値上昇	2	(2.5)
血小板数増加	3	(3.7)

Subjects with Specific Adverse Events
(Incidence ≥ 2% in One or More Treatment Groups)
(ASaT Population)

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
代謝および栄養障害	**2**	**(2.5)**
筋骨格系および結合組織障害	**6**	**(7.4)**
背部痛	2	(2.5)
四肢痛	2	(2.5)
神経系障害	**4**	**(4.9)**
感覚鈍麻	2	(2.5)
精神障害	**2**	**(2.5)**
腎および尿路障害	**4**	**(4.9)**
腎機能障害	2	(2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10**	**(12.3)**
咳嗽	2	(2.5)
口腔咽頭痛	2	(2.5)
胸水	2	(2.5)
皮膚および皮下組織障害	**6**	**(7.4)**
湿疹	3	(3.7)
紅斑	2	(2.5)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 21.1.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

副作用

017試験（ASaT集団）の副作用（発現割合0%超）を[表 2.7.4-25]に示す。

発現例数3例以上の副作用は、血小板数増加（3.7%）であった。下痢の1例（中等度）を除き、すべての副作用の程度は軽度であった。

表 2.7.4-25　副作用（発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
017 試験（ASaT 集団）
Subjects with Specific Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT Population)

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
Subjects in population	81	
with one or more drug-related adverse events	15	(18.5)
with no drug-related adverse events	66	(81.5)
眼障害	**1**	**(1.2)**
霧視	1	(1.2)
胃腸障害	**4**	**(4.9)**
下痢	2	(2.5)
悪心	2	(2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(2.5)**
注入部位紅斑	2	(2.5)
注入部位硬結	2	(2.5)
注入部位疼痛	2	(2.5)
注入部位腫脹	1	(1.2)
肝胆道系障害	**1**	**(1.2)**
肝機能異常	1	(1.2)
臨床検査	**5**	**(6.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)
膵酵素増加	1	(1.2)
血小板数増加	3	(3.7)
神経系障害	**3**	**(3.7)**
浮動性めまい	1	(1.2)
感覚鈍麻	2	(2.5)
振戦	1	(1.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 21.1.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.3　　死亡

2.7.4.2.1.3.1　　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合データ（ASaT 集団）の死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）を[表 2.7.4-26]に示す。死亡した被験者の叙述は、REL（250 mg 及び125 mg）＋IMI 群を[付録2.7.6.3.1-3]及び[付録2.7.6.3.2-3]に、すべての叙述を各治験総括報告書（[資料5.3.5.1.1: P003][資料5.3.5.1.2: P004] 16.2.7.3項）に記載する。

治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに、死亡に至った有害事象が3例に発現した［REL（250 mg）＋IMI 群 : 0.0%（0/216例）、REL（125 mg）＋IMI 群 : 1.4%（3/215例）］[表 2.7.4-14]。当該3例は70歳を超えており、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。2例以上に発現した死亡に至った有害事象はなかった[表 2.7.4-26]。

REL（125 mg）＋ IMI 群の3例に発現した死亡に至った有害事象（心室細動、腸梗塞及び敗血性ショック各1例）は、いずれも004試験の治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後14日以内に発現した[表 2.7.4-26]。

表 2.7.4-26　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）

003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI + REL 250 mg									
Trial Number=7655-003, Site Number=0036, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11									
[redacted]	Follow-Up	43	腎癌	1 Day	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655-003, Site Number=0061, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8									
[redacted]	Follow-Up	36	心停止	1 Day	Severe	Y	N	N/A	Fatal
IMI + REL 125 mg									
Trial Number=7655-004, Site Number=0033, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2									
[redacted]	Follow-Up	2	敗血症性ショック	2 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655-004, Site Number=0047, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3									
[redacted]	Follow-Up	3	心室細動	1 Day	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655-004, Site Number=0070, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3									

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI + REL 125 mg									
Trial Number=7655-004, Site Number=0070, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3									
[redacted]	Post-Study	14	腸梗塞	1 Day	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Relative Day of Onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication is defined as the day of the last dose of IV relative to the start of study drug.

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.

MedDRA Version 22 1.

Source: [ISS: adam-adae; adex]

2.7.4.2.1.3.2　　第Ⅲ相013試験

013試験（ASaT 集団）の死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録2.7.4-7]に、死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）を[表 2.7.4-27]に示す。また、死亡した被験者の叙述は、REL/IMI + プラセボ群及び REL/IMI 群を[付録2.7.6.3.3-6]に、すべての叙述を治験総括報告書（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.2.7.2項）に示す。

治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに、死亡に至った有害事象が REL/IMI + プラセボ群の2例（6.5%）及び CMS＋IMI 群の3例（18.8%）に認められた[表 2.7.4-15]。死亡した5例のうち3例が HABP/VABP 被験者、2例が cIAI 被験者であり、cUTI 被験者で死亡に至った有害事象を発現した被験者は認められなかった（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.2.7.2項）。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。なお、REL/IMI 群では死亡に至った有害事象は1例に認められた[表 2.7.4-27]。

表 2.7.4-27　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）

REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群

013 試験（ASaT 集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Outcome
Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS								
Trial Number=7655A-013, Site Number=0400, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11								
[redacted]	Post-Therapy	14	肺感染	4 Days	Severe	Y	N	Fatal
Trial Number=7655A-013, Site Number=0502, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3								
[redacted]	Screening	1	肺炎	3 Days	Severe	Y	N	Fatal
	IV Study Therapy	2	全身性炎症反応症候群	2 Days	Severe	Y	N	Fatal
Treatment Group 2: CMS + IMI								
Trial Number=7655A-013, Site Number=1202, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=21								
[redacted]	Post-Therapy	24	敗血症性ショック	3 Days	Severe	Y	N	Fatal
Trial Number=7655A-013, Site Number=1801, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3								
[redacted]	Post-Therapy	7	くも膜下出血	4.45 Hours	Severe	Y	N	Fatal
Trial Number=7655A-013, Site Number=1801, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4								
[redacted]	Post-Therapy	4	心室性頻脈	45 Minutes	Severe	Y	N	Fatal

Confidential

表 2.7.4-27　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）

REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群

013 試験（ASaT 集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Outcome
Treatment Group 3: IMI/REL								
Trial Number=7655A-013, Site Number=0400, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8								
[redacted]	IV Study Therapy	7	敗血症性ショック	2 Days	Severe	Y	N	Fatal

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Relative day of onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.
Rel day of last recorded dose of study medication is defined as the day of the last dose of IV relative to the start of study drug. IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam. CMS = colistimethate sodium.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] 16.2.7.1 項

C Confidential

2.7.4.2.1.3.3　　第Ⅲ相014試験

014試験（ASaT 集団）の死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録2.7.4-8]に、死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）を[付録2.7.4-9]に示す。また、REL/IMI 群で死亡した被験者の叙述を[付録2.7.6.3.4-3]に、すべての叙述を（[資料5.3.5.1.4: P014] 16.2.7.2項）に示す。

治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに発現した死亡に至った有害事象の発現割合は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同程度であった[付録2.7.4-8]。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[付録2.7.4-9]。5例以上に発現した死亡に至った有害事象は、REL/IMI 群で心停止（9例）及び敗血性ショック（6例）、TAZ/PIPC 群で心停止及び多臓器機能不全症候群（各6例）であった[付録2.7.4-8]。

日本人集団（ASaT 集団）で治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに死亡に至った有害事象を発現した被験者は4例［REL/IMI 群：急性心不全、誤嚥性肺炎及び肺炎（各1例）、TAZ/PIPC 群：心肺停止（1例）］であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された（[資料5.3.5.4.1: P014_J_list] 表 3-10）。

2.7.4.2.1.3.4　　第Ⅲ相017試験

017試験（ASaT 集団）では、死亡に至った有害事象が1例に発現した。017試験の死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧を[表 2.7.4-28]に示す。また、死亡した被験者の叙述は、[付録2.7.6.3.5-3]及び治験総括報告書（[資料5.3.5.2: P017] 16.2.7.2項）に示す。

表 2.7.4-28　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧

017 試験（ASaT 集団）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Death (ASaT population)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
cIAI									
Trial Number=7655A-017, Site Number=1704, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2									
[redacted]	Treatment	5	大腸穿孔	1 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Relative day of onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.

Rel day of Last Recorded Dose of Study Medication is based on the start date of infusion.

MedDRA Version 21 1.

cIAI = complicated intra-abdominal infection, cUTI = complicated urinary tract infection.

Source: [P017MK7655A: adam-adae; adex]

Confidential

2.7.4.2.1.4　　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合データ（ASaT 集団）の重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.4-29]に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）を（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表3-10）に、及び重篤な有害事象の叙述を各治験総括報告書（[資料5.3.5.1.1: P003][資料5.3.5.1.2: P004] 16.2.7.3項）に示す。

治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに認められた重篤な有害事象の発現割合は、各投与群で同程度であり、全体では4.7%（30/645例）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象はプラセボ＋IMI 群の肺塞栓症（2例）のみであった。重篤な有害事象のうち、下痢［2例、REL（250 mg）＋IMI 群及びプラセボ＋IMI 群各1例］、麻痺性イレウス［REL（250 mg）＋IMI 群］及び血小板増加症（プラセボ+ IMI 群）（各1例）が治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。このうち下痢を発現した1例［REL（250 mg）＋ IMI 群］及び血小板増加症を発現した1例（プラセボ+ IMI 群）が治験薬の投与を中止した（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表3-10）。

なお、麻痺性イレウスは、治験依頼者からの問い合わせに対して、治験担当医師により最終的に治験薬との因果関係はなしへ変更されたが、クリニカルデータベースにはその変更が記録されず、004試験の試験解析及び併合データの ASaT 集団の解析に反映されなかった。

表 2.7.4-29　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）

Subjects With Serious Adverse Events During Study Therapy and 14-Day Follow-Up Period (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	216		215		214		645	
with one or more adverse events	7	(3.2)	12	(5.6)	11	(5.1)	30	(4.7)
with no adverse events	209	(96.8)	203	(94.4)	203	(94.9)	615	(95.3)
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**
血小板増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
心臓障害	**1**	**(0.5)**	**2**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**
慢性心不全	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
心室細動	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	**3**	**(1.4)**	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.4)**	**8**	**(1.2)**
下痢	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
十二指腸潰瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
穿孔性十二指腸潰瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
麻痺性イレウス	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
腸梗塞	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
小腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**
閉塞性胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**2**	**(0.9)**	**5**	**(2.3)**	**1**	**(0.5)**	**8**	**(1.2)**
腹部膿瘍	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝膿瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
腹膜炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
術後創感染	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

Subjects With Serious Adverse Events During Study Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.5)**	**2**	**(0.9)**	**4**	**(0.6)**
処置後胆汁漏出	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
創部内臓脱出	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.5)**	**3**	**(0.5)**
消化器の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
虫垂粘液腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
腎新生物	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.5)**	**2**	**(0.3)**
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
急速進行性糸球体腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.4)**	**5**	**(0.8)**
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
肺硬化	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
胸水	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

Subjects With Serious Adverse Events During Study Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.4)**	**5**	**(0.8)**
肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.
MedDRA Version 22.1.

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.2　第Ⅲ相013試験

013試験（ASaT集団）のREL/IMI +プラセボ群及びCMS + IMI群で認められた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.4-30]に、REL/IMI群の重篤な有害事象（発現割合0%超）を（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.3-36）に示す。また、REL/IMI +プラセボ群及びCMS + IMI群の重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を（[資料5.3.5.1.3: P013] 表 14.3-38及び表 14.3-39）に、REL/IMI群の重篤な副作用（発現割合0%超）を（[資料5.3.5.1.3: P013] 表 14.3-40及び表 14.3-41）に示す。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）を[付録2.7.4-11]に、重篤な有害事象の叙述を（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.2.7.2項）に示す。

治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに重篤な有害事象が、REL/IMI + プラセボ群の3例（9.7%）及びCMS + IMI群の5例（31.1%）に認められた。2例以上に発現した事象はなかった。ほとんどの事象が、治験薬の投与終了又は中止後14日以内に発現した（[資料5.3.5.1.3: P013] 表 14.3-35）。また、REL/IMI +プラセボ群及びCMS + IMI群ともに、重篤な副作用は認められなかった。REL/IMI 群では、全例（3例）に重篤な有害事象が発現した。2例以上に発現した事象は肺炎（2例）であった。REL/IMI 群の1例（cIAI 被験者）に発現した全身性強直性間代性発作を除くいずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。全身性強直性間代性発作については、治験担当医師により、IMI の追加投与による全身性強直性間代性発作であり、治験薬との因果関係はありと判定された。本事象の転帰は回復であった[付録2.7.4-11]。

重篤な有害事象をHABP/VABP被験者、cIAI被験者及びcUTI患者別でみると、重篤な有害事象は、HABP/VABP 被験者及び cIAI 被験者のみに発現した（[資料5.3.5.1.3: P013]表 14.3-7）。HABP/VABP被験者での重篤な有害事象の発現割合は、REL/IMI +プラセボ群10.0%（1/10例）、CMS + IMI群66.7%（4/6例）、であった。cIAI被験者での重篤な有害事象の発現割合は、REL/IMI +プラセボ群40.0%（2/5例）、CMS + IMI群33.3%（1/3例）であった。

表 2.7.4-30　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	3	(9.7)	5	(31.3)	8	(17.0)
with no adverse events	28	(90.3)	11	(68.8)	39	(83.0)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
心室性頻脈	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
上部消化管出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.1)**
全身性炎症反応症候群	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
感染症および寄生虫症	**1**	**(3.2)**	**1**	**(6.3)**	**2**	**(4.3)**
肺感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腎および尿路障害	**1**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.1)**
急性腎障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.

Source:[資料5.3.5.1.3: P013] Table 12-5

2.7.4.2.1.4.3　　第Ⅲ相014試験

014試験（ASaT 集団）で認められた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表2.7.4-31]、重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録2.7.4-14]、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）を[付録2.7.4-12]に、及び重篤な有害事象の叙述を（[資料5.3.5.1.4: P014] 16.2.7.2 項）に示す。

治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに認められた重篤な有害事象の発現割合は、REL/IMI 群（26.7%）及び TAZ/PIPC 群（32.0%）で同程度であった。5例以上に発現した重篤な有害事象は、REL/IMI 群で心停止（10例）、敗血性ショック（7例）及び肺炎（6例）、TAZ/PIPC 群で急性腎障害（8例）、心停止（7例）及び多臓器機能不全症候群（6例）であった。ほとんどの重篤な有害事象は1例ずつに発現した。重篤な副作用は5例（REL/IMI 群3例、TAZ/PIPC 群2例）に発現し、REL/IMI 群では ALT 増加（2例）、AST 増加（2例）及び血小板減少症（1例）、TAZ/PIPC 群では下痢及び全身性強直性間代性発作（各1例）であった。すべての重篤な副作用の転帰は回復であった（[資料5.3.5.1.4: P014] 16.2.7.1.5 項）。

日本人集団（ASaT 集団）では、治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに認められた重篤な有害事象の発現割合は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群でそれぞれ26.9%及び13.3%であった。REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群とも、ほとんどの重篤な有害事象は1例ずつに発現した。2例以上に発現した重篤な有害事象は、REL/IMI 群で肺炎及び誤嚥性肺炎（各2例）、TAZ/PIPC 群では2例以上に発現した事象は認められなかった[付録2.7.4-13]。重篤な副作用は REL/IMI 群の1例に認められた血小板減少症のみで、転帰は回復であった（[資料5.3.5.4.1: P014_J_list] 表 3-12）。

表 2.7.4-31　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
014 試験（ASaT 集団）
Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	266		269		535	
with one or more adverse events	71	(26.7)	86	(32.0)	157	(29.3)
with no adverse events	195	(73.3)	183	(68.0)	378	(70.7)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.4)**	**2**	**(0.4)**
脾臓病変	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血小板減少症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
心臓障害	**22**	**(8.3)**	**24**	**(8.9)**	**46**	**(8.6)**
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心房細動	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
完全房室ブロック	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
徐脈	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
心停止	10	(3.8)	7	(2.6)	17	(3.2)
心不全	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
急性心不全	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
うっ血性心不全	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
心肺停止	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
心肺不全	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
心血管不全	3	(1.1)	4	(1.5)	7	(1.3)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
上室性頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
頻脈性不整脈	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	**3**	**(1.1)**	**7**	**(2.6)**	**10**	**(1.9)**
虚血性大腸炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
下痢	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
穿孔性十二指腸潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸管虚血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
大腸穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸間膜静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
小腸穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

Confidential

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(0.8)**	**9**	**(3.3)**	**11**	**(2.1)**
脳死	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
死亡	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
多臓器機能不全症候群	1	(0.4)	6	(2.2)	7	(1.3)
血管ステント血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.1)**	**3**	**(0.6)**
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
虚血性肝炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**25**	**(9.4)**	**19**	**(7.1)**	**44**	**(8.2)**
菌血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脳膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
よう	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心内膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
細菌性心内膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
真菌血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
感染性胸水	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
椎間板炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肺膿瘍	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
髄膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
神経系感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腹膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肺炎	6	(2.3)	3	(1.1)	9	(1.7)
アシネトバクター性肺炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
ブドウ球菌性肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
処置後敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
敗血症	3	(1.1)	3	(1.1)	6	(1.1)
敗血症性ショック	7	(2.6)	4	(1.5)	11	(2.1)
皮膚感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脊髄感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
気管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
結核	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿路感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**25**	**(9.4)**	**19**	**(7.1)**	**44**	**(8.2)**
ブドウ球菌性創感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**4**	**(1.5)**	**4**	**(1.5)**	**8**	**(1.5)**
気管内挿管合併症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
埋没組織壊死	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脊髄ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脾破裂	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
硬膜下血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
外傷性血胸	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
創合併症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
創部内臓脱出	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
臨床検査	**3**	**(1.1)**	**2**	**(0.7)**	**5**	**(0.9)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.1)	1	(0.4)	4	(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.4)**
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.4)**
胃癌	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
神経系障害	**7**	**(2.6)**	**15**	**(5.6)**	**22**	**(4.1)**
脳底動脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脳転位症候群	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.7)
脳浮腫	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(0.6)
脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脳血管発作	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
昏睡	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
頭蓋内出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**7**	**(2.6)**	**15**	**(5.6)**	**22**	**(4.1)**
出血性卒中	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.7)
水頭症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
頭蓋内圧上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
虚血性脳卒中	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
嗜眠	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**2**	**(0.8)**	**9**	**(3.3)**	**11**	**(2.1)**
急性腎障害	0	(0.0)	8	(3.0)	8	(1.5)
腎不全	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**17**	**(6.4)**	**12**	**(4.5)**	**29**	**(5.4)**
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
急性呼吸不全	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
誤嚥	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
無気肺	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血胸	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胸水症	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
胸水	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胸膜線維症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
誤嚥性肺炎	4	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)
気胸	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
自然気胸	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肺塞栓症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
肺高血圧症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
呼吸抑制	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
呼吸不全	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
褥瘡性潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Confidential

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**4**	**(1.5)**	**5**	**(1.9)**	**9**	**(1.7)**
循環虚脱	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血行動態不安定	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血液量減少性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
出血性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.4　第Ⅲ相017試験

017試験（ASaT 集団）の重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.4-32]に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を[付録2.7.4-15]に、及び重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書（[資料5.3.5.2: P017] 16.2.7.2項）に示す。

重篤な有害事象の発現割合は全体で11.1%（9/81例）で、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。2例以上に発現した事象は cIAI 被験者にみられた腹部膿瘍（2例）のみで、いずれも転帰は回復であった[付録2.7.4-15]。

表 2.7.4-32　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
017 試験（ASaT 集団）
Subjects with Specific Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT Population)

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
Subjects in population	81	
with one or more serious adverse events	9	(11.1)
with no serious adverse events	72	(88.9)
眼障害	**1**	**(1.2)**
裂孔原性網膜剥離	1	(1.2)
胃腸障害	**2**	**(2.5)**
大腸穿孔	1	(1.2)
急性膵炎	1	(1.2)
肝胆道系障害	**1**	**(1.2)**
急性胆嚢炎	1	(1.2)
感染症および寄生虫症	**4**	**(4.9)**
腹部膿瘍	2	(2.5)
骨盤膿瘍	1	(1.2)
腹膜炎	1	(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(1.2)**
術後イレウス	1	(1.2)
腎および尿路障害	**2**	**(2.5)**
急性腎障害	1	(1.2)
腎血腫	1	(1.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 21.1.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合データ（ASaT 集団）の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.4-33]に、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表3-12）に示す。

REL（250 mg）＋IMI 群の投与中止に至った有害事象の発現割合は1.9%で、REL（125 mg）＋IMI 群（2.8%）及びプラセボ+ IMI 群（2.3%）と同程度であった。いずれの投与群でも、すべての投与中止に至った有害事象は各1例に発現し、2例以上に発現した事象はなかった[表 2.7.4-33]。REL（250 mg）＋IMI 群の投与中止に至った副作用の発現割合は0.9%で、REL（125 mg）＋IMI 群（0.9%）及びプラセボ+ IMI 群（1.9%）と同程度で、REL（250 mg）＋IMI 群の投与中止に至った副作用は、下痢及び発疹（各1例）であった（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表3-12）。

表 2.7.4-33　投与期間中に発現した投与中止に至った有害事象の発現割合
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
003 試験（cUTI）及び 004 試験（cIAI）の併合データ（ASaT 集団）
Subjects With Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	216		215		214		645	
with one or more adverse events	4	(1.9)	6	(2.8)	5	(2.3)	15	(2.3)
with no adverse events	212	(98.1)	209	(97.2)	209	(97.7)	630	(97.7)
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**
血小板増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
心室細動	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.4)**	**3**	**(1.4)**	**8**	**(1.2)**
下痢	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)
穿孔性十二指腸潰瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
悪心	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.3)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
発熱	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.5)**	**2**	**(0.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**

Subjects With Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) All Subjects as Treated

	IMI + REL 250 mg		IMI + REL 125 mg		IMI + Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
発疹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.

MedDRA Version 22.1.

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.5.1.2　　第Ⅲ相013試験

013試験（ASaT集団）のREL/IMI+プラセボ群（Treatment Group 1）及びCMS＋IMI群（Treatment Group 2）で認められた投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表2.7.4-34]に、投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を（[資料5.3.5.1.3: P013]表14.3-45）に、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を[付録2.7.4-16]に示す。なお、REL/IMI群（Treatment Group 3）の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）は治験総括報告書（[資料5.3.5.1.3: P013] 表14.3-46）に示す。

投与中止に至った有害事象は、CMS＋IMI群にのみ発現した。2例以上に発現した事象はなかった。投与中止に至った有害事象のうち、血中クレアチニン増加及び腎クレアチニン・クリアランス減少（各1例）が治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。腎クレアチニン・クリアランス減少の転帰は回復、血中クレアチニン増加の転帰は不明であった。

REL/IMI群（Treatment Group 3）ではcIAI被験者の1例にのみ投与中止に至った有害事象（全身性強直性間代性発作）が発現した（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.3-46）。本事象は、重篤で、治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。本事象の転帰は回復であった[付録2.7.4-16]。

表 2.7.4-34　投与中止に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	0	(0.0)	3	(18.8)	3	(6.4)
with no adverse events	31	(100.0)	13	(81.3)	44	(93.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
ステノトロフォモナス感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**	**2**	**(4.3)**
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.

Source:[資料5.3.5.1.3: P013] Table 12-7

2.7.4.2.1.5.1.3　　第Ⅲ相014試験

014試験（ASaT集団）の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表2.7.4-35]に、投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録2.7.4-17]に、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を[付録2.7.4-18]に、及び投与中止に至った重篤な有害事象の叙述を（[資料5.3.5.1.4: P014] 16.2.7.2 項）に示す。

REL/IMI 群（5.6%）及び TAZ/PIPC 群（8.2%）で、投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、REL/IMI 群で心停止（2例）のみ、TAZ/PIPC 群では急性腎障害（4例）及び脳転位症候群（2例）であった。投与中止に至った有害事象を発現した被験者のうち10例（REL/IMI 群6例、TAZ/PIPC 群4例）の事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された[付録2.7.4-17]。投与中止に至った副作用は、REL/IMI 群で ALT 増加、AST 増加、発疹、肝機能異常、血小板減少症、全身性皮疹及び血小板数減少、TAZ/PIPC 群で幻視、全身性強直性間代性発作、発熱及び ALT 増加であった。血小板数減少を除くすべての事象の転帰は回復であった[付録2.7.4-18]。

日本人集団（ASaT集団）の REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で、投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ19.2%及び6.7%であった[付録2.7.4-19]。すべての事象は1例ずつに発現した。投与中止に至った副作用は REL/IMI 群で5例に発現し、TAZ/PIPC 群では認められなかった。REL/IMI 群で認められた投与中止に至った副作用は、血小板減少症、肝機能異常、血小板数減少、発疹及び全身性皮疹で、血小板数減少（非重篤）を除くすべての事象の転帰は回復であった（[資料5.3.5.4.1: P014_J_list] 表3-16）。

表 2.7.4-35　投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）014 試験（ASaT 集団）
Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	266		269		535	
with one or more adverse events	15	(5.6)	22	(8.2)	37	(6.9)
with no adverse events	251	(94.4)	247	(91.8)	498	(93.1)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
血小板減少症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
心臓障害	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
心停止	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
発熱	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肝胆道系障害	**1**	**(0.4)**	**2**	**(0.7)**	**3**	**(0.6)**
肝機能異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
虚血性肝炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**4**	**(1.5)**	**5**	**(1.9)**	**9**	**(1.7)**
脳膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
カテーテル留置部位感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
髄膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
アシネトバクター性肺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
敗血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
結核	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
臨床検査	**2**	**(0.8)**	**2**	**(0.7)**	**4**	**(0.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血小板数減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**4**	**(0.7)**

C Confidential

Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**4**	**(0.7)**
脳転位症候群	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
痙攣発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
幻視	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**1**	**(0.4)**	**5**	**(1.9)**	**6**	**(1.1)**
急性腎障害	0	(0.0)	4	(1.5)	4	(0.7)
腎不全	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(0.8)**	**2**	**(0.7)**	**4**	**(0.7)**
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血胸	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
呼吸不全	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**
発疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.5.1.4　　第Ⅲ相017試験

017試験（ASaT 集団）の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表2.7.4-36]に、投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を[付録2.7.4-20]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で4.9%（4/81例）で、2例以上に発現した事象は感覚鈍麻（2例）のみであった。いずれの投与中止に至った有害事象（感覚鈍麻、霧視、処置による疼痛、浮動性めまい及び振戦）も回復又は軽快した。投与中止に至った有害事象のうち、感覚鈍麻、霧視、浮動性めまい及び振戦が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された[付録2.7.4-20]。

表 2.7.4-36　投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）017 試験（ASaT 集団）
Subjects with Specific Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT Population)

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
Subjects in population	81	
with one or more adverse events	4	(4.9)
with no adverse events	77	(95.1)
眼障害	**1**	**(1.2)**
霧視	1	(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(1.2)**
処置による疼痛	1	(1.2)
神経系障害	**3**	**(3.7)**
浮動性めまい	1	(1.2)
感覚鈍麻	2	(2.5)
振戦	1	(1.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 21.1.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.6　　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1　　腎

2.7.4.2.1.6.1.1　　第Ⅰ相試験（併合データ）

併合した7試験では、健康被験者及び腎機能障害を有する被験者での REL（IMI 併用の有無を問わない）の投与後に腎機能の悪化を示唆する所見はみられなかった。また、血清クレアチニン、血中尿素窒素又は尿検査値に臨床的に意味のある変動はみられなかった。器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は全体的に低かった（[資料5.3.5.3.1: 050BVW] Table 5.3.5.3.1-mdrbactinfec:9）。

2.7.4.2.1.6.1.2　　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合した2試験では、器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は低く［1.9%（12/645例）］、各投与群で同程度であった（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表3-13）。血中クレアチニン増加［0.8%（5/645例）］及び腎クレアチニン・クリアランス減少［0.2%（1/645例）］の発現割合も低く、各投与群で同程度であった（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表3-3）。また、腎機能の悪化の傾向を示唆する重大な臨床検査値の変動はみられなかった。

2.7.4.2.1.6.1.3　　第Ⅲ相013試験

腎毒性はコリスチンの既知の副作用であるため、013試験では治験薬投与開始から治験薬投与終了14日後までの腎毒性の発現割合を検討した[表 2.7.4-37]。腎毒性を発現した被験者の叙述を（[資料5.3.5.1.3: P013] 16.2.7.2項）に、腎毒性の定義については[表 2.7.4-4]に示す。

腎毒性の発現割合は、CMS + IMI 群と比較して REL/IMI +プラセボ群で有意に低かった（P=0.002）。

器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は、REL/IMI +プラセボ群［9.7%（3/31例）］及び CMS+ IMI 群［6.3%（1/16例）］ともに低かった[付録2.7.6.3.3-1]。

腎に関連する臨床検査値では、血中クレアチニン値のベースラインから Grade 3又は Grade 4への上昇は、CMS + IMI 群［20.0%（3/15例）］のみでみられた（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 12-10）。また、CrCL が投与期間中、治験薬投与終了時及び早期フォローアップ来院時に、REL/IMI +プラセボ群では増加又は変化なし、CMS + IMI 群では減少又は変化なしであった（[資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.3-53）。

表 2.7.4-37　腎毒性の発現割合
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Difference in % vs. Treatment Group 2: CMS + IMI	
	n/m	% (95% CI)†	n/m	% (95% CI)†	Difference (95% CI)‡	P Value††
Subjects in population	31		16			
Number of subjects with treatment-emergent nephrotoxicity	3/29	10.3 (2.8, 27.2)	9/16	56.3 (33.2, 76.9)	-45.9 (-69.1, -18.4)	0.002

† 95% CI is based on Agresti & Coull method.
‡ 95% CI is based on Miettinen and Nurminen method.
†† P-value is based on Fisher Exact Test.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.
n/m = number of subjects with treatment-emergent nephrotoxicity/number of subjects with a baseline creatinine measurement and at least one creatinine measurement following at least one dose of IV study therapy.
Due to an equipment malfunction 14 potentially erroneous values were recorded for 3 subjects; the potentially erroneous values were included in this analysis.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 12-8

2.7.4.2.1.6.1.4　第Ⅲ相014試験

器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は、REL/IMI 群で8.6%（23/266例）、TAZ/PIPC 群で11.2%（30/269例）であった[付録2.7.6.3.4-1]。3例以上に発現した事象は、REL/IMI 群で血尿（4例）及び尿閉（3例）、TAZ/PIPC 群で急性腎不全（13例）、多尿（3例）及び腎不全（3例）であった。TAZ/PIPC 群の腎機能障害（1例）を除くすべての事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[表 2.7.4-23]。REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群ともに、腎機能の悪化の傾向を示唆する重大な臨床検査値の変動はみられなかった（[資料5.3.5.1.4: P014] 12.3.2.2項）。

2.7.4.2.1.6.1.5　第Ⅲ相017試験

器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は4.9%（4/81例）と低く[付録2.7.6.3.5-1]、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[表2.7.4-25]。腎機能の悪化の傾向を示唆する重大な臨床検査値の変動はみられなかった（[資料5.3.5.2: P017] 12.3項）。

2.7.4.2.1.6.2　　肝

2.7.4.2.1.6.2.1　　第Ⅰ相試験（併合データ）

001試験及び012試験でREL単独又はREL＋IMIの反復投与時に肝トランスアミナーゼ（ALT及びAST）上昇がみられた。ALT又はAST上昇に対して、RELの用量依存的な影響はみられなかった。肝トランスアミナーゼ上昇が発現した被験者はいずれも臨床的に無症候性であった。激しい運動をしたことを報告し、AST及びクレアチンキナーゼの顕著な上昇が発現した2例を除き、すべてのALT及びAST値はULNの5倍未満であった。肝トランスアミナーゼ上昇は、RELの投与中止後約14日以内におおむね軽快した。また、併合データでは、ビリルビンの臨床的に意味のある上昇はみられなかった（[資料5.3.5.3.1: 050BVW] Table 5.3.5.3.1.-mdrbactinfec: 9）。

2.7.4.2.1.6.2.2　　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合データの肝トランスアミナーゼECI [2.7.4.1.1.1.2 項]の発現割合は低く、いずれの投与群でもECI #1（ASTまたはALTがULNの5倍以上の上昇）は1.5%未満、ECI #2（ASTまたはALTがULNの3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値がULNの2倍以上の上昇、かつ同時に、ALPがULNの2倍未満）は0.5%以下であった。また、臨床的に重要な又は統計学的に有意な群間差はみられなかった（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表3-14）。

器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、0.3%（2/645例）と低かった。同様に、器官別大分類が「臨床検査」の有害事象（ALT増加、AST増加、ALP増加及び血中ビリルビン増加）の発現割合はそれぞれ約3%と低かった（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表3-3）。

また、肝機能検査値（ALT、AST、ALP及びビリルビン）のベースラインからGrade 3又はGrade 4への上昇の発現割合は、いずれの投与群でも2%以下と低く、同程度であった。

2.7.4.2.1.6.2.3　　第Ⅲ相013試験

013試験ではREL/IMI +プラセボ群で肝トランスアミナーゼ ECI [2.7.4.1.1.1.2 項]は発現せず、CMS + IMI群の2例に発現した（[資料5.3.5.1.3: P013] 表12-9）。肝トランスアミナーゼECIの発現割合のREL/IMI＋プラセボ群とCMS＋IMI群の群間差は、統計学的に有意であった（P<0.05）。また、事前に治験実施計画書で規定した治験薬投与の中止基準を満たした肝トランスアミナーゼ上昇が2例にみられた（REL/IMI＋プラセボ群及びCMS＋IMI群に各1例）。

器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象はCMS＋IMI群（12.5%）でのみ発現し、REL/IMI + プラセボ群では発現しなかった。また、器官別大分類が「臨床検査」の有害事象（ALT増加、AST増加、血中ALP増加及び血中ビリルビン増加）の発現割合は、いずれもCMS＋IMI群と比較してREL/IMI＋プラセボ群で低かった（[資料5.3.5.1.3: P013] 表 14.3-16）。

また、肝機能検査値（ALT、AST、ALP及びビリルビン）のベースラインからGrade 3又はGrade 4への上昇がみられた被験者は各投与群とも少なく、各検査値パラメータで0～2例であった（[資料5.3.5.1.3: P013] 表12-10）。

2.7.4.2.1.6.2.4　　第Ⅲ相014試験

014試験の肝トランスアミナーゼ ECI[2.7.4.1.1.1.2 項]の発現割合は低く、ECI#2（AST 又は ALT が ULN の3倍以上に上昇かつ総ビリルビン値が ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が ULN の2倍未満）は REL/IMI 群0.4%（1/266例）、TAZ/PIPC 群1.1%（3/269例）、ECI#1（AST 又は ALT が ULN の5倍以上に上昇）は REL/IMI 群2.3%（6/266例）、TAZ/PIPC 群1.5%（4/269例）であった（[資料5.3.5.1.4: P014] Table 12-9）。器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、REL/IMI 群で2.6%（7/266例）、TAZ/PIPC 群で2.6%（7/269例）であった[付録2.7.6.3.4-1]。REL/IMI 群に発現した肝機能異常（1例）を除くすべての事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された（[資料5.3.5.1.4: P014] 表 12-5及び表 14.3-7）。また、器官別大分類が「臨床検査」の有害事象（ALT 増加、AST 増加、ALP 増加及び血中ビリルビン増加）の発現割合は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群ともに ALP 増加及び血中ビリルビン増加は2%以下で、ALT 増加は REL/IMI 群9.8%、TAZ/PIPC 群7.1%、AST 増加は REL/IMI 群11.7%、TAZ/PIPC 群7.4%であった[付録2.7.6.3.4-1]。REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群において、肝機能検査値（ALT、AST、ALP 及びビリルビン）のベースラインから Grade 3又は Grade 4への上昇がみられた被験者の割合は、各パラメータで0～4.4%であった（[資料5.3.5.1.4: P014] 表12-10）。

2.7.4.2.1.6.2.5　　第Ⅲ相017試験

017試験の肝トランスアミナーゼ ECI#1の発現割合は2.5% (2/81例) であった ([資料5.3.5.2: P017] 表12-6)。肝トランスアミナーゼ ECI#1を発現した2例の AST 値及び ALT 値は、試験終了時までに基準値内に回復した（[資料5.3.5.2: P017] 16.2.8.1 項）。

事前に治験実施計画書で規定した治験薬投与の中止基準を満たした肝トランスアミナーゼ上昇が3例（cIAI 被験者2例、cUTI 被験者1例）にみられたが、いずれも治験薬の投与終了後に発現した（[資料5.3.5.2: P017] 表14.3-4及び12.3.2.1.1 項）。

器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は3.7% (3/81例) であった ([資料5.3.5.2: P017] 表 14.3.1)。また、器官別大分類が「臨床検査」の有害事象（ALT 増加、AST 増加、ALP 増加）の発現割合はいずれも2.5%以下であった。

また、事前に治験実施計画書で規定した範囲を超える臨床検査値の変動で、ALT 又は AST の Grade 4の基準に合致した被験者は3例 (ALT 及び AST の両方が Grade 4の基準に合致した被験者は2例）であった（[資料5.3.5.2: P017] 表 12-7）。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

安全性評価に使用した第Ⅱ相試験（003試験、004試験）及び第III相試験（013試験、014試験、017試験）で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び ECI を発現した被験者の叙述を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] 16.2.7.3 項）（[資料5.3.5.1.3: P013][資料5.3.5.1.4: P014][資料5.3.5.2: P017] 16.2.7.2 項）に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

腎及び肝に関連する臨床検査値については、それぞれ[2.7.4.2.1.6.1 項]及び[2.7.4.2.1.6.2 項]に記載する。

2.7.4.3.1　第Ⅰ相試験（併合データ）

併合データの臨床検査値の結果を（[資料5.3.5.3.1: 050BVW] 5.3.5.3.1.6 項）に示す。全体的に、血液学的検査及び血液生化学検査で臨床的に意味のある変動はなかった。

2.7.4.3.2　第Ⅱ相試験（併合データ）

併合データの臨床検査値の結果を（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表4-2～表4-6及び表5-1）に示す。臨床検査値のベースラインからの平均変化量は各投与群で同程度であった。臨床検査値のベースラインから Grade 3又は Grade 4への上昇の発現割合は約0～6%以下と低く［プラセボ+ IMI 群の直接ビリルビン（1/4例、25%）を除く］、各投与群で同程度であった。

2.7.4.3.3　第Ⅲ相013試験

013試験では、CrCL を除くほとんどの臨床検査項目で、臨床検査値のベースラインからの平均変化量は REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群で同程度であった。CrCL については[2.7.4.2.1.6.1 項]に記載した。

血液学的検査及び血液生化学検査で、治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに事前に治験実施計画書で規定した範囲を超える臨床検査値の変動がみられた被験者は少なかった（各臨床検査項目で3例以下）。また、血液学的検査及び血液生化学検査で、ベースラインから Grade 3 又は Grade 4へ上昇した被験者は少なく（各臨床検査項目で3例以下）、REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群で同程度であった（[資料5.3.5.1.3: P013] 表 12-11）。

2.7.4.3.4　第Ⅲ相014試験

臨床検査項目で、臨床検査値のベースラインからの平均変化量は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同程度であった（[資料5.3.5.1.4: P014] 表14.3-15及び表14.3-16）。また、治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに事前に治験実施計画書で規定した範囲を超える臨床検査値の変動がみられた被験者の割合は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で同程度であった（[資料5.3.5.1.4: P014] 表 14.3-18及び表 14.3-19）。

2.7.4.3.5　第Ⅲ相017試験

017試験の臨床検査値の結果を（[資料5.3.5.2: P017] 表14.3-2～表 14.3-4）に示す。事前に治験実施計画書で規定した範囲を超える臨床検査値の変動で、Grade 3又は Grade 4の基準に合致した被験者は少なかった（各臨床検査項目で3例以下）（[資料5.3.5.2: P017] 表 12-7及び表12-8）。

C Confidential

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験では、バイタルサインに治験薬又は用量に関連したベースラインからの変動はみられなかった[2.7.6.2.1.4 項][2.7.6.2.2.4 項][2.7.6.2.3.4 項][2.7.6.2.5.4 項][2.7.6.2.6.4 項][2.7.6.2.7.5 項]。

2.7.4.4.2　第Ⅱ相試験（併合データ）

バイタルサインのデータは併合しなかった。003試験及び004試験とも、バイタルサインの臨床的に意味のある変動はみられず、各投与群で同程度であった（[資料5.3.5.1.1: P003] 表12-20）及び（[資料5.3.5.1.2: P004] 表 12-20）。

2.7.4.4.3　第Ⅲ相013試験

013試験で、バイタルサインの臨床的に意味のある変動はみられず、各投与群で同程度であった（[資料5.3.5.1.3: P013] 表14.3-63及び表14.3-64）。

2.7.4.4.4　第Ⅲ相014試験

014試験で、バイタルサインの臨床的に意味のある変動はみられなかった（[資料5.3.5.1.4: P014] 表14.3-17）。

2.7.4.4.5　第Ⅲ相017試験

017試験で、バイタルサインの臨床的に意味のある変動はみられなかった（[資料5.3.5.2: P017] 表14.3-5）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

第Ⅱ相試験（併合データ）の REL（250 mg）+ IMI 群、第Ⅲ相014試験及び017試験の REL/IMI 群の内因性要因別（年齢、性別、腎機能）の有害事象を評価した。なお、013試験は被験者数が少なかったため内因性要因別の解析は行わなかった。

2.7.4.5.1.1　日本人集団と非日本人集団／全集団との比較

2.7.4.5.1.1.1　第Ⅲ相017試験と第Ⅱ相003試験（cUTI）及び004（cIAI）試験の併合データ

cIAI 又は cUTI の日本人患者を対象とした017試験と、cUTI の非日本人患者を対象とした003試験（REL 250 mg + IMI 群）及び cIAI の非日本人患者を対象とした004試験（REL 250 mg + IMI 群）の併合データを用いて、日本人と非日本人の安全性を検討した。

日本人（017試験：83例）と非日本人（第Ⅱ相003試験及び004試験の併合データの REL 250 mg + IMI 群：216例）では、組み入れられた被験者数や試験デザインが異なるため結果の解釈には注意

C Confidential

が必要であるが、有害事象［日本人（017試験）：74.1%、非日本人（003試験及び004試験の併合データの REL 250 mg + IMI 群）：39.4%、以下同順］及び重篤な有害事象（11.1%、3.2%）の発現割合は、非日本人と比べて日本人で高かった。副作用（18.5%、12.0%）及び重篤な副作用（0%、0.9%）の発現割合は日本人と非日本人で大きく異ならなかった[表 2.7.4-14]及び[表 2.7.4-17]。

2.7.4.5.1.1.2　　第Ⅲ相014試験

014試験の日本人集団（26例）と全集団（268例）の REL/IMI 群のデータを用いて、日本人集団と全集団の安全性を比較した。全体的に、全集団と比較して日本人集団では、65歳以上の被験者（日本人集団：76.9%、全集団：42.5%、以下同順）がより多く組み入れられ、被験者の年齢の中央値は、日本人集団で82.5歳（範囲：36～96歳）、全集団では62.0歳（範囲：18～98歳）であった。その他の患者背景は、日本人集団と全集団で大きく異ならなかった[表 2.7.4-12][付録2.7.4-3]。

日本人集団の被験者数は全集団の10%程度であるため、結果の解釈には注意が必要であるが、全集団と比べて日本人集団で15%以上発現割合が高かったのは、副作用［50.0%（13例）、11.7%（31例）］及び投与中止に至った副作用［19.2%（5例）、2.3%（6例）］であった[表 2.7.4-38]。

全集団と比較して日本人集団で発現割合が5%以上高かった個別の副作用は、血小板減少症（7.7%、1.5%）、注射部位腫脹及び低カリウム血症（各7.7%、0.8%）であった[付録2.7.4-6]。これらの副作用のうち、血小板減少症（1例）が重篤な副作用と判定され、転帰は回復であった[2.7.4.2.1.4.3項]。

日本人集団で認められた投与中止に至った副作用は、血小板減少症、肝機能異常、血小板数減少、発疹及び全身性皮疹で、このうち血小板減少症が重篤と判定された。血小板数減少（非重篤）を除くすべての事象の転帰は回復であった[2.7.4.2.1.5.1.3項]。

全集団と比較して日本人集団で発現割合が10%以上高かった有害事象は、注射部位腫脹［日本人集団：11.5%（3例）、全集団：1.1%（3例）、以下同順］及び誤嚥性肺炎［19.2%（5例）、3.0%（8例）］であった[付録2.7.4-5]。注射部位腫脹が認められた日本人3例のうち2例は治験薬との因果関係ありと判定された[付録2.7.4-6]。誤嚥性肺炎が認められた日本人5例はいずれも治験薬との因果関係なしと判定された[付録2.7.4-5][付録2.7.4-6]。また、全集団と比較して日本人集団で発現割合が5%以上高かった重篤な有害事象は肺炎［7.7%（2例）、2.3%（6例）］及び誤嚥性肺炎［7.7%（2例）、1.5%（4例）］で、これらの事象はすべて治験薬との因果関係はなしと判定され、日本人集団の転帰は回復（肺炎及び誤嚥性肺炎の各1例）又は死亡（肺炎及び誤嚥性肺炎の各1例）であった[付録2.7.4-12][付録2.7.4-13]（[資料5.3.5.4.1: P014_J_list] 表 3-12）。

表 2.7.4-38　有害事象の要約
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）全集団 vs. 日本人集団
014 試験（ASaT 集団）
Adverse Event Summary by Population
During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		15		266		269	
with one or more adverse events	26	(100.0)	15	(100.0)	226	(85.0)	233	(86.6)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	40	(15.0)	36	(13.4)
with drug-related† adverse events	13	(50.0)	6	(40.0)	31	(11.7)	26	(9.7)
with serious adverse events	7	(26.9)	2	(13.3)	71	(26.7)	86	(32.0)
with serious drug-related adverse events	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
who died	3	(11.5)	1	(6.7)	40	(15.0)	57	(21.2)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	5	(19.2)	1	(6.7)	15	(5.6)	22	(8.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	5	(19.2)	0	(0.0)	6	(2.3)	4	(1.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(3.8)	1	(6.7)	9	(3.4)	18	(6.7)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)

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

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

Confidential

2.7.4.5.1.2　　年齢

2.7.4.5.1.2.1　　第Ⅱ相003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ

併合データ（ASaT 集団）における年齢層別（<65歳、≥65歳）の有害事象の要約を（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS]表 5-1）に示す。有害事象の要約に含まれるすべての項目の REL 250 mg + IMI 群の発現割合に年齢による明確な違いはなかった。

2.7.4.5.1.2.2　　第Ⅲ相014試験

014試験（ASaT 集団）における年齢層別（<65歳、≥65歳）の有害事象の要約を[付録2.7.4-21]に示す。

REL/IMI 群の死亡の発現割合は、65歳未満の被験者（8.5%）と比較して65歳以上の被験者（23.9%）で高かったが、有害事象の要約のその他の項目の発現割合は、65歳未満の被験者と65歳以上の被験者で同程度であった。

2.7.4.5.1.2.3　　第Ⅲ相017試験

017試験（ASaT 集団）における年齢層別（<65歳、≥65歳）の有害事象の要約を[付録2.7.4-22]に示す。有害事象の要約に含まれるすべての項目の発現割合に年齢による明確な違いはなかった。

2.7.4.5.1.3　　性別

2.7.4.5.1.3.1　　第Ⅱ相003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ

併合データ（ASaT 集団）における性別の有害事象の要約を（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表5-2）に示す。

有害事象に含まれるすべての項目の REL 250 mg + IMI 群の発現割合に性別による明確な違いはなかった。

2.7.4.5.1.3.2　　第Ⅲ相014試験

014試験（ASaT 集団）における性別の有害事象の要約を[付録2.7.4-23]に示す。

有害事象の要約に含まれるすべての項目の REL/IMI 群の発現割合に性別による明確な違いはなかった。

2.7.4.5.1.3.3　　第Ⅲ相017試験

017試験（ASaT 集団）における性別の有害事象の要約を[付録2.7.4-24]に示す。

有害事象の要約に含まれるすべての項目の REL/IMI 群の発現割合に性別による明確な違いはなかった。

2.7.4.5.1.4　　腎機能

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ため、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の腎機能障害を有する被験者では REL 及び IMI の用量を調整した[2.7.3.4 項]。REL/IMI 群の第Ⅱ相併合データ、017試験及び014試験の腎機能別[2]［正常（CrCL：90 mL/min 以上）、軽度（CrCL：60以上90 mL/min 未満）、中等度（CrCL : 30以上60 mL/min 未満）及び重度（CrCL : 15以上30 mL/min 未満）］の解析を行った。腎機能別で組み入れられた被験者数が異なるため、結果の解釈には注意が必要である。なお、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。

2.7.4.5.1.4.1　　第Ⅱ相003試験（cUTI）及び004試験（cIAI）の併合データ

併合データ（ASaT 集団）における腎機能別の有害事象の要約を（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 5-3）に示す。

REL 250 mg + IMI 群の重度の腎機能障害を有する被験者は1例であったため、重度の腎機能障害が REL + IMI の忍容性に及ぼす影響について臨床的に意味のある結論は得られなかった。

REL 250 mg + IMI 群の有害事象の発現割合は、腎機能正常（37.4%）及び軽度の腎機能障害（37.9%）を有する被験者では同程度で、中等度の腎機能障害（55.2%）を有する被験者で高かった。

有害事象以外の項目の発現割合に、腎機能正常被験者と腎機能障害を有する被験者で明確な違いはなかった。

2.7.4.5.1.4.2　　第Ⅲ相014試験

014試験の腎機能別の有害事象の要約を[付録2.7.4-25]に示す。

REL/IMI 群の副作用（正常：7.7%、軽度：11.3%、中等度：16.4%、重度：40.0%、以下同順）、重篤な有害事象（15.5%、24.5%、54.1%、30.0%）及び死亡（6.3%、15.1%、34.4%、20.0%）の発現割合は、腎機能正常の被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で高かった。

副作用、重篤な有害事象及び死亡以外の項目の発現割合に、腎機能正常被験者と腎機能障害を有する被験者で明確な違いはなかった。

2.7.4.5.1.4.3　　第Ⅲ相017試験

017試験の腎機能別の有害事象の要約を[付録2.7.4-26]に示す。

重度の腎機能障害を有する被験者は2例であったため、重度の腎機能障害が IMI/REL の忍容性に及ぼす影響について臨床的に意味のある結論は得られなかった。副作用（正常：11.5%、軽度：19.4%、

[2] 第Ⅱ相試験の併合データ（ASaT 集団）で用いた腎機能の分類は、現行の食品医薬品局（FDA）[資料 5.4: 063]及び欧州医薬品庁（EMA）[資料 5.4: 064]のガイダンス、並びに市販品での推奨されている用量調整に基づいている[2.7.3.4 項]。しかし、003 試験の腎機能の分類は、試験実施時点で入手可能であった IMI の添付文書並びに、FDA[資料 5.4: 061]及び EMA[資料 5.4: 062]のガイダンスで推奨されている用量調整に基づくため、併合データで用いた腎機能の分類は 003 試験及び臨床的有効性で用いた分類（003 試験の腎機能分類を使用）と異なる[2.7.3.3.1 項]。

中等度：27.3%、重度：0%、以下同順）及び重篤な有害事象（3.8%、9.7%、18.2%、50%）の発現割合は、腎機能正常の被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で高かった。副作用及び重篤な有害事象以外の項目の発現割合に、腎機能正常被験者と腎機能障害を有する被験者で明確な違いはなかった。

2.7.4.5.2　　外因性要因

薬物相互作用については[2.7.4.5.3 項]に示す。REL/IMI の安全性プロファイルに及ぼすその他の外因性要因の影響は評価しなかった。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

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

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

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

妊娠中又は授乳中の女性は、REL/IMI の臨床試験への組入れから除外されている。終了した臨床試験において、妊娠は報告されていない。妊娠中の女性を対象にした REL/IMI 又はその成分の適切かつ十分な比較対照のある試験は実施されていない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとした。

ごく微量のイミペネム及びシラスタチンがヒト乳汁に移行する。ラットでレレバクタムの乳汁中への移行が報告されているが、ヒト乳汁中への移行は不明である[2.6.4.6.3 項]。母乳で育てられた乳児又は乳汁分泌への REL/IMI の影響に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.5　　過量投与

健康被験者を対象に REL 最大1,150 mg を単回投与する第 I 相試験（001試験及び009試験）において、おおむね良好な忍容性が示された[資料5.3.5.3.1: 050BVW]。REL/IMI の臨床開発プログラムにおいて、過量投与（REL/IMI の1日用量が REL として2 g 又は IMI として4 g を超えた用量と定

義）の経験はない。過量投与に関する臨床経験がないため、過量投与に関する特別なガイダンスはない。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析で除去されるが、過量投与の治療として血液透析を使用した際の臨床情報は得られていない。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

臨床的安全性の評価に使用した臨床試験に参加した被験者で、REL/IMI 又は REL による薬物乱用の徴候はなかった。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

REL は β-ラクタマーゼの特異的な阻害薬であり、ヒト酵素を標的としていない。カウンタースクリーニングでヒト又は哺乳類の酵素の著しい阻害は認められなかった[2.6.2.3.1 項]。REL の活性プロファイル及び確立された IMI の経験に基づき、離脱症状及び反跳現象は予測されない。

2.7.4.5.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

通常、REL/IMI は入院患者に対して静脈内投与するため、自動車運転又は機械操作に及ぼす REL/IMI の影響を評価した臨床試験は実施していない。REL の活性プロファイル及び確立された IMI の経験に基づき、REL/IMI が自動車運転又は機械操作に影響を及ぼすことを示唆する情報は得られていない。

第Ⅱ相併合データ（ASaT 集団）では、浮動性めまい［0.5%（3/645例）］を含む器官別大分類が「神経系障害」の有害事象［4.3%（28/645例）］及び「精神障害」の有害事象［1.9%（12/645例）］の発現割合は低く、各投与群で同程度であった（[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 3-3）。

013試験の器官別大分類が「神経系障害」の有害事象の発現割合は低く［4.3%（2/47例）］、CMS + IMI 群のみで発現した浮動性めまいのみであった。また、「精神障害」の有害事象の発現割合は低く［10.6%（5/47例）］、REL/IMI＋プラセボ群及び CMS＋IMI 群で同程度であった[付録2.7.6.3.3-1]。

017試験の器官別大分類が「神経系障害」の有害事象の発現割合は低く［4.9%（4/81例）］、2例以上に発現した事象は感覚鈍麻（2例）であった。また、「精神障害」の有害事象の発現割合は低く［2.5%（2/81例）］、譫妄及び不眠症が各1例に発現した[付録2.7.6.3.5-1]。

014試験の REL/IMI 群において、器官別大分類が「神経系障害」の有害事象の発現割合は低く［10.5%（28/266例）］、2例以上に発現した事象は痙攣発作（3例）、脳血管発作、昏睡、浮動性めまい及び頭痛（各2例）であった。また、「精神障害」の有害事象の発現割合も低く［5.3%（14/266例）］、2例以上に発現した事象は不安（4例）、譫妄（3例）及び不眠症（2例）であった[付録2.7.6.3.4-1]。

2.7.4.6　　市販後データ

全世界における市販後データについて、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2020年2月13日～2020年7月15日）を基に記載する[資料5.3.6.1: PBRER]。

2.7.4.6.1　　全世界における市販後の使用経験

REL/IMI は、2019年7月16日に米国で初めて承認され、2020年7月現在、32の国及び地域で市販（販売）許可又は承認されている。外国における本剤の効能又は効果は、[1.6.1 項]に示したとおりである。安全性上の理由によって販売承認が取り消された又は取り下げられた記録はない。

2.7.4.6.2　　推定使用者数

本剤が世界で初めて承認（2019年7月16日）されてから2020年7月15日までの出荷数量は、約[redacted]バイアル（1バイアル中にレレバクタム250 mg、イミペネム500 mg及びシラスタチン500 mg）であった。本剤は、通常1バイアルを6時間ごとに、感染症の種類に応じて4 日～14 日の期間で投与する。患者あたりの投与期間を平均7日間と仮定したとき、本剤の使用患者数は約[redacted]人［[redacted]バイアル÷（4バイアル×7日）］と推定される。

2.7.4.6.3　　重篤な副作用

本剤が世界で初めて承認（2019年7月16日）されてから2020年7月15日までに、重篤な副作用の報告はなかった。

2.7.4.6.4　　重要なリスク

当該 PBRER の調査単位期間の終了時点（2020年7月15日）での安全性検討事項の一覧を[表 2.7.4-39]に示す。PBRER での安全性検討事項は、ICH E2C (R2) 及び GVP Module VII/ Annex I に係るガイダンスに基づくものであり、Core-RMP（Core Risk Management Plan）の安全性検討事項とは異なることがある。

当該 PBRER の調査単位期間中に得られた本剤の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び不足情報に関する情報を検討した結果、新たな臨床的に重要な情報は特定されていない。

表 2.7.4-39　安全性検討事項（2020 年 7 月 15 日時点）

重要な特定されたリスク	• 過敏症反応 • valproic acid 又は divalproex sodium との相互作用により痙攣発作が増加する可能性 • *Clostridioides difficile* 関連下痢症（CDAD） • 中枢神経系の事象
重要な潜在的リスク	該当なし
不足情報	• 妊婦への投与 • 小児への投与

2.7.4.6.5　　市販後データの結論

当該 PBRER に含まれるデータを検討した結果、本剤のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが示された。今後も本剤の安全性プロファイルのモニタリングを継続する。

2.7.4.7　付録

付録 2.7.4-1　安全性併合解析

副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

REL 250 mg、IMI 500 mg を投与された被験者集団

（003 試験、004 試験、013 試験、014 試験、017 試験）

Subjects With Specific Drug-Related Adverse Events

(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)

All Subjects as Treated Population

Treated With Relebactam 250 mg and Imipenem/Cilastatin 500 mg

	P003		P004		P013 Group 1		P013 Group 3		P014		P017		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	99		117		31		3		266		81		597	
with one or more drug-related adverse events	10	(10.1)	16	(13.7)	5	(16.1)	1	(33.3)	31	(11.7)	15	(18.5)	78	(13.1)
with no drug-related adverse events	89	(89.9)	101	(86.3)	26	(83.9)	2	(66.7)	235	(88.3)	66	(81.5)	519	(86.9)
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(1.0)**
貧血	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)
血小板増加症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.2)**	**1**	**(0.2)**
霧視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.2)
胃腸障害	**6**	**(6.1)**	**6**	**(5.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(3.4)**	**4**	**(4.9)**	**25**	**(4.2)**
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
下痢	4	(4.0)	4	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.3)	2	(2.5)	16	(2.7)
軟便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃炎	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Specific Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population
Treated With Relebactam 250 mg and Imipenem/Cilastatin 500 mg

	P003		P004		P013 Group 1		P013 Group 3		P014		P017		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**6**	**(6.1)**	**6**	**(5.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(3.4)**	**4**	**(4.9)**	**25**	**(4.2)**
麻痺性イレウス	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪心	2	(2.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(2.5)	6	(1.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.6)**	**2**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.1)**	**2**	**(2.5)**	**10**	**(1.7)**
注入部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	4	(0.7)
注入部位硬結	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	2	(0.3)
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	3	(0.5)
注入部位静脈炎	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
注入部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.2)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
注射部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.3)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(1.2)**	**2**	**(0.3)**
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(1.2)	2	(0.3)

Confidential

Subjects With Specific Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population
Treated With Relebactam 250 mg and Imipenem/Cilastatin 500 mg

	P003		P004		P013 Group 1		P013 Group 3		P014		P017		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(0.8)**
抗生物質関連大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)
臨床検査	**1**	**(1.0)**	**4**	**(3.4)**	**2**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(3.8)**	**5**	**(6.2)**	**22**	**(3.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.3)	1	(1.2)	10	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.3)	1	(1.2)	10	(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.8)
血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中ナトリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
リパーゼ増加	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)

Confidential

Subjects With Specific Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population
Treated With Relebactam 250 mg and Imipenem/Cilastatin 500 mg

	P003		P004		P013 Group 1		P013 Group 3		P014		P017		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**1**	**(1.0)**	**4**	**(3.4)**	**2**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(3.8)**	**5**	**(6.2)**	**22**	**(3.7)**
膵酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.2)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血小板数増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.7)	4	(0.7)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.7)**
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.3)
低マグネシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
筋肉痛	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**2**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.7)**	**6**	**(1.0)**
浮動性めまい	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.3)

C Confidential

Subjects With Specific Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population
Treated With Relebactam 250 mg and Imipenem/Cilastatin 500 mg

	P003		P004		P013 Group 1		P013 Group 3		P014		P017		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**2**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.7)**	**6**	**(1.0)**
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
頭痛	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	2	(0.3)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(1.0)**	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(1.5)**
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
発疹	1	(1.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	0	(0.0)	6	(1.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**

C Confidential

Subjects With Specific Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population
Treated With Relebactam 250 mg and Imipenem/Cilastatin 500 mg

	P003		P004		P013 Group 1		P013 Group 3		P014		P017		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
静脈炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

The subjects in the All Subject as Treated Population and belong to the following groups were included.

P003: REL (250 mg) + IMI

P004: REL (250 mg) + IMI

P013 Group 1: IMI/REL (500 mg/250 mg)

P013 Group 3: IMI/REL (500 mg/250 mg) Open-label

P014: IMI/REL (500 mg/250 mg)

P017: IMI/REL (500 mg/250 mg)

For P004, during final reconciliation of data associated with the serious adverse event of Ileus paralytic reported for subject [redacted] (IMI + REL 250 mg group), the site responded to safety queries, and re-evaluated the event was not related to the study drug. The change in causality was not implemented on the AE form within the clinical database (EDC). As a result, the correct causality is not reflected within the datasets or final CSR tables. According to the SAE narrative from the primary investigator, the event of Ileus paralytic experienced by Subject [redacted] (IMI + REL 250 mg group) was actually not drug-related.

MedDRA Version 22.1.

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4-2　治験薬の投与期間（日本人集団）

014 試験（ASaT 集団）

Extent of Exposure by Duration
All Subjects as Treated Population
Japan Subgroup

Treatment Group	≤ 2 days	> 2 to ≤ 4 days	> 4 to ≤ 6 days	> 6 to ≤ 8 days	> 8 to ≤ 10 days	> 10 to ≤ 12 days	> 12 to ≤ 14 days	> 14 days	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
IMI/REL	1	1	1	14	2	1	6	0	26	1 to 14 days	8.4 days	7.0 days
PIP/TAZ	0	1	2	6	1	0	5	0	15	3 to 14 days	8.9 days	7.0 days

Treatment duration = the number of days between the first and last dose of IV therapy, i.e., (end of last dose date/time-start of first dose date/time)/24 hours.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl]

Confidential

付録 2.7.4-3　人口統計学的特性及びその他の特性（日本人集団）
014 試験（ASaT 集団）
Subject Characteristics
All Subjects as Treated Population
Japan Subgroup

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		15		41	
Gender						
Male	18	(69.2)	11	(73.3)	29	(70.7)
Female	8	(30.8)	4	(26.7)	12	(29.3)
Age (Years)						
< 65	6	(23.1)	3	(20.0)	9	(22.0)
≥ 65	20	(76.9)	12	(80.0)	32	(78.0)
Subjects with data	26		15		41	
Mean	77.2		75.7		76.6	
SD	16.1		12.0		14.5	
Median	82.5		75.0		81.0	
Range	36 to 96		56 to 90		36 to 96	
Race						
Asian	26	(100.0)	15	(100.0)	41	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic or Latino	26	(100.0)	15	(100.0)	41	(100.0)
Region						
Asia Pacific	26	(100.0)	15	(100.0)	41	(100.0)
Height (cm)						
Subjects with data	26		15		41	
Mean	158.8		157.5		158.3	
SD	9.9		10.7		10.1	
Median	158.5		155.0		158.0	
Range	136.0 to 180.0		138.0 to 175.0		136.0 to 180.0	
Weight (kg)						
Subjects with data	26		15		41	
Mean	47.4		40.7		44.9	
SD	12.8		8.6		11.8	
Median	45.1		41.0		44.6	
Range	26.8 to 85.0		27.7 to 55.0		26.8 to 85.0	

C Confidential

Subject Characteristics
All Subjects as Treated Population
Japan Subgroup

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
BMI (kg/m^2)						
Subjects with data	26		15		41	
Mean	18.6		16.3		17.8	
SD	3.9		2.2		3.6	
Median	18.2		15.9		17.2	
Range	12.6 to 26.2		13.7 to 22.7		12.6 to 26.2	
APACHE II score at baseline						
APACHE II Score < 15	17	(65.4)	9	(60.0)	26	(63.4)
APACHE II Score ≥ 15	9	(34.6)	6	(40.0)	15	(36.6)
< 10	9	(34.6)	1	(6.7)	10	(24.4)
10 - 14	8	(30.8)	8	(53.3)	16	(39.0)
15 - 19	5	(19.2)	4	(26.7)	9	(22.0)
20 - 24	2	(7.7)	2	(13.3)	4	(9.8)
25 - 35	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(4.9)
Subjects with data	26		15		41	
Mean	13.6		14.4		13.9	
SD	5.9		3.7		5.2	
Median	12.5		14.0		13.0	
Range	6 to 29		7 to 21		6 to 29	
Ventilation status at randomization						
Non-Ventilated HABP	19	(73.1)	12	(80.0)	31	(75.6)
Ventilated HABP/VABP	7	(26.9)	3	(20.0)	10	(24.4)
Pneumonia type of primary diagnosis						
Non-Ventilated HABP	18	(69.2)	12	(80.0)	30	(73.2)
Ventilated HABP/VABP	8	(30.8)	3	(20.0)	11	(26.8)
Ventilated HABP	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(4.9)
VABP	6	(23.1)	3	(20.0)	9	(22.0)
Hospital service at diagnosis						
Medical Unit	22	(84.6)	12	(80.0)	34	(82.9)
Surgical Unit	3	(11.5)	2	(13.3)	5	(12.2)
Trauma Unit	1	(3.8)	1	(6.7)	2	(4.9)

C Confidential

Subject Characteristics
All Subjects as Treated Population
Japan Subgroup

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Days in current hospital admission before randomization						
Subjects with data	26		15		41	
Mean	217.7		218.3		217.9	
SD	354.9		382.9		360.6	
Median	33.5		10.0		32.0	
Range	1 to 1169		2 to 1338		1 to 1338	
Admitted in ICU at randomization						
Yes	3	(11.5)	2	(13.3)	5	(12.2)
No	23	(88.5)	13	(86.7)	36	(87.8)
CPIS score						
< 6	19	(73.1)	9	(60.0)	28	(68.3)
≥ 6	7	(26.9)	6	(40.0)	13	(31.7)
Subjects with data	26		15		41	
Mean	5.0		5.2		5.1	
SD	1.3		1.3		1.3	
Median	5.0		5.0		5.0	
Range	3 to 9		3 to 7		3 to 9	
Concurrent bacteremia with any pathogen						
Yes	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(4.9)
No	24	(92.3)	15	(100.0)	39	(95.1)
Concurrent bacteremia with baseline LRT pathogens						
Yes	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.4)
No	25	(96.2)	15	(100.0)	40	(97.6)
ALT or AST > ULN at randomization						
Y	2	(7.7)	2	(13.3)	4	(9.8)
N	24	(92.3)	13	(86.7)	37	(90.2)
Stage of renal impairment based on baseline creatinine clearance (mL/min)						
Normal (≥ 90)	8	(30.8)	4	(26.7)	12	(29.3)
Mild (< 90 to ≥ 60)	6	(23.1)	4	(26.7)	10	(24.4)
Moderate (< 60 to ≥ 30)	8	(30.8)	6	(40.0)	14	(34.1)
Severe (< 30 to ≥ 15)	4	(15.4)	1	(6.7)	5	(12.2)

C Confidential

Subject Characteristics
All Subjects as Treated Population
Japan Subgroup

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of baseline LRT pathogens						
Monomicrobial	19	(73.1)	8	(53.3)	27	(65.9)
Polymicrobial	2	(7.7)	4	(26.7)	6	(14.6)
None	5	(19.2)	3	(20.0)	8	(19.5)
Baseline LRT specimen collection method						
Bronchoalveolar Lavage	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(2.4)
Protected-Brush Sampling	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.4)
Endotracheal Tube Aspiration	21	(80.8)	9	(60.0)	30	(73.2)
Transtracheal Aspiration	1	(3.8)	2	(13.3)	3	(7.3)
Sputum	3	(11.5)	3	(20.0)	6	(14.6)

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: [P014MK7655A: adam-adsl; admb]

Confidential

付録 2.7.4-4　有害事象（発現割合 0%超）（敗血症の基準に合致した被験者）

017 試験（ASaT 集団）
Subjects With Specific Adverse Events
(Incidence > 0%)
(ASaT Population With Sepsis)

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
Subjects in population	7	
with one or more adverse events	6	(85.7)
with no adverse events	1	(14.3)
Gastrointestinal disorders	**4**	**(57.1)**
Abdominal distension	1	(14.3)
Abdominal pain	1	(14.3)
Abdominal pain upper	1	(14.3)
Diarrhoea	2	(28.6)
Nausea	2	(28.6)
Vomiting	1	(14.3)
General disorders and administration site conditions	**1**	**(14.3)**
Infusion site oedema	1	(14.3)
Infections and infestations	**3**	**(42.9)**
Pelvic abscess	1	(14.3)
Skin candida	1	(14.3)
Urinary tract infection	1	(14.3)
Investigations	**2**	**(28.6)**
Platelet count increased	2	(28.6)
Renal and urinary disorders	**1**	**(14.3)**
Renal haematoma	1	(14.3)
Renal impairment	1	(14.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 21.1.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-5　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）014 試験（日本人集団 vs. 全集団）（ASaT 集団）

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		15		266		269	
with one or more adverse events	26	(100.0)	15	(100.0)	226	(85.0)	233	(86.6)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	40	(15.0)	36	(13.4)
血液およびリンパ系障害	**5**	**(19.2)**	**3**	**(20.0)**	**45**	**(16.9)**	**49**	**(18.2)**
貧血	2	(7.7)	2	(13.3)	28	(10.5)	27	(10.0)
失血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
ヘパリン起因性血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
凝固低下状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鉄欠乏性貧血	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
白血球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.9)	7	(2.6)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
リンパ球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脾臓病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血小板減少症	2	(7.7)	0	(0.0)	5	(1.9)	3	(1.1)
血小板増加症	1	(3.8)	0	(0.0)	7	(2.6)	9	(3.3)
心臓障害	**2**	**(7.7)**	**1**	**(6.7)**	**41**	**(15.4)**	**32**	**(11.9)**
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.0)	5	(1.9)
完全房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(3.8)	8	(3.0)
心不全	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
急性心不全	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
慢性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	**2**	**(7.7)**	**1**	**(6.7)**	**41**	**(15.4)**	**32**	**(11.9)**
心肺停止	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(0.4)	2	(0.7)
心肺不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
心血管不全	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.9)	4	(1.5)
代謝性心筋症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心筋虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
洞性徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
洞性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
上室性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
頻脈性不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
包茎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳および迷路障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.4)**
片耳難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳出血	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
耳垢分泌過多	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
内分泌障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**4**	**(1.5)**
尿崩症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.1)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**5**	**(1.9)**
白内障	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**5**	**(1.9)**
結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
アレルギー性結膜炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
角膜びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
複視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
兎眼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
散瞳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
網膜血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害	**11**	**(42.3)**	**7**	**(46.7)**	**60**	**(22.6)**	**70**	**(26.0)**
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
急性出血性潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肛門びらん	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
口角口唇炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腹水	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
便秘	2	(7.7)	0	(0.0)	11	(4.1)	3	(1.1)
下痢	1	(3.8)	3	(20.0)	21	(7.9)	30	(11.2)
穿孔性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
細菌叢異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸管皮膚瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
びらん性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
嚢塊	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
変色便	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**11**	**(42.3)**	**7**	**(46.7)**	**60**	**(22.6)**	**70**	**(26.0)**
軟便	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸管瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
舌炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血便排泄	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃排出不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.1)
臍径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸管虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腹腔内液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大腸穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
口唇びらん	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
口唇出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸間膜静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔内出血	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
悪心	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(1.5)	4	(1.5)
胃閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
閉塞性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
嚥下痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
消化性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肛門周囲紅斑	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸壁気腫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**11**	**(42.3)**	**7**	**(46.7)**	**60**	**(22.6)**	**70**	**(26.0)**
直腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
小腸穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
上部消化管出血	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(1.1)
嘔吐	1	(3.8)	1	(6.7)	8	(3.0)	10	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11**	**(42.3)**	**6**	**(40.0)**	**32**	**(12.0)**	**51**	**(19.0)**
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
脳死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
カテーテル留置部位炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸痛	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	5	(1.9)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
滲出液	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
低体温	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	3	(1.1)
注入部位出血	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
注入部位疼痛	0	(0.0)	3	(20.0)	0	(0.0)	3	(1.1)
注入部位静脈炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
注射部位疼痛	1	(3.8)	1	(6.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位腫脹	3	(11.5)	1	(6.7)	3	(1.1)	1	(0.4)

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11**	**(42.3)**	**6**	**(40.0)**	**32**	**(12.0)**	**51**	**(19.0)**
医療機器使用部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
多臓器機能不全症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	7	(2.6)
浮腫	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(3.8)	1	(6.7)	2	(0.8)	4	(1.5)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
発熱	3	(11.5)	2	(13.3)	11	(4.1)	20	(7.4)
腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性炎症反応症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管ステント血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	**1**	**(3.8)**	**1**	**(6.7)**	**7**	**(2.6)**	**7**	**(2.6)**
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
薬物性肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(3.8)	1	(6.7)	2	(0.8)	2	(0.7)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
虚血性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胆道気腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**11**	**(42.3)**	**3**	**(20.0)**	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**
腹部感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
アシネトバクター性菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
アシネトバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肛門カンジダ症	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**11**	**(42.3)**	**3**	**(20.0)**	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**
抗生物質関連大腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
菌血症	0	(0.0)	1	(6.7)	4	(1.5)	5	(1.9)
細菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌性毒血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
細菌性尿道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
脳膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
熱傷部感染	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
カンジダ感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
カンジダ性尿道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
カンジダ尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
よう	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
カテーテル留置部位感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
クロストリジウム･ディフィシレ感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
デルフチア・アシドボランス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
医療機器関連感染	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
細菌性心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
エンテロバクター性菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸球菌性菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
細菌性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
丹毒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
大腸菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
大腸菌性尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
真菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.0)	7	(2.6)
真菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**11**	**(42.3)**	**3**	**(20.0)**	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**
皮膚真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
胃腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
泌尿生殖器感染	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.3)	4	(1.5)
ＨＩＶ感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
感染性胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
クレブシエラ性菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
クレブシエラ感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
限局性感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
肺感染	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
乳様突起炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
髄膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
メタニューモウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼓膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
神経系感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
骨髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
耳下腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
会陰膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺炎	2	(7.7)	1	(6.7)	11	(4.1)	8	(3.0)
アシネトバクター性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
細菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
大腸菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
真菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**11**	**(42.3)**	**3**	**(20.0)**	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**
ブドウ球菌性肺炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
処置後敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
偽膜性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腰筋膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
化膿性分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
膿気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
回帰熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸器モニリア症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	5	(1.9)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.6)	5	(1.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脊髄感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
膿性痰	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
ブドウ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
股部白癬	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
白癬感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
気管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
トリコフィトン感染症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**11**	**(42.3)**	**3**	**(20.0)**	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**
結核	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
尿路感染	2	(7.7)	0	(0.0)	7	(2.6)	6	(2.2)
真菌性尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
水痘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
真菌性創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ブドウ球菌性創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**(11.5)**	**1**	**(6.7)**	**14**	**(5.3)**	**21**	**(7.8)**
気管内挿管合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.1)
顔面損傷	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
転倒	0	(0.0)	1	(6.7)	2	(0.8)	1	(0.4)
埋没組織壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
切開部位潰瘍	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
四肢損傷	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
口唇損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
処置後血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
処置後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)
術後創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
処置による気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
皮膚裂傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
脊髄ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脾破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
ストーマ部分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**(11.5)**	**1**	**(6.7)**	**14**	**(5.3)**	**21**	**(7.8)**
ストーマ部疼痛	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
硬膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
各種物質毒性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
輸血関連呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外傷性血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尺骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
移植血管合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
創部内臓脱出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
創部分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	**11**	**(42.3)**	**4**	**(26.7)**	**63**	**(23.7)**	**51**	**(19.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	1	(6.7)	26	(9.8)	19	(7.1)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	1	(6.7)	31	(11.7)	20	(7.4)
抱合ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中アルブミン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(3.8)	0	(0.0)	5	(1.9)	2	(0.7)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
血中カルシウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
血中ブドウ糖変動	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血中マグネシウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**11**	**(42.3)**	**4**	**(26.7)**	**63**	**(23.7)**	**51**	**(19.0)**
血圧上昇	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
血中ナトリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血中尿酸減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
ＣＳＦ白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
フィブリンＤダイマー増加	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.9)	3	(1.1)
糸球体濾過率減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(6.7)	3	(1.1)	2	(0.7)
心拍数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
国際標準比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
酸素飽和度低下	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
血小板数減少	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
蛋白アルブミン比減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
総蛋白減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脈拍欠損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**11**	**(42.3)**	**4**	**(26.7)**	**63**	**(23.7)**	**51**	**(19.0)**
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿量増加	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
体重増加	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(0.4)	4	(1.5)
代謝および栄養障害	**7**	**(26.9)**	**4**	**(26.7)**	**59**	**(22.2)**	**56**	**(20.8)**
アシドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
中枢性塩類喪失症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
脱水	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
糖尿病	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脂質異常症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
電解質失調	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
栄養補給不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
水分過負荷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
体液貯留	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
高カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.6)	7	(2.6)
高インスリン血症性低血糖症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	3	(1.1)
高ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
高リン酸塩血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低アルブミン血症	1	(3.8)	1	(6.7)	8	(3.0)	10	(3.7)
低カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)
低血糖	0	(0.0)	1	(6.7)	4	(1.5)	5	(1.9)
低カリウム血症	3	(11.5)	3	(20.0)	18	(6.8)	24	(8.9)
低マグネシウム血症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**7**	**(26.9)**	**4**	**(26.7)**	**59**	**(22.2)**	**56**	**(20.8)**
低ナトリウム血症	2	(7.7)	0	(0.0)	14	(5.3)	3	(1.1)
低リン酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.1)
低蛋白血症	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.6)	12	(4.5)
プロポフォール注入症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(3.8)**	**1**	**(6.7)**	**9**	**(3.4)**	**8**	**(3.0)**
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
背部痛	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(1.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
関節可動域低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
運動性低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
骨端症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
変形性脊椎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脊柱管狭窄症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脊椎すべり症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
椎間孔狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**
胃癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.7)**	**28**	**(10.5)**	**34**	**(12.6)**

Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.7)**	**28**	**(10.5)**	**34**	**(12.6)**
アカシジア	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
血管障害性ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
失語症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
失声症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脳底動脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脳転位症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
脳損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脳浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)
頚動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
小脳性認知感情症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脳血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脳虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脳脊髄癆	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
昏睡	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
よだれ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
てんかん	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
顔面麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
出血性卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	4	(1.5)
不全片麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝性脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
水頭症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.7)**	**28**	**(10.5)**	**34**	**(12.6)**
運動過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
ＩＣＵ関連筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭蓋内圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
ラクナ脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
嗜眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
代謝性脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
単ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ミオクローヌス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ニューロミオパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
不全対麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
精神運動亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
四肢麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
痙攣発作	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
脊髄圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
硬膜下ヒグローマ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
咬舌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
精神障害	**2**	**(7.7)**	**1**	**(6.7)**	**14**	**(5.3)**	**20**	**(7.4)**
感情障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
攻撃性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
激越	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	3	(1.1)
不安障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
行動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
錯乱状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
譫妄	1	(3.8)	1	(6.7)	3	(1.1)	8	(3.0)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**2**	**(7.7)**	**1**	**(6.7)**	**14**	**(5.3)**	**20**	**(7.4)**
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
幻視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
不眠症	1	(3.8)	1	(6.7)	2	(0.8)	5	(1.9)
神経過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
腎および尿路障害	**3**	**(11.5)**	**2**	**(13.3)**	**23**	**(8.6)**	**30**	**(11.2)**
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	13	(4.8)
高窒素血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
尿路結石	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
出血性膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
排尿困難	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
糖尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	2	(0.7)
神経因性膀胱	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
腎周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	2	(0.7)
多尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.1)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
腎嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.1)
腎機能障害	1	(3.8)	1	(6.7)	2	(0.8)	1	(0.4)
塩体質	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.7)**	**1**	**(0.4)**	**4**	**(1.5)**
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
性器びらん	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.7)**	**1**	**(0.4)**	**4**	**(1.5)**
会陰潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
前立腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7**	**(26.9)**	**4**	**(26.7)**	**67**	**(25.2)**	**59**	**(21.9)**
急性肺水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
急性呼吸窮迫症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
急性呼吸不全	1	(3.8)	0	(0.0)	6	(2.3)	2	(0.7)
誤嚥	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
喘息	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
無気肺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(1.9)
気管支閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
気管支胸膜瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
気管支痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.9)	3	(1.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺気腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
鼻出血	0	(0.0)	2	(13.3)	1	(0.4)	5	(1.9)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
しゃっくり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胸水症	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(4.1)	14	(5.2)
高炭酸ガス血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低炭酸症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
喉頭浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7**	**(26.9)**	**4**	**(26.7)**	**67**	**(25.2)**	**59**	**(21.9)**
鼻中隔弯曲	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
咽頭病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胸水	0	(0.0)	2	(13.3)	11	(4.1)	13	(4.8)
胸膜線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	1	(0.4)
胸膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.3)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	5	(19.2)	1	(6.7)	8	(3.0)	1	(0.4)
気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	4	(1.5)
自然気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺空洞形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)
肺線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
肺高血圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸抑制	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸窮迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.9)	7	(2.6)
変色痰	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頻呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
喘鳴	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**9**	**(34.6)**	**4**	**(26.7)**	**35**	**(13.2)**	**27**	**(10.0)**
冷汗	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.6)	8	(3.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
おむつ皮膚炎	1	(3.8)	1	(6.7)	1	(0.4)	2	(0.7)
紅斑	1	(3.8)	2	(13.3)	4	(1.5)	4	(1.5)

Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**9**	**(34.6)**	**4**	**(26.7)**	**35**	**(13.2)**	**27**	**(10.0)**
皮下出血	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
過角化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
汗疹	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
立毛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
発疹	2	(7.7)	1	(6.7)	10	(3.8)	5	(1.9)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性皮疹	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚病変	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
皮膚軟化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
皮膚壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮下気腫	1	(3.8)	0	(0.0)	5	(1.9)	1	(0.4)
蕁麻疹	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
血管障害	**2**	**(7.7)**	**1**	**(6.7)**	**29**	**(10.9)**	**29**	**(10.8)**
血管硬化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
大動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
大動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血性分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	2	(0.7)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
血行動態不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
高血圧	1	(3.8)	0	(0.0)	9	(3.4)	6	(2.2)
低血圧	1	(3.8)	1	(6.7)	8	(3.0)	10	(3.7)
血液量減少性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Specific Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**2**	**(7.7)**	**1**	**(6.7)**	**29**	**(10.9)**	**29**	**(10.8)**
頚静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	5	(1.9)
表在性静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
出血性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
収縮期高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
表在性血栓性静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 22.0.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4-6　副作用（発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
014 試験（日本人集団 vs. 全集団）（ASaT 集団）

Subjects with Drug-Related Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		15		266		269	
with one or more adverse events	13	(50.0)	6	(40.0)	31	(11.7)	26	(9.7)
with no adverse events	13	(50.0)	9	(60.0)	235	(88.3)	243	(90.3)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**1**	**(0.4)**
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血小板減少症	2	(7.7)	0	(0.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
胃腸障害	**2**	**(7.7)**	**2**	**(13.3)**	**9**	**(3.4)**	**9**	**(3.3)**
下痢	1	(3.8)	2	(13.3)	6	(2.3)	6	(2.2)
細菌叢異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
軟便	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(7.7)**	**3**	**(20.0)**	**3**	**(1.1)**	**4**	**(1.5)**
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位腫脹	2	(7.7)	1	(6.7)	2	(0.8)	1	(0.4)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**3**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**2**	**(0.7)**
抗生物質関連大腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
真菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Drug-Related Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**3**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**2**	**(0.7)**
胃腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	**4**	**(15.4)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(3.8)**	**4**	**(1.5)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.8)	0	(0.0)	6	(2.3)	3	(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.8)	0	(0.0)	6	(2.3)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(1.5)	1	(0.4)
血中カリウム減少	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
血小板数減少	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**2**	**(7.7)**	**1**	**(6.7)**	**2**	**(0.8)**	**1**	**(0.4)**
低カリウム血症	2	(7.7)	1	(6.7)	2	(0.8)	1	(0.4)
低マグネシウム血症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
幻視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
腎機能障害	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

Subjects with Drug-Related Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(2.3)**	**2**	**(0.7)**
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
発疹	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
全身性皮疹	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 22.0.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-7　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	2	(6.5)	3	(18.8)	5	(10.6)
with no adverse events	29	(93.5)	13	(81.3)	42	(89.4)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
心室性頻脈	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.1)**
全身性炎症反応症候群	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
感染症および寄生虫症	**1**	**(3.2)**	**1**	**(6.3)**	**2**	**(4.3)**
肺感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.
MedDRA Version 20.0

Source:{P013} Table 12-6

付録 2.7.4-8　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

014 試験（ASaT 集団）

Subjects with Adverse Events Resulting in Death During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period

(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)

All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	266		269		535	
with one or more adverse events	40	(15.0)	57	(21.2)	97	(18.1)
with no adverse events	226	(85.0)	212	(78.8)	438	(81.9)
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
脾臓病変	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心臓障害	**19**	**(7.1)**	**17**	**(6.3)**	**36**	**(6.7)**
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心房細動	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
完全房室ブロック	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
徐脈	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心停止	9	(3.4)	6	(2.2)	15	(2.8)
心不全	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
急性心不全	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
心肺停止	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
心肺不全	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
心血管不全	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
頻脈性不整脈	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.4)**
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸管虚血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(0.8)**	**9**	**(3.3)**	**11**	**(2.1)**
脳死	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
死亡	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
多臓器機能不全症候群	1	(0.4)	6	(2.2)	7	(1.3)
血管ステント血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**12**	**(4.5)**	**7**	**(2.6)**	**19**	**(3.6)**
感染性胸水	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肺炎	4	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)
敗血症	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)

Subjects with Adverse Events Resulting in Death During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**12**	**(4.5)**	**7**	**(2.6)**	**19**	**(3.6)**
敗血症性ショック	6	(2.3)	2	(0.7)	8	(1.5)
気管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
脊髄ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.4)**
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
神経系障害	**2**	**(0.8)**	**11**	**(4.1)**	**13**	**(2.4)**
脳底動脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脳転位症候群	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.7)
脳浮腫	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
脳血管発作	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
出血性卒中	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
頭蓋内圧上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(0.8)**	**4**	**(1.5)**	**6**	**(1.1)**
急性呼吸不全	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
誤嚥性肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
呼吸不全	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
血管障害	**4**	**(1.5)**	**3**	**(1.1)**	**7**	**(1.3)**
循環虚脱	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Confidential

Subjects with Adverse Events Resulting in Death During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Subjects as Treated Population

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**4**	**(1.5)**	**3**	**(1.1)**	**7**	**(1.3)**
出血性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4-9　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧

（全試験期間）

014 試験（ASaT 集団）

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	11	21	Y	敗血症性ショック	1.57 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	IV Study Therapy	2	2	Y	完全房室ブロック	23 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	敗血症性ショック	2.08 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	30	32	N	急性呼吸不全	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	30	30	N	死亡	3 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	22	24	N	出血性卒中	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	7	7	Y	敗血症	23.58 Hours	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	4	7	Y	敗血症性ショック	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Black or African American, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	心停止	4.68 Hours	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	29	29	N	呼吸抑制	2 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	14	14	Y	肺炎	10 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0207, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	Post-Therapy	13	13	Y	心肺停止	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0601, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	8	10	Y	多臓器機能不全症候群	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0601, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	29	29	N	心停止	18.02 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1002, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	20	25	Y	急性心不全	6 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=1023, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	28	45	N	誤嚥性肺炎	2.57 Weeks	Mild	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1038, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=											
[redacted]	Screening			N	肺炎	9.45 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1049, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	Post-Therapy	13	15	Y	誤嚥性肺炎	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1051, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	12	12	Y	肺炎	58 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2208, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	心停止	47 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2209, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	27	36	N	脳血管発作	1.43 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2401, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	IV Study Therapy	1	5	Y	心血管不全	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2408, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	5	5	Y	心房細動	8.17 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	5	5	Y	心不全	5 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	27	27	Y	心停止	35 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	Post-Therapy	9	9	Y	心停止	1.25 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	17	17	Y	心停止	1.25 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	Post-Therapy	7	7	Y	心停止	20 Minutes	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	19	19	Y	心停止	45 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2802, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	IV Study Therapy	3	4	Y	肺炎	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=3407, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	18	18	Y	心肺不全	23 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=3407, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	Post-Therapy	19	19	Y	心肺不全	35 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=3600, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	2	34	Y	敗血症	1.08 Months	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4010, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	IV Study Therapy	2	6	Y	血腫	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4010, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	IV Study Therapy	4	12	Y	肺炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4101, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	死亡	1 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	10	10	Y	敗血症性ショック	4.58 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	21	21	Y	循環虚脱	5 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	Post-Therapy	15	15	Y	心血管不全	59.98 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	21	21	Y	脳転位症候群	2 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	Post-Therapy	13	13	Y	心血管不全	2.75 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	23	23	Y	循環虚脱	29.98 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4103, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	3	3	Y	頻脈性不整脈	1 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											
[redacted]	Post-Therapy	13	13	Y	循環虚脱	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	23	23	Y	心停止	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1											
[redacted]	Post-Therapy	1	1	Y	脳血管発作	30 Minutes	Severe	Y	N	None	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	Post-Therapy	12	12	Y	心停止	45 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5213, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	敗血症性ショック	23 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5214, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											
[redacted]	IV Study Therapy	8	12	Y	急性呼吸不全	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	8	12	Y	敗血症性ショック	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0105, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	急性心筋梗塞	1 Seconds	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	Post-Therapy	16	17	Y	出血性卒中	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	敗血症性ショック	4.83 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	12	12	Y	出血性ショック	19 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Black or African American, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	11	13	Y	心不全	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	15	15	Y	脊髄ショック	25 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	23	23	N	慢性閉塞性肺疾患	23.58 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	5	11	Y	急性腎障害	1 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0207, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	Post-Therapy	6	6	Y	心停止	18.42 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0207, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	11	26	Y	気管炎	2.29 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0207, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=1[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	17	17	Y	心停止	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0301, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	2	17	Y	敗血症	2.29 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0302, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	21	27	N	クレブシエラ性菌血症	1 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0522, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	15	15	Y	呼吸不全	1 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0522, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	多臓器機能不全症候群	3 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0522, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	腸管虚血	7.23 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0529, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	9	Y	急性呼吸不全	6 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1047, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	心肺停止	1.5 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	8	11	Y	虚血性大腸炎	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	IV Study Therapy	1	5	Y	頭蓋内圧上昇	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	5	7	Y	脳死	3 Days	Severe	Y	N	None	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2209, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	IV Study Therapy	6	17	Y	多臓器機能不全症候群	1.71 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2209, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	3	7	Y	多臓器機能不全症候群	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2217, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	4	4	Y	多臓器機能不全症候群	10.25 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2701, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	Post-Therapy	19	19	Y	心停止	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	24	24	Y	心停止	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	16	16	Y	徐脈	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	心停止	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	15	19	Y	敗血症性ショック	5 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
	Post-Therapy	18	18	N	心停止	1.08 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2706, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	10	10	Y	心停止	35 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2802, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	6	16	Y	くも膜下出血	1.57 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=3108, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	4	29	Y	脾臓病変	3.71 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=3702, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Screening	1	15	N	敗血症	2.14 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4001, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	Post-Therapy	8	8	Y	心肺不全	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4004, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	2	13	Y	多臓器機能不全症候群	1.71 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4006, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	Post-Therapy	72	72	N	肺塞栓症	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4010, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	心肺不全	1.83 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4011, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	25	33	Y	感染性胸水	1.29 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4013, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	7	7	Y	急性心不全	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	23	23	Y	脳転位症候群	16.33 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
	Post-Therapy	23	23	Y	脳浮腫	16.33 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	15	15	Y	循環虚脱	29.98 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	16	16	Y	心血管不全	10.25 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	Post-Therapy	7	7	Y	循環虚脱	1.92 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	出血性卒中	1.25 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	脳転位症候群	29.98 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	脳転位症候群	29.98 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4103, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	血管ステント血栓症	1 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	16	16	Y	死亡	52 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4108, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4108, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	7	7	Y	脳浮腫	30 Minutes	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4108, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	23	23	Y	虚血性脳卒中	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4200, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	14	14	Y	心筋梗塞	1.42 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4202, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	糖尿病性ケトアシドーシス	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5008, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	Post-Therapy	15	16	Y	呼吸不全	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	25	25	N	脳血管発作	7.5 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	4	6	Y	多臓器機能不全症候群	3 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	4	6	Y	肺塞栓症	3 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	18	23	Y	高カリウム血症	6 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	3	5	Y	脳底動脈血栓症	3 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5208, Subject ID=[redacted] Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	IV Study Therapy	9	13	Y	敗血症	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5213, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	6	Y	心房細動	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5805, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	26	26	N	急性左室不全	19.5 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5807, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5807, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	IV Study Therapy	14	14	Y	心血管不全	45 Minutes	Severe	Y	N	None	Fatal

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adae; adex]

付録 2.7.4-10 死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（日本人集団）

（全試験期間）014 試験（ASaT 集団）

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population
Japan Subgroup

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=1002, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	20	25	Y	急性心不全	6 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1023, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	28	45	N	誤嚥性肺炎	2.57 Weeks	Mild	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1038, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=											
[redacted]	Screening			N	肺炎	9.45 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1049, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	Post-Therapy	13	15	Y	誤嚥性肺炎	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1051, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	12	12	Y	肺炎	58 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Adverse Events Resulting in Death
All Subjects as Treated Population
Japan Subgroup

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=1047, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	心肺停止	1.5 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

MedDRA version 22.0.

Source: [P014MK7655A: adam-adae; adex]

付録 2.7.4-11　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）

REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群

013 試験（ASaT 集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS								
Trial Number=7655A-013, Site Number=0400, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11								
[redacted]	Post-Therapy	14	肺感染	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-013, Site Number=0502, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14								
[redacted]	Post-Therapy	19	急性腎障害	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=7655A-013, Site Number=0502, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3								
[redacted]	Screening	1	肺炎	3 Days	Severe	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	2	全身性炎症反応症候群	2 Days	Severe	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-013, Site Number=1102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3								
[redacted]	Post-Therapy	20	心停止	8 Minutes	Severe	N	N/A	Resolved
Treatment Group 2: CMS + IMI								
Trial Number=7655A-013, Site Number=0502, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10								
[redacted]	Screening	1	腸間膜血行不全	5.67 Hours	Severe	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	4	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.14 Weeks	Severe	N	None	Resolved
		4	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Continuing	Severe	N	None	Not Resolved
		4	血中アルカリホスファターゼ増加	Continuing	Severe	N	None	Not Resolved
Trial Number=7655A-013, Site Number=0800, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11								
[redacted]	Post-Therapy	19	上部消化管出血	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved

付録 2.7.4-11 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）

REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群

013 試験（ASaT 集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Treatment Group 2: CMS + IMI								
Trial Number=7655A-013, Site Number=1202, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=21								
[redacted]	Post-Therapy	24	敗血症性ショック	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-013, Site Number=1801, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3								
[redacted]	Post-Therapy	7	くも膜下出血	4.45 Hours	Severe	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-013, Site Number=1801, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4								
[redacted]	Post-Therapy	4	心室性頻脈	45 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Relative day of onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.
Rel day of last recorded dose of study medication is defined as the day of the last dose of IV relative to the start of study drug.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.
MedDRA Version 20.0

Source:{P013} 16.2.7.3.3 項

付録 2.7.4-11 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）

REL/IMI 群

013 試験（ASaT 集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Treatment Group 3: IMI/REL								
Trial Number=7655A-013, Site Number=0400, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8								
[redacted]	IV Study Therapy	2	肺炎	Continuing	Severe	N	None	Not Resolved
		7	敗血症性ショック	2 Days	Severe	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-013, Site Number=0502, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=42								
[redacted]	IV Study Therapy	23	急性腹膜炎	2 Days	Severe	N	None	Resolved
		24	十二指腸穿孔	5.22 Hours	Severe	N	None	Resolved
		28	十二指腸穿孔	11.13 Hours	Severe	N	None	Resolved
		33	肝血腫	3 Days	Severe	N	None	Resolved
		35	腹部創離開	3 Weeks	Severe	N	None	Sequelae
		41	全身性強直性間代性発作	15.67 Hours	Severe	Y	Discontinued	Resolved
		41	肺炎	4 Days	Severe	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-013, Site Number=1320, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43								
[redacted]	Post-Therapy	53	大腸菌性尿路感染	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved

付録 2.7.4-11 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）

REL/IMI 群

013 試験（ASaT 集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome
Treatment Group 3: IMI/REL								
Trial Number=7655A-013, Site Number=1320, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43								
[redacted]	Post-Therapy	53	精神状態変化	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Relative day of onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.
Rel day of last recorded dose of study medication is defined as the day of the last dose of IV relative to the start of study drug.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.
MedDRA Version 20.0

Source:{P013} 16.2.7.3.3 項

付録 2.7.4-12 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（全試験期間）
014 試験（ASaT 集団）
Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	11	21	Y	敗血症性ショック	1.57 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	IV Study Therapy	2	2	Y	完全房室ブロック	23 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	18	33	Y	尿路感染	2.29 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	敗血症性ショック	2.08 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	4	73	Y	髄膜炎	2.3 Months	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	30	32	N	急性呼吸不全	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	5	23	Y	敗血症	2.71 Weeks	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	30	30	N	死亡	3 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	2	6	Y	皮膚感染	5 Days	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	7		Y	褥瘡性潰瘍	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
	Post-Therapy	22	24	N	出血性卒中	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	7	7	Y	敗血症	23.58 Hours	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	4	7	Y	敗血症性ショック	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Black or African American, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	心停止	4.68 Hours	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	12	19	Y	誤嚥性肺炎	1.14 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
	Post-Therapy	29	29	N	呼吸抑制	2 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	14	14	Y	肺炎	10 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0207, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	Post-Therapy	13	13	Y	心肺停止	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Confidential

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0301, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	20	54	Y	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.15 Months	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0305, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	IV Study Therapy	3	15	Y	誤嚥	1.86 Weeks	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0504, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	5	15	Y	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.57 Weeks	Severe	Y	Y	Discontinued	Resolved
	IV Study Therapy	5	15	Y	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.57 Weeks	Severe	Y	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0518, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	5	21	Y	嗜眠	2.43 Weeks	Severe	Y	N	None	Sequelae
	Post-Therapy	15	17	Y	硬膜下血腫	3 Days	Moderate	Y	N	N/A	Sequelae
Trial Number=7655A-014, Site Number=0601, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0601, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	8	10	Y	多臓器機能不全症候群	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0601, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	29	29	N	心停止	18.02 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1002, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	20	25	Y	急性心不全	6 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1012, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	IV Study Therapy	8	19	Y	血小板減少症	1.71 Weeks	Moderate	Y	Y	Discontinued	Resolved
	Post-Therapy	27	69	N	高炭酸ガス血症	1.41 Months	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1013, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	IV Study Therapy	6	41	Y	心不全	1.18 Months	Severe	Y	N	N/A	Sequelae

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=1013, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	Post-Therapy	7	17	Y	肺炎	1.57 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1014, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	28		Y	虚血性大腸炎	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
	Post-Therapy	28		Y	ブドウ球菌性肺炎	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1023, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	28	45	N	誤嚥性肺炎	2.57 Weeks	Mild	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1028, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	13	38	Y	誤嚥性肺炎	3.71 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1038, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=											
[redacted]	Screening			N	肺炎	9.45 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=1049, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	Post-Therapy	13	15	Y	誤嚥性肺炎	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1051, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	12	12	Y	肺炎	58 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	1	14	Y	埋没組織壊死	2 Weeks	Severe	Y	N	None	Sequelae
	Post-Therapy	30	33	N	直腸出血	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	4	4	Y	頭蓋内出血	23 Hours	Severe	Y	N	None	Sequelae
Trial Number=7655A-014, Site Number=2208, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	心停止	47 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2209, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	10	12	Y	無気肺	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved
	Post-Therapy	10	12	Y	気管支炎	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2209, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	7	15	Y	腹膜炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	27	36	N	脳血管発作	1.43 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2401, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	IV Study Therapy	1	5	Y	心血管不全	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	2		Y	腎不全	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2408, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	5	5	Y	心房細動	8.17 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	5	5	Y	心不全	5 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2408, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	5		Y	腎不全	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	27	27	Y	心停止	35 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	Post-Therapy	9	9	Y	心停止	1.25 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	17	17	Y	心停止	1.25 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	4	4	Y	徐脈	20 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	4	4	Y	心停止	10 Minutes	Severe	Y	N	None	Sequelae

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	4		Y	出血性卒中	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	IV Study Therapy	5	5	Y	心停止	10 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	7	7	Y	心停止	20 Minutes	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	19	19	Y	心停止	45 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2802, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	IV Study Therapy	3	4	Y	肺炎	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2802, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	IV Study Therapy	3	8	Y	呼吸不全	6 Days	Severe	Y	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	8	11	Y	呼吸不全	4 Days	Severe	Y	N	None	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=3208, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	Post-Therapy	26	38	N	うっ血性心不全	1.86 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3406, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	8	15	Y	敗血症性ショック	1.14 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3407, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	9	12	Y	呼吸抑制	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved
	Post-Therapy	18	18	Y	心肺不全	23 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=3407, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	Post-Therapy	10		Y	菌血症	Unknown	Severe	Y	N	N/A	Unknown
	Post-Therapy	15	16	Y	穿孔性十二指腸潰瘍	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved
	Post-Therapy	16		Y	昏睡	Unknown	Severe	Y	N	N/A	Unknown
	Post-Therapy	19	19	Y	心肺不全	35 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=3503, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	IV Study Therapy	2	2	Y	肺高血圧症	5.5 Hours	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3600, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	2	34	Y	敗血症	1.08 Months	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	5		Y	心内膜炎	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	Post-Therapy	20	29	Y	アシネトバクター性肺炎	1.43 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3700, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	13	19	Y	誤嚥性肺炎	1 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3700, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	23	25	N	譫妄	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3700, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=3700, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	23	34	N	胆管炎	1.71 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4002, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	Post-Therapy	23		N	肺炎	Unknown	Severe	Y	N	N/A	Unknown
Trial Number=7655A-014, Site Number=4010, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	IV Study Therapy	2	6	Y	血腫	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4010, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	IV Study Therapy	4	12	Y	肺炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	8	12	Y	心停止	5 Days	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4101, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	死亡	1 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal

Confidential

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	3		Y	椎間板炎	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	IV Study Therapy	3		Y	脊髄感染	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	IV Study Therapy	9		Y	自然気胸	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	IV Study Therapy	10	10	Y	気胸	12.67 Hours	Severe	Y	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	10	10	Y	敗血症性ショック	4.58 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	IV Study Therapy	2		Y	肺膿瘍	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	IV Study Therapy	2	11	Y	外傷性血胸	1.43 Weeks	Severe	Y	N	None	Sequelae
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	IV Study Therapy	12		Y	虚血性脳卒中	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	Post-Therapy	21	21	Y	循環虚脱	5 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	Post-Therapy	19	19	Y	胸水症	2.97 Hours	Severe	Y	N	N/A	Sequelae
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted] Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	Post-Therapy	15	15	Y	心血管不全	59.98 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	18	29	Y	胸水症	1.71 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
	Post-Therapy	18	29	Y	胸膜線維症	1.71 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	21	21	Y	脳転位症候群	2 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	Post-Therapy	13		Y	急性呼吸窮迫症候群	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
	Post-Therapy	13	13	Y	心血管不全	2.75 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	23	23	Y	循環虚脱	29.98 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4103, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	3	3	Y	頻脈性不整脈	1 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4103, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	IV Study Therapy	6	6	Y	腸潰瘍	5.5 Hours	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4104, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4104, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	IV Study Therapy	13		Y	結核	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											
[redacted]	Post-Therapy	12	12	Y	自然気胸	3 Hours	Severe	Y	N	N/A	Resolved
	Post-Therapy	13	13	Y	循環虚脱	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	23	23	Y	心停止	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1											
[redacted]	Post-Therapy	1	1	Y	脳血管発作	30 Minutes	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4200, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	17	33	Y	呼吸不全	2.43 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4203, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	5	5	Y	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13.07 Hours	Severe	Y	Y	None	Resolved
	IV Study Therapy	5	5	Y	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13.07 Hours	Severe	Y	Y	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	Post-Therapy	12	12	Y	心停止	45 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5213, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	敗血症性ショック	23 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5214, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	4	9	Y	急性呼吸不全	6 Days	Severe	Y	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	4	5	Y	うっ血性心不全	2 Days	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5214, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5214, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											
[redacted]	IV Study Therapy	8	12	Y	急性呼吸不全	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	8	12	Y	敗血症性ショック	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5805, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	IV Study Therapy	10	10	Y	脾破裂	1.67 Hours	Severe	Y	N	None	Resolved
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0004, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=9[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	全身性強直性間代性発作	3 Minutes	Severe	Y	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Black or African American, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	Post-Therapy	16	25	Y	処置後敗血症	1.43 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	11	29	Y	水頭症	2.71 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	8	8	Y	心肺停止	23 Hours	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	7	29	Y	敗血症性ショック	3.29 Weeks	Moderate	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	20	30	Y	肺炎	1.57 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0105, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	急性心筋梗塞	1 Seconds	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	IV Study Therapy	12		Y	髄膜炎	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	Post-Therapy	13		Y	急性腎障害	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	Post-Therapy	16	17	Y	出血性卒中	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	敗血症性ショック	4.83 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	IV Study Therapy	6	6	Y	気管内挿管合併症	15 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	9	49	Y	脳膿瘍	1.35 Months	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	1	12	Y	下痢	1.71 Weeks	Moderate	Y	Y	None	Resolved
	IV Study Therapy	4		Y	胸水	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0113, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	12	12	Y	出血性ショック	19 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Black or African American, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	11	13	Y	心不全	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	3	3	Y	心停止	25 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	7	7	Y	心停止	3 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	15	15	Y	脊髄ショック	25 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	8		Y	敗血症性ショック	Continuing	Moderate	Y	N	None	Not Resolved
	Post-Therapy	8	23	Y	肝酵素上昇	2.29 Weeks	Mild	Y	N	N/A	Resolved
	Post-Therapy	23	23	N	慢性閉塞性肺疾患	23.58 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Multiple, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	5	11	Y	急性腎障害	1 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0207, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	Post-Therapy	6	6	Y	心停止	18.42 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0207, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	11	26	Y	気管炎	2.29 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0207, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=1[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	IV Study Therapy	11	11	Y	心停止	30 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	14		Y	気胸	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	Post-Therapy	17	17	Y	心停止	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0301, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0301, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	2		Y	急性腎障害	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	IV Study Therapy	2	17	Y	敗血症	2.29 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
	Post-Therapy	8		Y	腸間膜静脈血栓症	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0301, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	5	21	Y	急性腎障害	2.43 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0301, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	IV Study Therapy	6	6	Y	小腸穿孔	35 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0302, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Screening	1		N	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
	Post-Therapy	3		Y	神経系感染	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
	Post-Therapy	21	27	N	クレブシエラ性菌血症	1 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0522, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	15	15	Y	呼吸不全	1 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0522, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	多臓器機能不全症候群	3 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0522, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	腸管虚血	7.23 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0529, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	3		Y	急性腎障害	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	Post-Therapy	4	9	Y	急性呼吸不全	6 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=1021, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	7	12	Y	肺炎	6 Days	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=1047, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	心肺停止	1.5 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	4	4	Y	創部内臓脱出	5 Hours	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	8	11	Y	虚血性大腸炎	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	IV Study Therapy	6	7	Y	血胸	2 Days	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
	Post-Therapy	15	28	Y	肺膿瘍	2 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	IV Study Therapy	1	5	Y	頭蓋内圧上昇	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	19	53	Y	呼吸不全	1.15 Months	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	5	15	Y	大腸穿孔	1.57 Weeks	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	5	7	Y	脳死	3 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2209, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	IV Study Therapy	3		Y	急性腎障害	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
	IV Study Therapy	6	17	Y	多臓器機能不全症候群	1.71 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2209, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	3	7	Y	多臓器機能不全症候群	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2217, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	4	4	Y	多臓器機能不全症候群	10.25 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2701, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	10		Y	出血性卒中	Continuing	Moderate	Y	N	N/A	Not Resolved
	IV Study Therapy	10	10	Y	痙攣発作	56 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
	Post-Therapy	14	16	Y	痙攣発作	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved
	Post-Therapy	19	19	Y	心停止	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
	Post-Therapy	19		Y	血行動態不安定	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	24	24	Y	心停止	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	16	16	Y	徐脈	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	心停止	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2703, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	15	19	Y	敗血症性ショック	5 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
	Post-Therapy	18	18	N	心停止	1.08 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2706, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	10	10	Y	心停止	35 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2802, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	6	16	Y	くも膜下出血	1.57 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2802, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	8	42	Y	高トランスアミナーゼ血症	1.15 Months	Moderate	Y	N	N/A	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2802, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											
[redacted]	IV Study Therapy	11	26	Y	高トランスアミナーゼ血症	2.29 Weeks	Moderate	Y	N	Discontinued	Sequelae
Trial Number=7655A-014, Site Number=3108, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	4	29	Y	脾臓病変	3.71 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=3600, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											
[redacted]	IV Study Therapy	11	26	Y	アシネトバクター性肺炎	2.29 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
	Post-Therapy	26	35	N	ブドウ球菌性創感染	1.43 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3600, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	10		Y	肺塞栓症	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3702, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Screening	1	15	N	敗血症	2.14 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=3702, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2		Y	腎不全	Continuing	Moderate	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4001, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	Post-Therapy	16	25	Y	心不全	1.43 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4001, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	2	14	Y	よう	1.86 Weeks	Severe	Y	N	None	Resolved
	IV Study Therapy	10	31	Y	細菌性心内膜炎	3.14 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4001, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	Post-Therapy	8	8	Y	心肺不全	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4004, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	8	11	Y	創合併症	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4004, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	11	29	Y	創合併症	2.71 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4004, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	2	13	Y	多臓器機能不全症候群	1.71 Weeks	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	5	5	Y	胃腸出血	50 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4006, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	IV Study Therapy	2	70	Y	胃癌	2.27 Months	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	72	72	N	肺塞栓症	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4010, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	心肺不全	1.83 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4011, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4011, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	25	33	Y	感染性胸水	1.29 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4013, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	7	7	Y	急性心不全	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	23	23	Y	脳転位症候群	16.33 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
	Post-Therapy	23	23	Y	脳浮腫	16.33 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
	Post-Therapy	23		Y	心血管不全	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	IV Study Therapy	10		Y	急性腎障害	Unknown	Severe	Y	N	Discontinued	Unknown
	Post-Therapy	15	15	Y	循環虚脱	29.98 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	16	16	Y	心血管不全	10.25 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	Post-Therapy	7	7	Y	循環虚脱	1.92 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	出血性卒中	1.25 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	脳転位症候群	29.98 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	25	29	Y	気胸	5 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	26	29	Y	心血管不全	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	脳転位症候群	29.98 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4103, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	血管ステント血栓症	1 Hours	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	16	16	Y	死亡	52 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4106, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	Post-Therapy	18	18	Y	心房細動	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4108, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	7	7	Y	脳浮腫	30 Minutes	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4108, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15											
[redacted]	IV Study Therapy	4	8	Y	脳浮腫	5 Days	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	23	23	Y	虚血性脳卒中	30 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4200, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	14	14	Y	心筋梗塞	1.42 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4202, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	糖尿病性ケトアシドーシス	40 Minutes	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5008, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	Post-Therapy	16	24	Y	肺炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5008, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	Post-Therapy	19	38	Y	真菌血症	2.86 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5008, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	Post-Therapy	15	16	Y	呼吸不全	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	25	25	N	脳血管発作	7.5 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	IV Study Therapy	3	12	Y	呼吸窮迫	1.43 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	3		Y	脳梗塞	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	IV Study Therapy	3	4	Y	血液量減少性ショック	2 Days	Severe	Y	N	None	Sequelae

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	4		Y	胃癌	Continuing	Moderate	Y	N	None	Not Resolved
	IV Study Therapy	4	6	Y	多臓器機能不全症候群	3 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
	IV Study Therapy	4	6	Y	肺塞栓症	3 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
	Post-Therapy	5		Y	虚血性肝炎	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	上室性頻脈	10 Minutes	Severe	Y	N	None	Resolved
	Post-Therapy	17	29	N	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.86 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Sequelae
	Post-Therapy	17	29	N	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.86 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Sequelae
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	18	23	Y	高カリウム血症	6 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	3	5	Y	脳底動脈血栓症	3 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5208, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	IV Study Therapy	9	13	Y	敗血症	5 Days	Severe	Y	N	None	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=5213, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	4		Y	急性腎障害	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
	Post-Therapy	4	6	Y	心房細動	3 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
	Post-Therapy	4		Y	肺うっ血	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved
	Post-Therapy	5		Y	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
	Post-Therapy	5		Y	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5805, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	Post-Therapy	26	26	N	急性左室不全	19.5 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal

Listing of Subjects with Serious Adverse Events
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5807, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	IV Study Therapy	14	14	Y	心血管不全	45 Minutes	Severe	Y	N	None	Fatal

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adae; adex]

付録 2.7.4-13 重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
日本人集団 vs 全集団
014 試験（ASaT 集団）

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		15		266		269	
with one or more adverse events	7	(26.9)	2	(13.3)	71	(26.7)	86	(32.0)
with no adverse events	19	(73.1)	13	(86.7)	195	(73.3)	183	(68.0)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.4)**
脾臓病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血小板減少症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心臓障害	**2**	**(7.7)**	**1**	**(6.7)**	**22**	**(8.3)**	**24**	**(8.9)**
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
完全房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(3.8)	7	(2.6)
心不全	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
急性心不全	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(0.4)	2	(0.7)
心肺不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.7)
心血管不全	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	4	(1.5)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
上室性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頻脈性不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.1)**	**7**	**(2.6)**
虚血性大腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
穿孔性十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸管虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
大腸穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腸間膜静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.1)**	**7**	**(2.6)**
小腸穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**9**	**(3.3)**
脳死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
多臓器機能不全症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	6	(2.2)
血管ステント血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.1)**
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
虚血性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	**3**	**(11.5)**	**1**	**(6.7)**	**25**	**(9.4)**	**19**	**(7.1)**
菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脳膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
よう	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
細菌性心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
真菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染性胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
髄膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
神経系感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肺炎	2	(7.7)	1	(6.7)	6	(2.3)	3	(1.1)
アシネトバクター性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
ブドウ球菌性肺炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
処置後敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(1.1)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.6)	4	(1.5)

C Confidential

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**3**	**(11.5)**	**1**	**(6.7)**	**25**	**(9.4)**	**19**	**(7.1)**
皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脊髄感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
気管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結核	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
ブドウ球菌性創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**4**	**(1.5)**
気管内挿管合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
埋没組織壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脊髄ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脾破裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
硬膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
外傷性血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
創合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
創部内臓脱出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.1)**	**2**	**(0.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**
胃癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(2.6)**	**15**	**(5.6)**
脳底動脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(2.6)**	**15**	**(5.6)**
脳転位症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
脳浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
昏睡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
出血性卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
水頭症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頭蓋内圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
嗜眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
痙攣発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**9**	**(3.3)**
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(6.4)**	**12**	**(4.5)**
急性呼吸窮迫症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
誤嚥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
無気肺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸水症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸膜線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	2	(7.7)	0	(0.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
自然気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
肺うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

Subjects with Serious Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(6.4)**	**12**	**(4.5)**
肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
肺高血圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸抑制	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸窮迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**	**5**	**(1.9)**
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血行動態不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血液量減少性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 22.0.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4-14 重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）014 試験（日本人集団 vs 全集団）（ASaT 集団）

Subjects with Serious Drug-Related Adverse Events During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population (Incidence > 0% in Any Column) Japanese vs. Overall Population All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		15		266		269	
with one or more adverse events	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
with no adverse events	25	(96.2)	15	(100.0)	263	(98.9)	267	(99.3)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
血小板減少症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA version 22.0.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

C Confidential

付録 2.7.4-15 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧
017 試験（ASaT 集団）
Listing of Subjects With Serious Adverse Events
(ASaT population)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
	cIAI								
	Trial Number=7655A-017, Site Number=1704, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2								
[redacted]	Treatment	5	大腸穿孔	1 Days	Severe	Y	N	N/A	Fatal
	Trial Number=7655A-017, Site Number=1705, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12								
[redacted]	Follow-Up	16	術後イレウス	1 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
	Trial Number=7655A-017, Site Number=1709, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8								
[redacted]	Follow-Up	22	骨盤膿瘍	2.14 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
	Trial Number=7655A-017, Site Number=1712, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7								
[redacted]	Follow-Up	14	腹部膿瘍	2 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
	Trial Number=7655A-017, Site Number=1715, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8								
[redacted]	Treatment	6	急性膵炎	2.43 Weeks	Mild	Y	N	None	Resolved
	Follow-Up	10	急性腎障害	1.29 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
		16	腹部膿瘍	4 Weeks	Mild	Y	N	N/A	Resolved
	Trial Number=7655A-017, Site Number=1721, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10								
[redacted]	Follow-Up	17	裂孔原性網膜剥離	1.81 Months	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
	Trial Number=7655A-017, Site Number=1723, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6								
[redacted]	Follow-Up	14	腹膜炎	2.29 Weeks	Moderate	Y	N	N/A	Resolved
	cUTI								

Confidential

Listing of Subjects With Serious Adverse Events
(ASaT population)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
cUTI									
Trial Number=7655A-017, Site Number=1708, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12									
[redacted]	Follow-Up	17	急性胆嚢炎	1.86 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=7655A-017, Site Number=1725, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15									
[redacted]	Treatment	5	腎血腫	2.17 Months	Mild	Y	N	None	Resolved

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Relative day of onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.

Rel day of Last Recorded Dose of Study Medication is based on the start date of infusion.

MedDRA Version 21.1.

cIAI = complicated intra-abdominal infection, cUTI = complicated urinary tract infection.

Source: [P017MK7655A: adam-adae; adex]

Confidential

付録 2.7.4-16 投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧

CMS + IMI 群

013 試験（ASaT 集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Outcome
Treatment Group 2: CMS + IMI								
Trial Number=7655A-013, Site Number=1801, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3								
[redacted]	IV Study Therapy	3	血中クレアチニン増加	Unknown	Moderate	N	Y	Unknown
Trial Number=7655A-013, Site Number=1801, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9								
[redacted]	IV Study Therapy	5	ステノトロフォモナス感染	Continuing	Moderate	N	N	Not Resolved
Trial Number=7655A-013, Site Number=2005, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9								
[redacted]	Post-Therapy	9	腎クレアチニン･クリアランス減少	1.57 Weeks	Mild	N	Y	Resolved

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Relative day of onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.
Rel day of last recorded dose of study medication is defined as the day of the last dose of IV relative to the start of study drug.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.
MedDRA Version 20.0

Source:{P013} 16.2.7.3.4 項

Confidential

付録 2.7.4-16 投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧

REL/IMI 群

013 試験（ASaT 集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Outcome
Treatment Group 3: IMI/REL								
Trial Number=7655A-013, Site Number=0502, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=42								
[redacted]	IV Study Therapy	41	全身性強直性間代性発作	15.67 Hours	Severe	Y	Y	Resolved

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Relative day of onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.
Rel day of last recorded dose of study medication is defined as the day of the last dose of IV relative to the start of study drug.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.
MedDRA Version 20.0

Source:{P013} 16.2.7.3.4 項

C Confidential

付録 2.7.4-17 投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
014 試験（日本人集団 vs 全集団）（ASaT 集団）

Subjects with Drug-Related Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		15		266		269	
with one or more adverse events	5	(19.2)	0	(0.0)	6	(2.3)	4	(1.5)
with no adverse events	21	(80.8)	15	(100.0)	260	(97.7)	265	(98.5)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
血小板減少症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**1**	**(0.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
幻視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**
発疹	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects with Drug-Related Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**
全身性皮疹	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 22.0.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-18 投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧

014 試験（ASaT 集団）

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	4	73	Y	髄膜炎	2.3 Months	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=American Indian or Alaska Native, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	7	7	Y	敗血症	23.58 Hours	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0206, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Black or African American, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	5	5	Y	心停止	4.68 Hours	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=0305, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Multiple, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	IV Study Therapy	6	21	Y	カテーテル留置部位感染	2.29 Weeks	Mild	N	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0504, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	5	15	Y	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.57 Weeks	Severe	Y	Y	Discontinued	Resolved
	IV Study Therapy	5	15	Y	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.57 Weeks	Severe	Y	Y	Discontinued	Resolved

Confidential

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=1008, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	IV Study Therapy	2	13	Y	発疹	1.71 Weeks	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1008, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	6	149	Y	肝機能異常	4.73 Months	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1012, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	IV Study Therapy	8	19	Y	血小板減少症	1.71 Weeks	Moderate	Y	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1013, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	Post-Therapy	9	21	Y	全身性皮疹	1.86 Weeks	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1049, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	10		Y	血小板数減少	Continuing	Mild	N	Y	Discontinued	Not Resolved

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
IMI/REL											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2208, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	心停止	47 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=2401, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	IV Study Therapy	2		Y	腎不全	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14											
[redacted]	Post-Therapy	14		Y	呼吸不全	Unknown	Severe	N	N	Discontinued	Unknown
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	Post-Therapy	13		Y	急性呼吸窮迫症候群	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4104, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=13											
[redacted]	IV Study Therapy	13		Y	結核	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0004, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=9[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	3	6	Y	幻視	4 Days	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0004, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=9[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	Post-Therapy	4	4	Y	全身性強直性間代性発作	3 Minutes	Severe	Y	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0100, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	7	29	Y	敗血症性ショック	3.29 Weeks	Moderate	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0109, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=9											
[redacted]	IV Study Therapy	9	49	Y	脳膿瘍	1.35 Months	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=0301, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	5	21	Y	急性腎障害	2.43 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved

C Confidential

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=0302, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	Post-Therapy	3		Y	神経系感染	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=1021, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7											
[redacted]	IV Study Therapy	7	12	Y	肺炎	6 Days	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2204, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	IV Study Therapy	6	7	Y	血胸	2 Days	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2209, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=6											
[redacted]	IV Study Therapy	3		Y	急性腎障害	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=2701, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
[redacted]	IV Study Therapy	10	10	Y	痙攣発作	56 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved

Confidential

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=2802, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											
[redacted]	IV Study Therapy	11	26	Y	高トランスアミナーゼ血症	2.29 Weeks	Moderate	Y	N	Discontinued	Sequelae
Trial Number=7655A-014, Site Number=3600, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=12											
[redacted]	IV Study Therapy	11	26	Y	アシネトバクター性肺炎	2.29 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=3702, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2		Y	腎不全	Continuing	Moderate	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4013, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=4[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	IV Study Therapy	2		Y	腎クレアチニン・クリアランス減少	Continuing	Severe	N	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	IV Study Therapy	10		Y	急性腎障害	Unknown	Severe	Y	N	Discontinued	Unknown

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11											
[redacted]	Post-Therapy	11	11	Y	脳転位症候群	29.98 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4102, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=6[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	Post-Therapy	2	2	Y	脳転位症候群	29.98 Minutes	Severe	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=7655A-014, Site Number=4103, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2											
[redacted]	IV Study Therapy	1	2	Y	発熱	2 Days	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3											
[redacted]	IV Study Therapy	3	12	Y	呼吸窮迫	1.43 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=2[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=8											
[redacted]	IV Study Therapy	7	16	Y	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.43 Weeks	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5205, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=3[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5											
[redacted]	Post-Therapy	5		Y	虚血性肝炎	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=7655A-014, Site Number=5213, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											

Listing of Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
All Subjects as Treated Population

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Rel Day of End	During IV Therapy and 14-Day Follow-up Period	Adverse Event	Duration	Maximum Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
PIP/TAZ											
Trial Number=7655A-014, Site Number=5213, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=8[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
[redacted]	IV Study Therapy	4		Y	急性腎障害	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adae; adex]

C Confidential

付録 2.7.4-19 投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）

014試験（日本人集団 vs 全集団）（ASaT 集団）

Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population

(Incidence > 0% in Any Column)

Japanese vs. Overall Population

All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		15		266		269	
with one or more adverse events	5	(19.2)	1	(6.7)	15	(5.6)	22	(8.2)
with no adverse events	21	(80.8)	14	(93.3)	251	(94.4)	247	(91.8)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
血小板減少症	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**2**	**(0.7)**
肝機能異常	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
虚血性肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.7)**	**4**	**(1.5)**	**5**	**(1.9)**
脳膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
カテーテル留置部位感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
髄膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肺炎	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
アシネトバクター性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
敗血症性ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結核	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**2**	**(0.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects with Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period by Population
(Incidence > 0% in Any Column)
Japanese vs. Overall Population
All Subjects as Treated Population

	Japanese				Overall			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**2**	**(0.7)**
腎クレアチニン･クリアランス減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血小板数減少	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.5)**
脳転位症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
痙攣発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
幻視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**5**	**(1.9)**
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**2**	**(0.7)**
急性呼吸窮迫症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸窮迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**
発疹	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
全身性皮疹	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 22.0.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

C Confidential

付録 2.7.4-20 投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧

017 試験（ASaT 集団）

Listing of Subjects With Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy (ASaT population)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
cIAI									
Trial Number=7655A-017, Site Number=1712, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=5[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3									
[redacted]	Treatment	2	処置による疼痛	1 Weeks	Mild	N	N	Discontinued	Resolved
cUTI									
Trial Number=7655A-017, Site Number=1702, Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5									
[redacted]	Treatment	4	浮動性めまい	20 Hours	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
		4	感覚鈍麻	20 Hours	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
		4	霧視	20 Hours	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-017, Site Number=1702, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=9[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3									
[redacted]	Treatment	2	振戦	2.57 Weeks	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=7655A-017, Site Number=1716, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3									

C Confidential

Listing of Subjects With Adverse Events Leading to Discontinuation of IV Therapy
(ASaT population)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
cUTI									
Trial Number=7655A-017, Site Number=1716, Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=7[redacted] Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=3									
[redacted]	Treatment	2	感覚鈍麻	Continuing	Mild	N	Y	Discontinued	Resolving

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

Relative day of onset is defined as the day of adverse event start relative to the start of study drug.

Rel day of Last Recorded Dose of Study Medication is based on the start date of infusion.

MedDRA Version 21.1.

cIAI = complicated intra-abdominal infection, cUTI = complicated urinary tract infection.

Source: [P017MK7655A: adam-adae; adex]

C Confidential

付録 2.7.4-21 有害事象の要約（年齢別）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

014 試験（ASaT 集団）

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

	< 65				≥ 65			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	153		152		113		117	
with one or more adverse events	126	(82.4)	130	(85.5)	100	(88.5)	103	(88.0)
with no adverse event	27	(17.6)	22	(14.5)	13	(11.5)	14	(12.0)
with drug-related† adverse events	13	(8.5)	13	(8.6)	18	(15.9)	13	(11.1)
with serious adverse events	31	(20.3)	38	(25.0)	40	(35.4)	48	(41.0)
with serious drug-related adverse events	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.7)
who died	13	(8.5)	20	(13.2)	27	(23.9)	37	(31.6)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	7	(4.6)	12	(7.9)	8	(7.1)	10	(8.5)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	3	(2.0)	2	(1.3)	3	(2.7)	2	(1.7)
discontinued drug due to a serious adverse event	4	(2.6)	9	(5.9)	5	(4.4)	9	(7.7)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-22 有害事象の要約（年齢別）

017 試験（ASaT 集団）

Adverse Event Summary by Age
(ASaT Population)

	IMI/REL (MK-7655A)			
	< 65		>= 65	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	37		44	
with one or more adverse events	27	(73.0)	33	(75.0)
with no adverse event	10	(27.0)	11	(25.0)
with drug-related† adverse events	7	(18.9)	8	(18.2)
with serious adverse events	1	(2.7)	8	(18.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	1	(2.3)
discontinued drug due to an adverse event	1	(2.7)	3	(6.8)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(6.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-23 有害事象の要約（性別）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
014 試験（ASaT 集団）
Adverse Event Summary by Gender
During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
All Subjects as Treated Population

	Male				Female			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	180		191		86		78	
with one or more adverse events	150	(83.3)	165	(86.4)	76	(88.4)	68	(87.2)
with no adverse event	30	(16.7)	26	(13.6)	10	(11.6)	10	(12.8)
with drug-related† adverse events	21	(11.7)	16	(8.4)	10	(11.6)	10	(12.8)
with serious adverse events	49	(27.2)	62	(32.5)	22	(25.6)	24	(30.8)
with serious drug-related adverse events	2	(1.1)	1	(0.5)	1	(1.2)	1	(1.3)
who died	29	(16.1)	43	(22.5)	11	(12.8)	14	(17.9)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	10	(5.6)	12	(6.3)	5	(5.8)	10	(12.8)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	3	(1.7)	1	(0.5)	3	(3.5)	3	(3.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	7	(3.9)	10	(5.2)	2	(2.3)	8	(10.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.3)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4-24 有害事象の要約（性別）

017 試験（ASaT 集団）

Adverse Event Summary by Gender
(ASaT Population)

	IMI/REL (MK-7655A)			
	Male		Female	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	36		45	
with one or more adverse events	24	(66.7)	36	(80.0)
with no adverse event	12	(33.3)	9	(20.0)
with drug-related† adverse events	6	(16.7)	9	(20.0)
with serious adverse events	4	(11.1)	5	(11.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	1	(2.2)
discontinued drug due to an adverse event	2	(5.6)	2	(4.4)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	1	(2.8)	2	(4.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4-25 有害事象の要約（腎機能別）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
014 試験（ASaT 集団）
Adverse Event Summary by Baseline Renal Function
During IV Therapy and 14-Day Follow-Up Period
All Subjects as Treated Population

	Normal				Mild				Moderate				Severe			
	IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ		IMI/REL		PIP/TAZ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	142		136		53		72		61		48		10		13	
with one or more adverse events	119	(83.8)	119	(87.5)	42	(79.2)	60	(83.3)	55	(90.2)	42	(87.5)	10	(100.0)	12	(92.3)
with no adverse event	23	(16.2)	17	(12.5)	11	(20.8)	12	(16.7)	6	(9.8)	6	(12.5)	0	(0.0)	1	(7.7)
with drug-related† adverse events	11	(7.7)	11	(8.1)	6	(11.3)	6	(8.3)	10	(16.4)	6	(12.5)	4	(40.0)	3	(23.1)
with serious adverse events	22	(15.5)	36	(26.5)	13	(24.5)	25	(34.7)	33	(54.1)	19	(39.6)	3	(30.0)	6	(46.2)
with serious drug-related adverse events	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
who died	9	(6.3)	20	(14.7)	8	(15.1)	18	(25.0)	21	(34.4)	16	(33.3)	2	(20.0)	3	(23.1)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	7	(4.9)	10	(7.4)	1	(1.9)	5	(6.9)	6	(9.8)	3	(6.3)	1	(10.0)	4	(30.8)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(1.9)	1	(1.4)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(15.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	4	(2.8)	8	(5.9)	0	(0.0)	4	(5.6)	5	(8.2)	3	(6.3)	0	(0.0)	3	(23.1)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

Renal Function: normal = baseline creatinine clearance ≥ 90 mL/min; mild = baseline creatinine clearance ≥ 60 to < 90 mL/min; moderate = baseline creatinine clearance ≥ 30 to < 60 mL/min; severe = baseline creatinine clearance ≥ 15 to < 30 mL/min.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [P014MK7655A: adam-adsl; adae]

Confidential

付録 2.7.4-26 有害事象の要約（腎機能）

017 試験（ASaT 集団）

Adverse Event Summary by Renal Function
(ASaT Population)

	IMI/REL (MK-7655A)							
	>= 90		60 to < 90		30 to < 60		< 30	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		31		22		2	
with one or more adverse events	19	(73.1)	20	(64.5)	19	(86.4)	2	(100.0)
with no adverse event	7	(26.9)	11	(35.5)	3	(13.6)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	3	(11.5)	6	(19.4)	6	(27.3)	0	(0.0)
with serious adverse events	1	(3.8)	3	(9.7)	4	(18.2)	1	(50.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(50.0)
discontinued drug due to an adverse event	1	(3.8)	2	(6.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(6.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam
Subjects are categorized by baseline creatinine clearance (mL/min).

Source: [P017MK7655A: adam-adsl; adae]

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

参考文献は、Module 1.12「5.4 参考文献」に示した。

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 4
付録一覧 9
略号及び用語の定義 10
2.7.6　個々の試験のまとめ 12
2.7.6.1　臨床試験一覧表 12
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 17
2.7.6.2.1　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）［参考資料］ 17
2.7.6.2.1.1　試験方法 17
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景 23
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果 28
2.7.6.2.1.4　安全性の結果 37
2.7.6.2.1.5　結論 39
2.7.6.2.2　非日本人健康被験者を対象とした肺移行性試験（007試験）［参考資料］ 41
2.7.6.2.2.1　試験方法 41
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景 43
2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果 44
2.7.6.2.2.4　安全性の結果 45
2.7.6.2.2.5　結論 45
2.7.6.2.3　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）［参考資料］ 46
2.7.6.2.3.1　試験方法 46
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景 49
2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果 50
2.7.6.2.3.4　安全性の結果 57
2.7.6.2.3.5　結論 57
2.7.6.2.4　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）［参考資料］ 59
2.7.6.2.4.1　試験方法 59
2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景 62
2.7.6.2.4.3　薬物動態の結果 64
2.7.6.2.4.4　安全性の結果 69
2.7.6.2.4.5　結論 70
2.7.6.2.5　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）［評価資

料］ 71
2.7.6.2.5.1　試験方法 71
2.7.6.2.5.2　被験者の内訳及び背景 74
2.7.6.2.5.3　薬物動態の結果 75
2.7.6.2.5.4　安全性の結果 81
2.7.6.2.5.5　結論 88
2.7.6.2.6　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）［参考資料］ 89
2.7.6.2.6.1　試験方法 89
2.7.6.2.6.2　被験者の内訳及び背景 91
2.7.6.2.6.3　薬物動態の結果 92
2.7.6.2.6.4　安全性の結果 96
2.7.6.2.6.5　結論 96
2.7.6.2.7　非日本人健康被験者を対象としたQT試験（009試験）［評価資料］ 98
2.7.6.2.7.1　試験方法 98
2.7.6.2.7.2　被験者の内訳及び背景 102
2.7.6.2.7.3　薬物動態の結果 103
2.7.6.2.7.4　薬力学の結果 104
2.7.6.2.7.5　安全性の結果 106
2.7.6.2.7.6　結論 108
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ 109
2.7.6.3.1　海外後期第II相試験（003試験）［評価資料］ 109
2.7.6.3.1.1　概要 109
2.7.6.3.1.2　結果 113
2.7.6.3.1.3　結論 119
2.7.6.3.1.4　付録 120
2.7.6.3.2　海外後期第II相試験（004試験）［評価資料］ 129
2.7.6.3.2.1　概要 129
2.7.6.3.2.2　結果 133
2.7.6.3.2.3　結論 139
2.7.6.3.2.4　付録 140
2.7.6.3.3　国際共同第III相試験（013試験）［評価資料］ 152
2.7.6.3.3.1　概要 152
2.7.6.3.3.2　結果 155
2.7.6.3.3.3　結論 160
2.7.6.3.3.4　付録 161
2.7.6.3.4　国際共同第III相試験（014試験）［評価資料］ 178

2.7.6.3.4.1　概要 178
2.7.6.3.4.2　結果 182
2.7.6.3.4.3　結論 187
2.7.6.3.4.4　付録 188
2.7.6.3.5　国内第III相試験（017試験）［評価資料］ 272
2.7.6.3.5.1　概要 272
2.7.6.3.5.2　結果 274
2.7.6.3.5.3　結論 277
2.7.6.3.5.4　付録 278

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表 13
表 2.7.6.2.1-1　被験者の内訳（パート1、001試験） 23
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（パート2、001試験） 23
表 2.7.6.2.1-3　被験者の内訳（パート3、001試験） 24
表 2.7.6.2.1-4　被験者の内訳（パート4、001試験） 24
表 2.7.6.2.1-5　被験者の背景（パート1、001試験） 25
表 2.7.6.2.1-6　被験者の背景（パート2、001試験） 26
表 2.7.6.2.1-7　被験者の背景（パート3、001試験） 27
表 2.7.6.2.1-8　被験者の背景（パート4、001試験） 28
表 2.7.6.2.1-9　非日本人健康被験者に REL 25～1150 mg を単独又は IMI 500 mg との併用で30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの 血漿中薬物動態パラメータの要約（パート1、001試験） 31
表 2.7.6.2.1-10　非日本人健康被験者に REL 25～1150 mg を30分かけて単回静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$ の目標値を達成する用量の評価（パート1、001試験） 32
表 2.7.6.2.1-11　非日本人健康被験者に REL 50 mg 及び500 mg + IMI 500 mg を30分かけて 単回静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$ の目標値を達成する用量の評価（パート1、001試験） 32
表 2.7.6.2.1-12　非日本人健康被験者に REL 50～625 mg + IMI 500 mg を6時間ごとに30分かけて7日間反復静脈内投与した際のレレバクタムの 血漿中薬物動態パラメータの要約（パート2及び3、001試験） 33
表 2.7.6.2.1-13　非日本人健康被験者に REL 500 mg + IMI 500 mg を6時間ごとに30分かけて14日間反復静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約 （パート4、001試験） 34
表 2.7.6.2.1-14　非日本人健康被験者に REL 50 mg を単独又は IMI 500 mg と併用で 30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態の比較（パート1、001試験） 35
表 2.7.6.2.1-15　非日本人健康被験者に REL 500 mg を単独又は IMI 500 mg と併用で 30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態の比較（パート1、001試験） 35
表 2.7.6.2.1-16　非日本人健康被験者に IMI 500 mg を単独又は REL 50 mg と併用で 30分かけて単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態の比較 （パート1、001試験） 36
表 2.7.6.2.1-17　非日本人健康被験者に IMI 500 mg を単独又は REL 500 mg と併用で 30分かけて単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態の比較 （パート1、

001試験）.....36
表 2.7.6.2.1-18　非日本人健康被験者に IMI 500 mg を単独又は REL 50 mg と併用で 30分かけて単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態の比較（パート1、001試験）.....37
表 2.7.6.2.1-19　非日本人健康被験者に IMI 500 mg を単独又は REL 500 mg と併用で 30分かけて単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態の比較（パート1、001試験）.....37
表 2.7.6.2.2-1　被験者の内訳（007試験）.....43
表 2.7.6.2.2-2　被験者の背景（007試験）.....44
表 2.7.6.2.2-3　非日本人健康被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を6時間ごとに5回反復静脈内投与した際のレレバクタム及びイミペネムの ELF 中濃度（μM）の要約及び比較（007試験）.....45
表 2.7.6.2.3-1　被験者の内訳（002試験）.....49
表 2.7.6.2.3-2　被験者の背景（002試験）.....50
表 2.7.6.2.3-3　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中 $AUC_{0-\infty}$（μM·hr）の要約及び比較 （002試験）.....52
表 2.7.6.2.3-4　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中 $AUC_{0-\infty}$（μM·hr）の要約及び比較 （002試験）.....53
表 2.7.6.2.3-5　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中 $AUC_{0-\infty}$（μM·hr）の要約及び比較 （002試験）.....54
表 2.7.6.2.3-6　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のレレバクタムの CL_r（mL/min）の要約及び比較（002試験）.....55
表 2.7.6.2.3-7　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のイミペネムの CL_r（mL/min）の要約及び比較（002試験）.....56
表 2.7.6.2.3-8　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のシラスタチンの CL_r（mL/min）の要約及び比較（002試験）.....57
表 2.7.6.2.4-1　CrCL に基づく腎機能の基準（005試験）.....61
表 2.7.6.2.4-2　被験者の内訳（005試験）.....62
表 2.7.6.2.4-3　被験者の背景（005試験）.....63
表 2.7.6.2.4-4　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする 末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg

を30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約及び比較 （パート1、005試験）.....65
表 2.7.6.2.4-5　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする 末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を30分かけて 単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態パラメータの要約及び比較 （パート1、005試験）.....66
表 2.7.6.2.4-6　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする 末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を30分かけて単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約及び比較 （パート1、005試験）.....67
表 2.7.6.2.4-7　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする 末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの尿中薬物物動態パラメータの要約［幾何平均（%CV)］（パート1、005試験）.....68
表 2.7.6.2.4-8　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を30分かけて 単回静脈内投与した際のイミペネムの尿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（%CV)］ （パート1、005試験）.....68
表 2.7.6.2.4-9　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする 末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を30分かけて単回静脈内投与した際のシラスタチンの尿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（%CV)］ （パート1、005試験）.....69
表 2.7.6.2.4-10　非日本人の血液透析を必要とする末期腎不全被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を透析前に30分かけて単回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 CL_d 及び透析による除去率の要約（パート1、005試験）.....69
表 2.7.6.2.5-1　被験者の内訳（012試験）.....74
表 2.7.6.2.5-2　被験者の背景（012試験）.....75
表 2.7.6.2.5-3　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg を 単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約（012試験）.....77
表 2.7.6.2.5-4　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg を 単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態パラメータの要約（012試験）.....77
表 2.7.6.2.5-5　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg を 単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（012試験）.....78

表 2.7.6.2.5-6　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg を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血漿中薬物動態パラメータの要約 （012試験） 79
表 2.7.6.2.5-7　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg を6時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態パラメータの要約 （012試験） 80
表 2.7.6.2.5-8　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg を6時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約 （012試験） 81
表 2.7.6.2.5-9　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの 有害事象発現例数（%）（012試験） 83
表 2.7.6.2.5-10　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの 副作用発現例数（%）（012試験） 84
表 2.7.6.2.5-11　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際の 器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（012試験） 85
表 2.7.6.2.5-12　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際の 器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（012試験） 87
表 2.7.6.2.6-1　被験者の内訳（019試験） 91
表 2.7.6.2.6-2　被験者の背景（019試験） 92
表 2.7.6.2.6-3　非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及び プロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際の血漿中レレバクタムの 薬物動態パラメータの要約及び比較（019試験） 94
表 2.7.6.2.6-4　非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及び プロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際の血漿中イミペネムの 薬物動態パラメータの要約及び比較（019試験） 95
表 2.7.6.2.6-5　非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及び プロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際の レレバクタムの CL_r の要約及び比較（019試験） 95
表 2.7.6.2.6-6　非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及び プロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際の イミペネムの CL_r の要約及び比較（019試験） 96
表 2.7.6.2.7-1　被験者の内訳（009試験） 102
表 2.7.6.2.7-2　被験者の背景（009試験） 103

表 2.7.6.2.7-3　非日本人健康被験者に予定臨床用量を超える高用量の REL 1150 mg を 30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約（009試験）.....104
表 2.7.6.2.7-4　非日本人健康被験者に臨床予定用量を超える高用量の REL 1150 mg 又はプラセボを30分かけて単回静脈内投与した際の測定時点ごとの QTcP 間隔のベースラインからの変化量 及びプラセボとの差の要約（009試験）.....105
表 2.7.6.2.7-5　非日本人健康被験者にモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与又はプラセボを30分かけて単回静脈内投与した際の測定時点ごとの QTcP 間隔のベースラインからの変化量及びプラセボとの差の要約（009試験）.....106
表 2.7.6.2.7-6　非日本人健康被験者に REL 1150 mg及びプラセボを30分かけて単回静脈内投与 並びにモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与した際の器官別大分類ごとの 有害事象発現例数（%）（009試験）.....107
表 2.7.6.2.7-7　非日本人健康被験者に REL 1150 mg及びプラセボを30分かけて単回静脈内投与 並びにモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与した際の 器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（009試験）.....108
表 2.7.6.3.1-1　各評価時点の細菌学的効果の有効率 003試験（ME 集団）.....115
表 2.7.6.3.1-2　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）003試験（APaT 集団）.....118
表 2.7.6.3.2-1　各評価時点の臨床効果の有効率 004試験（ME 集団）.....135
表 2.7.6.3.2-2　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）004試験（APaT 集団）.....138
表 2.7.6.3.3-1　有効性の主要及び重要な副次的評価項目の結果 （REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群） 013試験（mMITT 集団）.....157
表 2.7.6.3.3-2　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日） （REL/IMI + プラセボ群及び CMS + IMI 群） 013試験（ASaT 集団）.....159
表 2.7.6.3.4-1　EFU 時点及び Day 28までの全死亡率 （REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群） 014試験（MITT 集団）.....184
表 2.7.6.3.4-2　各評価時点の臨床効果の有効率 （REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群） 014試験（MITT 集団）.....185
表 2.7.6.3.4-3　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日） （REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群） 014試験（ASaT 集団）.....187
表 2.7.6.3.5-1　EOT 時点及び TOC 時点の臨床効果の有効率（cIAI 被験者） 017試験（ME 集団）.....275
表 2.7.6.3.5-2　EOT 時点及び TOC 時点の細菌学的効果の有効率（cUTI 被検者）017試験（ME 集団）.....275
表 2.7.6.3.5-3　有害事象の要約 017試験（ASaT 集団）.....276

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日） 003試験（APaT 集団）.....120
付録 2.7.6.3.1-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日） 003試験（APaT 集団）.....125
付録 2.7.6.3.1-3　死亡及び重篤な副作用の叙述（003試験）.....127
付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日） 004試験（APaT 集団）.....140
付録 2.7.6.3.2-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日） 004試験（APaT 集団）.....148
付録 2.7.6.3.2-3　死亡及び重篤な副作用の叙述（004試験）.....150
付録 2.7.6.3.3-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）013試験（ASaT 集団）.....161
付録 2.7.6.3.3-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）013試験（ASaT 集団）.....167
付録 2.7.6.3.3-3　有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）（REL/IMI 群） 013試験（ASaT 集団）.....168
付録 2.7.6.3.3-4　有害事象（発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）（REL/IMI 群） 013試験（ASaT 集団）.....169
付録 2.7.6.3.3-5　副作用（発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）（REL/IMI 群） 013試験（ASaT 集団）.....171
付録 2.7.6.3.3-6　死亡及び重篤な副作用の叙述（013試験）.....172
付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群） 014試験（ASaT 集団）.....188
付録 2.7.6.3.4-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日）（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群） 014試験（ASaT 集団）.....206
付録 2.7.6.3.4-3　死亡及び重篤な副作用の叙述（014試験）.....209
付録 2.7.6.3.5-1　有害事象（発現割合0%超） 017試験（ASaT 集団）.....278
付録 2.7.6.3.5-2　副作用（発現割合0%超） 017試験（ASaT 集団）.....282
付録 2.7.6.3.5-3　死亡及び重篤な副作用の叙述（017試験）.....283

略号及び用語の定義

略号	定義	
AC	Alveolar cell	肺胞上皮細胞
ACV	Arithmetic coefficient of variation	算術平均に基づく変動係数
Ae	Amount of drug excreted in urine	尿中排泄量
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	－
APaT	All Patients as Treated	－
ASaT	All Subjects as Treated	－
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 6 hours postdose	投与開始後0時間から6時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity	投与開始後0時間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時間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
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BIPAP (BiPAP)	Bilevel positive airway pressure	二相性陽圧換気
BMI	Body mass index	体格指数
bpm	Beats per minute	回（拍）／分
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
$C_{6\ hr}$	Plasma concentration at 6 hr postdose	投与開始後6時間の血漿中濃度
CE	Clinically evaluable	臨床評価可能（集団）
C_{eoi}	Plasma concentration at the end of infusion	点滴終了時の血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
cIAI	Complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL_p	Plasma clearance	血漿クリアランス
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_d	Dialysis clearance	透析クリアランス
CL_r	Renal clearance	腎クリアランス
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
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続陽圧呼吸療法
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
cUTI	Complicated urinary tract infection	複雑性尿路感染症
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCIV	Discontinuation of IV study therapy	治療終了時
ECI	Event of clinical interest	注目すべき事象
EFU	Early follow-up	早期フォローアップ（来院）
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
EOT	End of therapy	治療終了時
EU	European Union	欧州連合
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
FiO_2	Fraction of inspired oxygen	吸入酸素濃度
GCV	Geometric coefficient of variation	幾何平均に基づく変動係数
GFU	Global follow-up	－
GM	Geometric mean	幾何平均
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HABP	Hospital-acquired bacterial pneumonia	細菌性の院内肺炎

略号	定義	
Hct	Hematocrit	ヘマトクリット値
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IMI	Imipenem hydrate/cilastatin sodium	イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム
LFU	Late follow-up	後期フォローアップ（来院）
LS mean	Least square mean	最小二乗平均
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
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Microbiological intention-to-treat	－
MITT	Modified intention-to-treat	－
mMITT	Microbiological modified intention-to-treat	－
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
N/A	Not applicable	該当なし
NT-proBNP	N-terminal prohormone brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
OTX	On-therapy (visit)	治療期（来院）
$PaCO_2$	Partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO_2	Partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
pCO_2	Partial pressure of carbon dioxide	二酸化炭素分圧
PP	Per-protocol	－
QB	Blood flow rate	血流量
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
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
REL + IMI	Co-administration of relebactam hydrate and imipenem hydrate/cilastatin sodium	レレバクタム水和物とイミペネム水和物／シラスタチンナトリウムの併用
rMSE	Root mean squared error	平均二乗誤差の平方根
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SIMV	Synchronized intermittent mechanical ventilation	同期型間欠的強制換気
SmMITT	Supplemental microbiological modified intention-to-treat	－
SpO_2	Saturation of percutaneous oxygen	動脈血酸素飽和度
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{last}	Last measurable time point	最終測定可能時点
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TAZ/PIPC	Tazobactam/piperacillin hydrate	タゾバクタム／ピペラシリン水和物
TOC	Test of cure	治癒判定時
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VABP	Ventilator-associated bacterial pneumonia	細菌性の人工呼吸器関連肺炎
V_{SS}	Volume of distribution at steady state based on the mean residence time	平均滞留時間に基づいて算出した定常状態時の分布容積
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

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

2.7.6 項の臨床試験を一覧表で[表 2.7.6.1-1]に示す。

表 2.7.6.1-1　　臨床試験一覧表

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	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）	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相試験									
I （参考資料）	001試験 （海外）	[資料5.3.3.1.1:P001]	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	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	非日本人健康男性	パート1：単回 パート2及び3：7日間 パート4：14日間	完了 完全な報告書

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	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）	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
I （参考資料）	007試験 （海外）	[資料5.3.3.1.2:P007]	薬物動態（肺移行性）の評価	無作為化、非盲検	REL 250 mg + IMI 500 mg を反復静脈内投与	17	非日本人健康男女	2日間	完了 完全な報告書
I （参考資料）	002試験 （海外）	[資料5.3.3.3.1:P002]	薬物動態（年齢及び性別の影響）、安全性及び忍容性の評価	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	非日本人健康高齢男女及び若年女性	単回	完了 完全な報告書
I （参考資料）	005試験 （海外）	[資料5.3.3.3.2:P005]	薬物動態（腎機能障害の影響）、安全性及び忍容性の評価	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	非日本人腎機能障害者及び健康被験者	単回	完了 完全な報告書
I （評価資料）	012試験 （国内）	[資料5.3.3.3.3:P012]	日本人での薬物動態（人種の影響）、安全性及び忍容性の評価	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	日本人健康男性	単回及び14日間	完了 完全な報告書
I （参考資料）	019試験 （海外）	[資料5.3.3.4.1:P019]	薬物動態（プロベネシドとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価	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	非日本人健康男女	単回	完了 完全な報告書

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	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）	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
I （評価資料）	009試験 （海外）	[資料5.3.4.1.1: P009]	薬力学（QTc 間隔）、薬物動態、安全性及び忍容性の評価	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	非日本人健康男女	単回	完了 完全な報告書
第 II 相試験									
II （評価資料）	003試験 （海外）	[資料 5.3.5.1.1: P003]	有効性及び安全性の評価	無作為化、実薬対照、二重盲検	REL（250 mg）+ IMI 群 REL 250 mg + IMI 500 mg REL（125 mg）+ IMI 群 REL 125 mg + IMI 500 mg プラセボ + IMI 群 プラセボ（0.9%生理食塩液）+ IMI 500 mg いずれも6時間ごとに静脈内投与	302 REL（250 mg）+ IMI 群：101 REL（125 mg）+ IMI 群：101 プラセボ + IMI 群：100	cUTI を有する非日本人入院患者	4～14日間	完了 完全な報告書
II （評価資料）	004試験 （海外）	[資料 5.3.5.1.2: P004]	有効性及び安全性の評価	無作為化、実薬対照、二重盲検	REL（250 mg）+ IMI 群 REL 250 mg + IMI 500 mg REL（125 mg）+ IMI 群 REL 125 mg + IMI 500 mg プラセボ + IMI 群 プラセボ（0.9%生理食塩液）+ IMI 500 mg いずれも6時間ごとに静脈内投与	351 REL（250 mg）+ IMI 群：118 REL（125 mg）+ IMI 群：116 プラセボ + IMI 群：117‡	cIAI を有する非日本人入院患者	4～14日間	完了 完全な報告書

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	報告書を添付した場所	試験の目的	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）	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相試験									
Ⅲ（評価資料）	013試験（国内／海外）	[資料5.3.5.1.3: P013]	有効性及び安全性の評価	無作為化、実薬対照、二重盲検	REL/IMI +プラセボ群 REL 250 mg/IMI 500 mg + CMS のプラセボ CMS + IMI 群 CMS（1日あたりの最高維持用量：コリスチン力価として300 mg）+ IMI 500 mg REL/IMI 群（非盲検非無作為化群）REL 250 mg/IMI 500 mg を非盲検投与 いずれも6時間ごと（CMS 及び CMS のプラセボは12時間ごと）に静脈内投与	50（日本人：0） REL/IMI + プラセボ群：31 CMS + IMI 群：16 REL/IMI 群：3	イミペネム耐性菌感染症（HABP/VABP、cIAI 又は cUTI）を有する日本人及び非日本人入院患者	cIAI 又は cUTI：5～21日間 HABP/VABP：7～21日間 注：治験依頼者が許可した場合は21日間を超えて投与期間の延長可	完了 完全な報告書
Ⅲ（評価資料）	014試験（国内／海外）	[資料5.3.5.1.4: P014]	有効性及び安全性の評価	無作為化、実薬対照、二重盲検	REL/IMI 群 REL 250 mg/IMI 500 mg TAZ/PIPC 群 TAZ 500 mg/PIPC 4000 mg いずれも6時間ごとに静脈内投与	537（日本人：43） REL/IMI 群：268（日本人：28） TAZ/PIPC 群：269（日本人：15）	HABP/VABP を有する日本人及び非日本人入院患者	7～14日間	完了 完全な報告書
Ⅲ（評価資料）	017試験（国内）	[資料5.3.5.2: P017]	有効性及び安全性の評価	非無作為化、非対照、非盲検	REL 250 mg/IMI 500 mg 6時間ごとに静脈内投与	83	cIAI 又は cUTI を有する日本人入院患者	5～14日間	完了 完全な報告書

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、CMS：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、TAZ/PIPC：タゾバクタム／ピペラシリン水和物
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
† 003試験及び004試験：腎機能及び体重に基づき REL 及び IMI の用法・用量を調整、013試験：腎機能の程度に基づき REL/IMI、IMI 及び CMS を用量調整、014試験：腎機能の程度に基づき REL/IMI 及び TAZ/PIPC を用量調整、017試験：腎機能の程度に基づき REL/IMI を用量調整
‡ 004試験のプラセボ+ IMI 群に組み入れられた117例のうち2例は、実際には REL（125 mg）+ IMI が投与されたため安全性の解析では REL（125 mg）+ IMI 群に含めた。

2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: P001]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としてレレバクタム水和物（REL）を単回並びにRELとイミペネム水和物／シラスタチンナトリウム（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／001試験

治験責任医師／実施医療機関

Steven J. Warrington, MD / Hammersmith Medicines Research Ltd.（英国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

パート1

1) 非日本人健康被験者にRELを単独で用量漸増単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 非日本人健康被験者にRELとIMIの併用（REL＋IMI）で用量漸増単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
3) RELを単独で単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態データ［投与開始後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、点滴終了時の血漿中濃度（C_{eoi}）、血漿クリアランス（CL_p）、消失速度定数に基づいて算出した分布容積（V_z）及び消失半減期（$t_{1/2}$）等］を得る。
4) REL＋IMIを単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態データ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）を得る。

パート2及び3

1) 非日本人健康被験者にREL＋IMIを6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

2) REL＋IMI を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の定常状態におけるレレバクタムの血漿中薬物動態データ［投与開始後0時間から6時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}6\ hr}$）、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等］を得る。

パート4

1) 非日本人健康被験者に REL＋IMI を6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) REL＋IMI を6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際の定常状態におけるレレバクタムの血漿中薬物動態データ（$AUC_{0\text{-}6\ hr}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）を得る。

【副次目的】

パート1

1) REL を単回静脈内投与した際のレレバクタムの尿中排泄を評価する。
2) REL＋IMI を単回静脈内投与した際のレレバクタムの尿中排泄を評価する。
3) REL＋IMI を単回静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの尿中排泄を評価する。
4) REL を単独で単回静脈内投与した際の薬物動態を REL＋IMI の単回静脈内投与した際と比較し、IMI との併用投与がレレバクタムの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価する。
5) IMI を単独で単回静脈内投与した際の薬物動態を REL＋IMI の単回静脈内投与した際と比較し、REL との併用投与がイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価する。

パート2及び3

1) REL＋IMI 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の尿中排泄を評価する。
2) REL＋IMI を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの尿中排泄を評価する。
3) IMI を単独で、6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の薬物動態を REL＋IMI の反復静脈内投与した際と比較し、REL との併用投与がイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価する。ただし、パート3のパネル I の REL のプラセボと IMI の併用投与に割り付けられた被験者1例が解析から除外されたため、本検討は実施しなかった。

パート4

IMI を単独で、6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際の薬物動態を REL＋IMI の反復静脈内投与した際と比較し、REL との併用投与がイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価する。

仮説

【主要仮説】

パート1

1) 有害事象の評価に基づき、REL の単回静脈内投与は十分に安全で、忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施できる。
2) 有害事象の評価に基づき、REL＋IMI の単回静脈内投与は十分に安全で、忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施できる。
3) 概して安全で良好な忍容性が認められる REL の用量で、REL を単独で単回投与した際のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均は、37.5 μM·hr を超える。
4) 概して安全で良好な忍容性が認められる REL の用量で、REL＋IMI を単回投与した際のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均は、37.5 μM·hr を超える。

パート2及び3

1) 有害事象の評価に基づき、REL＋IMI を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際、十分に安全で、忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施できる。
2) 概して安全で良好な忍容性が認められる REL の用量で、REL＋IMI を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の7日目のレレバクタムの $AUC_{0\text{-}6\ hr}$の真の幾何平均は、37.5 μM·hr を超える。

パート4

1) 有害事象の評価に基づき、REL＋IMI を6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際、十分に安全で、忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施できる。
2) REL＋IMI を6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際の14日目のレレバクタムの $AUC_{0\text{-}6\ hr}$の真の幾何平均は、37.5 μM·hr を超える。

試験デザイン

本試験は、4パートの試験であった。パート1は、16例（計画例数）の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）、REL 又はプラセボと IMI の併用（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）、逐次パネル、用量漸増試験であり、REL に対しては二重盲検、IMI に対しては非盲検であった。各投与期で、REL 6例又はプラセボ2例（第4期は IMI 投与8例）が無作為に割り付けられた。各投与期の間は7日以上間隔を空けた。

パート2、3及び4は、それぞれ32例、24例及び32例（計画例数）の非日本人健康被験者に REL 又はプラセボと IMI を併用反復静脈内投与する、プラセボ対照、二重盲検（REL）又は非盲検（IMI）、逐次パネル、用量漸増試験であった。各パネルで、パート2及び3では REL 6例又はプラセボ2例、パート4では REL 12例、プラセボ4例が無作為に割り付けられた。パート2では、各パネルの間は7日以上、パート3では14日以上間隔を空けた。

投与期間

パート1：単回

パート2及び3：反復（7日間、ただし7日目は1回のみ投与）

パート4：反復（14日間、ただし14日目は1回のみ投与）

用法・用量

パート1のパネルAの第1、2、3及び5期に、それぞれREL 25 mg、50 mg、125 mg及び250 mg又はプラセボ（生理食塩液）、第4期にIMI 500 mg、第6期にREL 50 mg又はプラセボ（生理食塩液）とIMI 500 mgを100 mL容量で30分かけて空腹時に単回静脈内投与し、パネルBの第1、2、3及び5期に、それぞれREL 250 mg、500 mg、1000 mg及び1150 mg又はプラセボ（生理食塩液）、第4期にIMI 500 mg、第6期にREL 500 mg又はプラセボ（生理食塩液）とIMI 500 mgを100 mL容量で30分かけて空腹時に単回静脈内投与した。パート2のパネルC、D、E及びFでは、それぞれREL 50 mg、125 mg、125 mg及び250 mg又はプラセボ（生理食塩液）とIMI 500 mgを6時間ごとに100 mL容量で30分かけて7日間併用反復静脈内投与し、パート3のパネルG、H及びIでは、それぞれREL 375 mg、500 mg及び625 mg又はプラセボ（生理食塩液）とIMI 500 mgを6時間ごとに100 mL容量で30分かけて7日間併用反復静脈内投与した。1日目の初回及び7日目は空腹時、その他は食事に関わりなく投与した。パート4のパネルJ及びKでは、REL 500 mg又はプラセボ（生理食塩液）とIMI 500 mgを6時間ごとに100 mL容量で30分かけて14日間併用反復静脈内投与した。1日目の初回及び14日目は空腹時、その他は食事に関わりなく投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時にBMIが30 kg/m^{2}以下で、体重が60 kgを超える18歳以上45歳以下の健康な男性

評価基準

【薬物動態】

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物濃度測定用検体をパート1の投与前及び投与開始後14時間、パート2及び3の1日目の初回投与前及び初回投与開始後18時間、2、4、6日目の初回投与前、7日目の投与前及び投与開始後14時間、パート4の1日目の初回投与前及び初回投与開始後6時間、4、8及び12日目の初回投与前、14日目の投与前及び投与開始後14時間までの規定した時点で採取した。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの尿中薬物濃度測定用検体をパート1の投与前及び投与開始後24時間、パート2及び3の1日目の初回投与前、7日目の投与前及び投与開始後6時間までの規定した間隔で採取した。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}6\,hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）並びに尿中薬物動態パラメータ［尿中排泄量（Ae）、尿中排泄率（fe）及び腎クリアランス（CL_r）］を推定した。

【安全性】

バイタルサイン、既往症、身体所見、心電図、局所忍容性及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

主要解析：

レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\,hr}$、C_{eoi}、CL_p 及び V_z を自然対数変換し、t-分布に基づく平均値（平均値の差）の信頼区間（CI）を計算した。得られた平均値（平均値の差）並びに CI の上限及び下限を逆変換し、各集団の幾何平均（幾何平均比）及び両側90% CI を計算した。

REL 単独及び REL + IMI をそれぞれ単回静脈内投与した時の薬物動態（パート1）

処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて、自然対数変換した $AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p 及び V_z を解析した。なお、Satterthwaite の近似法を用いて、自由度を計算した。

良好な忍容性が認められる1つ以上の用量でレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$ の真の幾何平均が 37.5 μM·hr を超えるという第3及び第4の主要仮説を、以下の stepwise 法を用いて検討した。

安全性及び良好な忍容性が認められる最高用量で、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の両側90% CI を計算し、両側90% CI の下限（片側95% CI の下限に相当）が37.5 μM·hr を超える場合、仮説が支持されることとした（すなわち、本用量で $AUC_{0-\infty}$ の真の幾何平均は37.5 μM·hr を超える）。前のステップで仮説が支持された場合、安全性及び良好な忍容性が認められる次に低い用量で同じ手順を実施することとした。90% CI の下限が37.5 μM·hr を上回らなくなるまで、この stepwise 法の手順を繰り返すこととした。さらに、推定のため、投与したすべての REL の用量の90% CI を計算した。

REL+ IMI を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した時の薬物動態（パート2及び3）

自然対数変換した $AUC_{0-6\,hr}$、C_{eoi}、CL_p 及び V_z を、処置、時期及び時期と処置の交互作用を固定効果、処置内の被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。なお、Satterthwaite の近似法を用いて、自由度を計算した。

「概して安全で良好な忍容性が認められる REL の用量で、REL + IMI を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の7日目のレレバクタムの $AUC_{0-6\,hr}$ の真の幾何平均は、37.5 μM·hr を超える」というパート2及び3の第2の主要仮説について、パート1の第3及び第4の主要仮説と同じ方法で検討した。パート2及び3のパネルの用量について、すべて同じモデルで評価することとした。

REL + IMI を6時間ごとに14日間反復静脈内投与した時の薬物動態（パート4）

自然対数変換した $AUC_{0-6\,hr}$、C_{eoi}、CL_p 及び V_z を、処置、時期及び時期と処置の交互作用を固定効果、処置内の被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。なお、Satterthwaite の近似法を用いて、自由度を計算した。

「REL + IMI を6時間ごとに14日間併用反復静脈内投与した際の14日目のレレバクタムの

$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ の真の幾何平均は、37.5 μM·hr を超える」というパート4の第2の主要仮説について、$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ の幾何平均の両側90% CI を計算した。両側90% CI の下限（片側95% CI の下限に相当）が37.5 μM·hr を超える場合、仮説が支持されることとした（すなわち、REL の用量が500 mg での $AUC_{0\text{-}6\ hr}$ の真の幾何平均は37.5 μM·hr を超える）。

副次解析：

REL 単独単回投与と REL + IMI 単回投与時のレレバクタムの薬物動態の比較（パート1）

IMI の併用投与がレレバクタムの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価するため、レレバクタムの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{eoi} の幾何平均比（REL 50 mg + IMI 500 mg／REL 50 mg 単独、REL 500 mg + IMI 500 mg／REL 500 mg 単独）の90% CI を計算した。

REL 併用及び単独で IMI を単回投与した時のイミペネム及びシラスタチンの薬物動態の比較（パート1）

イミペネム及びシラスタチンの薬物動態データを自然対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。なお、Satterthwaite の近似法を用いて、自由度を計算した。REL の併用投与がイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価するため、イミペネム及びシラスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{eoi} の幾何平均比（REL 50 mg + IMI 500 mg／IMI 500 mg 単独、REL 500 mg + IMI 500 mg／IMI 500 mg 単独）の90% CI を計算した。

IMI と併用及び単独で REL を単回投与並びに IMI と併用で REL を反復投与した時のレレバクタムの尿中排泄（パート1、2及び3）

レレバクタムの未変化体の尿中排泄に関するデータの要約統計量を計算した。

REL と併用及び単独で IMI を単回投与並びに REL と併用で IMI を反復投与した時のイミペネム及びシラスタチンの尿中排泄（パート1、2及び3）

イミペネム及びシラスタチンの未変化体の尿中排泄に関するデータの要約統計量を計算した。

【安全性】

試験を通して規定した時点で得られた有害事象、バイタルサイン（パート1～3の立位バイタルサインを含む）、既往症、身体所見、心電図、局所忍容性及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を含む臨床評価により、REL の単回及び反復静脈内投与の安全性及び忍容性を評価した。腎機能（血清又は尿中クレアチニン、血清尿素、尿中タンパク質及び尿中アルブミン）及び肝機能［血清ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST)］を示す臨床検査値について、試験を通してモニタリングした。

パート及び処置ごとに有害事象発現例数を記述的に要約し、一覧に示した。また、副作用発現例数を記述的に要約した。バイタルサイン、心電図パラメータ及び特定の安全性臨床検査パラメ

ータのベースラインからの変化量について、パート及び処置ごとに要約統計量を示し、プロットした。安全性パラメータによって、ベースラインからの変化量を元の尺度（ベースラインからの元の尺度の変化量）で計算するか、又は対数尺度上で計算し、報告用に逆変換した（ベースラインからの変化率）。また、元の尺度の臨床検査値、心電図及びバイタルサインの要約統計量も計算した。

2.7.6.2.1.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-1]、[表 2.7.6.2.1-2]、[表 2.7.6.2.1-3]、[表 2.7.6.2.1-4]、[表 2.7.6.2.1-5]、[表 2.7.6.2.1-6]、[表 2.7.6.2.1-7]及び[表 2.7.6.2.1-8]に示す。

表 2.7.6.2.1-1　被験者の内訳（パート 1、001 試験）

	パネル A		パネル B		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		8		16	
内訳						
試験完了	8	(100.0)	8	(100.0)	16	(100.0)

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
パネル A：第1、2、3及び5期にそれぞれ REL 25 mg、50 mg、125 mg 及び250 mg 又はプラセボ、第4期に IMI 500 mg、第6期に REL 50 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を単回静脈内投与
パネル B：第1、2、3及び5期にそれぞれ REL 250 mg、500 mg、1000 mg 及び1150 mg 又はプラセボ、第4期に IMI 500 mg、第6期に REL 500 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を単回静脈内投与
各被験者は最新の記録に基づき、参加した投与期の数によらず1回のみカウントした。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 10-1

表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（パート 2、001 試験）

	パネル C		パネル D		パネル E		パネル F		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		8		8		9		33	
内訳										
試験完了	7	(87.5)	8	(100.0)	7	(87.5)	8	(88.9)	30	(90.9)
試験中止	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(11.1)	3	(9.1)
有害事象	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	2	(6.1)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	1†	(12.5)	0	(0.0)	1	(3.0)

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
パネル C：REL 50 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
パネル D 及び E：REL 125 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
パネル F：REL 250 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
各被験者は最新の記録に基づき、1回のみカウントした。
† 被験者1例が3日目の朝に同意を撤回した。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 10-2

表 2.7.6.2.1-3　被験者の内訳（パート 3、001 試験）

	パネル G		パネル H		パネル I		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		8		9		25	
内訳								
試験完了	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(88.9)	24	(96.0)
試験中止	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(4.0)
有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(4.0)

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
パネル G：REL 375 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
パネル H：REL 500 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
パネル I：REL 625 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
各被験者は最新の記録に基づき、1回のみカウントした。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 10-3

表 2.7.6.2.1-4　被験者の内訳（パート 4、001 試験）

	パネル J		パネル K		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	16		16		32	
内訳						
試験完了	14	(87.5)	15	(93.8)	29	(90.6)
試験中止	2	(12.5)	1	(6.3)	3	(9.4)
有害事象	2	(12.5)	1	(6.3)	3	(9.4)

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
パネル J 及び K：REL 500 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに14日間反復静脈内投与
各被験者は最新の記録に基づき、1回のみカウントした。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 10-4

表 2.7.6.2.1-5　被験者の背景（パート 1、001 試験）

	パネル A		パネル B	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		8	
性別				
男性	8	(100.0)	8	(100.0)
年齢				
19歳以下	1	(12.5)	1	(12.5)
20～29歳	3	(37.5)	3	(37.5)
30～39歳	2	(25.0)	3	(37.5)
40歳以上	2	(25.0)	1	(12.5)
平均値	30.8		29.3	
標準偏差	8.7		7.8	
中央値	31.5		28.5	
範囲	19～40		18～40	
人種				
アジア系	1	(12.5)	3	(37.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2	(25.0)	1	(12.5)
白人	5	(62.5)	4	(50.0)
民族				
非ヒスパニック系又は非ラテン系	8	(100.0)	8	(100.0)

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
パネル A：第1、2、3及び5期にそれぞれ REL 25 mg、50 mg、125 mg 及び250 mg 又はプラセボ、第4期に IMI 500 mg、第6期に REL 50 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を単回静脈内投与
パネル B：第1、2、3及び5期にそれぞれ REL 250 mg、500 mg、1000 mg 及び1150 mg 又はプラセボ、第4期に IMI 500 mg、第6期に REL 500 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を単回静脈内投与

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 10-5

表 2.7.6.2.1-6　被験者の背景（パート 2、001 試験）

	パネル C		パネル D		パネル E		パネル F	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		8		8		9	
性別								
男性	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)
年齢								
19歳以下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
20～29歳	5	(62.5)	7	(87.5)	5	(62.5)	6	(66.7)
30～39歳	2	(25.0)	1	(12.5)	3	(37.5)	2	(22.2)
40歳以上	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平均値	27.9		26.4		30.0		27.7	
標準偏差	7.8		2.5		4.7		6.5	
中央値	25.0		25.5		28.5		27.0	
範囲	20～45		24～31		24～38		19～39	
人種								
アジア系	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
混血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
不明	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
白人	8	(100.0)	4	(50.0)	7	(87.5)	7	(77.8)
民族								
ヒスパニック系又はラテン系	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	8	(100.0)	7	(87.5)	8	(100.0)	9	(100.0)

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
パネル C：REL 50 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
パネル D 及び E：REL 125 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
パネル F：REL 250 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 10-6

表 2.7.6.2.1-7　被験者の背景（パート 3、001 試験）

	パネル G		パネル H		パネル I	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		8		9	
性別						
男性	8	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)
年齢						
19歳以下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20～29歳	5	(62.5)	5	(62.5)	7	(77.8)
30～39歳	3	(37.5)	3	(37.5)	2	(22.2)
40歳以上	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平均値	27.1		26.4		27.9	
標準偏差	6.4		5.0		6.1	
中央値	25.5		24.5		27.0	
範囲	20～38		21～35		20～37	
人種						
アジア系	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
白人	8	(100.0)	7	(87.5)	9	(100.0)
民族						
非ヒスパニック系又は非ラテン系	8	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)

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
パネル G：REL 375 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
パネル H：REL 500 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与
パネル I：REL 625 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 10-7

表 2.7.6.2.1-8　被験者の背景（パート 4、001 試験）

	パネル J		パネル K	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	16		16	
性別				
男性	16	(100.0)	16	(100.0)
年齢				
19歳以下	0	(0.0)	0	(0.0)
20～29歳	11	(68.8)	11	(68.8)
30～39歳	4	(25.0)	5	(31.3)
40歳以上	1	(6.3)	0	(0.0)
平均値	27.1		27.4	
標準偏差	6.2		6.3	
中央値	26.0		26.0	
範囲	20～41		20～38	
人種				
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3	(18.8)	0	(0.0)
白人	13	(81.3)	16	(100.0)
民族				
非ヒスパニック系又は非ラテン系	16	(100.0)	16	(100.0)

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
パネル J 及び K：REL 500 mg 又はプラセボ + IMI 500 mg を6時間ごとに14日間反復静脈内投与

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 10-8

2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果

REL を投与した被験者については、本試験のパート1では16例、パート2及び3では42例、パート4では24例から得られた薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。パート1で、非日本人健康被験者に REL 25～1150 mg を単独又は IMI 500 mg との併用で30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約並びに $AUC_{0-\infty}$の目標値を達成する用量の評価を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-9]、[表 2.7.6.2.1-10]及び[表 2.7.6.2.1-11]に示す。また、パート2及び3で、非日本人健康被験者に REL 50～625 mg と IMI 500 mg を6時間ごとに30分かけて7日間併用反復静脈内投与、パート4で、非日本人健康被験者に REL 500 mg と IMI 500 mg を6時間ごとに30分かけて14日間併用反復静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-12]及び[表 2.7.6.2.1-13]に示す。

パート1で、非日本人健康被験者に単回静脈内投与した際の血漿中レレバクタムは二相性を示しながら消失し、各パネルで検討した用量範囲での $t_{1/2}$の幾何平均は、1.37～1.82時間であった。用量比例性に関する探索的解析から、$AUC_{0-\infty}$及び C_{eoi} は、REL の検討した用量範囲にわたり、ほぼ用量に比例して増加した。REL を単独で投与した場合、250 mg 以上の用量で、$AUC_{0-\infty}$が目標値 37.5 μM·hr を超えた。単回静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の90% CI の下限が37.5 μM·hr を超えたため、第3の主要仮説が支持された。REL + IMI 500 mg 及び REL 単独を投与した際のレレバクタムの薬物動態は類似していた。IMI 500 mg と併用投与した場合、REL 500 mg 投与でレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$が37.5 μM·hr に到達したことから、第4の主要仮説が支持された。

パート2及び3で、非日本人健康被験者に REL＋IMI 500 mg を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の血漿中レレバクタムは二相性を示しながら消失し、各パネルで検討した用量範囲での $t_{1/2}$ の幾何平均は、1.40～1.86時間であった。また1日目及び7日目の $t_{1/2}$は類似していた。用量比例性に関する探索的解析から、$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ 及び C_{eoi} は、レレバクタムの検討した用量範囲にわたり、ほぼ用量に比例して増加した。7日間にわたりレレバクタムの蓄積はみられなかった。REL 125 mg 以上の用量で、$AUC_{0\text{-}6\ hr}$が目標値の37.5 μM·hr を超えた。REL 125 mg 以上を反復静脈内投与した際の $AUC_{0\text{-}6\ hr}$の幾何平均の90% CI の下限が37.5 μM·hr を超えたため、「概して安全で良好な忍容性が認められる REL の用量で、REL＋IMI を6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の7日目のレレバクタムの $AUC_{0\text{-}6\ hr}$の真の幾何平均は、37.5 μM·hr を超える」という第2の主要仮説が支持された。レレバクタムの曝露量（$AUC_{0\text{-}6\ hr}$）は投与1日目に定常状態に到達した。レレバクタムには蓄積がほとんど又は全くみられなかったことから、投与後すぐに定常状態に到達すると考えられた。

パート4で、非日本人健康被験者に REL 500 mg＋IMI 500 mg を6時間ごとに30分かけて14日間反復静脈内投与した際の血漿中レレバクタムは二相性を示しながら消失し、各パネルで $t_{1/2}$の幾何平均は、1.47～1.76時間であった。1日目及び14日目の $t_{1/2}$は類似していた。14日間にわたりレレバクタムの蓄積はみられなかった。REL 500 mg 用量で、$AUC_{0\text{-}6\ hr}$が目標値37.5 μM·hr に到達した。レレバクタムの曝露量（$AUC_{0\text{-}6\ hr}$）は投与1日目に定常状態に到達した。

非日本人健康被験者に REL 50 mg 及び500 mg を単独又は IMI 500 mg と併用で30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態の比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-14]及び[表 2.7.6.2.1-15]に、IMI 500 mg を単独又は REL 50 mg 及び500 mg と併用で30分かけて単回静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態の比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-16]、[表 2.7.6.2.1-17]、[表 2.7.6.2.1-18]及び[表 2.7.6.2.1-19]に示す。REL＋IMI 500 mg 及び REL 単独を投与した際のレレバクタムの薬物動態は類似していた。REL 単独投与時に対する REL＋IMI 500 mg 投与時のレレバクタムの各薬物動態パラメータの幾何平均比はいずれも1付近に分布したことから、IMI との併用投与がレレバクタムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

IMI 500 mg 単独投与時に対する REL＋IMI 500 mg 投与時のイミペネム及びシラスタチンの各薬物動態パラメータの幾何平均比はいずれも1付近に分布したことから、REL との併用がイミペネム及びシラスタチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。REL ＋ IMI 500 mg 及び IMI 500 mg 単独を投与した際のイミペネム及びシラスタチンの薬物動態は類似していた。このことから、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの間で臨床的に意味のある薬物相互作用は認められないことが示唆された。なお、REL＋IMI を反復静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態は、概して IMI を反復静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態の既存のデータと同程度であった 。

レレバクタムはほぼ完全に尿中に排泄され、単回静脈内投与した際の fe は、投与開始後0～24時間では94.7%～100%、反復静脈内投与した際の7日目では投与開始後0～6時間で89.2%～99.5%であった。CL_r 及び fe は REL の検討した用量範囲にわたり類似していた。REL＋IMI 投与時及び REL 単独投与時のレレバクタムの CL_r 及び fe は類似していた。

イミペネムは主に尿中に排泄され、fe は52.6%～70.6%であった。イミペネムの CL_r は、いずれの処置においても類似していた。REL＋IMI 投与時及び IMI 単独投与時のイミペネムの CL_r 及び fe は類似していた。シラスタチンはほぼ完全に尿中に排泄され、fe は70.4%～95.0%であった。シラスタチンの CL_r は、いずれの処置においても類似していた。REL＋IMI 投与時及び IMI 単独投与時のシラスタチンの CL_r 及び fe は類似していた。なお、IMI を単回及び6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンそれぞれの fe の平均値は、既存のデータと同程度であった。

表 2.7.6.2.1-9　非日本人健康被験者に REL 25～1150 mg を単独又は IMI 500 mg との併用で 30 分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約（パート 1、001 試験）

薬物動態パラメータ	パネル A REL 25 mg N=6		パネル A REL 50 mg N=6		パネル A REL 125 mg N=6		パネル A REL 250 mg N=6		パネル B REL 250 mg N=6		パネル A 及び B REL 250 mg N=12	
	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	7.61	(6.85, 8.46)	15.9	(14.3, 17.6)	39.5	(35.6, 43.9)	80.3	(72.3, 89.3)	88.0	(79.2, 97.8)	84.1	(78.0, 90.6)
C_{eoi} (μM)†	4.09	(3.56, 4.69)	9.03	(7.86, 10.4)	21.6	(18.8, 24.8)	43.4	(37.8, 49.8)	48.6	(42.3, 55.8)	45.9	(41.7, 50.6)
CL_p (mL/min)†	157	(141, 175)	151	(136, 168)	151	(136, 168)	149	(134, 166)	136	(122, 151)	142	(132, 153)
V_{SS} (L)†	17.5	(15.5, 19.8)	17.3	(15.3, 19.6)	17.4	(15.4, 19.7)	18.1	(16.0, 20.5)	16.7	(14.8, 18.9)	17.4	(15.9, 19.0)
V_z (L)†	19.0	(16.8, 21.6)	20.0	(17.6, 22.7)	20.2	(17.8, 22.9)	20.8	(18.4, 23.7)	19.6	(17.2, 22.2)	20.2	(18.5, 22.1)
T_{max} (hr)‡	0.48	(0.48, 0.52)	0.48	(0.48, 0.48)	0.48	(0.48, 0.48)	0.48	(0.48, 0.48)	0.48	(0.48, 0.48)	0.48	(0.48, 0.48)
$t_{1/2}$ (hr)§	1.37	19.5	1.50	17.0	1.58	7.9	1.65	5.6	1.59	10.4	1.62	8.1

薬物動態パラメータ	パネル B REL 500 mg N=6		パネル B REL 1000 mg N=6		パネル B REL 1150 mg N=6		パネル A REL 50 mg + IMI 500 mg N=6		パネル B REL 500 mg + IMI 500 mg N=6		
	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI	GM	95% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	173	(155, 192)	362	(325, 402)	397	(357, 441)	16.8	(15.1, 18.7)	176	(158, 195)	
C_{eoi} (μM)†	98.1	(85.4, 113)	207	(180, 237)	207	(181, 238)	9.08	(7.91, 10.4)	91.2	(79.5, 105)	
CL_p (mL/min)†	139	(125, 154)	132	(119, 147)	139	(125, 154)	142	(128, 158)	136	(122, 151)	
V_{SS} (L)†	16.6	(14.7, 18.8)	16.3	(14.5, 18.5)	17.3	(15.3, 19.6)	17.1	(15.1, 19.4)	17.2	(15.2, 19.5)	
V_z (L)†	19.7	(17.4, 22.4)	20.3	(17.8, 23.0)	20.7	(18.3, 23.5)	19.5	(17.2, 22.1)	20.4	(18.0, 23.2)	
T_{max} (hr)‡	0.48	(0.48, 0.48)	0.48	(0.48, 0.50)	0.48	(0.48, 0.48)	0.48	(0.48, 0.48)	0.48	(0.48, 0.48)	
$t_{1/2}$ (hr)§	1.63	8.3	1.82	15.4	1.77	12.7	1.55	23.4	1.72	16.9	

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、CV：変動係数
線形混合効果モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根：$AUC_{0-\infty}$ = 0.045、C_{eoi} = 0.096、CL_p = 0.045、V_{SS} = 0.076、V_z = 0.088。100を乗じることにより、統合した被験者内%CV の推定値を示す。
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
被験者は2つのパネルのうち1つに無作為に割り付けられた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び CI の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-4

表 2.7.6.2.1-10　非日本人健康被験者に REL 25～1150 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$の目標値を達成する用量の評価（パート 1、001 試験）

用量	パネル‡	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	
			最小二乗平均を用いて計算した幾何平均	90% CI
25 mg	パネル A	6	7.61	(6.98, 8.31)
50 mg	パネル A	6	15.9	(14.5, 17.3)
125 mg	パネル A	6	39.5	(36.2, 43.1)
250 mg	パネル A	6	80.3	(73.6, 87.7)
250 mg	パネル B	6	88.0	(80.7, 96.0)
250 mg	パネル A 及び B	12	84.1	(79.0, 89.4)
500 mg	パネル B	6	173	(158, 188)
1000 mg	パネル B	6	362	(332, 395)
1150 mg	パネル B	6	397	(364, 433)

REL：レレバクタム水和物、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び90% CI の逆変換値
‡ 被験者は2つのパネルのうち1つに無作為に割り付けられた。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-5

表 2.7.6.2.1-11　非日本人健康被験者に REL 50 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$の目標値を達成する用量の評価（パート 1、001 試験）

用量	パネル‡	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	
			最小二乗平均を用いて計算した幾何平均	90% CI
50 mg	パネル A	6	16.8	(15.4, 18.3)
500 mg	パネル B	6	176	(161, 192)

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、CI：信頼区間
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び90% CI の逆変換値
‡ 被験者は2つのパネルのうち1つに無作為に割り付けられた。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-6

表 2.7.6.2.1-12　非日本人健康被験者に REL 50～625 mg + IMI 500 mg を 6 時間ごとに 30 分かけて 7 日間反復静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約（パート 2 及び 3、001 試験）

薬物動態パラメータ	50 mg N = 6[#]	125 mg[¶] N = 12[††]	250 mg N = 6	375 mg N = 6	500 mg N = 6	625 mg N=6
1日目（初回投与）						
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ (μM·hr)[†]	17.5 (15.7, 19.5)	43.0 (39.9, 46.5)	78.2 (70.1, 87.1)	104 (93.5, 116)	161 (144, 179)	186 (167, 207)
C_{eoi} (μM)[†]	9.80 (8.43, 11.4)	25.4 (22.9, 28.3)	46.5 (40.1, 54.0)	58.4 (50.2, 67.8)	95.8 (82.5, 111)	116 (100, 135)
$C_{6\ hr}$ (nM)[†]	804 (6.89, 93800)	130 (32.9, 515)	2510 (359, 17500)	3020 (433, 21100)	4880 (699, 34100)	5060 (726, 35400)
T_{max} (hr)[‡]	0.48 (0.48, 0.48)	0.48 (0.48, 0.65)	0.48 (0.48, 0.48)	0.48 (0.48, 0.75)	0.48 (0.48, 0.52)	0.48 (0.48, 0.50)
$t_{1/2}$ (hr)[§]	1.64 (5.2)	1.44 (13.9)	1.63 (8.2)	1.48 (9.5)	1.56 (16.0)	1.48 (12.5)
7日目（最終投与）						
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ (μM·hr)[†]	15.6 (13.9, 17.4)	42.5 (39.4, 45.9)	81.6 (73.2, 91.0)	120 (107, 134)	167 (149, 186)	194 (174, 216)
C_{eoi} (μM)[†]	9.02 (7.69, 10.6)	26.5 (23.8, 29.4)	48.3 (41.5, 56.0)	69.6 (59.9, 80.8)	101 (86.8, 117)	114 (98.3, 133)
$C_{6\ hr}$ (nM)[†]	0.125 (0.0149, 1.05)	125 (31.6, 493)	2510 (360, 17500)	3620 (519, 25300)	4750 (681, 33200)	5620 (805, 39200)
T_{max} (hr)[‡]	0.48 (0.48, 0.50)	0.48 (0.48, 0.48)	0.48 (0.48, 0.48)	0.48 (0.48, 0.75)	0.48 (0.48, 0.48)	0.48 (0.48, 0.48)
$t_{1/2}$ (hr)[§]	1.42 (8.6)	1.40 (12.9)	1.66 (14.2)	1.86 (13.3)	1.69 (11.9)	1.73 (10.7)
CL_p (mL/min)[§]	157 (13.9)	141 (11.1)	147 (17.8)	150 (14.4)	144 (12.1)	154 (14.8)
V_{SS} (L)[§]	18.2 (7.4)	14.7 (14.2)	17.4 (16.5)	18.0 (15.4)	16.4 (22.0)	18.0 (17.0)
V_z (L)[§]	19.3 (8.6)	17.0 (10.2)	21.0 (14.2)	24.1 (22.0)	21.0 (21.0)	23.1 (15.1)
累積係数（7日目／1日目）						
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$[‖]	0.89 (0.84, 0.94)	0.99 (0.95, 1.02)	1.04 (0.99, 1.10)	1.15 (1.09, 1.21)	1.03 (0.99, 1.09)	1.05 (1.00, 1.10)
C_{eoi}[‖]	0.92 (0.80, 1.04)	1.04 (0.96, 1.13)	1.04 (0.92, 1.17)	1.19 (1.06, 1.35)	1.05 (0.93, 1.19)	0.98 (0.87, 1.11)

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、CV：変動係数
線形混合効果モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根：$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ = 0.050、C_{eoi} = 0.123、$C_{6\ hr}$ = 0.111。100を乗じることにより、統合した被験者内%CV の推定値を示す。
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
$C_{6\ hr}$ (nM)が0の被験者については定量下限値の1/2（0.25/2 = 0.125）を用いた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
‖ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均の差及び90%信頼区間の逆変換値
¶ 2つのパネル（パネル D 及び E）を統合した。
# 1日目の $C_{6\ hr}$ は1例、7日目のすべての薬物動態パラメータは5例
†† 1日目の $C_{6\ hr}$ は9例

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-20

表 2.7.6.2.1-13　非日本人健康被験者に REL 500 mg + IMI 500 mg を 6 時間ごとに 30 分かけて 14 日間反復静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約（パート 4、001 試験）

薬物動態パラメータ	パネル J N = 12	パネル K N = 12
1日目（初回投与）		
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ (μM·hr)†	145 (135, 155)	153 (143, 163)
C_{eoi} (μM)†	87.2 (79.8, 95.2)	97.0 (88.8, 106)
$C_{6\ hr}$ (nM)†	4600 (4060, 5200)	4280 (3780, 4850)
T_{max} (hr)‡	0.48 (0.48, 0.75)	0.48 (0.48, 0.48)
$t_{1/2}$ (hr)§	1.59 (11.0)	1.47 (6.9)
14日目（最終投与）¶		
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ (μM·hr)†	153 (142, 164)	151 (141, 162)
C_{eoi} (μM)†	93.2 (85.1, 102)	96.7 (88.4, 106)
$C_{6\ hr}$ (nM)†	4520 (3980, 5130)	4140 (3650, 4700)
T_{max} (hr)‡	0.48 (0.47, 0.48)	0.48 (0.48, 0.48)
$t_{1/2}$ (hr)§	1.76 (13.5)	1.70 (11.1)
CL_p (mL/min)§	158 (7.4)	159 (14.6)
V_{SS} (L)§	18.7 (9.3)	17.8 (16.3)
V_z (L)§	24.0 (16.2)	23.5 (20.4)
累積係数（14日目／1日目）		
$AUC_{0\text{-}6\ hr}$‖	1.06 (1.02, 1.10)	0.99 (0.96, 1.03)
C_{eoi}‖	1.07 (1.00, 1.15)	1.00 (0.93, 1.07)

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、CV：変動係数
線形混合効果モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根：$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ = 0.051、C_{eoi} = 0.096、$C_{6\ hr}$ = 0.132。100を乗じることにより、統合した被験者内%CV の推定値を示す。
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
‖ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均の差及び90%信頼区間の逆変換値
¶ 欠測値：パネル J の1例及びパネル K の1例の14日目

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-23

表 2.7.6.2.1-14　非日本人健康被験者に REL 50 mg を単独又は IMI 500 mg と併用で 30 分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態の比較（パート 1、001 試験）

薬物動態パラメータ	REL 50 mg			REL 50 mg + IMI 500 mg			比 REL 50 mg + IMI 500 mg ／REL 50 mg		rMSE‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	15.9	(14.3, 17.6)	6	16.8	(15.1, 18.7)	1.06	(1.01, 1.11)	0.045
C_{eoi} (μM)†	6	9.03	(7.86, 10.4)	6	9.08	(7.91, 10.4)	1.01	(0.92, 1.10)	0.096
CL_p (mL/min)†	6	151	(136, 168)	6	142	(128, 158)	0.94	(0.90, 0.99)	0.045
V_{SS} (L)†	6	17.3	(15.3, 19.6)	6	17.1	(15.1, 19.4)	0.99	(0.92, 1.07)	0.076
V_z (L)†	6	20.0	(17.6, 22.7)	6	19.5	(17.2, 22.1)	0.97	(0.89, 1.06)	0.088
T_{max} (hr)‡	6	0.48	(0.48, 0.48)	6	0.48	(0.48, 0.48)			
$t_{1/2}$ (hr)§	6	1.50	17.0	6	1.55	23.4			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均（平均値の差）及び CI の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
‖ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-8

表 2.7.6.2.1-15　非日本人健康被験者に REL 500 mg を単独又は IMI 500 mg と併用で 30 分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態の比較（パート 1、001 試験）

薬物動態パラメータ	REL 500 mg			REL 500 mg + IMI 500 mg			比 REL 500 mg + IMI 500 mg ／REL 500 mg		rMSE‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	173	(155, 192)	6	176	(158, 195)	1.02	(0.97, 1.06)	0.045
C_{eoi} (μM)†	6	98.1	(85.4, 113)	6	91.2	(79.5, 105)	0.93	(0.85, 1.02)	0.096
CL_p (mL/min)†	6	139	(125, 154)	6	136	(122, 151)	0.98	(0.94, 1.03)	0.045
V_{SS} (L)†	6	16.6	(14.7, 18.8)	6	17.2	(15.2, 19.5)	1.04	(0.96, 1.11)	0.076
V_z (L)†	6	19.7	(17.4, 22.4)	6	20.4	(18.0, 23.2)	1.04	(0.95, 1.13)	0.088
T_{max} (hr)‡	6	0.48	(0.48, 0.48)	6	0.48	(0.48, 0.48)			
$t_{1/2}$ (hr)§	6	1.63	8.3	6	1.72	16.9			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均（平均値の差）及び CI の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
‖ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-9

表 2.7.6.2.1-16　非日本人健康被験者に IMI 500 mg を単独又は REL 50 mg と併用で 30 分かけて単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態の比較（パート 1、001 試験）

薬物動態パラメータ	IMI 500 mg			REL 50 mg + IMI 500 mg			比 REL 50 mg + IMI 500 mg ／IMI 500 mg		rMSE‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	8	139	(127, 153)	6	140	(128, 153)	1.00	(0.98, 1.03)	0.021
C_{eoi} (μM)†	8	101	(86.9, 117)	6	103	(87.5, 121)	1.02	(0.89, 1.17)	0.125
CL_p (mL/min)†	8	200	(182, 219)	6	199	(182, 218)	1.00	(0.97, 1.02)	0.021
V_{SS} (L)†	8	15.7	(13.8, 17.9)	6	15.8	(13.8, 18.0)	1.00	(0.94, 1.07)	0.061
V_z (L)†	8	19.5	(17.2, 22.1)	6	19.0	(16.7, 21.6)	0.97	(0.90, 1.06)	0.074
T_{max} (hr)‡	8	0.48	(0.48, 0.48)	6	0.48	(0.48, 0.48)			
$t_{1/2}$ (hr)§	8	1.13	6.7	6	1.09	12.1			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均（平均値の差）及び CI の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
‖ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-10

表 2.7.6.2.1-17　非日本人健康被験者に IMI 500 mg を単独又は REL 500 mg と併用で 30 分かけて単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態の比較（パート 1、001 試験）

薬物動態パラメータ	IMI 500 mg			REL 500 mg + IMI 500 mg			比 REL 500 mg + IMI 500 mg ／IMI 500 mg		rMSE‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	8	141	(126, 156)	6	145	(129, 162)	1.03	(0.95, 1.12)	0.076
C_{eoi} (μM)†	8	104	(95.8, 113)	6	102	(92.7, 112)	0.98	(0.89, 1.08)	0.092
CL_p (mL/min)†	8	198	(178, 220)	6	192	(172, 215)	0.97	(0.89, 1.06)	0.076
V_{SS} (L)†	8	16.0	(14.4, 17.7)	6	16.3	(14.6, 18.2)	1.02	(0.93, 1.13)	0.090
V_z (L)†	8	19.7	(17.9, 21.8)	6	18.8	(16.8, 20.9)	0.95	(0.86, 1.05)	0.095
T_{max} (hr)‡	8	0.48	(0.48, 0.50)	6	0.48	(0.48, 0.48)			
$t_{1/2}$ (hr)§	8	1.15	9.5	6	1.15	13.0			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均（平均値の差）及び CI の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
‖ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-11

表 2.7.6.2.1-18　非日本人健康被験者に IMI 500 mg を単独又は REL 50 mg と併用で 30 分かけて単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態の比較（パート 1、001 試験）

薬物動態パラメータ	IMI 500 mg			REL 50 mg + IMI 500 mg			比 REL 50 mg + IMI 500 mg ／IMI 500 mg		rMSE‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	8	113	(102, 126)	6	112	(101, 124)	0.99	(0.95, 1.03)	0.032
C_{eoi} (μM)†	8	100	(86.3, 116)	6	102	(87.0, 118)	1.01	(0.92, 1.12)	0.091
CL_p (mL/min)†	8	206	(185, 228)	6	208	(187, 231)	1.01	(0.97, 1.05)	0.032
V_{SS} (L)†	8	12.5	(10.7, 14.5)	6	12.6	(10.7, 14.8)	1.01	(0.90, 1.13)	0.099
V_z (L)†	8	16.4	(14.1, 19.0)	6	16.5	(14.0, 19.4)	1.01	(0.87, 1.17)	0.135
T_{max} (hr)‡	8	0.48	(0.48, 0.48)	6	0.48	(0.48, 0.48)			
$t_{1/2}$ (hr)§	8	0.919	5.4	6	0.907	17.5			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均（平均値の差）及び CI の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
‖ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-12

表 2.7.6.2.1-19　非日本人健康被験者に IMI 500 mg を単独又は REL 500 mg と併用で 30 分かけて単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態の比較（パート 1、001 試験）

薬物動態パラメータ	IMI 500 mg			REL 500 mg + IMI 500 mg			比 REL 500 mg + IMI 500 mg ／IMI 500 mg		rMSE‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	8	129	(109, 153)	6	118	(99.5, 139)	0.91	(0.87, 0.95)	0.035
C_{eoi} (μM)†	8	113	(102, 125)	6	97.7	(88.0, 109)	0.87	(0.81, 0.92)	0.056
CL_p (mL/min)†	8	180	(152, 212)	6	198	(167, 234)	1.10	(1.06, 1.15)	0.035
V_{SS} (L)†	8	11.5	(10.3, 12.8)	6	13.2	(11.8, 14.8)	1.16	(1.09, 1.23)	0.053
V_z (L)†	8	15.5	(13.7, 17.5)	6	16.1	(14.1, 18.4)	1.04	(0.94, 1.15)	0.087
T_{max} (hr)‡	8	0.48	(0.48, 0.50)	6	0.48	(0.48, 0.48)			
$t_{1/2}$ (hr)§	8	0.996	12.0	6	0.958	16.1			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均（平均値の差）及び CI の逆変換値
‡ 中央値（範囲）
§ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
‖ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.1.1: P001] Table 11-13

2.7.6.2.1.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者106例を安全性解析対象集団に含めた。本試験では、重篤な有害事象、注目すべき事象及び死亡はなかった。

パート1：

パート1では治験薬を投与した16例を安全性解析対象集団に含めた。非日本人健康被験者にREL 25～1150 mgを30分かけて単回静脈内投与並びにREL 50 mg及び500 mg + IMI 500 mgを30分かけて単回静脈内投与した際の忍容性は、概して良好であった。有害事象により中止した被験者もいなかった。16例中11例で1件以上の有害事象が報告され、このうち8例で副作用が報告された。よくみられた有害事象（いずれかの処置で2件発現）は傾眠及び頭痛であった。有害事象の発現割合とRELの用量又は処置との間に明らかな傾向はみられなかった。ほとんどの有害事象は一過性で、軽度又は中等度と判断された。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

パート2及び3：

パート2及び3で、非日本人健康被験者にREL 50 mg、125 mg、250 mg、375 mg、500 mg及び625 mg + IMI 500 mgを30分かけて6時間ごとに7日間反復静脈内投与した際の忍容性は、概して良好であった。パート2では、治験薬を投与した33例を安全性解析対象集団に含めた。33例中27例で1件以上の有害事象が報告され、このうち24例で副作用が報告された。よくみられた有害事象（いずれかの処置で2件以上に発現）は、悪心、注入部位紅斑、注入部位疼痛、注入部位腫脹、頭痛、失神寸前の状態及び口腔咽頭痛であった。有害事象の発現割合と処置の間に明らかな傾向はみられなかった。ほとんどの有害事象は一過性で、軽度又は中等度と判定された。被験者2例が有害事象により中止した。1例はREL 50 mg + IMI 500 mgを反復投与した際の7日目に嘔吐、もう1例はREL 250 mg＋IMI 500 mgの初回投与後1日目に失神寸前の状態を発現し、重度と判断された。いずれも症状は回復したが、試験中止に至った。臨床検査（肝機能検査値の増加を除く）、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。パート3では、治験薬を投与した25例を安全性解析対象集団に含めた。25例中21例で1件以上の有害事象が報告され、このうち18例で副作用が報告された。よくみられた有害事象（いずれかの処置で2件以上に発現）は、注入部位紅斑、注入部位疼痛、カテーテル留置部位紅斑、カテーテル留置部位疼痛、悪心及び紅斑であった。すべての有害事象は一過性で、軽度又は中等度と判断された。RELのプラセボ＋IMI 500 mgを反復投与した被験者1例が3日目に発現した中等度のカテーテル留置部位疼痛の有害事象により中止した。臨床検査（肝機能検査値の増加を除く）、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

パート2及び3で、REL＋IMIを反復静脈内投与した被験者43例のうち8例で、7日目の最終投与開始後24時間に基準値上限を上回る肝トランスアミナーゼ（ALT及び/又はAST）上昇が報告された。これらの反復投与した被験者でRELの投与量による明らかな影響はみられなかった。当該事象はいずれもREL + IMIを反復投与した被験者にみられ、RELのプラセボ + IMIを反復投与した被験者にはみられなかった。REL+ IMIを投与した被験者で、4日目より前にALT又はAST上昇はみられず、ほとんどの上昇は8日目（7日目の朝の最終投与開始後24時間）に認められた。これら8例の肝機能検査値上昇には臨床的な所見を伴わなかった。すべての肝機能検査値上昇は投与完了又は中止後には回復した。ほとんどの被験者で、事後検査時（21日目）までに肝トランスアミナーゼ上昇は基準値内に回復した。パネルDでREL 125 mg＋IMI 500 mgを反復投与した被験者1例では、

2ヵ月間基準値上限を上回る ALT 上昇が続き、試験後3ヵ月までに基準値内に回復した。

パート4：

パート4では、治験薬を投与した32例を安全性解析対象集団に含めた。非日本人健康被験者に 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忍容性は、概して良好であった。32例中27例で1件以上の有害事象が報告され、このうち24例で副作用が報告された。よくみられた有害事象（いずれかの処置で2件以上に発現）は、注入部位紅斑、カテーテル留置部位疼痛、注入部位疼痛、舌変色、頭痛、下痢、カテーテル留置部位紅斑及び注入部位腫脹であった。REL + IMI を反復投与した被験者で合計8件の頭痛が報告されたが、REL のプラセボ + IMI を反復投与した被験者では0件であった。舌変色は、REL + IMI 投与では24例中8例、REL のプラセボ + IMI 投与では8例中2例で報告された。すべての有害事象は一過性で、軽度又は中等度と判断された。被験者3例が有害事象により中止した。各処置の被験者1例が発疹により、それぞれ10日目及び11日目に中止した。当該事象は中等度と判断され、試験を中止する前に回復した。REL + IMI を反復投与した被験者1例では、10日目に ALT 値が172 IU/L（基準値範囲：10～53 IU/L）及び AST 値が118 IU/L（基準値範囲：16～42 IU/L）を示し、17日間トランスアミナーゼ上昇が継続した。当該事象は中等度と判断され、試験中止時点では完全には回復していなかった。臨床検査（肝機能検査値の増加を除く）、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

投与した被験者32例中6例で、REL 又はプラセボと IMI を併用投与した14日間に基準値上限を上回る ALT 上昇が報告された。また、事後検査時のみで ALT 上昇がみられた被験者が1例報告されたが、激しい運動を行ったことに伴う AST 及びクレアチンキナーゼの著しい上昇と関連があった。REL + IMI を反復投与し、ALT が基準値上限の3倍を超える上昇により10日目に試験を中止した1例を除き、投与中の ALT 上昇のほとんどは、基準値上限の2倍未満であった。これらの被験者の肝機能検査値の上昇に臨床所見は伴わなかった。運動により事後検査時に ALT が上昇した被験者を除き、すべての肝機能検査値の上昇は、投与完了又は中止後に低下した。全体で、REL のプラセボ + IMI を反復投与した8例中2例、REL + IMI を反復投与した24例中4例で、投与期間14日間に、基準値上限を上回る ALT 上昇が報告された。

2.7.6.2.1.5　　結論

1) 非日本人健康被験者に REL を1150 mg まで単独並びに REL 50 mg 及び500 mg + IMI 500 mg を30分かけて単回静脈内投与、REL 50～625 mg + IMI 500 mg を7日間及び REL 500 mg + IMI 500 mg を14日間反復静脈内投与した際の忍容性は、概して良好であった。
2) 本試験では、REL と肝トランスアミナーゼ上昇の間に用量に依存した関係はみられなかった。概して、REL 500 mg + IMI 500 mg を14日間まで反復静脈内投与した際にみられたトランスアミナーゼ上昇は、投与完了又は中止後には回復し、臨床的所見はなく、REL + IMI 投与と REL のプラセボ + IMI 投与で同程度の発現割合であった。
3) 反復投与の全パートを通じて、REL 125 mg 以上を投与した際のレレバクタムの AUC は、37.5 μM·hr を超えたため、主要仮説は支持された。

4) REL 500 mg と IMI 500 mg の双方向の薬物相互作用の評価から、検討した用法用量で、相互作用薬又は被相互作用薬のいずれの観点でも、評価対象化合物の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。
5) パート2、3及び4のレレバクタムの定常状態到達時間を評価した結果、投与1日目に定常状態に到達することが示された。このことは、レレバクタムには蓄積がみられないことと一致している。
6) REL＋IMI を反復静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態は、概して IMI を反復静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態の既存のデータと同程度であった。
7) レレバクタムの主な消失経路は未変化体の尿排泄であることが示された。
8) イミペネム及びシラスタチンの fe は、既存のデータと同程度であった。

2.7.6.2.2　　非日本人健康被験者を対象とした肺移行性試験（007試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: P007]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／007試験

治験責任医師／実施医療機関

Mark Gotfried, MD / Pulmonary Associates, PA（米国）

治験期間

2012年4月24日～2012年6月25日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者にREL 250 mg+ IMI 500 mgを1日4回反復静脈内投与した際のイミペネムとレレバクタムの肺内薬物動態の関係を確認する。

【副次目的】

1) 非日本人健康被験者にREL 250 mg＋IMI 500 mgを1日4回反復静脈内投与した際のレレバクタムの肺内薬物動態プロファイル［$AUC_{0\text{-}6\ hr}$、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、投与開始後6時間の血漿中濃度（$C_{6\ hr}$）及び$t_{1/2}$等］を評価する。
2) 非日本人健康被験者にREL 250 mg＋IMI 500 mgを1日4回反復静脈内投与した際のイミペネムの肺内薬物動態プロファイル（$AUC_{0\text{-}6\ hr}$、T_{max}、C_{max}、$C_{6\ hr}$及び$t_{1/2}$等）を評価する。
3) 非日本人健康被験者にREL 250 mg＋IMI 500 mgを1日4回反復静脈内投与した際のレレバクタムの肺内薬物動態と血漿中薬物動態の関係を評価する。
4) 非日本人健康被験者にREL 250 mg＋IMI 500 mgを1日4回反復静脈内投与した際のイミペネムの肺内薬物動態と血漿中薬物動態の関係を評価する。

仮説

【主要仮説】

REL 250 mg + IMI 500 mgを1日4回反復静脈内投与した際の肺上皮被覆液（ELF）中レレバクタ

ム濃度は、T_{max}時点でELF中イミペネムのC_{max}の25%を超える。

試験デザイン

本試験は、最大20例（計画例数）の非日本人健康被験者にREL 250 mg＋IMI 500 mgを反復静脈内投与した際のレレバクタム及びイミペネムのELF及び肺胞上皮細胞（AC）中薬物動態を評価する、非盲検試験であった。被験者は、静脈内投与後の気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄（BAL）の実施スケジュールによって、4つのパネル（パネルA、B、C及びD、各4例）に無作為に割り付けられた。すべての被験者にREL 250 mg + IMI 500 mgを6時間ごとに5回反復静脈内投与した。5つ目のパネル（パネルE）では、パネルA～Dの肺内及び血漿中薬物動態データの結果に基づき、投与しないこととした。パネルEを実施しなかったため、薬物濃度測定用検体の採取は5回目の投与開始後6時間までではなく3時間までとした。

投与期間

5回反復（2日間、ただし2日目は1回のみ投与）

用法・用量

REL 250 mg + IMI 500 mgを100 mL容量で30分かけて6時間ごとに5回反復静脈内投与した。5回目の投与後に気管支鏡検査及びBALをパネルごとに規定した実施スケジュールに従って実施した。気管支鏡検査及びBALの実施4時間前から実施1時間後までは絶食とし、それ以外は制限なく食事摂取可能とした。

診断／選択基準

スクリーニング時にBMIが32 kg/m^{2}以下、体重55 kg超で、18歳以上45歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

気管支鏡検査及びBALを実施し、評価用のELF及びACを5回目の投与開始後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）に採取した。血漿中レレバクタム及びイミペネム濃度測定用検体を初回投与前及び5回目の投与前並びにBAL実施中に採取した。レレバクタム及びイミペネムの血漿、ELF及びAC中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、投与開始後0時間から3時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）並びにT_{max}時点のイミペネムに対するレレバクタムのELF濃度比及びレレバクタム及びイミペネムのAUCの比（ELF又はAC／血漿）を計算した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）

により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。気管支鏡検査及びBAL実施中には、さらに継続的な心モニタリングにより安全性を評価した。

統計手法

【薬物動態】

REL 250 mg + IMI 500 mgを1日4回反復静脈内投与した際のELF中レレバクタム及びイミペネム濃度を自然対数変換し、評価対象化合物（レレバクタム、イミペネム）、時点（5回目の投与開始後0.5、1、1.5及び3時間）及び評価対象化合物と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。compound symmetryの共分散構造を仮定した。レレバクタム及びイミペネムのELF中濃度を逆変換し要約統計量を示した。レレバクタム及びイミペネムの幾何平均及び95% CIを計算した。幾何平均比（ELF中レレバクタム／ELF中イミペネム）のt-分布に基づく90% CIは、上記モデルを用いて計算した。さらに、AC中イミペネム濃度を除き、要約統計量（平均値、標準偏差及び中央値）、並びに幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数（%）を、評価対象化合物（レレバクタム及びイミペネム）、検体の種類（ELF、AC 及び血漿）及び時点ごとに示した。検体の種類、時点を固定効果、被験者を変量効果とし、検体の種類と時点の交互作用項を含む線形混合効果モデルを用いて、レレバクタムの幾何平均比（ELF／血漿、AC／血漿）及びイミペネムの幾何平均比（ELF／血漿、ただし、AC／血漿は除く）のt-分布に基づく90% CIを求めた。

【安全性】

バイタルサイン、心電図パラメータ及び特定の安全性臨床検査パラメータのベースラインからの変化量について要約統計量を示し、プロットした。安全性パラメータによって、ベースラインからの変化量を元の尺度（ベースラインからの元の尺度の変化量）で計算するか、又は対数尺度上で計算し、報告用に逆変換した（ベースラインからの変化率）。また、元の尺度の臨床検査値、心電図及びバイタルサインの要約統計量も計算した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.2-1]及び[表 2.7.6.2.2-2]に示す。

表 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳（007試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	17	
内訳		
試験完了	16	(94.1)
試験中止	1	(5.9)
有害事象	1	(5.9)

Data Source: [資料5.3.3.1.2: P007] Table 10-1

表 2.7.6.2.2-2　被験者の背景（007 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	17	
性別		
男性	14	(82.4)
女性	3	(17.6)
年齢		
19歳以下	0	(0.0)
20～29歳	8	(47.1)
30～39歳	7	(41.2)
40歳以上	2	(11.8)
平均値	31.2	
標準偏差	5.7	
中央値	30.0	
範囲	24～42	
人種		
アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	2	(11.8)
アジア系	1	(5.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	(5.9)
混合人種	3	(17.6)
白人	10	(58.8)
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	3	(17.6)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	14	(82.4)

Data Source: [資料5.3.3.1.2: P007] Table 10-2

2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果

本試験では、実薬を投与した被験者16例から得られた薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。ただし、AC 中イミペネム濃度は被験者2例のみのデータしか得られなかったため、解析しなかった。非日本人健康被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を6時間ごとに5回反復静脈内投与した際のレレバクタム及びイミペネムの ELF 中濃度の要約及び比較を[表 2.7.6.2.2-3]に示す。レレバクタム及びイミペネムの血漿中曝露量に対する ELF 中曝露量の比は同程度であった（蛋白に対する非結合率80%で補正した場合、それぞれ54%及び55%）。REL と IMI の用量比が1:2であったことから、予測したとおり、血漿及び ELF ともにイミペネムの曝露量がレレバクタムの曝露量よりも高かった。概して、血漿及び ELF 中のイミペネムの曝露量に対するレレバクタムの曝露量の比は、同程度であった（それぞれ、62%及び61%）。ELF 中のイミペネム濃度に対するレレバクタム濃度の比は経時的に上昇し、投与開始後0.5～3.0時間で、0.47～0.71の範囲であった[表 2.7.6.2.2-3]。また、レレバクタム又はイミペネムの血漿及び ELF 中の $t_{1/2}$はいずれも類似していた。

表 2.7.6.2.2-3　非日本人健康被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を 6 時間ごとに 5 回反復静脈内投与した際のレレバクタム及びイミペネムの ELF 中濃度（μM）の要約及び比較（007 試験）

投与開始後時間	ELF 中レレバクタム			ELF 中イミペネム			レレバクタム／イミペネム		
	N	幾何平均†	95% CI	N	幾何平均†	95% CI	N	幾何平均比	90% CI
0.5時間	4	14.93	(9.89, 22.53)	4	32.09	(21.26, 48.44)	4	0.47	(0.45, 0.49)
1時間	4	10.93	(7.24, 16.50)	4	20.27	(13.43, 30.59)	4	0.54	(0.52, 0.56)
1.5時間	4	9.49	(6.29, 14.32)	4	16.47	(10.92, 24.87)	4	0.58	(0.55, 0.60)
3時間	4	4.27	(2.83, 6.45)	4	5.99	(3.97, 9.04)	4	0.71	(0.68, 0.74)

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、ELF：肺上皮被覆液、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に評価対象化合物（レレバクタム及びイミペネム）、時点（4時点）及び評価対象化合物と時間の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより推定した最小二乗平均の逆変換値

Data Source: [資料5.3.3.1.2: P007] Table 11-1

2.7.6.2.2.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者17例を安全性解析対象集団に含めた。非日本人健康被験者に REL 250 mg + IMI 500 mg を反復静脈内投与した際、概して忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなかった。17例中5例で9件の非重篤な有害事象が報告され、このうち5件（疲労、血中クレアチニン増加、悪心、嘔吐及び下痢）が副作用であった。疲労、血中クレアチニン増加及び下痢は軽度、悪心及び嘔吐は中等度と判断された。嘔吐、悪心及び下痢の副作用を発現した1例の被験者は、2回目の投与後に試験を中止した。バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。被験者1例で軽度の血中クレアチニン増加の副作用が報告されたが、処置なく回復した。その他の臨床検査値に臨床的に意味のある一貫した変化はみられなかった。すべての有害事象は試験完了までに回復した。

2.7.6.2.2.5　結論

1) ELF 中イミペネム濃度に対する ELF 中レレバクタム濃度の幾何平均比（ELF 中レレバクタム／ELF 中イミペネム）の点推定値（90% CI）は、投与開始後0.5時間で47%（45%, 49%）であり、「REL 250 mg + IMI 500 mg を1日4回反復静脈内投与した際の ELF 中レレバクタム濃度は、T_{max} 時点（0.5時間）で ELF 中イミペネムの C_{max} の25%を超える」という主要仮説は支持された。したがって、ELF 中イミペネム濃度が C_{max} に到達した時点で、レレバクタムは目標濃度で肺組織へ良好に移行したことから、今後の臨床開発で細菌性肺炎の治療に REL + IMI を投与することが支持された。
2) レレバクタム及びイミペネムの血漿中曝露量に対する ELF 中曝露量の比が同程度であったこと、並びに血漿と ELF 中で $t_{1/2}$ が類似していたことから、細菌性肺炎に対して用量調整を必要とすることなく、他の細菌性感染症と同程度の有効性が得られることが支持された。
3) 健康被験者に REL + IMI を静脈内投与した際の忍容性は十分に良好で、今後の臨床試験を継続することができる。

2.7.6.2.3　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: P002]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／002試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted] 米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者にREL 125 mg＋IMI 500 mgを単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 非日本人健康女性被験者にREL 125 mg＋IMI 500 mgを単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）を入手し、非日本人健康男性被験者に単回投与した際の薬物動態パラメータ（既存対照データ含む）と比較する。
2) 非日本人健康高齢男性及び高齢女性被験者にREL 125 mg＋IMI 500 mgを単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）を、非日本人健康若年男性（既存対照データ）及び若年女性被験者のデータと比較する。
3) 非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者にREL 125 mg＋IMI 500 mgを単回静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）を入手し、非日本人健康若年男性被験者にIMI 500 mgを単回投与した際のイミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータ（既存対照データ）と比較する。

4) 非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者に REL 125 mg＋IMI 500 mg を単回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尿中排泄（CL_r及び fe 等）を評価し、非日本人健康若年男性被験者の尿中排泄に関する薬物動態パラメータ（既存対照データ）と比較する。

仮説

【主要仮説】

臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価に基づき、非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者に REL 125 mg＋IMI 500 mg を単回静脈内投与した際、十分に安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施できる。

【副次仮説】

1) 非日本人健康男性被験者に REL 125 mg＋IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$は、非日本人健康女性被験者で得られた $AUC_{0-\infty}$と類似している。すなわち、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（女性／男性）は、0.50～2.00の範囲に含まれる。
2) 非日本人健康高齢被験者に REL 125 mg＋IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$は、非日本人健康若年被験者で得られた $AUC_{0-\infty}$と類似している。すなわち、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（高齢／若年）は、0.50～2.00の範囲に含まれる。

試験デザイン

本試験は、24例（計画例数）の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）被験者を対象とした、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であった。各パネルで、被験者は REL 125 mg（6例）又は REL のプラセボ（2例）＋IMI 500 mg を30分かけて単回静脈内投与された。本試験のデータを、非日本人健康若年男性被験者の既存対照データ（001試験）と比較した。

投与期間

単回

用法・用量

REL 125 mg 又は REL のプラセボ（生理食塩液）＋IMI 500 mg を空腹時に100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が30 kg/m^2以下、60歳以上75歳以下（パネル A 及び B）の健康な男性及び女性若しくは18歳以上45歳以下（パネル C）の健康な女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を、投与開始前及び投与開始後14時間までの規定した時点、尿中薬物濃度測定用検体を、投与開始前及び投与開始後24時間までの規定した間隔で採取した。各パネルのレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）並びに尿中薬物動態パラメータ（CL_r及びfe等）を推定した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図、局所忍容性の評価及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

血漿中レレバクタム

$AUC_{0-\infty}$が対数正規分布を示すことから、自然対数変換し、各集団［高齢男性、高齢女性、若年女性及び若年男性（既存対照データ）］を固定効果とする分散分析モデルで評価した。本モデルは、高齢及び若年男性のデータ、高齢及び若年女性のデータ、高齢男性及び高齢女性のデータ、若年男性及び若年女性のデータの統合可能性を評価するために用いられた。各投与グループの薬物動態データの統合可能性は、以下の基準に基づいて評価した。

1) モデルから推定した2つの投与グループの幾何平均比の90% CIが0.50～2.00の範囲に含まれる
2) 2つの投与グループの比較のP値が0.05超である

両基準が満たされた場合、2つの投与グループの薬物動態データを統合する。高齢男性と若年男性、及び高齢女性と若年女性の$AUC_{0-\infty}$については統合可能性の基準を満たさなかったため、各年齢層での男性に対する女性の幾何平均比（高齢女性／高齢男性、若年女性／若年男性）及びその90% CIに基づき性別間に対する仮説を評価した。また、高齢男性と高齢女性、及び若年男性と若年女性の$AUC_{0-\infty}$は統合可能性の基準が満たされたため、統合した若年者に対する統合した高齢者の幾何平均比（統合した高齢者／統合した若年者）及びその90% CIに基づき年齢に対する仮説を評価した。さらに、それぞれの性別での若年者に対する高齢者の幾何平均比（高齢男性／若年男性、高齢女性／若年女性）及びその90% CIもそれぞれ計算した。

血漿中イミペネム及びシラスタチン

イミペネム及びシラスタチンの$AUC_{0-\infty}$の個々の値を自然対数変換し、各集団［高齢男性、高齢女性、若年女性及び若年男性（既存対照データ）］を固定効果とする分散分析モデルで評価した。各集団で幾何平均及び95% CIを計算し、健康若年男性被験者の既存対照データと比較した。

尿中レレバクタム、イミペネム及びシラスタチン

尿中レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの CL_r 及び fe は、イミペネム及びシラスタチンの $AUC_{0-\infty}$ と同じ方法で解析した。なお、CL_r は自然対数変換した値及び fe は変換しない値を用いて解析した。

【安全性】

安全性の評価項目には、有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図、局所忍容性の評価及び臨床検査を含めた。パネルごとに有害事象発現割合を記述的に要約し一覧に示した。副作用についても同様の方法で要約した。

2.7.6.2.3.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.3-1]及び[表 2.7.6.2.3-2]に示す。

表 2.7.6.2.3-1　被験者の内訳（002 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	24	
内訳		
試験完了	24	(100.0)

Data Source: [資料5 3 3 3 1: P002] synopsis

表 2.7.6.2.3-2　被験者の背景（002 試験）

	パネル A		パネル B		パネル C	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		8		8	
性別						
男性	8	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
女性	0	(0.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
年齢						
19歳以下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20～29歳	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(50.0)
30～39歳	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(50.0)
40～49歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
50～59歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
60～69歳	6	(75.0)	7	(87.5)	0	(0.0)
70歳以上	2	(25.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
平均値	67.6		62.8		32.0	
標準偏差	4.9		5.0		5.2	
中央値	68.0		61.0		31.0	
範囲	61～75		60～75		26～39	
人種						
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
白人	7	(87.5)	8	(100.0)	8	(100.0)
民族						
ヒスパニック系又はラテン系	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)

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
パネル A：非日本人健康高齢男性被験者に REL 125 mg 又は REL のプラセボ + IMI 500 mg を30分かけて単回静脈内投与
パネル B：非日本人健康高齢女性被験者に REL 125 mg 又は REL のプラセボ + IMI 500 mg を30分かけて単回静脈内投与
パネル C：非日本人健康若年女性被験者に REL 125 mg 又は REL のプラセボ + IMI 500 mg を30分かけて単回静脈内投与

Data Source: [資料5.3.3.3.1: P002] Table 10-1

2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果

本試験で REL を投与した被験者18例から得られた薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。ただし、非日本人高齢男性被験者1例でポンプの不良により治験薬併用投与時間に IMI で5分の遅延が発生し検体採取時点に影響を及ぼしたため、イミペネム及びシラスタチンの統計解析には本被験者のデータを含めなかった。また、対照となる既存の健康若年男性のデータとして、001試験のパネル A で REL 125 mg を単独投与した非日本人健康若年男性被験者6例並びにパネル A 及び B で IMI 500 mg を単独投与した非日本人健康若年男性被験者16例のデータを用いて比較した。非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回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血漿中 $AUC_{0-\infty}$の要約及び比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-3]、[表 2.7.6.2.3-4]及び[表 2.7.6.2.3-5]に示す。

性別について、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（高齢女性／高齢男性、若年女性／若年男性）の90% CI は、0.50～2.00の範囲内であった。女性被験者の曝露量は男性被験者と比べてわず

かに高く、各年齢層での男性に対する女性（高齢女性／高齢男性及び若年女性／若年男性）の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ1.24（1.03, 1.49）及び1.16（0.97, 1.40）であった。年齢について、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（高齢男性／若年男性、高齢女性／若年女性）の90% CI は、0.50～2.00の範囲内であった。高齢被験者の曝露量は若年被験者と比べてわずかに高く、各性別での若年層に対する高齢層（高齢男性／若年男性、高齢女性／若年女性）の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ1.35（1.12, 1.62）及び1.43（1.19, 1.73）であった。若年及び高齢女性被験者のレレバクタムの CL_p の幾何平均は、同じ年齢層の男性被験者と比べ、わずかに低かった（それぞれ14%及び19%）。高齢被験者の CL_p は若年被験者よりも低く、性別ごとでは男性で26%及び女性で30%、若年層に対して高齢層の CL_p が低下した。レレバクタムの V_z に年齢の影響はみられず、高齢と若年被験者間で類似していた。$t_{1/2}$は、性別及び年齢層間の比較において類似していた。

各年齢層での男性に対する女性（若年女性／若年男性、高齢女性／高齢男性）のイミペネムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ0.93（0.82, 1.07）及び1.24（1.04, 1.46）であった。各性別での若年層に対する高齢層（高齢男性／若年男性、高齢女性／若年女性）のイミペネムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ1.08（0.94, 1.25）及び1.43（1.22, 1.69）であった。

各年齢層での男性に対する女性（若年女性／若年男性、高齢女性／高齢男性）のシラスタチンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ0.83（0.71, 0.98）及び1.15（0.93, 1.41）であった。各性別での若年層に対する高齢層（高齢男性／若年男性、高齢女性／若年女性）のシラスタチンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90% CI）は0.97（0.81, 1.15）及び1.33（1.09, 1.62）であった。

イミペネム及びシラスタチンの血漿中 $AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び $t_{1/2}$の幾何平均は性別間並びに高齢と若年被験者間で同程度であったため、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薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

表 2.7.6.2.3-3　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中 $AUC_{0-\infty}$（μM·hr）の要約及び比較（002 試験）

母集団	N	幾何平均†	95% CI	rMSE‡
若年男性§	6	40.5	(34.6, 47.3)	0.192
若年女性	6	47.1	(40.3, 55.1)	
高齢男性	6	54.5	(46.6, 63.8)	
高齢女性	6	67.6	(57.8, 79.1)	
若年被験者	12	43.7	(39.1, 48.8)	
高齢被験者	12	60.7	(54.4, 67.8)	

母集団間の比較	幾何平均比†	90% CI
性別		
若年女性／若年男性	1.16	(0.97, 1.40)
高齢女性／高齢男性	1.24	(1.03, 1.49)
年齢		
高齢男性／若年男性‖	1.35	(1.12, 1.62)
高齢女性／若年女性‖	1.43	(1.19, 1.73)
高齢被験者／若年被験者	1.39	(1.22, 1.58)

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、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根
2つの投与グループの薬物動態データの統合可能性は、以下の基準に基づいて評価した。
- モデルから推定した2つの投与グループの幾何平均比の90% CI が0.50～2.00の範囲に含まれる
- 2つの投与グループの比較の P 値が0.05超である

両基準が満たされた場合、2つの投与グループの薬物動態データは統合可能と判断した。
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより推定した最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比及び CI の逆変換値
‡ 各集団を固定効果とする分散分析モデルから得られた対数尺度上の rMSE
§ 001試験で REL 125 mg を単独投与した際の既存対照データ
‖ 統合可能性の基準を満たさなかった

Data Source: [資料5.3.3.3.1: P002] Table 11-1

表 2.7.6.2.3-4　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中 $AUC_{0-\infty}$（μM·hr）の要約及び比較（002 試験）

母集団	N	幾何平均†	95% CI	rMSE‡
若年男性§	16	140	(129, 152)	0.169
若年女性	6	131	(114, 150)	
高齢男性	5	152	(130, 176)	
高齢女性	6	187	(163, 215)	
男性被験者	21	143	(133, 154)	
若年被験者	22	137	(128, 148)	

母集団間の比較	幾何平均比†	90% CI
性別		
若年女性／若年男性	0.93	(0.82, 1.07)
高齢女性／高齢男性‖	1.24	(1.04, 1.46)
年齢		
高齢男性／若年男性	1.08	(0.94, 1.25)
高齢女性／若年女性‖	1.43	(1.22, 1.69)

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、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根
2つの投与グループの薬物動態データの統合可能性は、以下の基準に基づいて評価した。
- モデルから推定した2つの投与グループの幾何平均比の90% CI が0.50～2.00の範囲に含まれる
- 2つの投与グループの比較の P 値が0.05超である

両基準が満たされた場合、2つの投与グループの薬物動態データは統合可能と判断した。
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより推定した最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比及び CI の逆変換値
‡ 各集団を固定効果とする分散分析モデルから得られた対数尺度上の rMSE
§ 001試験で IMI 500 mg を単独投与した際の既存対照データ
‖ 統合可能性の基準を満たさなかった

Data Source: [資料5.3.3.3.1: P002] Table 11-6

表 2.7.6.2.3-5　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中 $AUC_{0-\infty}$（μM·hr）の要約及び比較（002 試験）

母集団	N	幾何平均†	95% CI	rMSE‡
若年男性§	16	121	(109, 134)	0.206
若年女性	6	101	(85.2, 119)	
高齢男性	5	117	(97.2, 140)	
高齢女性	6	134	(113, 158)	
男性被験者	21	120	(110, 131)	
若年被験者	22	115	(105, 125)	
高齢被験者	11	126	(111, 142)	

母集団間の比較	幾何平均比†	90% CI
性別		
若年女性／若年男性	0.83	(0.71, 0.98)
高齢女性／高齢男性	1.15	(0.93, 1.41)
年齢		
高齢男性／若年男性	0.97	(0.81, 1.15)
高齢女性／若年女性‖	1.33	(1.09, 1.62)
高齢被験者／若年被験者	1.09	(0.96, 1.24)

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、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根
2つの投与グループの薬物動態データの統合可能性は、以下の基準に基づいて評価した。
- モデルから推定した2つの投与グループの幾何平均比の90% CI が0.50～2.00の範囲に含まれる
- 2つの投与グループの比較の P 値が0.05超である

両基準が満たされた場合、2つの投与グループの薬物動態データは統合可能と判断した。
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより推定した最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比及び CI の逆変換値
‡ 各集団を固定効果とする分散分析モデルから得られた対数尺度上の rMSE
§ 001試験で IMI 500 mg を単独投与した際の既存対照データ
‖ 統合可能性の基準を満たさなかった

Data Source: [資料5.3.3.3.1: P002] Table 11-11

非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg＋IMI 500 mg を単回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 CL_r の要約及び比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-6]、[表 2.7.6.2.3-7]及び[表 2.7.6.2.3-8]に示す。高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの CL_r 及び fe は若年男性被験者と比べ低かった。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの尿中薬物動態について、性別及び年齢間の CL_r 及び fe の変動は臨床的に意味がないと考えた。高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者でみられた CL_r 及び fe の低下は、腎機能［クレアチニンクリアランス（CrCL)］が低いことと一貫していた。

表 2.7.6.2.3-6　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のレレバクタムの CL_r（mL/min）の要約及び比較（002 試験）

母集団	N	幾何平均†	95% CI	rMSE‡
若年男性§	6	158	(129, 193)	0.249
若年女性	6	111	(90.3, 136)	
高齢男性	6	92.9	(75.8, 114)	
高齢女性	6	72.5	(59.2, 88.8)	
高齢被験者	12	82.1	(71.1, 94.8)	

母集団間の比較	幾何平均比†	90% CI
性別		
若年女性／若年男性‖	0.70	(0.55, 0.89)
高齢女性／高齢男性	0.78	(0.61, 0.99)
年齢		
高齢男性／若年男性‖	0.59	(0.46, 0.75)
高齢女性／若年女性‖	0.66	(0.52, 0.83)

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、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根
2つの投与グループの薬物動態データの統合可能性は、以下の基準に基づいて評価した。
- モデルから推定した2つの投与グループの幾何平均比の90% CIが0.50～2.00の範囲に含まれる
- 2つの投与グループの比較のP値が0.05超である

両基準が満たされた場合、2つの投与グループの薬物動態データは統合可能と判断した。
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより計算した最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比及びCIの逆変換値
‡ 各集団を固定効果とする分散分析モデルから得られた対数尺度上のrMSE
§ 001試験でREL 125 mgを単独投与した際の既存対照データ
‖ 統合可能性の基準を満たさなかった

Data Source: [資料5.3.3.3.1: P002] Table 11-16

表 2.7.6.2.3-7　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のイミペネムの CL_r（mL/min）の要約及び比較（002 試験）

母集団	N	幾何平均†	95% CI	rMSE‡
若年男性§	16	108	(97.0, 120)	0.217
若年女性	6	98.6	(82.7, 118)	
高齢男性	5	80.9	(66.7, 98.0)	
高齢女性	6	67.6	(56.7, 80.6)	
若年被験者	22	105	(96.2, 116)	
高齢被験者	11	73.3	(64.4, 83.5)	

母集団間の比較	幾何平均比†	90% CI
性別		
若年女性／若年男性	0.91	(0.77, 1.08)
高齢女性／高齢男性	0.84	(0.67, 1.04)
年齢		
高齢男性／若年男性‖	0.75	(0.62, 0.90)
高齢女性／若年女性‖	0.69	(0.56, 0.84)
高齢被験者／若年被験者	0.70	(0.61, 0.80)

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、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根
2つの投与グループの薬物動態データの統合可能性は、以下の基準に基づいて評価した。
- モデルから推定した2つの投与グループの幾何平均比の90% CI が0.50～2.00の範囲に含まれる
- 2つの投与グループの比較の P 値が0.05超である

両基準が満たされた場合、2つの投与グループの薬物動態データは統合可能と判断した。
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより推定した最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比及び CI の逆変換値
‡ 各集団を固定効果とする分散分析モデルから得られた対数尺度上の rMSE
§ 001試験で IMI 500 mg を単独投与した際の既存対照データ
‖ 統合可能性の基準を満たさなかった

Data Source: [資料5.3.3.3.1: P002] Table 11-18

表 2.7.6.2.3-8　非日本人健康若年男性、若年女性、高齢男性及び高齢女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のシラスタチンの CL_r（mL/min）の要約及び比較（002 試験）

母集団	N	幾何平均†	95% CI	rMSE‡
若年男性§	16	168	(148, 191)	0.262
若年女性	6	157	(127, 194)	
高齢男性	5	126	(100, 159)	
高齢女性	6	112	(90.3, 138)	
若年被験者	22	165	(148, 184)	
高齢被験者	11	118	(101, 138)	

母集団間の比較	幾何平均比†	90% CI
性別		
若年女性／若年男性	0.93	(0.76, 1.15)
高齢女性／高齢男性	0.89	(0.68, 1.15)
年齢		
高齢男性／若年男性‖	0.75	(0.60, 0.94)
高齢女性／若年女性‖	0.71	(0.55, 0.92)
高齢被験者／若年被験者	0.72	(0.61, 0.84)

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、CI：信頼区間、rMSE：平均二乗誤差の平方根
2つの投与グループの薬物動態データの統合可能性は、以下の基準に基づいて評価した。
- モデルから推定した2つの投与グループの幾何平均比の90% CI が0.50～2.00の範囲に含まれる
- 2つの投与グループの比較の P 値が0.05超である

両基準が満たされた場合、2つの投与グループの薬物動態データは統合可能と判断した。
† 自然対数変換後に分散分析モデルにより推定した最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比及び CI の逆変換値
‡ 各集団を固定効果とする分散分析モデルから得られた対数尺度上の rMSE
§ 001試験で IMI 500 mg を単独投与した際の既存対照データ
‖ 統合可能性の基準を満たさなかった

Data Source: [資料5.3.3.3.1: P002] Table 11-20

2.7.6.2.3.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団に含めた。非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象、注目すべき事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。24例中6例で8件の非重篤な有害事象が報告され、このうち4件が REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した被験者で発現した。2件（浮動性めまい：REL 125 mg + IMI 500 mg 投与、頭痛：REL のプラセボ + IMI 500 mg 投与）が治験担当医師により副作用と判定された。いずれの副作用も一過性で、軽度と判断された。最もよくみられた有害事象は血管穿刺部位疼痛（3例で4件）であった。臨床検査値、バイタルサイン、局所忍容性又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.3.5　結論

1)　非日本人健康高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静

脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。

2) レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（高齢女性／高齢男性、若年女性／若年男性）は、0.50～2.00の範囲に含まれたことから、第1の副次仮説は支持され、REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際の非日本人女性被験者のレレバクタムの曝露量は男性被験者と概して類似していた。
3) レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（統合した高齢者／統合した若年者）は、0.50～2.00の範囲に含まれたことから、第2の副次仮説は支持され、REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際の非日本人高齢被験者のレレバクタムの曝露量は若年被験者と概して類似していた。
4) イミペネム及びシラスタチンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は、0.50～2.00の範囲に含まれたことから、REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際の非日本人高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者のイミペネム及びシラスタチンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、若年男性被験者と概して類似していた。
5) REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際の非日本人高齢男性、高齢女性及び若年女性被験者のレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの CL_r及び fe は、若年男性被験者と比べて概して低かった。これは、年齢及び性別による腎機能の差と一貫しており、臨床的に意味はないと考えた。
6) 概して、REL 125 mg + IMI 500 mg を単回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薬物動態は性別及び年齢層間で類似していた。
7) REL は高齢又は女性被験者のいずれでも用量調整の必要はないと考えられるため、REL + IMI の投与について引き続き開発を継続することは適切である。

2.7.6.2.4　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: P005]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／005試験

治験責任医師／実施医療機関

Kenneth C. Lasseter, MD / Clinical Pharmacology of Miami（米国）

Thomas C. Marbury, MD / Orlando Clinical Research Center（米国）

治験期間

2011年1月31日～2012年3月5日

開発の相

第Ⅰ相

目的

パート1：

【主要目的】

1) REL 125 mg+ IMI 250 mg を単回静脈内投与した際の血漿中レレバクタムの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）に、異なる重症度の腎機能障害が及ぼす影響を検討する。
2) 血液透析により血漿中からレレバクタムがどの程度消失するかを検討する。

【副次目的】

1) 異なる重症度の腎機能障害者に REL 125 mg＋IMI 250 mg を単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性について、投与部位の局所忍容性も含めて評価する。
2) 異なる重症度の腎機能障害者に REL 125 mg＋IMI 250 mg を単回静脈内投与した際のイミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）を評価し、年齢、性別及び BMI でマッチングした健康被験者に単回投与した際のイミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータと比較する。
3) 異なる重症度の腎機能障害者に REL 125 mg＋IMI 250 mg を単回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尿中排泄（CL_r及び fe 等）を評価し、マッチング

した健康被験者での尿中排泄に関する薬物動態パラメータと比較する。

4) 薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$等）と推算糸球体ろ過量（eGFR）の関係を評価する。

試験デザイン

本試験は、最大各24例（計画例数）の非日本人腎機能障害者並びに年齢、性別及びBMIでマッチングした非日本人健康被験者にREL 125 mg＋IMI 250 mgを単回静脈内投与した際の薬物動態を比較する、2パート、非盲検試験であった。

パート1：

8パネル（パネルA～H）各6例（計画例数）からなり、パネルAからF及びパネルHでREL 125 mg + IMI 250 mgを単回静脈内投与した。パネルGの被験者は2つの投与期に組み入れられた。第1期で、血液透析を必要とする非日本人末期腎不全被験者に、予定していた血液透析直後に REL 125 mg + IMI 250 mgを単回静脈内投与した。第2期で、同じ非日本人末期腎不全被験者6例に、予定していた血液透析前30分にREL 125 mg＋IMI 250 mgの単回静脈内投与を開始した。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：

腎機能障害者の腎以外の消失機序を評価するため、非日本人腎機能障害者12例（重度腎機能障害者6例、血液透析を必要とする末期腎不全被験者6例）及びマッチングした非日本人健康被験者12例を対象とし、CYP1A2、3A4及び2C19のプローブ基質であるカフェイン、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した。なお、パート2の被験者にはRELもIMIも投与しなかったため、パート2の結果は本申請と関連しないと考え、本申請資料には記載しない。

投与期間

単回

用法・用量

REL 125 mg + IMI 250 mgを空腹時に100 mL容量で30分かけて単回静脈内投与した。パネルGでは、第1期に血液透析直後、第2期で血液透析前30分に投与を開始した。

診断／選択基準

スクリーニング時にBMIが40 kg/m^{2}以下で、18歳以上75歳以下、体重60 kg以上の男性及び女性で、[表 2.7.6.2.4-1]に示す24時間 CrCL又はeGFRの基準を満たす、軽度、中等度及び重度の腎障害並びに血液透析を必要とする末期腎不全を有する男性及び女性、並びに年齢、性別及びBMIでマッチングした健康な男性及び女性

表 2.7.6.2.4-1　CrCL に基づく腎機能の基準（005 試験）

パネル	被験者	24時間 CrCL 又は eGFR
A	軽度腎機能障害者	>50～<80 mL/min/1.73m^2
B	A とマッチングした健康被験者	≥80 mL/min/1.73m^2
C	中等度腎機能障害者	30～50 mL/min/1.73m^2
D	C とマッチングした健康被験者	≥80 mL/min/1.73m^2
E	重度腎機能障害者	<30 mL/min/1.73m^2
F	E とマッチングした健康被験者	≥80 mL/min/1.73m^2
G	血液透析を必要とする末期腎不全被験者	血液透析が必要
H	G とマッチングした健康被験者	≥80 mL/min/1.73m^2
CrCL：クレアチニンクリアランス、eGFR：推算糸球体ろ過量		

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 9-1

評価基準

【薬物動態】

パート1：

REL 125 mg + IMI 250 mg を単回静脈内投与し、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与開始後14時間までの規定した時点で採取した。ただし、パネル G の第2期では、血漿中薬物濃度測定用検体を血液透析前及び透析開始から終了までの30分ごとに採血した。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{eoi}、CL_p、V_z及び $t_{1/2}$等）を推定した。また、パネル G を除くすべてのパネルで、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの尿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与開始後24時間までの規定した間隔で採取し、尿中薬物動態パラメータ（CL_r及び fe 等）を推定した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

パート1：

REL 125 mg + IMI 250 mg を単回静脈内投与した際の血漿中レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの $AUC_{0-\infty}$の値を自然対数変換し、腎機能障害の重症度（Modification of diet in renal disease 計算式に基づく軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析後及び透析前投与の末期腎不全被験者並びにこれらにマッチングした健康被験者）を固定効果とし、性別（カテゴリー変数）、年齢（連続変数）及び BMI（連続変数）を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。得られた $AUC_{0-\infty}$の値を逆変換し、要約統計量を示した。各集団（すなわち腎機能障害の重症度別）の幾何平均及び95% CI を計算した。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中 $AUC_{0-\infty}$の幾

何平均比（腎機能障害者／健康被験者）の90% CI を、t-分布に基づき、上記の共分散分析モデルにより推定した。

さらに、その他の薬物動態パラメータ（C_{eoi}、CL_p及びV_z）を、$AUC_{0-\infty}$と同様の方法で評価した。

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中$t_{1/2}$の要約統計量（幾何平均、幾何平均に基づく変動係数）を計算した。

【安全性】

パート1：

有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査により、REL 125 mg + IMI 250 mg を単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性をモニタリングした。

2.7.6.2.4.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.4-2]及び[表 2.7.6.2.4-3]に示す。

表 2.7.6.2.4-2　被験者の内訳（005 試験）

	軽度腎機能障害者		中等度腎機能障害者		重度腎機能障害者		血液透析を必要とする末期腎不全被験者		健康被験者		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	7		6		6		6		24		49	
内訳												
試験完了	6	(85.7)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	24	(100.0)	48	(98.0)
試験中止	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
その他	1†	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)

各被験者は最新の記録に基づき、被験者の内訳に1回のみカウントした。
† 被験者1例が治験薬投与前に輸液ポンプの故障により中止した。

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 10-1

表 2.7.6.2.4-3　被験者の背景（005 試験）

	軽度腎機能障害者		中等度腎機能障害者		重度腎機能障害者		血液透析を必要とする末期腎不全被験者		健康被験者		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	7		6		6		6		24		49	
性別												
男性	4	(57.1)	3	(50.0)	3	(50.0)	4	(66.7)	14	(58.3)	28	(57.1)
女性	3	(42.9)	3	(50.0)	3	(50.0)	2	(33.3)	10	(41.7)	21	(42.9)
年齢												
19歳以下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20～29歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(4.1)
30～39歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	2	(4.1)
40歳以上	7	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	4	(66.7)	22	(91.7)	45	(91.8)
平均値	71.1		68.3		62.8		44.5		57.7		59.9	
標準偏差	3.4		5.0		7.5		7.9		11.9		12.0	
中央値	72.0		68.5		63.5		46.0		60.0		64.0	
範囲	66～75		60～75		52～74		34～54		26～74		26～75	
人種												
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	6	(100.0)	7	(29.2)	14	(28.6)
白人	7	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	0	(0.0)	17	(70.8)	35	(71.4)
民族												
ヒスパニック系又はラテン系	4	(57.1)	1	(16.7)	4	(66.7)	0	(0.0)	13	(54.2)	22	(44.9)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	3	(42.9)	5	(83.3)	2	(33.3)	6	(100.0)	11	(45.8)	27	(55.1)
BMI（kg/m^2）												
平均値	29		32		28		27		28		28	
標準偏差	2		5		4		4		3		4	
中央値	29		30		28		26		27		28	
範囲	26～32		24～39		23～34		24～33		22～34		22～39	

BMI：体格指数

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 14.1-1

2.7.6.2.4.3　　薬物動態の結果

本試験のパート1では、治験薬を投与した被験者48例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。パネル A（軽度腎機能障害者）の被験者1例は、投与前に試験を中止したため、薬物動態解析には含まれなかった。パート1において、非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を30分かけて単回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血漿中薬物動態パラメータの要約及び比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.4-4]、[表 2.7.6.2.4-5]及び[表 2.7.6.2.4-6]に、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの尿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.4-7]、[表 2.7.6.2.4-8]及び[表 2.7.6.2.4-9]に示す。また、非日本人の血液透析を必要とする末期腎不全被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を透析前に30分かけて単回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透析クリアランス（CL_d）及び透析による除去率の要約を[表 2.7.6.2.4-10]に示す。

[表 2.7.6.2.4-4]に示すとおり、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$は、軽度から中等度、重度、末期腎不全（血液透析後投与）と腎機能障害の重症度が高くなるに従って増加した。腎機能障害者のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$は、マッチングした健康被験者と比べ高かった。また、レレバクタムの CL_pは、腎機能障害の重症度が高くなるに従い低下した。レレバクタムは主に腎排泄されることから、腎機能障害により CL_pが低下し、曝露量が増加した。

透析前投与と透析後投与の血漿中薬物濃度測定用検体を用いて算出した血液透析中の様々な時点のレレバクタムの除去率が高かったことから、末期腎不全被験者ではレレバクタムは血液透析により効率よく除去されたことが示された[表 2.7.6.2.4-10]。

[表 2.7.6.2.4-5]及び[表 2.7.6.2.4-6]に示すとおり、イミペネム及びシラスタチンの $AUC_{0-\infty}$は、軽度から中等度、重度、末期腎不全（血液透析後投与）と腎機能障害の重症度が高くなるに従って増加し、マッチングした健康被験者と比べ高かった。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの CL_r は、マッチングした健康被験者パネル間では類似していたが、軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、重症度が高くなるに従って低下した（[表 2.7.6.2.4-7]、[表 2.7.6.2.4-8]及び[表 2.7.6.2.4-9]）。腎機能障害者の CL_rは、マッチングした健康被験者よりも一貫して低かった。同様に、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 も、軽度から中等度、重度と腎機能障害の重症度が高くなるに従って概して低下し、またマッチングした健康被験者と比較して、概して低かった（[表 2.7.6.2.4-7]、[表 2.7.6.2.4-8]及び[表 2.7.6.2.4-9]）。

さらに、治験実施計画書に記載した分類とは少し異なるが、Kidney disease outcomes quality initiative ガイドラインによる慢性腎疾患の分類及び層を用いた解析及び欧州医薬品庁ガイダンス（腎排泄能が体表面積で未補正の糸球体ろ過量の絶対値と相関する）に従った解析も実施した。いずれの解析でも薬物動態の結果は類似していた。

C Confidential

表 2.7.6.2.4-4　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約及び比較（パート 1、005 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能障害者			健康被験者			腎機能障害者／健康被験者		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR§	90% CI§	rMSE‖
軽度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	73.5	(50.0, 108)	6	45.0	(32.4, 62.6)	1.63	(1.12, 2.39)	0.376
C_{eoi} (μM)†	6	22.4	(13.0, 38.7)	6	20.4	(12.8, 32.7)	1.10	(0.64, 1.88)	0.536
CL_p (mL/min)†	6	81.3	(55.3, 119)	6	133	(95.5, 185)	0.61	(0.42, 0.90)	0.376
V_z (L)†	6	21.4	(17.6, 26.1)	6	21.6	(18.2, 25.5)	0.99	(0.82, 1.21)	0.192
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	2.63	26.4	6	1.75	16.6			
中等度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	115	(79.8, 165)	6	52.3	(37.7, 72.7)	2.19	(1.51, 3.18)	
C_{eoi} (μM)†	6	23.5	(14.0, 39.4)	6	22.5	(14.1, 35.9)	1.04	(0.62, 1.77)	
CL_p (mL/min)†	6	52.1	(36.2, 74.9)	6	114	(82.3, 159)	0.46	(0.31, 0.66)	
V_z (L)†	6	22.2	(18.4, 26.7)	6	21.9	(18.5, 25.9)	1.01	(0.84, 1.22)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	4.51	25.7	6	2.10	31.0			
重度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	236	(171, 325)	6	48.5	(35.3, 66.4)	4.87	(3.37, 7.04)	
C_{eoi} (μM)†	6	23.6	(15.0, 37.2)	6	18.1	(11.6, 28.4)	1.30	(0.77, 2.20)	
CL_p (mL/min)†	6	25.3	(18.4, 34.9)	6	123	(90.0, 169)	0.21	(0.14, 0.30)	
V_z (L)†	6	20.1	(17.1, 23.7)	6	22.4	(19.0, 26.3)	0.90	(0.74, 1.08)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	8.65	31.0	6	2.00	10.4			
末期腎不全被験者（血液透析後投与）									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	414	(280, 612)	6	44.5	(29.1, 67.9)	9.32	(6.45, 13.46)	
C_{eoi} (μM)†	6	53.1	(30.7, 91.9)	6	22.7	(12.5, 41.0)	2.34	(1.39, 3.96)	
CL_p (mL/min)†	6	14.4	(9.77, 21.3)	6	135	(88.1, 206)	0.11	(0.07, 0.16)	
V_z (L)†	6	16.2	(13.3, 19.8)	6	17.0	(13.6, 21.1)	0.96	(0.79, 1.16)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	15.6	103.1	6	1.79	13.9			
末期腎不全被験者（血液透析前投与）									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	5	78.0	(50.3, 121)	6	44.5	(29.1, 67.9)	1.76	(1.20, 2.58)	
C_{eoi} (μM)†	6	19.3	(11.2, 33.4)	6	22.7	(12.5, 41.0)	0.85	(0.50, 1.44)	
CL_p (mL/min)†	5	76.6	(49.4, 119)	6	135	(88.1, 206)	0.57	(0.39, 0.84)	
V_z (L)†	5	55.7	(44.5, 69.7)	6	17.0	(13.6, 21.1)	3.28	(2.70, 4.00)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	5	10.5	100.6	6	1.79	13.9			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、rMSE：平均二乗誤差の平方根、eGFR：推算糸球体ろ過量、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1
腎機能障害の分類：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、末期腎不全被験者：血液透析が必要
† 自然対数変換後に共分散分析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
‡ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
§ 自然対数変換後に共分散分析モデルにより計算した最小二乗平均の差及び90% CI の逆変換値
‖ 共分散分析モデルから得られた rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者間%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 11-1

C Confidential

表 2.7.6.2.4-5　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態パラメータの要約及び比較（パート 1、005 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能障害者			健康被験者			腎機能障害者／健康被験者		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR§	90% CI§	rMSE‖
軽度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	77.3	(58.9, 101)	6	55.0	(43.5, 69.5)	1.41	(1.07, 1.84)	0.267
C_{eoi} (μM)†	6	40.7	(22.7, 73.2)	6	35.3	(21.3, 58.5)	1.15	(0.65, 2.06)	0.576
CL_p (mL/min)†	6	180	(137, 236)	6	253	(200, 320)	0.71	(0.54, 0.93)	0.267
V_z (L)†	6	21.1	(15.8, 28.2)	6	26.1	(20.4, 33.5)	0.81	(0.61, 1.08)	0.284
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	1.54	15.2	6	1.24	10.8			
中等度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	101	(77.9, 130)	6	66.0	(52.2, 83.3)	1.53	(1.17, 1.99)	
C_{eoi} (μM)†	6	45.6	(26.2, 79.5)	6	42.6	(25.8, 70.4)	1.07	(0.61, 1.89)	
CL_p (mL/min)†	6	138	(107, 179)	6	211	(167, 266)	0.65	(0.50, 0.85)	
V_z (L)†	6	22.3	(17.0, 29.3)	6	23.4	(18.3, 30.0)	0.95	(0.72, 1.26)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	2.18	12.8	6	1.40	21.1			
重度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	160	(127, 201)	6	63.8	(51.0, 79.9)	2.51	(1.93, 3.26)	
C_{eoi} (μM)†	6	46.9	(28.7, 76.5)	6	35.5	(21.9, 57.6)	1.32	(0.75, 2.32)	
CL_p (mL/min)†	6	87.0	(69.4, 109)	6	218	(174, 273)	0.40	(0.31, 0.52)	
V_z (L)†	6	20.0	(15.7, 25.4)	6	24.8	(19.6, 31.5)	0.80	(0.61, 1.06)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	2.78	11.9	6	1.32	5.8			
末期腎不全被験者（血液透析後投与）									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	223	(169, 293)	6	71.8	(53.4, 96.5)	3.10	(2.39, 4.03)	
C_{eoi} (μM)†	6	103	(57.1, 186)	6	41.8	(22.1, 79.1)	2.46	(1.40, 4.33)	
CL_p (mL/min)†	6	62.5	(47.5, 82.1)	6	194	(144, 261)	0.32	(0.25, 0.42)	
V_z (L)†	6	20.5	(15.4, 27.4)	6	24.9	(18.2, 34.1)	0.83	(0.63, 1.09)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	3.24	18.7	6	1.21	13.7			
末期腎不全被験者（血液透析前投与）									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	71.2	(54.2, 93.6)	6	71.8	(53.4, 96.5)	0.99	(0.76, 1.29)	
C_{eoi} (μM)†	6	35.9	(19.9, 64.7)	6	41.8	(22.1, 79.1)	0.86	(0.49, 1.51)	
CL_p (mL/min)†	6	195	(149, 257)	6	194	(144, 261)	1.01	(0.78, 1.31)	
V_z (L)†	6	63.3	(47.3, 84.6)	6	24.9	(18.2, 34.1)	2.54	(1.93, 3.36)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	3.20	47.8	6	1.21	13.7			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、rMSE：平均二乗誤差の平方根、eGFR：推算糸球体ろ過量、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1
腎機能障害の分類：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、末期腎不全被験者：血液透析が必要
† 自然対数変換後に共分散分析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
‡ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
§ 自然対数変換後に共分散分析モデルにより計算した最小二乗平均の差及び90% CI の逆変換値
‖ 共分散分析モデルから得られた rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者間%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 11-3

C Confidential

表 2.7.6.2.4-6　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約及び比較（パート 1、005 試験）

薬物動態パラメータ	腎機能障害者			健康被験者			腎機能障害者／健康被験者		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR§	90% CI§	rMSE‖
軽度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	71.7	(45.8, 112)	6	44.8	(30.5, 65.9)	1.60	(1.03, 2.49)	0.438
C_{eoi} (μM)†	6	43.4	(25.9, 72.7)	6	34.8	(22.3, 54.4)	1.25	(0.75, 2.08)	0.507
CL_p (mL/min)†	6	162	(104, 254)	6	259	(176, 381)	0.63	(0.40, 0.97)	0.438
V_z (L)†	6	19.2	(14.8, 24.9)	6	23.9	(19.1, 30.0)	0.80	(0.62, 1.04)	0.255
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	1.43	31.9	6	1.08	27.8			
中等度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	100	(65.4, 153)	6	53.6	(36.6, 78.6)	1.86	(1.21, 2.87)	
C_{eoi} (μM)†	6	48.7	(29.8, 79.4)	6	42.9	(27.5, 66.8)	1.13	(0.69, 1.87)	
CL_p (mL/min)†	6	116	(76.1, 178)	6	217	(148, 318)	0.54	(0.35, 0.83)	
V_z (L)†	6	19.4	(15.2, 24.9)	6	21.4	(17.1, 26.7)	0.91	(0.71, 1.17)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	2.11	20.5	6	1.19	28.5			
重度腎機能障害者									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	300	(207, 436)	6	53.7	(37.2, 77.6)	5.60	(3.64, 8.59)	
C_{eoi} (μM)†	6	53.3	(34.6, 82.0)	6	35.8	(23.4, 54.8)	1.49	(0.90, 2.44)	
CL_p (mL/min)†	6	38.7	(26.7, 56.2)	6	217	(150, 313)	0.18	(0.12, 0.27)	
V_z (L)†	6	16.9	(13.6, 21.0)	6	21.2	(17.1, 26.2)	0.80	(0.62, 1.03)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	5.08	59.2	6	1.09	10.7			
末期腎不全被験者（血液透析後投与）									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	6	777	(493, 1220)	6	56.5	(34.5, 92.6)	13.75	(8.96, 21.12)	
C_{eoi} (μM)†	6	111	(65.9, 186)	6	44.5	(25.4, 78.0)	2.49	(1.51, 4.09)	
CL_p (mL/min)†	6	15.0	(9.50, 23.6)	6	206	(126, 337)	0.07	(0.05, 0.11)	
V_z (L)†	6	15.9	(12.2, 20.7)	6	21.0	(15.8, 28.0)	0.76	(0.59, 0.97)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	6	12.2	118.5	6	1.14	26.1			
末期腎不全被験者（血液透析前投与）									
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	5	205	(123, 343)	6	56.5	(34.5, 92.6)	3.64	(2.32, 5.69)	
C_{eoi} (μM)†	6	41.7	(24.8, 70.0)	6	44.5	(25.4, 78.0)	0.94	(0.57, 1.54)	
CL_p (mL/min)†	5	56.6	(33.9, 94.4)	6	206	(126, 337)	0.27	(0.18, 0.43)	
V_z (L)†	5	59.1	(43.9, 79.6)	6	21.0	(15.8, 28.0)	2.81	(2.16, 3.65)	
$t_{1/2}$ (hr)‡	5	12.2	131.5	6	1.14	26.1			

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、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比、rMSE：平均二乗誤差の平方根、eGFR：推算糸球体ろ過量、CV：変動係数
イミペネム水和物とシラスタチンナトリウムの配合比は1：1
腎機能障害の分類：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、末期腎不全被験者：血液透析が必要
† 自然対数変換後に共分散分析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
‡ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV
§ 自然対数変換後に共分散分析モデルにより計算した最小二乗平均の差及び90% CI の逆変換値
‖ 共分散分析モデルから得られた rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者間%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 11-5

表 2.7.6.2.4-7　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの尿中薬物物動態パラメータの要約［幾何平均（%CV)］（パート 1、005 試験）

		薬物動態パラメータ		
パネル	N	Ae (mg)	fe (%)	CL_r (mL/min)
A：軽度腎機能障害者	6	99.2 (7.4)	79.4 (7.4)	69.8 (16.5)
B：A とマッチングした健康被験者	6	104 (17.6)	83.3 (17.6)	118 (19.8)
C：中等度腎機能障害者	6	75.4 (28.9)	60.3 (28.9)	38.4 (28.8)
D：C とマッチングした健康被験者	6	108 (15.3)	86.2 (15.3)	110 (36)
E：重度腎機能障害者	6	73.9 (20.7)	59.1 (20.7)	22.3 (47.2)
F：E とマッチングした健康被験者	6	102 (10.1)	81.8 (10.1)	107 (20.9)
H：G とマッチングした健康被験者	6	97.5 (3.9)	78.0 (3.9)	110 (20)
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、CV：変動係数 パネル G（末期腎不全被験者）では、排尿が限られているため尿中薬物濃度測定用検体の収集を行わなかった。				

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 11-2

表 2.7.6.2.4-8　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際のイミペネムの尿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（%CV)］（パート 1、005 試験）

		薬物動態パラメータ		
パネル	N	Ae (mg)	fe (%)	CL_r (mL/min)
A：軽度腎機能障害者	6	112 (12)	45.0 (12)	75.0 (14.6)
B：A とマッチングした健康被験者	6	116 (25.3)	46.5 (25.3)	115 (18.4)
C：中等度腎機能障害者	6	72.3 (38.4)	28.9 (38.4)	41.1 (23.8)
D：C とマッチングした健康被験者	6	128 (14.6)	51.0 (14.6)	109 (29.2)
E：重度腎機能障害者	6	50.6 (17.1)	20.2 (17.1)	17.4 (44.7)
F：E とマッチングした健康被験者	6	122 (11.6)	48.9 (11.6)	104 (10.5)
H：G とマッチングした健康被験者	6	105 (11.4)	42.2 (11.4)	99.1 (22.3)
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、CV：変動係数 パネル G（末期腎不全被験者）では、排尿が限られているため尿中薬物濃度測定用検体の収集を行わなかった。				

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 11-4

C Confidential

表 2.7.6.2.4-9　非日本人の軽度、中等度及び重度腎機能障害者、血液透析を必要とする末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際のシラスタチンの尿中薬物動態パラメータの要約［幾何平均（%CV）］（パート 1、005 試験）

		薬物動態パラメータ		
パネル	N	Ae (mg)	fe (%)	CL_r (mL/min)
A：軽度腎機能障害者	6	168 (9.5)	67.1 (9.5)	99.4 (29.1)
B：A とマッチングした健康被験者	6	142 (26.4)	56.7 (26.4)	144 (21.9)
C：中等度腎機能障害者	6	132 (25.8)	52.9 (25.8)	59.6 (29.4)
D：C とマッチングした健康被験者	6	158 (21.2)	63.1 (21.2)	136 (23.9)
E：重度腎機能障害者	6	136 (12.2)	54.3 (12.2)	24.5 (50.5)
F：E とマッチングした健康被験者	6	162 (16.8)	64.9 (16.8)	140 (24.4)
H：G とマッチングした健康被験者	6	152 (2.4)	60.7 (2.4)	146 (18.6)
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、CV：変動係数 パネル G（末期腎不全被験者）では、排尿が限られているため尿中薬物濃度測定用検体の収集を行わなかった。				

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 11-6

表 2.7.6.2.4-10　非日本人の血液透析を必要とする末期腎不全被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を透析前に 30 分かけて単回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 CL_d 及び透析による除去率の要約（パート 1、005 試験）

時点 (hr)	N	幾何平均（変動係数%）					
		レレバクタム CL_d (mL/min)†	シラスタチン CL_d (mL/min)†	イミペネム CL_d (mL/min)†	レレバクタム除去率‡	シラスタチン除去率‡	イミペネム除去率‡
1	3§	172 (3.5)	132 (17.2)	174 (5.0)	73 (1.8)	56 (15.6)	73 (3.8)
1.5	3§	158 (9.4)	108 (24.1)	157 (9.9)	67 (9.5)	46 (22.6)	66 (10.1)
2	4‖	170 (5.9)	115 (17.8)	169 (7.2)	73 (4.5)	49 (15.6)	72 (5.8)
2.5	4‖	166 (7.0)	109 (8.6)	163 (7.2)	71 (5.6)	47 (6.3)	69 (6.3)
3	6	171 (5.4)	118 (12.5)	167 (7.8)	73 (4.1)	50 (11.1)	71 (7.0)
3.5	6	177 (15.7)	118 (9.8)	186 (19.1)	76 (15.7)	50 (8.2)	79 (19.0)
4	6	204 (20.2)	114 (11.5)	204 (20.3)	87 (19.6)	48 (9.6)	87 (19.7)
4.5	6	198 (23.0)¶	111 (11.0)	194 (25.5)¶	84 (22.2)¶	47 (9.0)	83 (24.7)¶
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、QB：血流量 † CL_d = (1-Hct) × QB × [(透析前濃度 - 透析後濃度) / (透析前濃度)]。QB = 350 mL/min、Hct = ヘマトクリット値。 ‡ 除去率 = |100 × (透析後濃度 - 透析前濃度) / 透析前濃度| § 被験者3例では検体のラベルを間違えたため分析可能な検体がなかった。 ‖ 被験者2例は、2時間時点の検体のラベルを間違えたため解析から除外された。また、CL_dの結果が負の値となった（透析後濃度のほうが透析前濃度よりも高かった）ため、2.5時間時点で2例が除外された。 ¶ N=5。被験者1例で、レレバクタム及びイミペネム濃度が定量下限未満であったため、解析から除外した。							

Data Source: [資料5.3.3.3.2: P005] Table 11-7

2.7.6.2.4.4　安全性の結果

本試験では、治験薬投与前に中止した被験者を含む全49例を安全性解析対象集団に含めた。パート1では、非日本人の腎機能障害者及び健康被験者に REL 125 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象に

より中止した被験者もいなかった。49例中6例で合計6件（1例に1件ずつ）の有害事象が報告され、このうち3件（注入部位腫脹、頭痛及び筋骨格不快感）が副作用であった。すべての有害事象は一過性で、末期腎不全被験者1例で報告された重度の腹痛（副作用ではない）を除き、軽度と判断された。臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.4.5　　結論

パート1：

1) 軽度から末期腎不全までの重症度の腎機能障害者ではレレバクタムの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）が増加した。マッチングした健康被験者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害者並びに血液透析前及び透析後投与の末期腎不全被験者の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は、それぞれ1.63、2.19、4.87、1.76及び9.32であった。レレバクタムの C_{eoi} には、eGFR の低下に伴う変動はなかった。
2) IMI を静脈内投与した臨床試験でこれまでに確認されたように、腎機能障害者のイミペネム及びシラスタチンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、腎機能障害の重症度とともに増加し、C_{eoi} は eGFR の低下に伴い変動しなかった。
3) レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンは血液透析により血漿中から効率よく除去された。
4) 軽度、中等度及び重度腎機能障害者、末期腎不全被験者並びにマッチングした健康被験者に REL 125 mg + IMI 250 mg を単回静脈内投与した際の忍容性は、概して良好であった。
5) 腎機能障害者に対する REL + IMI 投与の開発を継続することは適切であり、用量を調整して投与する必要があると考えられる。

C Confidential

2.7.6.2.5　　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）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.3: P012]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.5.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／012試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（日本）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

日本人健康被験者に REL + IMI を単回及び反復静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 日本人健康被験者に REL＋IMI を単回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血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\,hr}$、C_{eoi}、$C_{6\,hr}$、V_z、CL_p及び$t_{1/2}$）に関する情報を得る。
2) 日本人健康被験者に REL＋IMI を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血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\,hr}$、C_{eoi}、$C_{6\,hr}$、V_z、CL_p、$t_{1/2}$及び累積係数）に関する情報を得る。

【探索的目的】

1) 日本人健康被験者に REL＋IMI を単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\,hr}$、C_{eoi}、$C_{6\,hr}$、V_z、CL_p及び$t_{1/2}$）を非日本人健康被験者（001試験）で得られたデータと比較する。
2) 日本人健康被験者に REL＋IMI を反復静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\,hr}$、C_{eoi}、$C_{6\,hr}$、V_z、CL_p、$t_{1/2}$及び累積係数）を非日本人健康

C Confidential

被験者（001試験）で得られたデータと比較する。

3) 日本人健康被験者にREL＋IMIを単回（第1～3期）及び反復静脈内投与した際の14日目（第4期及び第5期）におけるレレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの尿中薬物動態パラメータ（Ae、fe及びCL_r）に関する情報を必要に応じて得る。

試験デザイン

本試験は、16例（計画例数）の日本人健康被験者を対象に、REL＋IMIを単回及び反復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、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であった。本試験は2つのパネル（パネルA及びB）から構成され、パネルAの被験者は第1期、第3期及び第5期に、パネルBの被験者は第2期及び第4期にそれぞれ参加した。各パネルには8例の被験者を組み入れる計画であった。コンピュータで作成した割付計画に基づき被験者を無作為に割り付け、各投与期で6例にREL＋IMIを、2例にプラセボ（RELとIMIのプラセボ）を投与した。各投与期の投与の間は5日以上間隔を空けた。

投与期間

単回及び反復（14日間、ただし14日目は1回のみ投与）

用法・用量

第1～3期に、それぞれREL 125 mg、250 mg及び500 mg＋IMI 500 mg又はプラセボ（RELのプラセボ及びIMIのプラセボ、生理食塩液）を空腹時に100 mL容量で30分かけて単回静脈内投与した。第4期及び第5期に、それぞれREL 250 mg及び500 mg＋IMI 500 mg又はプラセボ（RELのプラセボ及びIMIのプラセボ、生理食塩液）を100 mL容量で30分かけて6時間ごとに14日間反復静脈内投与した（1～13日目は食事の有無に関係なく投与し、14日目は空腹時に投与した）。

診断／選択基準

スクリーニング時にBMIが18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}未満で、20歳以上45歳以下の健康な日本人男性

評価基準

【薬物動態】

第1～3期でREL＋IMIを単回静脈内投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与開始後14時間までの規定した時点、尿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与開始後24時間までの規定した間隔で採取した。第4期及び第5期でREL＋IMIを反復静脈内投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を1、4、8及び12日目の最初の投与前並びに14日目の投与前及び投与開始後18時間までの規定した時点、尿中薬物濃度測定用検体を14日目の投与前及び投与開始後24時間までの規定した間隔で採取した。レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$、

$AUC_{0\text{-}6\ hr}$、C_{eoi}、$C_{6\ hr}$、V_z、CL_p、$t_{1/2}$及び累積係数（反復投与時のみ）］を推定した。なお、尿中薬物動態パラメータ（Ae、fe 及び CL_r）については、血漿中薬物動態の結果から、レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの主要な消失経路が尿中排泄（95%超）であるため評価しなかった。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査［血液学的検査、血液生化学検査、尿中 KIM-1（反復投与時のみ）及び尿検査］により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

単回投与

REL + IMI を単回静脈内投与した際のレレバクタムの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}6\ hr}$、C_{eoi}、$C_{6\ hr}$、V_z及び CL_p）を、自然対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。各パラメータについて、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均及びその95% CI を処置ごとに計算した。イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータも同様に解析した。

反復投与

REL + IMI を単回及び反復静脈内投与した際のレレバクタムの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}6\ hr}$、C_{eoi}、$C_{6\ hr}$、V_z及び CL_p）を、自然対数変換し、処置、時点及び処置と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。第2期及び第3期（REL 250 mg 及び500 mg をそれぞれ、IMI 500 mg と併用単回静脈内投与）並びに第4期及び第5期（REL 250 mg 及び500 mg をそれぞれ、IMI 500 mg と併用反復静脈内投与）の14日目のデータを解析に含めた。各パラメータについて、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均及びその95% CI を処置及び時点ごとに計算した。また、$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ 及び C_{eoi} の累積係数（14日目／単回投与）及びその90% CI を計算した。イミペネム及びシラスタチンの薬物動態パラメータも同様に解析した。

日本人及び非日本人の比較

日本人健康被験者に REL 及び IMI を併用単回静脈内投与した際のレレバクタムの薬物動態パラメータを、非日本人健康被験者に REL を単独、又は IMI と併用で単回静脈内投与した際のデータ（001試験のパート1）と比較した。$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{eoi} を自然対数変換し、人種を固定効果、自然対数変換した用量を固定効果の共変量、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて評価し、最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比（日本人／非日本人）及びその90% CI を計算した。日本人健康被験者に REL 500 mg + IMI 500 mg を14日間反復静脈内投与した際のレレバクタムの薬物動態パラメータを非日本人のデータ（001試験のパート4）と比較した。$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ 及び C_{eoi} を自

然対数変換し、人種を要因とする分散分析モデルを用いて解析し、幾何平均比（日本人／非日本人）及びその90% CI を計算した。

【安全性】

有害事象を処置ごとに表で示した。臨床検査、心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化量又は変化率の要約統計量及びプロットを作成した。

2.7.6.2.5.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.5-1]及び[表 2.7.6.2.5-2]に示す。

表 2.7.6.2.5-1　被験者の内訳（012 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	19	
内訳		
試験完了	11	(57.9)
試験中止	8	(42.1)
有害事象	5	(26.3)
来所せず	1†	(5.3)
治験担当医師による決定	1‡	(5.3)
同意撤回	1§	(5.3)

† 中止した被験者の代わりに第3期に組み入れた1例が事後検査時に来所しなかった。
‡ 被験者1例が血管確保不良のため治験担当医師の判断により第1期の後に中止した。
§ 被験者1例が第3期の後に同意を撤回した。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 10-1

表 2.7.6.2.5-2　被験者の背景（012 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	19	
性別		
男性	19	(100.0)
年齢		
19歳以下	0	(0.0)
20～39歳	13	(68.4)
40～59歳	6	(31.6)
60～79歳	0	(0.0)
80歳以上	0	(0.0)
平均値	33.7	
標準偏差	8.3	
中央値	33.0	
範囲	20～45	
人種		
アジア系	19	(100.0)
民族		
非ヒスパニック又は非ラテン系	19	(100.0)
身長（cm）		
被験者数	19	
平均値	173.6	
標準偏差	6.2	
中央値	173.7	
範囲	160.5～183.9	
体重（kg）		
被験者数	19	
平均値	63.0	
標準偏差	7.5	
中央値	61.2	
範囲	52.4～78.3	
BMI（kg/m^2）		
被験者数	19	
平均値	20.9	
標準偏差	1.7	
中央値	19.9	
範囲	19.0～24.1	

BMI：体格指数

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 10-2

2.7.6.2.5.3　薬物動態の結果

本試験では、実薬を投与した被験者のうち、第1～3期で14例、第4期及び第5期ではそれぞれ3例及び6例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び500 mg＋IMI 500 mg を単回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血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.5-3]、[表 2.7.6.2.5-4]及び[表 2.7.6.2.5-5]に示す。また、日本人健康被験者に REL 250 mg 及び500 mg ＋ IMI 500 mg を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、イミペネム及びシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.5-6]、[表 2.7.6.2.5-7]及び[表 2.7.6.2.5-8]に示す。

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投与終了時に最高血漿中濃度に到達した。その後、血漿中レレバクタムは概して二相性を示しながら消失し、単回投与時の $t_{1/2}$は1.54～1.71時間、反復投与時では1.73時間及び1.90時間であった。また、血漿中イミペネムも概して二相性の消失を示し、単回投与時の $t_{1/2}$は1.09～1.11時間、反復投与時では1.02時間及び1.07時間であった。血漿中シラスタチンも同様に、概して二相性の消失を示し、単回投与時の $t_{1/2}$は0.860～0.910時間、反復投与時では0.716時間及び0.831時間であった。検討した用量範囲の REL を併用しても、イミペネム及びシラスタチンの曝露量は変化しなかった。

REL を単回及び反復静脈内投与した際のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\ hr}$及び C_{eoi}は、検討した用量範囲にわたり用量に比例して増加した。

レレバクタム、イミペネム及びシラスタチンの $AUC_{0-6\ hr}$及び C_{eoi}から、反復投与による蓄積はわずかであった。レレバクタムの $AUC_{0-6\ hr}$及び C_{eoi}の累積係数の幾何平均比（14日目／単回投与）及び90% CI は、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）であった。いずれの処置でも全被験者で1日目に定常状態に到達した。イミペネムの $AUC_{0-6\ hr}$及び C_{eoi}の累積係数の幾何平均比（14日目／単回投与）及び90% CI は、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）であった。シラスタチンの $AUC_{0-6\ hr}$及び C_{eoi}の累積係数の幾何平均比（14日目／単回投与）及び90% CI は、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（本試験）及び非日本人（001試験）健康被験者の間で、REL を単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータの類似性を探索的に検討した。曝露量の分布は重なり、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\ hr}$及び C_{eoi}の幾何平均比（日本人／非日本人）及び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、日本人及び非日本人のレレバクタムの薬物動態プロファイルは類似していた。

C Confidential

表 2.7.6.2.5-3　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約（012 試験）

薬物動態パラメータ	REL 125 mg +IMI 500 mg	REL 250 mg +IMI 500 mg	REL 500 mg +IMI 500 mg	rMSE§
N	6	6	6	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	42.7 (38.9, 46.9)	85.0 (76.9, 94.1)	183 (166, 201)	0.056
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)†	39.6 (36.3, 43.2)	78.8 (71.9, 86.4)	169 (155, 185)	0.053
C_{eoi} (μM)†	21.1 (19.0, 23.4)	43.1 (38.8, 47.9)	93.2 (83.9, 104)	0.088
$C_{6\ hr}$ (μM)†	1.28 (1.01, 1.62)‖	2.38 (1.83, 3.08)	4.87 (3.87, 6.13)	0.405
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.54 (15.4)	1.70 (11.2)	1.71 (12.1)	
V_z (L)†	19.0 (16.6, 21.6)	20.7 (18.3, 23.5)	19.6 (17.2, 22.3)	0.097
CL_p (mL/min)†	140 (128, 154)	141 (127, 156)	131 (119, 144)	0.056

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、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均（幾何平均に基づく%CV）
§ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。
‖ 5例

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 11-1

表 2.7.6.2.5-4　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態パラメータの要約（012 試験）

薬物動態パラメータ	REL 125 mg +IMI 500 mg	REL 250 mg +IMI 500 mg	REL 500 mg +IMI 500 mg	rMSE§
N	6	6	6	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	161 (149, 173)	164 (151, 177)	185 (172, 199)	0.041
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)†	157 (146, 168)	160 (149, 173)	181 (169, 194)	0.041
C_{eoi} (μM)†	108 (97.0, 120)	115 (103, 128)	129 (116, 144)	0.086
$C_{6\ hr}$ (μM)†	2.13 (1.68, 2.69)	2.00 (1.53, 2.61)	2.37 (1.88, 3.01)	0.093
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.09 (12.2)	1.11 (9.10)	1.11 (9.87)	
V_z (L)†	15.8 (14.5, 17.3)	15.4 (14.0, 16.8)	13.5 (12.4, 14.8)	0.065
CL_p (mL/min)†	163 (152, 176)	160 (148, 173)	142 (132, 152)	0.041

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、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均（幾何平均に基づく%CV）
§ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 11-2

C Confidential

表 2.7.6.2.5-5　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg を単回静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（012 試験）

薬物動態パラメータ	REL 125 mg +IMI 500 mg	REL 250 mg +IMI 500 mg	REL 500 mg +IMI 500 mg	rMSE[§]
N	6	6	6	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)[†]	114 (102, 128)	112 (98.4, 127)	117 (105, 132)	0.056
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)[†]	113 (101, 127)	111 (97.8, 126)	116 (104, 130)	0.057
C_{eoi} (μM)[†]	99.5 (89.2, 111)	102 (91.1, 114)	106 (94.8, 118)	0.090
$C_{6\ hr}$ (μM)[†]	0.932 (0.722, 1.20)[‖]	0.896 (0.680, 1.18)[¶]	0.939 (0.728, 1.21)[¶]	0.062
$t_{1/2}$ (hr)[‡]	0.905 (20.4)	0.860 (12.4)	0.910 (16.6)	
V_z (L)[†]	15.7 (13.3, 18.5)	14.6 (12.4, 17.2)	14.3 (12.2, 16.9)	0.121
CL_p (mL/min)[†]	192 (171, 215)	196 (173, 223)	187 (166, 209)	0.056

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、rMSE：平均二乗誤差の平方根、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均（幾何平均に基づく%CV）
§ 線形混合効果モデルから得られた条件付き rMSE。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CV の近似値。
‖ 4例
¶ 5例

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 11-3

表 2.7.6.2.5-6　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg を 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血漿中薬物動態パラメータの要約（012 試験）

薬物動態パラメータ	REL 250 mg + IMI 500 mg	REL 500 mg + IMI 500 mg
単回投与‖		
N	6	6
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	85.0 (76.2, 94.9)	178 (160, 199)
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)†	78.8 (71.2, 87.2)	166 (150, 184)
C_{eoi} (μM)†	43.1 (39.0, 47.7)	93.8 (84.6, 104)
$C_{6\ hr}$ (μM)†	2.38 (1.85, 3.05)	4.79 (3.78, 6.07)
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.70 (11.2)	1.71 (12.1)
V_z (L)†	20.7 (18.5, 23.3)	19.6 (17.4, 22.2)
CL_p (mL/min)†	141 (126, 157)	134 (120, 149)
14日目（最終投与）		
N	3	6
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	81.4 (69.9, 94.9)	168 (150, 187)
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)†	76.0 (65.8, 87.9)	156 (141, 173)
C_{eoi} (μM)†	50.3 (43.3, 58.5)	97.2 (87.7, 108)
$C_{6\ hr}$ (μM)†	2.03 (1.48, 2.78)	4.06 (3.21, 5.14)
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.73 (4.20)	1.90 (7.05)
V_z (L)†	23.8 (19.7, 28.8)	25.0 (22.1, 28.2)
CL_p (mL/min)†	157 (134, 183)	154 (138, 171)
累積係数（14日目／単回投与）§		
$AUC_{0-6\ hr}$	0.96 (0.84, 1.11)	0.94 (0.84, 1.05)
C_{eoi}	1.17 (1.00, 1.37)	1.04 (0.91, 1.18)

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、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均（幾何平均に基づく%CV）
§ 自然対数変換後に混合効果モデルにより計算した最小二乗平均の差及び90%信頼区間の逆変換値
‖ 第2期又は第3期のデータ
線形混合効果モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根：$AUC_{0-\infty}$ = 0.086、$AUC_{0-6\ hr}$ = 0.082、C_{eoi} = 0.124、$C_{6\ hr}$ = 0.160、V_z = 0.107、CL_p = 0.088。100を乗じることにより、被験者内%CV の推定値を求めた。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 11-5

Confidential

表 2.7.6.2.5-7　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg を 6 時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際のイミペネムの血漿中薬物動態パラメータの要約（012 試験）

薬物動態パラメータ	REL 250 mg + IMI 500 mg	REL 500 mg + IMI 500 mg
単回投与‖		
N	6	6
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	164 (149, 180)	190 (174, 208)
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)†	160 (147, 176)	186 (170, 202)
C_{eoi} (μM)†	115 (104, 126)	130 (118, 143)
$C_{6\ hr}$ (μM)†	2.00 (1.58, 2.54)	2.34 (1.85, 2.96)
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.11 (9.10)	1.11 (9.87)
V_z (L)†	15.4 (14.2, 16.6)	14.0 (13.0, 15.0)
CL_p (mL/min)†	160 (146, 176)	138 (126, 151)
14日目（最終投与）		
N	3	6
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	140 (124, 159)	132 (120, 144)
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)†	139 (123, 157)	129 (118, 141)
C_{eoi} (μM)†	124 (108, 143)	104 (94.1, 115)
$C_{6\ hr}$ (μM)†	1.44 (1.04, 1.99)	1.51 (1.19, 1.90)
$t_{1/2}$ (hr)‡	1.02 (4.78)	1.07 (4.97)
V_z (L)†	16.0 (14.6, 17.6)	18.8 (17.5, 20.2)
CL_p (mL/min)†	189 (167, 215)	203 (186, 222)
累積係数（14日目／単回投与）§		
$AUC_{0-6\ hr}$	0.87 (0.74, 1.01)	0.70 (0.61, 0.79)
C_{eoi}	1.09 (0.93, 1.27)	0.80 (0.70, 0.91)

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、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均（幾何平均に基づく%CV）
§ 自然対数変換後に混合効果モデルにより計算した最小二乗平均の差及び90%信頼区間の逆変換値
‖ 第2期又は第3期のデータ
線形混合効果モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根：$AUC_{0-\infty}$＝0.133、$AUC_{0-6\ hr}$＝0.128、C_{eoi}＝0.126、$C_{6\ hr}$＝0.179、V_z＝0.046、CL_p＝0.131。100を乗じることにより、被験者内%CV の推定値を求めた。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 11-6

Confidential

表 2.7.6.2.5-8　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg を 6 時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際のシラスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（012 試験）

薬物動態パラメータ	REL 250 mg + IMI 500 mg	REL 500 mg + IMI 500 mg
単回投与††		
N	6	6
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	112 (99.0, 126)	115 (102, 129)
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)†	111 (98.4, 125)	114 (102, 128)
C_{eoi} (μM)†	102 (92.6, 112)	105 (95.2, 115)
$C_{6\ hr}$ (μM)†	0.896 (0.673, 1.19)‖	0.969 (0.728, 1.29)
$t_{1/2}$ (hr)‡	0.860 (12.4)	0.910 (16.6)
V_z (L)†	14.6 (13.0, 16.3)	14.8 (13.3, 16.4)
CL_p (mL/min)†	196 (174, 221)	190 (169, 214)
14日目（最終投与）		
N	3	6
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)†	101 (86.1, 119)	95.6 (85.0, 108)
$AUC_{0-6\ hr}$ (μM·hr)†	101 (86.1, 118)	95.1 (84.7, 107)
C_{eoi} (μM)†	110 (96.1, 127)	99.2 (90.1, 109)
$C_{6\ hr}$ (μM)†	--¶	1.20 (0.898, 1.59)#
$t_{1/2}$ (hr)‡	0.716 (14.3)	0.831 (11.8)
V_z (L)†	13.7 (12.1, 15.6)	16.5 (14.9, 18.3)
CL_p (mL/min)†	217 (185, 255)	230 (205, 259)
累積係数（14日目／単回投与）§		
$AUC_{0-6\ hr}$	0.91 (0.79, 1.04)	0.83 (0.74, 0.93)
C_{eoi}	1.08 (0.95, 1.23)	0.95 (0.85, 1.05)

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、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均（幾何平均に基づく%CV）
§ 自然対数変換後に混合効果モデルにより計算した最小二乗平均の差及び90%信頼区間の逆変換値
‖ 5例
¶ 血漿中濃度はすべての被験者で定量下限値未満であった。
# 2例
†† 第2期又は第3期のデータ
線形混合効果モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根：$AUC_{0-\infty}$ = 0.091、$AUC_{0-6\ hr}$ = 0.089、C_{eoi} = 0.092、$C_{6\ hr}$ = 0.393、V_z = 0.055、CL_p = 0.092。100を乗じることにより、被験者内%CV の推定値を求めた。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 11-7

2.7.6.2.5.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者19例を安全性解析対象集団に含めた。

第1～3期（単回投与）

各投与期で日本人健康被験者8例に REL 125 mg、250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg（各6例）又はプラセボ（各2例）を単回静脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もなかった。有害事象以外の理由で3例が試験を中止した。

日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数及び副作用発現例数をそれぞれ、[表 2.7.6.2.5-9]及び[表 2.7.6.2.5-10]に示す。すべての有害事象は軽度であった。REL 125 mg + IMI 500 mg 投与後に6例中2例で2件、REL 250 mg + IMI 500 mg 投与後に6例中3例で3件、REL 500 mg +

C Confidential

IMI 500 mg 投与後に6例中2例で3件、プラセボ投与後に6例中1例で2件の有害事象が報告され、このうち2件［頻呼吸及び失神寸前の状態（投与開始後約30分時点の立位バイタルサイン測定時）］が副作用であった。最もよくみられた有害事象は失神寸前の状態（投与開始後約30分時点の立位バイタルサイン測定時）であった。臨床検査、身体所見（バイタルサインを含む）及び心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

第4期及び第5期（反復投与）

各投与期で日本人健康被験者8例（計16例）に REL 250 mg 及び500 mg＋IMI 500 mg（各6例）又はプラセボ（各2例）を6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。臨床症状の有害事象により5例が試験を中止した（第4期：1日目に発熱1例、6日目及び13日目に発疹2例、12日目に中毒性皮疹1例、第5期：1日目に嘔吐1例）。発疹、中毒性皮疹及び嘔吐は副作用と判定され、投与中止後に回復した。発疹（13日目に発現）及び嘔吐を発現した2例の被験者はプラセボ、そのほかの3例は実薬を投与された。

日本人健康被験者に REL 250 mg 及び500 mg＋IMI 500 mg 又はプラセボを6時間ごとに14日間反復静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数及び副作用発現例数を、それぞれ[表 2.7.6.2.5-11]及び[表 2.7.6.2.5-12]に示す。すべての有害事象は軽度又は中等度であった。REL 250 mg + IMI 500 mg 投与後に6例中5例で16件、REL 500 mg＋IMI 500 mg 投与後に6例中6例で16件、プラセボ投与後に4例中3例で11件の有害事象が報告され、このうち副作用は、REL 250 mg＋IMI 500 mg 投与後に4例で10件、REL 500 mg ＋ IMI 500 mg 投与後に5例で9件、プラセボ投与後に2例で5件であった。実薬を投与後に2例以上の被験者でみられた副作用は、ALT 増加（5例）、AST 増加（7例）及びリンパ球形態異常（3例）であった。

第4期及び第5期でみられた ALT 増加はいずれも基準値上限の2.5倍未満で、AST 増加はいずれも基準値上限の3.6倍未満であった。また、いずれも投与完了後、基準値に戻った。肝トランスアミナーゼ上昇は臨床症状や身体所見とは関連性がなく、上昇の程度は用量依存的ではなかった。

ALT 及び AST 増加以外の肝関連の臨床検査値の有害事象については、乳酸脱水素酵素、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリホスファターゼ及び血中ビリルビンに関連する有害事象は報告されなかった。臨床検査値に意味のある変動はなかった。腎機能障害のマーカーとして探索的に測定した尿中アルブミン／クレアチニン比及び尿中 KIM-1から、腎機能障害を示唆する所見はなかった。臨床検査（上記臨床検査値の有害事象を除く）、身体所見（バイタルサインを含む）及び心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.5-9　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（012 試験）

	プラセボ		REL 125 mg +IMI 500 mg		REL 250 mg +IMI 500 mg		REL 500 mg +IMI 500 mg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	6		6		6		6		17	
1件以上の有害事象を発現した被験者	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(50.0)	2	(33.3)	8	(47.1)
有害事象を発現しなかった被験者	5	(83.3)	4	(66.7)	3	(50.0)	4	(66.7)	9	(52.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(11.8)**
注射部位漏出	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(5.9)
穿刺部位出血	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(5.9)**
足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(5.9)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(33.3)**	**2**	**(33.3)**	**4**	**(23.5)**
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(33.3)	4	(23.5)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(5.9)**
血尿	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(5.9)**
頻呼吸	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(5.9)**
紅斑	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)

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
同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
1つ以上の処置で発現割合が0%を超える場合のみ器官別大分類又は有害事象を示した。
有害事象用語は MedDRA version [redacted] を用いた。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 12-1

C Confidential

表 2.7.6.2.5-10　　日本人健康被験者に REL 125 mg、250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（012 試験）

	プラセボ		REL 125 mg +IMI 500 mg		REL 250 mg +IMI 500 mg		REL 500 mg +IMI 500 mg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	6		6		6		6		17	
1件以上の副作用を発現した被験者	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(11.8)
副作用を発現しなかった被験者	6	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	5	(83.3)	15	(88.2)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(5.9)**
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(5.9)**
頻呼吸	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)

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
同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
1つ以上の処置で発現割合が0%を超える場合のみ器官別大分類又は副作用を示した。
有害事象用語は MedDRA version [redacted] を用いた。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 14-20

C Confidential

表 2.7.6.2.5-11　　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを 6 時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（012 試験）

	プラセボ		REL 250 mg +IMI 500 mg		REL 500 mg +IMI 500 mg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	4		6		6		16	
1件以上の有害事象を発現した被験者	3	(75.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	14	(87.5)
有害事象を発現しなかった被験者	1	(25.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(12.5)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
結膜充血	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)
胃腸障害	**1**	**(25.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(16.7)**	**3**	**(18.8)**
軟便	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(12.5)
悪心	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
嘔吐	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(50.0)**	**2**	**(33.3)**	**2**	**(33.3)**	**6**	**(37.5)**
注射部位紅斑	2	(50.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(18.8)
注射部位漏出	1	(25.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	3	(18.8)
注射部位疼痛	1	(25.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(12.5)
注射部位そう痒感	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
発熱	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(6.3)**
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(6.3)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**3**	**(50.0)**	**5**	**(83.3)**	**8**	**(50.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(50.0)	2	(33.3)	5	(31.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(50.0)	4	(66.7)	7	(43.8)
リンパ球形態異常	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(18.8)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(6.3)
神経系障害	**1**	**(25.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**
頭痛	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**1**	**(6.3)**
頻呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(6.3)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(50.0)**	**2**	**(33.3)**	**2**	**(33.3)**	**6**	**(37.5)**
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(6.3)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(6.3)
多汗症	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)

C Confidential

表 2.7.6.2.5-11　　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを 6 時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（012 試験）（続き）

	プラセボ		REL 250 mg +IMI 500 mg		REL 500 mg +IMI 500 mg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発疹	1	(25.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(12.5)
中毒性皮疹	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)
血管障害	**1**	**(25.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**
静脈炎	1	(25.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(12.5)

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
同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
1つ以上の処置で発現割合が0%を超える場合のみ器官別大分類又は有害事象を示した。
有害事象用語は MedDRA version [redacted] を用いた。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 12-2

C Confidential

表 2.7.6.2.5-12　日本人健康被験者に REL 250 mg 及び 500 mg + IMI 500 mg 又はプラセボを 6 時間ごとに 14 日間反復静脈内投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（012 試験）

	プラセボ		REL 250 mg +IMI 500 mg		REL 500 mg +IMI 500 mg		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	4		6		6		16	
1件以上の副作用を発現した被験者	2	(50.0)	4	(66.7)	5	(83.3)	11	(68.8)
副作用を発現しなかった被験者	2	(50.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	5	(31.3)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
結膜充血	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)
胃腸障害	**1**	**(25.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
悪心	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
嘔吐	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**3**	**(50.0)**	**5**	**(83.3)**	**8**	**(50.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(50.0)	2	(33.3)	5	(31.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(50.0)	4	(66.7)	7	(43.8)
リンパ球形態異常	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(18.8)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(6.3)
神経系障害	**1**	**(25.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**
頭痛	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(50.0)**	**2**	**(33.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(25.0)**
多汗症	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
発疹	1	(25.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(12.5)
中毒性皮疹	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(6.3)

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
同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
1つ以上の処置で発現割合が0%を超える場合のみ器官別大分類又は副作用を示した。
有害事象用語は MedDRA version [redacted] を用いた。

Data Source: [資料5.3.3.3.3: P012] Table 14-21

Confidential

2.7.6.2.5.5　　結論

1) 日本人健康被験者に REL＋IMI を30分かけて単回（REL 125 mg、250 mg 及び500 mg）及び6時間ごとに14日間反復（REL 250 mg 及び500 mg）静脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。
2) REL＋IMI を単回及び反復静脈内投与した際のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\ hr}$ 及び C_{eoi} は、検討した用量範囲にわたり用量に比例して増加した。
3) レレバクタムは投与終了時（30分）に最高血漿中濃度に到達した。投与終了後の血漿中レレバクタムは二相性を示しながら消失し、単回投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均は1.54～1.71時間、反復投与時では1.73時間及び1.90時間であった。
4) 反復投与した際のレレバクタムの蓄積はわずかで、1日目に定常状態に到達した。また、イミペネム及びシラスタチンにも明らかな蓄積はみられなかった。
5) 単回及び反復静脈内投与した際のレレバクタムの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-6\ hr}$ 及び C_{eoi} は、日本人及び非日本人間で概して類似していた。
6) イミペネム及びシラスタチンは投与終了時（30分）に最高血漿中濃度に到達した。投与終了後の血漿中イミペネム及び血漿中シラスタチンは二相性を示しながら消失し、単回投与時のイミペネム及びシラスタチンの $t_{1/2}$ の幾何平均は、それぞれ1.09～1.11時間及び0.860～0.910時間、反復投与時ではイミペネムで1.02時間及び1.07時間、シラスタチンで0.716時間及び0.831時間であった。検討した用量範囲の REL を併用しても、イミペネム及びシラスタチンの曝露量は変化しなかった。

2.7.6.2.6　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: P019]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.6.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象として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／019試験

治験責任医師／実施医療機関

Jeffrey Zacher, MD / Celerion（米国）

治験期間

2016年9月14日～2016年11月18日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際のレレバクタムの血漿中曝露量（$AUC_{0-\infty}$）にプロベネシド 1 g が及ぼす影響を検討する。

【副次目的】

1) 非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際のイミペネムの血漿中曝露量（$AUC_{0-\infty}$）にプロベネシド 1 g が及ぼす影響を検討する。
2) 非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際のレレバクタムの CL_r にプロベネシド 1 g が及ぼす影響を検討する。
3) 非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を投与した際のイミペネムの CL_r にプロベネシド 1 g が及ぼす影響を検討する。
4) 非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及びプロベネシド 1 g と併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

REL 250 mg/IMI 500 mg とプロベネシド 1 g を併用（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g）

投与した時のレレバクタムの血漿中曝露量に、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時と比べて意味のある変動はない。すなわち、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g／REL 250 mg/IMI 500 mg 単独）は2.50未満である。

試験デザイン

本試験は、14例（計画例数）の非日本人健康被験者を対象とした、無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー試験であった。被験者は無作為化された順序で、各投与期の1日目に、REL 250 mg/IMI 500 mg の単回静脈内投与（処置 A）、又は REL 250 mg/IMI 500 mg 単回静脈内投与及びその投与開始前1時間にプロベネシド 1 g の単回経口投与（処置 B）のいずれかを受けた。各投与期の REL 250 mg/IMI 500 mg の投与の間は7日以上間隔を空けた。

投与期間

単回

用法・用量

第1期及び第2期の1日目に、REL 250 mg/IMI 500 mg を空腹時に100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与（処置 A）、又は REL 250 mg/IMI 500 mg 単回静脈内投与及びその投与開始前1時間にプロベネシド 1 g（500 mg 錠×2錠）を空腹時に単回経口投与（処置 B）した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5 kg/m^2以上32.0 kg/m^2以下で、18歳以上55歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

レレバクタム及びイミペネムの血漿中濃度測定用検体を各投与期の1日目の REL 250 mg/IMI 500 mg 単回静脈内投与開始前及び投与開始後24時間までの規定した時点、レレバクタム及びイミペネムの尿中濃度測定用検体を投与開始前（随時尿）及び投与開始後24時間までの規定した間隔で採取した。レレバクタム及びイミペネムの血漿中薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$、投与開始後0時間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-last}）、C_{eoi}、CL_p、最終測定可能時点（T_{last}）、T_{max}、$t_{1/2}$、平均滞留時間に基づいて算出した定常状態時の分布容積（V_{SS}）及び V_z］並びに尿中薬物動態パラメータ（$Ae_{0-3\ hr}$、$Ae_{3-6\ hr}$、$Ae_{6-24\ hr}$、$Ae_{0-6\ hr}$、$Ae_{0-24\ hr}$、CL_r及び fe）を推定した。シラスタチンの薬物動態データは解析しなかった。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の個々の値を自然対数変換し、処置及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値間の相関をモデル化した。Kenward-Roger による方法を用いて、固定効果の検定の計算に用いる分母の自由度を計算した（DDFM=KR）。自然対数変換した $AUC_{0-\infty}$の最小二乗平均の差（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g－REL 250 mg/IMI 500 mg 単独）の90% CI を求めた。その後、90% CI を逆変換し、レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g／REL 250 mg/IMI 500 mg 単独）の90% CI を計算した。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90% CI の上限が2.50未満である場合、「REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のレレバクタムの血漿中曝露量に、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時と比べて意味のある変動はない」という主要仮説が支持されるものとした。レレバクタムの $AUC_{0\text{-last}}$、C_{eoi}、CL_p及び CL_r並びにイミペネムの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{eoi}、CL_p及び CL_rを自然対数変換し、同じモデルを用いて幾何平均比の点推定値及び90% CI を計算した。

その他、レレバクタム及びイミペネムの血漿中及び尿中薬物動態パラメータ並びに濃度の記述統計量を処置ごとに示した。

【安全性】

有害事象及び副作用発現例数を処置ごとに要約し一覧に示した。臨床検査、心電図及びバイタルサインの個々の値に意味のある変動はなかったため、要約統計量は算出しなかった。

2.7.6.2.6.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.6-1]及び[表 2.7.6.2.6-2]に示す。

表 2.7.6.2.6-1　被験者の内訳（019 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	14	
内訳		
試験完了	13	(92.9)
試験中止	1	(7.1)
治験担当医師による決定	1†	(7.1)

† 被験者1例で第1期に発現した紅斑の副作用に基づく治験依頼者の決定に従い、治験担当医師により第2期の投与前-1日目に中止した。

Data Source: [資料5.3.3.4.1: P019] Table 10-1

表 2.7.6.2.6-2　被験者の背景（019 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	14	
性別		
女性	7	(50.0)
男性	7	(50.0)
年齢		
17歳以下	0	(0.0)
18～55歳	14	(100.0)
56歳以上	0	(0.0)
平均値	43.8	
標準偏差	8.8	
中央値	45.5	
範囲	23～55	
人種		
アジア系	1	(7.1)
白人	13	(92.9)
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	9	(64.3)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	5	(35.7)
身長（cm）		
平均値	167.4	
範囲	150～189	
体重（kg）		
平均値	77.6	
範囲	60～97	
BMI（kg/m^2）		
平均値	27.6	
範囲	21～31	

BMI：体格指数
年齢は最初の投与の日から計算した。

Data Source: [資料5.3.3.4.1: P019] Table 10-2

2.7.6.2.6.3　薬物動態の結果

本試験では、第1期で実薬を投与した被験者14例、第2期では13例（1例が第1期に副作用を発現し、治験担当医師の決定により第2期の投与前-1日目に中止）から得られた薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。なお、第1期（REL 250 mg/IMI 500 mg 単独）で被験者1例は、尿中薬物濃度測定用検体の採取方法が不適切であったことから、検体量が少なく、尿中薬物排泄量も少なかったため、尿中薬物動態の統計解析から除外した。非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及びプロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際の血漿中レレバクタム及びイミペネムの薬物動態パラメータの要約及び比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.6-3]及び[表 2.7.6.2.6-4]に示す。また、レレバクタム及びイミペネムの CL_r の要約及び比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.6-5]及び[表 2.7.6.2.6-6]に示す。

レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g／REL

250 mg/IMI 500 mg 単独）（90% CI）は1.24（1.19, 1.28）であった。レレバクタムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g／REL 250 mg/IMI 500 mg 単独）の90% CI の上限が2.50未満であったことから、「REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のレレバクタムの血漿中曝露量に、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時と比べて意味のある変動はない」という主要仮説が支持された。レレバクタムの AUC_{0-last}、C_{eoi} 及び CL_p の幾何平均比（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g／REL 250 mg/IMI 500 mg 単独）（90% CI）は、それぞれ1.24（1.20, 1.29）、1.06（1.00, 1.12）及び0.81（0.78, 0.84）であった。レレバクタムの T_{max} の中央値は両処置間で同程度であった（約0.5時間）。REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のレレバクタムの T_{last} の中央値（10.00時間）は、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時（8.00時間）と比べ遅延した。また、REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のレレバクタムの $t_{1/2}$の幾何平均（2.04時間）は、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時（1.72時間）と比べわずかに延長した。レレバクタムの V_{SS} の幾何平均は、両処置間で類似しており（約18 L）、V_z の幾何平均も同様であった（約22 L）。

イミペネムの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g／REL 250 mg/IMI 500 mg 単独）（90% CI）は1.16（1.13, 1.20）で、REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のイミペネムの血漿中曝露量は、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時と比べて意味のある変動はないことが示唆された。イミペネムの AUC_{0-last}、C_{eoi} 及び CL_p の幾何平均比（REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g／REL 250 mg/IMI 500 mg 単独）（90% CI）は、それぞれ1.17（1.14, 1.21）、1.07（1.01, 1.13）及び0.86（0.83, 0.89）であった。イミペネムの T_{max} の中央値は両処置間で同程度であった（約0.5時間）。REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のイミペネムの T_{last} の中央値（8.01時間）は、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時（6.00時間）と比べ遅延した。イミペネムの $t_{1/2}$の幾何平均は、両処置間で同程度であった（約1時間）。また、イミペネムの V_{SS} の幾何平均は、両処置間で類似しており（約17 L）、V_z の幾何平均も同様であった（約20 L）。

REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のレレバクタム及びイミペネムの CL_r は、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時と比べそれぞれ、25%及び31%低かった。

表 2.7.6.2.6-3　非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及びプロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際の血漿中レレバクタムの薬物動態パラメータの要約及び比較（019 試験）

薬物動態パラメータ	REL/IMI 単独			REL/IMI +プロベネシド			REL/IMI +プロベネシド／REL/IMI 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)‡	13	78.9	(71.9, 86.5)	14	97.5	(87.2, 109)	1.24	(1.19, 1.28)	5.3
$AUC_{0\text{-last}}$ (μM·hr)‡	13	76.3	(69.5, 83.9)	14	94.7	(84.5, 106)	1.24	(1.20, 1.29)	5.3
C_{eoi} (μM)‡	13	47.7	(43.6, 52.2)	14	50.6	(45.2, 56.5)	1.06	(1.00, 1.12)	8.6
CL_p (L/hr)‡	13	9.10	(8.29, 9.99)	14	7.36	(6.59, 8.23)	0.81	(0.78, 0.84)	5.3
T_{last} (hr)§	13	8.00	(6.00, 10.00)	14	10.00	(8.00, 12.00)			
T_{max} (hr)§	13	0.54	(0.50, 0.64)	14	0.52	(0.50, 0.62)			
$t_{1/2}$ (hr)‖	13	1.72	17.0	14	2.04	13.0			
V_{SS} (L)‖	13	18.5	18.1	14	17.9	20.7			
V_z (L)‖	13	22.8	20.4	14	21.7	21.2			

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、CV：変動係数、GM：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比
REL/IMI 単独：1日目0時間に REL 250 mg/IMI 500 mg を単回静脈内投与
REL/IMI＋プロベネシド：1日目0時間に REL 250 mg/IMI 500 mg 単回静脈内投与及びその投与開始前1時間にプロベネシド 1 g を単回経口投与
被験者1例は第2期の-1日目に中止し、REL/IMI 単独投与を受けなかった。
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2σ_{AB})/2]。σ_A^2及びσ_B^2は2処置に対する対数尺度上の分散の推定値であり、σ_{AB}は共分散の推定値である。それぞれ線形混合効果モデルから推定した。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び CI の逆変換値
§ 中央値（範囲）
‖ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV

Data Source: [資料5.3.3.4.1: P019] Table 11-1

表 2.7.6.2.6-4　非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及びプロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際の血漿中イミペネムの薬物動態パラメータの要約及び比較（019 試験）

薬物動態パラメータ	REL/IMI 単独			REL/IMI +プロベネシド			REL/IMI +プロベネシド／REL/IMI 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)‡	13	131	(118, 145)	14	152	(135, 172)	1.16	(1.13, 1.20)	4.5
$AUC_{0\text{-last}}$ (μM·hr)‡	13	128	(115, 142)	14	150	(133, 169)	1.17	(1.14, 1.21)	4.7
C_{eoi} (μM)‡	13	104	(94.5, 115)	14	112	(99.0, 127)	1.07	(1.01, 1.13)	8.2
CL_p (L/hr)‡	13	12.8	(11.5, 14.2)	14	11.0	(9.74, 12.4)	0.86	(0.83, 0.89)	4.5
T_{last} (hr)§	13	6.00	(6.00, 8.00)	14	8.01	(6.00, 8.07)			
T_{max} (hr)§	13	0.54	(0.50, 0.64)	14	0.52	(0.50, 0.62)			
$t_{1/2}$ (hr)‖	13	1.14	8.9	14	1.28	12.2			
V_{SS} (L)‖	13	17.5	20.3	14	16.7	22.5			
V_z (L)‖	13	21.3	17.8	14	20.3	21.1			

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、CV：変動係数、GM：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比
REL/IMI 単独：1日目0時間に REL 250 mg/IMI 500 mg を単回静脈内投与
REL/IMI＋プロベネシド：1日目0時間に REL 250 mg/IMI 500 mg 単回静脈内投与及びその投与開始前1時間にプロベネシド 1 g を単回経口投与
被験者1例は第2期の-1日目に中止し、REL/IMI 単独投与を受けなかった。
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置に対する対数尺度上の分散の推定値であり、σ_{AB}は共分散の推定値である。それぞれ線形混合効果モデルから推定した。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び CI の逆変換値
§ 中央値（範囲）
‖ 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV

Data Source: [資料5.3.3.4.1: P019] Table 11-2

表 2.7.6.2.6-5　非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及びプロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際のレレバクタムの CL_r の要約及び比較（019 試験）

薬物動態パラメータ	REL/IMI 単独			REL/IMI +プロベネシド			REL/IMI +プロベネシド／REL/IMI 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
CL_r (L/hr)‡	12	7.82	(7.09, 8.63)	14	5.87	(4.89, 7.05)	0.75	(0.68, 0.83)	14.7

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、CV：変動係数、GM：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比
REL/IMI 単独：1日目0時間に REL 250 mg/IMI 500 mg を単回静脈内投与
REL/IMI＋プロベネシド:1日目0時間に REL 250 mg/IMI 500 mg 単回静脈内投与及びその投与開始前1時間にプロベネシド 1 g を単回経口投与
被験者1例は第2期の-1日目に中止し、REL/IMI 単独投与を受けなかった。
被験者1例は第1期（REL/IMI 単独）で、尿中薬物濃度測定用検体の採取方法が不適切であったことから、検体量が少なく、尿中薬物排泄量も少なかったため統計解析から除外した。
CL_rは、$Ae_{0\text{-}6\ hr}/AUC_{0\text{-}6\ hr}$により計算した。
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置に対する対数尺度上の分散の推定値であり、σ_{AB}は共分散の推定値である。それぞれ線形混合効果モデルから推定した。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び CI の逆変換値

Data Source: [資料5.3.3.4.1: P019] Table 11-3

表 2.7.6.2.6-6　非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及び
プロベネシド 1 g 単回経口投与との併用で単回静脈内投与した際の
イミペネムの CL_r の要約及び比較（019 試験）

薬物動態パラメータ	REL/IMI 単独			REL/IMI +プロベネシド			REL/IMI +プロベネシド／REL/IMI 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
CL_r (L/hr)‡	12	6.81	(6.06, 7.64)	14	4.72	(3.72, 5.99)	0.69	(0.60, 0.80)	21.0

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、CV：変動係数、GM：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均を用いて計算した幾何平均比
REL/IMI 単独：1日目0時間に REL 250 mg/IMI 500 mg を単回静脈内投与
REL/IMI＋プロベネシド：1日目0時間に REL 250 mg/IMI 500 mg 単回静脈内投与及びその投与開始前1時間にプロベネシド 1 g を単回経口投与被験者1例は第2期の-1日目に中止し、REL/IMI 単独投与を受けなかった。
被験者1例は第1期（REL/IMI 単独）で、尿中薬物濃度測定用検体の採取方法が不適切であったことから、検体量が少なく、尿中薬物排泄量も少なかったため統計解析から除外した。
CL_rは、$Ae_{0\text{-}6\ hr}$ / $AUC_{0\text{-}6\ hr}$により計算した。
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × sqrt[(σ_A^2 + σ_B^2 - 2σ_{AB})/2]。σ_A^2及び σ_B^2は2処置に対する対数尺度上の分散の推定値であり、σ_{AB}は共分散の推定値である。それぞれ線形混合効果モデルから推定した。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び CI の逆変換値

Data Source: [資料5.3.3.4.1: P019] Table 11-4

2.7.6.2.6.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者14例を安全性解析対象集団に含めた。非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及びプロベネシド 1 g の単回経口投与と併用で単回静脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象、妊娠、注目すべき事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。14例中7例で有害事象が報告され、このうち2例で副作用が報告された（REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与で1例に脱毛症1件、REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g 投与で1例に紅斑1件）。各有害事象は、それぞれ1例のみで報告された。すべての有害事象は軽度又は中等度と判定され、被験者1例で報告された軽度の血管穿刺部位知覚異常（副作用ではないと判断）を除き、試験終了までに回復した。注入部位反応がみられた被験者はいなかった。被験者1例は、第1期に報告された紅斑の副作用に基づき、治験依頼者の要請に従い第2期の投与前に治験担当医師の判断により試験を中止した。臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.6.5　結論

1) REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のレレバクタムの血漿中曝露量に、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時と比べて臨床的に意味のある変動はなかった。
2) REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のイミペネムの血漿中曝露量に、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時と比べて臨床的に意味のある変動はなかった。
3) REL 250 mg/IMI 500 mg +プロベネシド 1 g を投与した際のレレバクタム 及びイミペネムの CL_rは、REL 250 mg/IMI 500 mg 単独投与時と比べてそれぞれ25%及び31%低かったが、レレバクタム又はイミペネムの曝露量に関して臨床的に意味のある増加はみられなかった。
4) 非日本人健康被験者に REL 250 mg/IMI 500 mg を単独及びプロベネシド 1 g の単回経口投与

と併用で単回静脈内投与した際、忍容性は概して良好であった。

2.7.6.2.7　　非日本人健康被験者を対象としたQT試験（009試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.1: P009]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.7.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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／009試験

治験責任医師／実施医療機関

Terry E. O'Reilly, MD / Celerion（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

予定臨床用量を超える高用量で静脈内投与した際にレレバクタムがQTc間隔に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) 陽性対照としてモキシフロキサシンを用いて、本試験でのQTc間隔の分析感度を評価する。
2) 非日本人健康被験者に予定臨床用量を超える高用量のRELを単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

1) PR間隔、RR間隔、QRS時間、T波形態、U波の有無及び外れ値の評価を含め、心電図パラメータの変動を検討する。
2) QT延長のシグナルがみられ、かつ主要仮説が否定された場合には、薬物動態とQTc間隔の関係を探索的に検討するため薬物動態／QTc間隔のモデル解析を実施する。

仮説

【主要仮説】

予定臨床用量を超える高用量のRELを単回静脈内投与した際、QTc間隔は臨床的に意味のある

延長をしない。すなわち、Fridericia 法により補正した QT（QTcF）間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（REL－プラセボ）は、10 msec 未満となる。

【副次仮説】

モキシフロキサシンの投与は、QTc 間隔の延長と関連がある。すなわち、QTc 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）は、1つ以上の測定時点で 5 msec を超える。

試験デザイン

本試験は、36例（計画例数）の非日本人健康被験者を対象とした、無作為化、プラセボ及び陽性対照、二重盲検（REL）、3期、クロスオーバー、単回投与試験であった。モキシフロキサシンの経口投与は非盲検で実施した。被験者は無作為化された投与順序の各投与期の1日目に、空腹時に3つの処置（処置 A：REL、処置 B：モキシフロキサシン、処置 C：REL のプラセボ）のうち1つの単回投与を受けた。各投与の間は4日以上間隔を空けた。

投与期間

単回

用法・用量

3つの投与期に、REL 1150 mg（処置 A）及び REL のプラセボ（生理食塩液）（処置 C）を100 mL 容量で30分かけて空腹時に単回静脈内投与、並びにモキシフロキサシン400 mg（400 mg 錠×1錠）（処置 B）を空腹時に単回経口投与した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5 kg/m^2以上32.0 kg/m^2以下で、18歳以上55歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

REL を単回静脈内投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与開始後24時間までの規定した時点で採取した。レレバクタムの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{eoi}、T_{max}、T_{last}、CL_p、V_z及び$t_{1/2}$）を推定した。

【薬力学】

ホルター心電計の測定データから投与前0.75、0.50及び0.25時間並びに投与開始後24時間までの規定した時点（±5分）で、10秒間の心電図の記録を3回抽出した。解析前に同一時点で抽出したすべての値を平均した（算術平均）。QTc 間隔のベースラインからの変化量は、すべての解析で投

与後の値からベースラインを引いて計算した。ベースラインは各投与期の1日目の REL、プラセボ又はモキシフロキサシン投与前の心電図の平均値と定義した。QTcF 間隔は、QT 間隔を RR 間隔の立方根で割って計算した（QTcF 間隔＝QT 間隔/RR 間隔$^{1/3}$）。しかし、Fridericia 法は適切な補正法ではなかったため、主要解析には母集団データに基づき補正した QT（QTcP）間隔を用い、QTcF 間隔は補足情報として示した。QTcP 間隔の補正係数を0.379とした。REL 及びプラセボのベースラインで補正した QTcP 間隔の最小二乗平均の差の90% CI に基づき、心室再分極に及ぼすレレバクタムの影響の有無を確認した。投与開始後1、2、3及び4時間におけるモキシフロキサシン及びプラセボのベースラインで補正した QTcP 間隔の差を5 msec と比較した片側 P 値を計算して、分析感度を評価した。PR 間隔、RR 間隔、QRS 時間、T 波形態及び U 波の有無を含むその他の心電図パラメータについても評価した。

なお、QT 延長のシグナルはみられず、主要仮説が支持されたことから、薬物動態／QTc 間隔のモデル解析は実施しなかった。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

<u>統計手法</u>

【薬物動態】

レレバクタムの血漿中薬物動態について、記述統計量により、要約した。

【薬力学】

＜主要仮説：REL を静脈内投与した際にレレバクタムが QTcP 間隔に及ぼす影響＞

線形混合効果モデルを用いて、各測定時点での処置間の平均値の差（REL－プラセボ）を推定した。3つの投与期すべてのデータをモデルに含めた。QTcP 間隔のベースラインからの変化量を従属変数とし、処置、投与順序及び投与期を独立変数とした。さらに、2つの処置の QTcP 間隔のベースラインの処置間の差を共変量、処置とベースラインの処置間の差を交互作用項としてモデルに含めた。交互作用項は、ベースラインからの変化量とベースラインの処置間の差の関連が処置ごとに異なる可能性があることを考慮した。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値間の相関をモデル化した。Kenward-Roger による方法を用いて、分母の自由度を計算した。LSMEAN statement から、各処置の QTcP 間隔のベースラインからの変化量の最小二乗平均及びその95% CI を推定した。事前に規定した各時点で、QTcP 間隔の変化量の真の差の推定値として得られた最小二乗平均の差及び両側90% CI（片側95% CI の上限に相当）を計算した。90% CI の上限がいずれも 10 msec を下回った場合、「予定臨床用量を超える高用量の REL を単回静脈内投与した際、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしない」という主要仮説が支持されるものとした。

＜副次仮説：QTc 間隔の分析感度＞

副次仮説を検討するため、規定した各時点（投与開始後1、2、3及び4時間）における QTcP 間隔のベースラインからの変化量について、モキシフロキサシンとプラセボ間の平均値の差を 5 msec と比較した検定の片側 P 値を、上述した線形混合効果モデルに基づき計算した。仮説検定においては、全体の α が0.05となるように Hochberg による step-up 法を適用した。また、各測定時点の処置間の平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）の90% CI を示した。

＜探索的評価：カテゴリカル解析＞

QTcP 間隔の値が≤450 msec、>450～480 msec、>480～500 msec 及び>500 msec の範囲に入る頻度を、処置及び測定時点ごとに示した。QTcP 間隔のベースラインからの変化量が≤30 msec、>30～60 msec 及び>60 msec の範囲に入る頻度についても、処置及び測定時点ごとに示した。QTcF 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量についても同じ解析を実施した。心拍数については≤100 bpm 及び>100 bpm、PR 間隔については≤200 msec 及び>200 msec、QRS 時間については≤110 msec 及び>110 msec の範囲に入る頻度を、処置及び測定時点ごとに示した。

＜探索的解析：QTcP、QTcF、PR 及び RR 間隔並びに QRS 時間＞

処置及び測定時点ごとの QTcP 間隔及び QTcP 間隔のベースラインからの変化量の算術平均と 95% CI により要約した。また、その他の注目すべき心電図パラメータ（QTcF、PR 及び RR 間隔、並びに QRS 時間）についても算術平均及び95% CI を示した。同様に、QTcP 間隔に当てはめたものと同じモデルを用いて、QTcF、PR 及び RR 間隔並びに QRS 時間のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差（RELープラセボ、モキシフロキサシンープラセボ）及び90% CI を示した。T 波の異常な波形及び正常な波形、並びに U 波の有無について、頻度と割合を要約した。

＜探索的評価：QT 補正法＞

投与前及びプラセボのデータのみを用いて、Fridericia 法による補正（1/3乗）の妥当性について視覚的に、また QTcF 間隔を応答変数、RR 間隔を共変量、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルに基づく回帰直線により評価した。正式な検定は実施しないが、傾きが0であれば、Fridericia 法による補正は適切であることが示唆されることとした。しかしながら、Fridericia 法による補正は、傾きの点推定値が0.0174及びその95% CI の下限が0.009であり、0を含まなかったため、不適切であると考えられた。したがって、投与前及びプラセボのデータのみを用いて、自然対数変換した QT 間隔を従属変数、自然対数変換した RR 間隔を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより、QTcP 間隔の補正係数を推定した。QTcP 間隔の補正係数は主要解析に用いられ、QTcF 間隔を用いた解析は探索的解析に含めた。補正法の適切性に関する同じ評価が QTcP 間隔にも適用された。

【安全性】

有害事象及び副作用発現割合について、処置ごとに要約し一覧に示した。臨床検査値、心電図及びバイタルサインの個々の値に意味のある変動はみられなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.7.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.7-1]及び[表 2.7.6.2.7-2]に示す。

表 2.7.6.2.7-1　被験者の内訳（009 試験）

	REL	モキシフロキサシン	プラセボ	合計
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
総被験者数	36	36	36	36
内訳				
試験完了	36 (100.0)	36 (100.0)	36 (100.0)	36 (100.0)
試験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

REL：レレバクタム水和物
REL：各投与期の1日目に REL 1150 mg を100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
モキシフロキサシン：各投与期の1日目にモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与
プラセボ：各投与期の1日目にプラセボを100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
各被験者は最新の記録に基づき、各処置（列）に1回のみカウントされる。

Data Source: [資料5.3.4.1.1: P009] Table 10-1

表 2.7.6.2.7-2　被験者の背景（009 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	36	
性別		
女性	16	(44)
男性	20	(56)
年齢		
20～39歳	14	(39)
40～55歳	22	(61)
平均値	43.4	
標準偏差	8.46	
中央値	42.5	
範囲	22～55	
人種		
アジア系及び白人	1	(3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2	(6)
白人	33	(92)
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	27	(75)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	9	(25)
身長（cm）		
平均値	165.9	
範囲	146～192	
体重（kg）		
平均値	75.1	
範囲	48.3～100.2	
BMI（kg/m^2）		
平均値	27.3	
範囲	21.10～31.94	
BMI：体格指数		

Data Source: [資料5.3.4.1.1: P009] Table 10-2

2.7.6.2.7.3　　薬物動態の結果

本試験では、REL を投与した被験者36例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。非日本人健康被験者に予定臨床用量を超える高用量の REL 1150 mg を30分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.7-3]に示す。$AUC_{0-\infty}$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。

表 2.7.6.2.7-3　非日本人健康被験者に予定臨床用量を超える高用量の REL 1150 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した際のレレバクタムの血漿中薬物動態パラメータの要約（009 試験）

	レレバクタムの薬物動態パラメータ							
	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	AUC_{0-last} (μM·hr)	T_{max} (hr)	C_{eoi} (μM)	T_{last} (hr)	CL_p (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (hr)
N	36	36	36	36	36	36	36	36
算術平均	372	367	0.52	211	10.74	9.11	23.01	1.77
標準偏差	64.5	64.6	0.01	36.2	2.53	1.50	4.73	0.31
ACV	17.3	17.6	1.9	17.1	23.6	16.5	20.5	17.4
幾何平均	367	361	0.52	208	10.36	8.99	22.54	1.74
GCV	16.9	17.3	1.9	16.8	29.6	16.9	20.9	18.9
中央値	362	359	0.52	206	12.07	9.12	22.15	1.80
最小値	272	264	0.51	155	6.06	5.90	13.10	1.07
最大値	560	549	0.56	289	12.10	12.16	33.67	2.31

REL：レレバクタム水和物､N：欠測値のない被験者数、ACV：元の尺度上で100×（標準偏差／算術平均）により計算した算術平均に基づく変動係数、GCV：自然対数尺度上で100 × sqrt(exp(s^2)-1)により計算した幾何平均に基づく変動係数。s^2は自然対数尺度上で得られた分散
各投与期の1日目に REL 1150 mg を100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与

Data Source: [資料5.3.4.1.1: P009] Table 11-12

2.7.6.2.7.4　　薬力学の結果

本試験では、治験薬を投与した被験者36例を薬力学解析対象集団に含めた。非日本人健康被験者に臨床予定用量を超える高用量の REL 1150 mg 又はプラセボを30分かけて単回静脈内投与した際の測定時点ごとの QTcP 間隔のベースラインからの変化量及びプラセボとの差の要約を[表 2.7.6.2.7-4]に示す。平均値の差の90% CI の上限はいずれも10 msec 未満であり、「予定臨床用量を超える高用量の REL を単回静脈内投与した際、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしない」という主要仮説は支持された。

表 2.7.6.2.7-4 非日本人健康被験者に臨床予定用量を超える高用量の REL 1150 mg 又はプラセボを 30 分かけて単回静脈内投与した際の測定時点ごとの QTcP 間隔のベースラインからの変化量及びプラセボとの差の要約（009 試験）

時間（hr）	REL ベースラインからの変化量（msec）			プラセボ ベースラインからの変化量（msec）			プラセボとの差（msec）	
	N	LS mean	95% CI	N	LS mean	95% CI	LS mean の差	90% CI†
0.25	36	0.64	(-1.11, 2.38)	36	-2.60	(-4.39, -0.81)	3.24	(2.07, 4.41)
0.50	36	-0.52	(-1.71, 0.68)	36	-3.00	(-4.37, -1.62)	2.48	(1.09, 3.87)
1	36	-0.43	(-2.02, 1.17)	36	-0.31	(-1.93, 1.31)	-0.12	(-1.77, 1.53)
2	36	-1.19	(-2.89, 0.51)	36	-1.88	(-3.76, -0.01)	0.69	(-1.27, 2.65)
3	36	-0.12	(-1.66, 1.42)	36	-0.68	(-3.02, 1.65)	0.56	(-1.34, 2.46)
4	36	2.27	(0.42, 4.13)	36	-0.64	(-2.72, 1.43)	2.92	(1.02, 4.82)
6	36	-1.33	(-4.60, 1.93)	36	-2.26	(-5.42, 0.90)	0.93	(-1.09, 2.95)
12	36	-2.86	(-5.32, -0.39)	36	-4.42	(-6.75, -2.09)	1.56	(0.13, 3.00)
24	36	-3.70	(-5.79, -1.60)	36	-4.95	(-7.29, -2.61)	1.26	(-0.42, 2.93)

REL：レレバクタム水和物､N：QTcP 間隔のベースラインからの変化量の各処置の被験者数、LS mean：最小二乗平均、CI：信頼区間
REL：各投与期の1日目に REL 1150 mg を100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
プラセボ：各投与期の1日目にプラセボを100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
REL のベースライン：408.10 msec、プラセボのベースライン：408.66 msec
LS mean の差及び90% CI は、測定時点ごとに個別のモデルを用い、QTcP 間隔のベースラインからの変化量の処置間の差（REL－プラセボ）を評価する線形混合効果モデルにより計算した。本モデルでは、処置、投与順序及び投与期を固定効果、QTcP 間隔のベースラインの処置間の差、及びそれと処置の交互作用を共変量として含めた。無構造型の共分散行列を想定した。
† 両側90% CI は、片側95% CI の上限に相当する。

Data Source: [資料5.3.4.1.1: P009] Table 11-1

また、副次仮説を検討するため、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平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）を5 msec と比較した。非日本人健康被験者にモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与又はプラセボを30分かけて単回静脈内投与した際の測定時点ごとの QTcP 間隔のベースラインからの変化量及びプラセボとの差の要約を[表 2.7.6.2.7-5]に示す。5 msec と比較したプラセボとの最小二乗平均の差の P 値はいずれも0.0001未満であったため、「QTc 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）は、1つ以上の測定時点で5 msec を超える」という副次仮説は支持され、本試験において分析感度が適切であることが示された。

REL を投与した際､PR 間隔､RR 間隔及び QRS 時間に臨床的に意味のある変動はなかった｡REL 投与開始24時間以内に QTcP 間隔が450、480又は500 msec を超えた被験者はいなかった。30 msec を超える QTcP 間隔のベースラインからの延長を示した被験者は1例であったが、60 msec を超えた被験者はいなかった。

REL 又はプラセボを投与した際、記録されたすべての心電図で U 波はみられなかった。すべての測定時点にわたり、異常な T 波形態の発現割合は、プラセボ投与で5.0%、REL 投与で7.1%、モキシフロキサシン投与で9.9%であった。

表 2.7.6.2.7-5 非日本人健康被験者にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与又はプラセボを 30 分かけて単回静脈内投与した際の測定時点ごとの QTcP 間隔のベースラインからの変化量及びプラセボとの差の要約（009 試験）

時間（hr）	モキシフロキサシン ベースラインからの変化量（msec）			プラセボ ベースラインからの変化量（msec）			プラセボとの差（msec）		
	N	LS mean	95% CI	N	LS mean	95% CI	LS mean の差	90% CI†	P 値‡
0.25	36	1.76	(0.02, 3.51)	36	-2.64	(-4.48, -0.81)	4.40	(2.19, 6.62)	
0.50	36	4.63	(1.74, 7.53)	36	-2.85	(-4.34, -1.37)	7.49	(5.00, 9.98)	
1	36	10.58	(8.22, 12.94)	36	-0.82	(-2.30, 0.67)	11.40	(9.27, 13.53)	<0.0001
2	36	10.16	(7.99, 12.33)	36	-2.33	(-4.11, -0.54)	12.49	(10.61, 14.38)	<0.0001
3	36	12.52	(9.60, 15.45)	36	-1.36	(-3.51, 0.79)	13.88	(10.80, 16.96)	<0.0001
4	36	14.10	(11.23, 16.97)	36	-1.50	(-3.28, 0.28)	15.60	(13.15, 18.05)	<0.0001
6	36	5.76	(1.82, 9.71)	36	-3.13	(-6.35, 0.08)	8.90	(6.32, 11.47)	
12	36	2.72	(-0.63, 6.08)	36	-5.18	(-7.59, -2.77)	7.91	(5.34, 10.47)	
24	36	1.22	(-0.41, 2.85)	36	-6.06	(-8.28, -3.84)	7.28	(5.07, 9.49)	

N：QTcP 間隔のベースラインからの変化量の各処置の被験者数、LS mean：最小二乗平均、CI：信頼区間
モキシフロキサシン：各投与期の1日目にモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与
プラセボ：各投与期の1日目にプラセボを100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
モキシフロキサシンのベースライン：410.42 msec、プラセボのベースライン：408.66 msec
LS mean の差及び90% CI は、測定時点ごとに個別のモデルを用い、QTcP 間隔のベースラインからの変化量の処置間の差（モキシフロキサシン－プラセボ）を評価する線形混合効果モデルにより計算した。本モデルでは、処置、投与順序及び投与期を固定効果、QTcP 間隔のベースラインの処置間の差、及びそれと処置の交互作用を共変量として含めた。無構造型の共分散行列を想定した。
† 両側90% CI は、片側95% CI の上限に相当する。
‡ 対立仮説（処置間の平均値の差>5 msec）に対する帰無仮説（処置間の平均値の差≤5 msec）の片側 P 値

Data Source: [資料5.3.4.1.1: P009] Table 11-2

2.7.6.2.7.5　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した被験者36例を安全性解析対象集団に含めた。非日本人健康被験者に予定臨床用量を超える高用量の REL 1150 mg を単回静脈内与した際、概して忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠、死亡及び注目すべき事象はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。非日本人健康被験者に REL 1150 mg 及びプラセボを30分かけて単回静脈内投与並びにモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与した際の器官別大分類ごとの有害事象及び副作用発現例数を、それぞれ[表 2.7.6.2.7-6]及び[表 2.7.6.2.7-7]に示す。投与前を含め、36例中17例で有害事象が合計50件報告され、その内訳は、REL 投与で12例に16件、モキシフロキサシン投与で6例に13件、プラセボ投与で7例に18件、第1期の投与前に1例で3件であった。被験者9例で合計14件の副作用（REL 投与で5例に8件、モキシフロキサシン投与で2例に3件、プラセボ投与で2例に3件）が報告された。処置にかかわらず、よくみられた有害事象（2例以上）は、浮動性めまい、下痢、注入部位疼痛、接触性皮膚炎、悪心、注入部位紅斑、頭痛及びカテーテル留置部位疼痛であった。よくみられた副作用は、注入部位紅斑で、3例（REL 投与：2例、プラセボ投与：1例）で報告された。すべての有害事象は、軽度又は中等度と判定され、一過性で、試験完了までに回復した。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

表 2.7.6.2.7-6 非日本人健康被験者に REL 1150 mg 及びプラセボを 30 分かけて単回静脈内投与並びにモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（009 試験）

	REL (N = 36)	モキシフロキサシン (N = 36)	プラセボ (N = 36)	全体 (N = 36)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	12 (33.3)	6 (16.7)	7 (19.4)	16 (44.4)
有害事象を発現しなかった被験者	24 (66.7)	30 (83.3)	29 (80.6)	20 (55.6)
心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (2.8)**	**0 (0.0)**	**1 (2.8)**
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
胃腸障害	**1 (2.8)**	**2 (5.6)**	**2 (5.6)**	**5 (13.9)**
下腹部痛	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
下痢	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (5.6)
口唇障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
悪心	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.8)	3 (8.3)
レッチング	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (19.4)**	**2 (5.6)**	**5 (13.9)**	**11 (30.6)**
カテーテル留置部位出血	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (5.6)	4 (11.1)
カテーテル留置部位腫脹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
胸部不快感	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
注入部位紅斑	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (8.3)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
注入部位知覚低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
注入部位疼痛	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.6)
口渇	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
血管穿刺部位内出血	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**1 (2.8)**	**2 (5.6)**	**2 (5.6)**
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
頚部痛	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
神経系障害	**2 (5.6)**	**3 (8.3)**	**1 (2.8)**	**4 (11.1)**
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (5.6)
頭痛	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	3 (8.3)
精神障害	**1 (2.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.8)**
不眠症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (2.8)**	**1 (2.8)**
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	**3 (8.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (8.3)**
接触性皮膚炎	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
そう痒症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

REL：レレバクタム水和物
REL：各投与期の1日目に REL 1150 mg を100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
プラセボ：各投与期の1日目にプラセボを100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
モキシフロキサシン：各投与期の1日目モキシフロキサシン400 mg を単回経口投与
同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
有害事象用語は MedDRA ver.[redacted] を用いた。

Data Source: [資料5.3.4.1.1: P009] Table 12-1

表 2.7.6.2.7-7 非日本人健康被験者に REL 1150 mg 及びプラセボを 30 分かけて単回静脈内投与並びにモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（009 試験）

	REL (N = 36)		モキシフロキサシン (N = 36)		プラセボ (N = 36)		全体 (N = 36)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	5	(13.9)	2	(5.6)	2	(5.6)	9	(25.0)
副作用を発現しなかった被験者	31	(86.1)	34	(94.4)	34	(94.4)	27	(75.0)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**	**1**	**(2.8)**	**2**	**(5.6)**
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)	1	(2.8)
悪心	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**	**5**	**(13.9)**
カテーテル留置部位出血	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
胸部不快感	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
注入部位紅斑	2	(5.6)	0	(0.0)	1	(2.8)	3	(8.3)
注入部位疼痛	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
神経系障害	**1**	**(2.8)**	**1**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(5.6)**
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
頭痛	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**
そう痒症	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
斑状丘疹状皮疹	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)

REL：レレバクタム水和物
REL：各投与期の1日目に REL 1150 mg を100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
プラセボ：各投与期の1日目にプラセボを100 mL 容量で30分かけて単回静脈内投与
モキシフロキサシン：各投与期の1日目にモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与
同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
有害事象用語は MedDRA ver. [redacted] を用いた。

Data Source: [資料5.3.4.1.1: P009] Table 14-14

2.7.6.2.7.6　結論

1) 予定臨床用量を超える高用量の REL 1150 mg を単回静脈内投与した際、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしないことが示された。
2) モキシフロキサシンの投与により、プラセボと比べ、QTc 間隔が5 msec を超えて延長したことから、本試験において分析感度が適切であることが示された。
3) 非日本人健康被験者に予定臨床用量を超える高用量の REL 1150 mg を単回静脈内与した際、概して忍容性は良好であった。
4) PR 間隔、RR 間隔、QRS 時間、T 波形態、U 波の有無及び外れ値の評価を含む心電図の解析の結果、心臓関連の安全性への懸念はなかった。

2.7.6.3　　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　　海外後期第Ⅱ相試験（003試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P003]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.1　　概要

治験実施計画書標題／番号

複雑性尿路感染症（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／003試験

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)

対象疾患

腎盂腎炎を含むcUTI

開発の相

後期第Ⅱ相

実施医療機関

19ヵ国、68施設で実施し、そのうち34施設で被験者を組み入れた。

治験の状態

本試験は完了している。本報告書は最終解析に基づく。

試験開始日	試験終了日	データベース固定日
2012年12月3日	2015年7月28日	2015年10月22日

治験デザイン及び用法・用量

本試験は、18歳以上の成人cUTI患者を対象にREL（125 mg又は250 mg）とIMIの併用［REL（125 mg又は250 mg）＋IMI］投与時の安全性、忍容性及び有効性をIMI単独投与（IMIとRELのプラセボとの併用）と比較する、第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。組入れ前24時間以内に同意を取得し、スクリーニング検査を実施した。適格と判断された被験者をREL（250 mg）＋IMI群、REL（125 mg）＋IMI群又はプラセボ+ IMI群に1：1：1の比で無作為に割り付けた。

治験薬の投与期間は、4～14日間とした。投与期間中は治験薬の静脈内投与を行うことを強く推奨したが、治験薬を短期間（4日間）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、シプロフロキサシンの経口投与への切替えを可とした。投与期間（治験薬の静脈内投与のみ又は治験薬の静脈内投与+シプロフロキサシンの経口投与）は14日を超えないこととした。

治験薬投与期間中は安全性及び忍容性を毎日評価した。追跡調査期間中の来院は、治療終了後（治験薬の静脈内投与又はシプロフロキサシンの経口投与終了後）5～9日（早期フォローアップ：EFU）及び28～42日（後期フォローアップ：LFU）の2つの時点で実施した。細菌学的効果及び臨床効果は、治療終了時（治験薬の静脈内投与終了時）（DCIV）、EFU 及び LFU 時点で評価した。

投与群	用法・用量†	投与経路
REL（250 mg）＋IMI 群	REL 250 mg 及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
REL（125 mg）＋IMI 群	REL 125 mg 及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
プラセボ+ IMI 群	プラセボ（0.9%生理食塩液）及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
† 腎機能及び体重に基づき REL 及び IMI の用法・用量を調整した。		

主な選択基準

- 同意取得時点で18歳以上
- 入院及び抗菌薬の静脈内投与を必要とする cUTI 患者又は急性腎盂腎炎患者

目的及び評価項目

腎盂腎炎を含む cUTI の成人被験者を対象として、REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI を投与した際の安全性、忍容性及び有効性を IMI 単独投与と比較して評価する。

主要目的	主要評価項目
1. 成人 cUTI 被験者を対象として、REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI を投与した際の有効性を、DCIV 時点の細菌学的効果を指標に IMI 単独投与と比較して評価する。	1．DCIV 時点の細菌学的効果の有効率
2．REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の安全性及び忍容性を評価する。	2．症状、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査に基づく有害事象（局所忍容性を含む）

副次目的	副次評価項目
1．イミペネム耐性グラム陰性菌（中等度耐性を含む）を有する成人 cUTI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、DCIV 時点の細菌学的効果を指標に評価する。	1．イミペネム耐性グラム陰性菌（中等度耐性を含む）感染症被験者での DCIV 時点の細菌学的効果の有効率
2．成人 cUTI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、EFU 時点の細菌学的効果を指標に IMI と比較して評価する。	2．EFU 時点の細菌学的効果の有効率
3．cUTI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、DCIV 時点の臨床効果を指標に IMI と比較して評価する。	3．DCIV 時点の臨床効果の有効率
4．cUTI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、EFU 時点の臨床効果を指標に IMI と比較して評価する。	4．EFU 時点の臨床効果の有効率
5．cUTI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、LFU 時点の細菌学的効果が消失持続及び臨床効果が治癒持続と判定された被験者の割合を指標に IMI と比較して評価する。	5．LFU 時点の細菌学的効果が消失持続及び臨床効果が治癒持続であった被験者の割合

仮説

主要仮説

DCIV 時点の細菌学的効果の有効率について、REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI は IMI 単独投与に対して非劣性を示す。

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計約300例（各群約100例）を組み入れる計画であった。試験終了時点で計302例を無作為に割り付けた［REL（250 mg）＋IMI 群：101例、REL（125 mg）＋IMI 群：101例、プラセボ+ IMI 群：100例］。

統計計画及び解析

主要な有効性解析対象集団は細菌学的評価可能（ME）集団を用いた。DCIV 時点の細菌学的効果の有効率を主要評価項目とし、その群間差［REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI 群－プラセボ+ IMI 群］の95%CI 及びその P 値を Miettinen and Nurminen の方法を用いて算出した。

同様の方法を用いて各評価時点（DCIV、EFU 及び LFU）の有効性評価項目（細菌学的効果及び臨床効果を含む）を群間比較した。イミペネム耐性集団における有効性の群間比較は、予想される被験者数が少ない（かつ重大な偏りがある可能性がある）ため、Fisher's Exact Test（片側）を用いた。また、Microbiological intention-to-treat（mITT[1]）集団における主要評価項目（DCIV 時点の細菌学的効果）の感度分析を行った。

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

DCIV 時点の細菌学的効果の有効率の群間差が0%であった場合、有意水準片側2.5%で、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI のプラセボ+ IMI（対照群）に対する非劣性を示す検出力が87%となる被験者数として、各群に約100例を無作為割付けする計画であった。検出力及び症例数は、非劣性マージンを-15%（REL + IMI 群－対照群）、対照群の有効率を95%、細菌学的評価が可能な被験者の割合（ME 集団）を60%と仮定した。非劣性マージンは、2つの投与群間の臨床的に意味のある最小の差とし、解析に含まれることが予想される評価可能な各群60例（無作為割付けされた被験者の60%）で Miettinen and Nurminen による漸近的な方法に基づき算出した。試験成功の基準は、群間差（REL + IMI 群－対照群）の95%CI の下限が-15%を超えることとした。

有効性解析対象集団の定義は以下のとおりとした。

- ME 集団：
  (1) 治験実施計画書で定義した cUTI に該当する。
  (2) 組入れ前の尿培養検査で、選択基準で規定した菌量のグラム陰性病原菌や嫌気性病原菌が1種類以上確認されている。
  (3) 有効性評価に影響を及ぼすような重大な選択・除外基準違反がない。
  (4) 治験薬の静脈内投与を96時間以上受けているか、治験薬の静脈内投与から72時間以上経過後の臨床効果及び細菌学的効果が無効と判定され、別の薬剤に切り替えている。
- mITT 集団：
  (1) 治験薬の静脈内投与を1回以上受けている。
  (2) 組入れ前の尿培養検査で、菌量及び感受性にかかわらずグラム陰性病原菌や嫌気性病原菌が1種類以上確認されている。

安全性及び忍容性は、有害事象及び臨床検査値を含むすべての安全性評価項目を臨床的に評価した。安全性の解析は段階的な方法（tiered approach）に基づき行った。治験実施計画書で規定した2つの Tier 1の事象は、2つの注目すべき事象（ECI）に対応する。ECI #1は、治験実施計画書に規定した臨床検査又は規定外検査において、確定した（48時間以内の再検査で確定した）AST 又は ALT の ULN の5倍以上の上昇、ECI #2は、治験実施計画書に規定した臨床検査又は規定外検査において、AST 又は ALT が ULN の3倍以上の上昇かつ総ビリルビンが ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が ULN の2倍未満の事象と定義した。Tier 1以外の有害事象（基本語及び器官別大分類）及びその他の安全性評価項目は、発現例数に基づき Tier 2又は Tier 3に分類した。いずれかの投与群で4例以上に発現した事象を Tier 2とし、その他のすべての有害事象及び安全性評価項目を Tier 3とした。欠測値は data as observed 法で取り扱った。

段階（tier）により、異なる解析を行った。事前に規定した Tier 1の安全性評価項目からなる ECI は、群間比較に関する統計的検定の P 値及び群間差の95%CI を計算した。Tier 2の評価項目は、群間差の点推定値及び95%CI を用いて評価し、Tier 3の評価項目は、投与群ごとの点推定値のみを算出した。

安全性解析対象集団は All Patients as Treated（APaT）集団を用いた。APaT 集団は、治験薬の投与を少なくとも1回は受けたすべての被験者とした。

2.7.6.3.1.2　　結果

2.7.6.3.1.2.1　　被験者の内訳及び背景

- REL（250 mg）＋IMI 群には101例が割り付けられ、99例に治験薬を投与した。このうち92例（91.1%）が試験を完了し、9例（8.9%）が試験を中止した。
- REL（125 mg）＋IMI 群には101例が割り付けられ、99例に治験薬を投与した。このうち91例（90.1%）が試験を完了し、10例（9.9%）が試験を中止した。
- プラセボ+ IMI 群には100例が割り付けられ、すべての被験者に治験薬を投与した。このうち94例（94.0%）が試験を完了し、5例（5.0%）が試験を中止した。

無作為割付けされたすべての被験者の人口統計学的データを以下に示す。

- 年齢：平均56.5歳（範囲：18～90歳）
- 性別：男性149例（49.3%）、女性153例（50.7%）
- 民族：ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外257例（85.1%）、ヒスパニック又はラテンアメリカ系21例（7.0%）、未報告7例（2.3%）、不明17例（5.6%）
- 人種：白人272例（90.1%）、多民族16例（5.3%）、アジア人9例（3.0%）、アメリカインディアン又はアラスカ原住民5例（1.7%）

ベースライン特性は3つの投与群間で概して類似していた。

2.7.6.3.1.2.2　　有効性の結果

ME 集団における各評価時点での細菌学的効果の有効率を[表 2.7.6.3.1-1]に示す。

主要評価項目：DCIV 時点の細菌学的効果の有効率

ME 集団における DCIV 時点の細菌学的効果の有効率は、REL（250 mg）＋IMI 群で95.5%（64/67例）、REL（125 mg）＋IMI 群で98.6%（70/71例）及びプラセボ+ IMI 群で98.7%（74/75例）であり、投与群間で概して同程度であった。

ME 集団における細菌学的効果の有効率の群間差［REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI 群－プラセボ+ IMI 群］の推定値（95%CI）は、REL（250 mg）＋IMI 群で-3.1%（-11.2, 3.2）及び REL（125 mg）＋IMI 群で-0.1%（-6.4, 5.9）であった。いずれも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では、REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。

mITT 集団における DCIV 時点の細菌学的効果の有効率は、ME 集団で得られた結果とほぼ一貫していたものの、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%）。

副次評価項目

- 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：
  ME 集団のうち、ベースライン時にイミペネム耐性グラム陰性菌（中等度耐性を含む）を有する被験者での DCIV 時点の細菌学的効果の有効率は、すべての投与群で100%であった［REL（250 mg）+ IMI 群10/10例、REL（125 mg）+ IMI 群7/7例及びプラセボ+ IMI 群6/6例］。
- EFU 時点の細菌学的効果の有効率：EFU 時点の細菌学的効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で61.5%、REL（125 mg）+ IMI 群で68.1%及びプラセボ+ IMI 群で70.4%であった。いずれの投与群でも DCIV 時点と比べて同程度の低下がみられた。
  EFU 時点の細菌学的効果の有効率の群間差［REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群－プラセボ+ IMI 群］の推定値（95%CI）は、REL（250 mg）+ IMI 群で-8.9%（-24.6, 7.1）及び REL（125 mg）+ IMI 群で-2.4%（-17.4, 12.8）であった。
- DCIV 時点の臨床効果の有効率：DCIV 時点の臨床効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で97.1%（67/69例）、REL（125 mg）+ IMI 群で98.7%（77/78例）及びプラセボ+ IMI 群で98.8%（79/80例）であり、投与群間で概して同程度であった。
  DCIV 時点の臨床効果の有効率の群間差［REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群－プラセボ+ IMI 群］の推定値（95%CI）は、REL（250 mg）+ IMI 群で-1.6%（-8.9, 4.2）及び REL（125 mg）+ IMI 群で0%（-5.8, 5.6）であった。
- EFU 時点の臨床効果の有効率：EFU 時点の臨床効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で89.1%、REL（125 mg）+ IMI 群で91.8%及びプラセボ+ IMI 群で93.4%であった。いずれの投与群でも DCIV 時点と比べて同程度のわずかな低下がみられた。
  EFU 時点の臨床効果の有効率の群間差［REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群－プラセボ+ IMI 群］の推定値（95%CI）は、REL（250 mg）+ IMI 群で-4.4%（-15.2, 5.3）及び REL（125 mg）+ IMI 群で-1.6%（-11.2, 7.5）であった。
- LFU 時点の細菌学的効果及び臨床効果の有効率：LFU 時点の細菌学的効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で68.3%、REL（125 mg）+ IMI 群で65.2%及びプラセボ+ IMI 群で62.5%であった。
  LFU 時点の細菌学的効果の有効率の群間差［REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群－プラセボ+ IMI 群］の推定値（95%CI）は、REL（250 mg）+ IMI 群で5.8%（-10.4, 21.5）及び REL（125 mg）+ IMI 群で2.7%（-13.1, 18.4）であった。
  LFU 時点の臨床効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で88.7%、REL（125 mg）+ IMI 群で87.3%及びプラセボ+ IMI 群で88.2%であった。
  全般的に、LFU 時点の臨床効果の有効率も投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.3.1-1 各評価時点の細菌学的効果の有効率

003 試験（ME 集団）

Time Point	Treatment Group: REL (250 mg) + IMI n/m	Response % (95 % CI)‡	Treatment Group: REL (125 mg) + IMI n/m	Response % (95 % CI)‡	Treatment Group: Placebo + IMI n/m	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#	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)	$p^{*} < .001$ $p^{**} = 0.969$
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. IMI = imipenem/cilastatin. REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 11-1

Confidential

2.7.6.3.1.2.3　　安全性の結果

治験薬投与開始から治験薬投与終了後（治験薬の静脈内投与又はシプロフロキサシンの経口投与終了後）14日までの有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-2]に示し、発現割合0%超の有害事象及び副作用をそれぞれ[付録 2.7.6.3.1-1]及び[付録 2.7.6.3.1-2]に示す。全試験期間の死亡に至った有害事象の一覧及び重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-26]及び[資料5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 3-10に示し、このうち死亡及び重篤な副作用の個別症例の叙述を[資料5.3.5.1.1: P003] 14.3.1項に示す。なお、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群の死亡及び重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.3.1-3]に示す。本試験において有害事象は MedDRA ver. 18.1を使用して集計した。

有害事象の要約

- 有害事象の発現割合は、REL（250 mg）+ IMI 群で28.3%（28/99例）、REL（125 mg）+ IMI 群で29.3%（29/99例）及びプラセボ+ IMI 群で30.0%（30/100例）であった。
- 全般的に有害事象の発現割合は REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群とプラセボ+ IMI 群で同程度であった。
- いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象は、悪心［REL（250 mg）+ IMI 群：4.0%（4/99例）、REL（125 mg）+ IMI 群：6.1%（6/99例）及びプラセボ+ IMI 群：4.0%（4/100例）、以下同順］、頭痛［7.1%（7/99例）、3.0%（3/99例）及び4.0%（4/100例）］及び下痢［5.1%（5/99例）、2.0%（2/99例）及び4.0%（4/100例）］であった。

重篤な有害事象及びその他の臨床的に意味のある有害事象

- 重篤な有害事象の発現割合は、REL（250 mg）+ IMI 群で3.0%（3/99例）、REL（125 mg）+ IMI 群で1.0%（1/99例）及びプラセボ+ IMI 群で3.0%（3/100例）であった。REL（250 mg 又は125 mg）が投与された被験者で2例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象の発現割合は REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群とプラセボ+ IMI 群で同程度であった。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は、REL（250 mg）+ IMI 群で3.0%（3/99例）、REL（125 mg）+ IMI 群で1.0%（1/99例）及びプラセボ+ IMI 群で2.0%（2/100例）であった。REL（250 mg）+ IMI 群でみられた投与中止に至った有害事象は、下痢、穿孔性十二指腸潰瘍及び発疹が各1.0%（1例）で、このうち下痢及び発疹が副作用と判定された。REL（125 mg）+ IMI 群の1例でみられた投与中止に至った有害事象は悪心（副作用）であった。プラセボ+ IMI 群でみられた投与中止に至った有害事象は、下痢（副作用）及び腸閉塞が各1.0%（1例）であった。
- 治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までに死亡に至った有害事象は認められなかった。なお、REL（250 mg）+ IMI 群の2例で治験薬投与終了後14日以降に死亡に至った有害事象（腎癌及び心停止 各1例）が認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[付録 2.7.6.3.1-3]。

治験薬の静脈内投与期間中のみで認められた有害事象は、上述の結果と概して同程度であった。

ECI #1の基準（確定した AST 又は ALT が ULN の5倍以上の上昇）に合致した被験者は、REL（250 mg）+ IMI 群で1例（1.0%）、REL（125 mg）+ IMI 群で1例（1.0%）及びプラセボ+ IMI 群で0例に認められた。いずれも ULN の5倍以上の AST 上昇であった。ECI #1に合致する肝トランスアミナーゼ上昇が認められた被験者の割合は、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群とプラセボ+ IMI 群で有意差は認められなかった（いずれも P>0.05）。

ECI #2の基準（AST 又は ALT が ULN の3倍以上、かつ総ビリルビンが ULN の2倍以上、かつ同時に ALP が ULN の2倍未満）に合致した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.3.1-2 有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

003 試験（APaT 集団）

	REL (250 mg) + IMI	REL (125 mg) + IMI	Placebo + IMI	Total	Comparison Between Treatment Groups	
					REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Difference (95% CI)‡	Difference (95% CI)‡
Subjects in population	99	99	100	298		
with one or more adverse events	28 (28.3)	29 (29.3)	30 (30.0)	87 (29.2)	-1.7 (-14.3, 10.9)	-0.7 (-13.4, 12.0)
with no adverse event	71 (71.7)	70 (70.7)	70 (70.0)	211 (70.8)	1.7 (-10.9, 14.3)	0.7 (-12.0, 13.4)
with drug-related† adverse events	10 (10.1)	9 (9.1)	9 (9.0)	28 (9.4)	1.1 (-7.5, 9.8)	0.1 (-8.4, 8.6)
with serious adverse events	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	7 (2.3)	0.0 (-5.8, 5.9)	-2.0 (-7.6, 2.8)
with serious drug-related adverse events	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.7)	0.0 (-4.5, 4.6)	-1.0 (-5.5, 2.8)
who died	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0 (-3.7, 3.8)	0.0 (-3.7, 3.8)
discontinued* due to adverse event	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	6 (2.0)	1.0 (-4.4, 6.8)	-1.0 (-6.1, 3.7)
discontinued* due to drug-related adverse event	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.3)	1.0 (-3.6, 6.2)	0.0 (-4.5, 4.6)
discontinued* due to serious adverse event	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (1.0)	1.0 (-3.6, 6.2)	-1.0 (-5.5, 2.8)
discontinued* due to serious drug-related adverse event	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1.0 (-2.7, 5.5)	0.0 (-3.7, 3.8)

† Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely drug related.
‡ Difference in percentage and 95% CI are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method.
* Study medication withdrawn.
IMI = imipenem/cilastatin. REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 12-3

2.7.6.3.1.3　　結論

18歳以上の成人 cUTI 被験者を対象に REL の2用量（125 mg 又は250 mg）+ IMI を最大14日間投与した結果、以下の結論が得られた。

1) ME 集団における DCIV 時点の REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI の細菌学的効果の有効率は IMI 単独投与と同程度であり、DCIV 時点の細菌学的効果では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。
2) 全般的に、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.3.1.4　　付録

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
003 試験（APaT 集団）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	99		99		100		298	
with one or more adverse events	28	(28.3)	29	(29.3)	30	(30.0)	87	(29.2)
with no adverse event	71	(71.7)	70	(70.7)	70	(70.0)	211	(70.8)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(2.0)**	**3**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.7)**
貧血	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血小板増加症	2	(2.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
動悸	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	**13**	**(13.1)**	**10**	**(10.1)**	**9**	**(9.0)**	**32**	**(10.7)**
腹部不快感	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腹痛	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
便秘	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
下痢	5	(5.1)	2	(2.0)	4	(4.0)	11	(3.7)
口内乾燥	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
十二指腸潰瘍	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
穿孔性十二指腸潰瘍	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃炎	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
悪心	4	(4.0)	6	(6.1)	4	(4.0)	14	(4.7)
膵炎	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
嘔吐	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.7)

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

003 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(3.0)**	**1**	**(1.0)**	**2**	**(2.0)**	**6**	**(2.0)**
注入部位紅斑	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
注入部位硬結	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
末梢性浮腫	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
発熱	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	3	(1.0)
感染症および寄生虫症	**8**	**(8.1)**	**6**	**(6.1)**	**7**	**(7.0)**	**21**	**(7.0)**
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
細菌尿	1	(1.0)	2	(2.0)	4	(4.0)	7	(2.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
結膜炎	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
会陰部膿瘍	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
インフルエンザ	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
喉頭炎	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腹膜炎	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
肺炎	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
膿尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
結核	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
細菌性尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
真菌性尿路感染	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	**5**	**(5.1)**	**6**	**(6.1)**	**7**	**(7.0)**	**18**	**(6.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.0)

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

003 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
細菌検査陽性	1	(1.0)	1	(1.0)	3	(3.0)	5	(1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(1.3)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
血中ナトリウム減少	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(0.7)
好中球数増加	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.7)
尿中蛋白陽性	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(3.0)	4	(1.3)
赤血球数増加	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿中赤血球	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿中赤血球陽性	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	3	(1.0)
尿沈渣陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿中白血球陽性	1	(1.0)	1	(1.0)	4	(4.0)	6	(2.0)
代謝および栄養障害	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
高カリウム血症	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(2.0)**	**2**	**(2.0)**	**1**	**(1.0)**	**5**	**(1.7)**
背部痛	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
筋肉痛	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
変形性脊椎症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(1.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**

付録 2.7.6.3.1-1　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

003 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎新生物	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	**7**	**(7.1)**	**6**	**(6.1)**	**4**	**(4.0)**	**17**	**(5.7)**
浮動性めまい	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
味覚異常	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
頭痛	7	(7.1)	3	(3.0)	4	(4.0)	14	(4.7)
腎および尿路障害	**2**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.0)**	**4**	**(1.3)**
排尿困難	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(0.7)
急速進行性糸球体腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
多尿	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**2**	**(0.7)**
不正子宮出血	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
外陰腟そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(2.0)**	**1**	**(1.0)**	**2**	**(2.0)**	**5**	**(1.7)**
咳嗽	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(0.7)
咽喉乾燥	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
湿性咳嗽	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺血管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(3.0)**	**1**	**(1.0)**	**1**	**(1.0)**	**5**	**(1.7)**
冷汗	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
多汗症	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
発疹	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

付録 2.7.6.3.1-1　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

003 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
血管障害	**3**	**(3.0)**	**3**	**(3.0)**	**3**	**(3.0)**	**9**	**(3.0)**
高血圧	3	(3.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	6	(2.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(0.7)
静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)

Every subject is counted a single time for each specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
IMI = imipenem/cilastatin. REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 14.3.6

付録 2.7.6.3.1-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

003 試験（APaT 集団）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	99		99		100		298	
with one or more adverse events	10	(10.1)	9	(9.1)	9	(9.0)	28	(9.4)
with no adverse event	89	(89.9)	90	(90.9)	91	(91.0)	270	(90.6)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
動悸	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	**6**	**(6.1)**	**5**	**(5.1)**	**7**	**(7.0)**	**18**	**(6.0)**
腹痛	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
下痢	4	(4.0)	0	(0.0)	3	(3.0)	7	(2.3)
胃炎	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
悪心	2	(2.0)	3	(3.0)	4	(4.0)	9	(3.0)
流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.0)**	**2**	**(0.7)**
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	**1**	**(1.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
筋肉痛	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

付録 2.7.6.3.1-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

003 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**2**	**(2.0)**	**2**	**(2.0)**	**1**	**(1.0)**	**5**	**(1.7)**
浮動性めまい	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
味覚異常	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
頭痛	2	(2.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	4	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**2**	**(0.7)**
発疹	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.3)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
低血圧	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Every subject is counted a single time for each specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
IMI = imipenem/cilastatin. REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.1: P003] Table 14.3.9

付録 2.7.6.3.1-3　死亡及び重篤な副作用の叙述（003 試験）

1)　割付番号[redacted]［REL（250 mg）+ IMI 群］
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：腎癌（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性腎盂腎炎（なし）、腎癌（なし）
既往歴：急性腎盂腎炎、根治的腎摘除（右）、胆石症、尿管ステント挿入（左）、尿路結石症及び急速な転移性の進行を伴う腎癌（右）
併用薬：propranolol hydrochloride、cinnarizine、amylase/bromelains/chymotrypsin/lipase/pancreatin/papain/rutin/trypsin

被験者（7[redacted]歳、女性、白人）は、REL（250 mg）+ IMI の投与を Day 1に開始し、Day 11に終了した。Day 28、被験者は重篤な有害事象として急性腎盂腎炎を発現した。同日に発熱、悪寒及び側腹部痛（左）を訴え、その翌日に入院した。臨床検査値は白血球31.7 × 10^3/mm^3（基準値範囲：4.5～8.5 × 10^3/mm^3）、CRP 124.6 mg/L（基準値範囲：0～5 mg/L）及びクレアチニン3 mg/dL（基準値範囲：0.5～1.3 mg/dL）であった。矯正療法には IMI が含まれた。Day 32にすべての抗菌剤治療を中止し、Day 42に急性腎盂腎炎は回復したが、肝臓及び肺への遠隔転移を伴う腎癌（右）の非常に急速な進行が認められた。Day 43、重篤な有害事象として腎癌を発現した。被験者の全身状態は癌の進行により概して悪化していた。被験者は Day 43に腎癌により死亡した。治験担当医師は腎癌の程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

2)　割付番号[redacted]［REL（250 mg）+ IMI 群］
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）
既往歴：高血圧及び心不全。心筋梗塞及び脳卒中の既往歴又は家族歴はなかった。
併用薬：acetylcysteine、albuterol sulfate/ipratropium bromide、minerals (unspecified)/protein (unspecified)/vitamins (unspecified)、isoniazid、albuterol、acetaminophen、rifampin、interferon alfa、pyrazinamide、ethambutol、pantoprazole、dextrose

被験者（8[redacted]歳、男性、白人）は、REL（250 mg）+ IMI の投与を Day 1に開始し、Day 8に終了した。Day 19のクレアチニンは1.13 mg/dL（基準値範囲：0.51～0.95 mg/dL）で、Day 20のクレアチニンは1.02 mg/dL であった。Day 36、重篤な有害事象として心停止を発現したが、入院はせず、救急医療も受けなかった。同日、被験者は心停止により死亡した。治験担当医師は、心停止の程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

3)　割付番号[redacted]［REL（250 mg）+ IMI 群］
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：N/A
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：下痢（あり）
既往歴：なし
併用薬：bromazepam、diclofenac sodium、triptorelin pamoate

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、REL（250 mg）+ IMI の投与を Day 1に開始した。Day 7、重篤な有害事象として下痢を発現した。被験者は1日4回の下痢を発現し、口腔内体温は38.6°C であったと報告された。同日、本事象により治験薬投与を中止した。Day 8の *Clostridium difficile* 検査結果は陽性（A 型：陽性、B 型：陰性）であった。下痢は1日3回となり、口腔内体温は37.1°C であった。Day 9、下痢は1日2回となり、口腔内体温は37.6°C であった。Day 10の *Clostridium difficile* トキシン A/B 検査結果は陰性（正常）であった。矯正療法には、メトロニダゾール、塩化ナトリウム、オセルタミビル及び電解質（詳細不明）／乳酸ナトリウムが含まれた。下痢は Day 11に回復した。被験者は Day 16に退院した。治験担当医師は、下痢の程度は軽度で、治験薬との因果関係はありと判定した。

2.7.6.3.2　　海外後期第Ⅱ相試験（004試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P004]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.1　　概要

治験実施計画書標題／番号

複雑性腹腔内感染症（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／004試験

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)

対象疾患

cIAI

開発の相

後期第Ⅱ相

実施医療機関

24ヵ国、85施設で実施し、そのうち45施設で被験者を組み入れた。

治験の状態

本試験は完了している。本報告書は最終解析に基づく。

試験開始日	試験終了日	データベース固定日
2012年11月16日	2014年8月12日	2014年10月20日

治験デザイン及び用法・用量

本試験は、18歳以上の成人cIAI患者を対象にREL（125 mg又は250 mg）とIMIの併用［REL（125 mg又は250 mg）＋IMI］投与時の安全性、忍容性及び有効性をIMI単独投与（IMIとRELのプラセボとの併用）と比較する、第Ⅱ相、無作為化、実薬対照、多施設共同、二重盲検試験である。組入れ前24時間以内に同意を取得し、スクリーニング検査を実施した。適格と判断された被験者をREL（250 mg）＋IMI群、REL（125 mg）＋IMI群又はプラセボ+ IMI群に1：1：1の比で無作為に割り付けた。

治験薬の投与期間は、4～14日間とした。

治験薬投与期間中は、安全性及び忍容性を毎日評価した。追跡調査来院は、治療終了後5～9日（EFU）及び28～42日（LFU）の2つの時点で実施した。また、3回目の追跡調査来院を無作為化

後28日目（+7日）に実施した（Global follow-up：GFU）。臨床効果の有効率は、DCIV、EFU及びLFU時点で評価した。総合効果の有効率はGFU時点で評価した。

投与群	用法・用量†	投与経路
REL（250 mg）+IMI群	REL 250 mg及びIMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
REL（125 mg）+IMI群	REL 125 mg及びIMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
プラセボ+IMI群	プラセボ（0.9%生理食塩液）及びIMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
† 腎機能及び体重に基づきRELおよびIMIの用法・用量を調整した。		

主な選択基準

- 同意取得時点で18歳以上
- 入院及び抗菌薬の静脈内投与を必要とするcIAI患者

目的及び評価項目

成人cIAI患者を対象として、REL（125 mg又は250 mg）+IMIを投与した際の安全性、忍容性及び有効性をIMI単独投与と比較して評価する。

主要目的	主要評価項目
1. 成人cIAI被験者を対象として、REL（125 mg又は250 mg）+IMIを投与した際の有効性を、DCIV時点の臨床効果を指標にIMI単独投与と比較して評価する。	1. DCIV時点の臨床効果の有効率
2. REL（125 mg又は250 mg）+IMIの安全性及び忍容性を評価する。	2. 症状、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査に基づく有害事象（局所忍容性を含む）

副次目的	副次評価項目
1. イミペネム耐性グラム陰性菌（中等度耐性を含む）を有する成人 cIAI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、DCIV 時点の臨床効果を指標に評価する。	1. イミペネム耐性グラム陰性菌（中等度耐性を含む）感染症被験者での DCIV 時点の臨床効果の有効率
2. cIAI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、EFU 時点の臨床効果を指標に IMI と比較して評価する。	2. EFU 時点の臨床効果の有効率
3. cIAI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、DCIV 時点の細菌学的効果を指標に IMI と比較して評価する。	3. DCIV 時点の細菌学的効果の有効率
4. 成人 cIAI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、EFU 時点の細菌学的効果を指標に IMI と比較して評価する。	4. EFU 時点の細菌学的効果の有効率
5. cIAI 被験者での REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI の有効性を、LFU 時点の細菌学的効果が消失持続及び臨床効果が治癒持続と判定された被験者の割合を指標に IMI と比較して評価する。	5. LFU 時点の臨床効果の有効率、LFU 時点の細菌学的効果の有効率

仮説

主要仮説

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 IMI 単独投与に対して非劣性を示す。

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計約351例（各群約117例）を組み入れる計画であった。試験終了時点で計351例を無作為に割り付けた［REL（250 mg）＋IMI 群：118例、REL（125 mg）＋IMI 群：116例、プラセボ+ IMI 群：117例］。

統計計画及び解析

主要な有効性解析集団は ME 集団を用いた。DCIV 時点の臨床効果の有効率を主要評価項目とし、その群間差［REL（125 mg 又は250 mg）＋ IMI 群－プラセボ+ IMI 群］の95%CI 及びその P 値を Miettinen and Nurminen の方法を用いて算出した。

同様の方法を用いて各評価時点（DCIV、EFU、GFU 及び LFU）の有効性評価項目（臨床効果、細菌学的効果及び総合効果）を群間比較した。イミペネム耐性集団における有効性の群間比較は、予想される被験者数が少ない（かつ重大な偏りがある可能性がある）ため、Fisher's Exact Test（片側）を用いた。また、mITT[1]集団を用いた主要評価項目（DCIV 時点の臨床効果）の感度分析を行った。

DCIV 時点の臨床効果の有効率の群間差が0%であった場合、有意水準片側2.5%で、REL（125 mg 又は250 mg）＋ IMI のプラセボ+ IMI（対照群）に対する非劣性を示す検出力が80%となる被験者

数として、各群に約117例を無作為割付けする計画であった。検出力及び症例数は、非劣性マージンを-15%（REL + IMI 群－対照群）、DCIV 時点の対照群の臨床効果の有効率を90%及び DCIV 時点の細菌学的評価が可能な被験者の割合を60%～65%と仮定した。非劣性マージンは、2つの投与群間の臨床的に意味のある最小の差とし、主要解析対象集団に含まれることが見込まれる各群約71～77例（細菌学的評価が可能な被験者の割合60%～65%で算出）で Miettinen and Nurminen による漸近的な方法に基づき算出した。試験成功の基準は、群間差（REL＋IMI 群－対照群）の95%CI の下限が-15%を超えることとした。

有効性解析対象集団の定義は以下のとおりとした。

- ME 集団
  (1) 治験実施計画書で定義した cIAI に該当する。
  (2) 試験前／術後にグラム陰性腸内病原菌や嫌気性病原菌が1種類以上感染部位に確認されている。
  (3) 有効性評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱がない。
  (4) 治験薬の静脈内投与を96時間以上受けている。
- mITT 集団
  (1) 治験薬の静脈内投与を1回以上受けている。
  (2) 感染部位に1種類以上のグラム陰性腸内病原菌や嫌気性病原菌が確認されている。

安全性及び忍容性は、有害事象及び臨床検査値を含むすべての安全性評価項目を臨床的に評価した。安全性の解析は段階的な方法（tiered approach）に基づき行った。治験実施計画書で規定した2つの Tier 1の事象は、2つの ECI に対応する。ECI #1は、治験実施計画書に規定した臨床検査又は規定外検査において、確定した（48時間以内の再検査で確定した）AST 又は ALT の ULN の5倍以上の上昇、ECI #2は、治験実施計画書に規定した臨床検査又は規定外検査において、AST 又は ALT が ULN の3倍以上の上昇かつ総ビリルビンが ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が ULN の2倍未満の事象と定義した。Tier 1以外の有害事象（個別事象及び器官別大分類）及びその他の安全性評価項目は、発現例数に基づき Tier 2又は Tier 3に分類した。いずれかの投与群で発現例数が4例以上の事象を Tier 2とし、その他のすべての有害事象及び安全性評価項目を Tier 3とした。欠測値は data as observed 法で取り扱った。

段階（tier）により、異なる解析を行った。事前に規定した Tier 1の安全性評価項目からなる ECI は、群間比較に関する統計的検定の P 値及び群間差の95%CI を計算した。Tier 2の評価項目は、群間差の点推定値及び95%CI を用いて評価し、Tier 3の評価項目は、投与群ごとの点推定値のみを算出した。

安全性解析対象集団は APaT 集団を用いた。APaT 集団は、治験薬の投与を少なくとも1回は受けたすべての被験者とした。

2.7.6.3.2.2　　結果

2.7.6.3.2.2.1　　被験者の内訳及び背景

- REL（250 mg）＋IMI 群には118例が割り付けられ、117例に治験薬を投与した。このうち114例（96.6%）が試験を完了し、4例（3.4%）が試験を中止した。
- REL（125 mg）＋IMI 群には116例が割り付けられ、114例に治験薬を投与した。このうち109例（94.0%）が試験を完了し、7例（6.0%）が試験を中止した。
- プラセボ+ IMI 群には117例が割り付けられ、116例に治験薬を投与した。このうち114例（97.4%）が試験を完了し、3例（2.6%）が試験を中止した。

無作為割付けされたすべての被験者の人口統計学的データを以下に示す。

- 年齢：平均49.1歳（範囲：18～88歳）
- 性別：男性202例（57.5%）、女性149例（42.5%）
- 民族：ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外327例（93.2%）、ヒスパニック又はラテンアメリカ系20例（5.7%）、未報告2例（0.6%）、不明2例（0.6%）
- 人種：白人323例（92.0%）、アジア人12例（3.4%）、多民族8例（2.3%）、黒人7例（2.0%）、アメリカインディアン又はアラスカ原住民1例（0.3%）

ベースライン特性は3つの投与群間で概して類似していた。

2.7.6.3.2.2.2　　有効性の結果

ME 集団における各評価時点での臨床効果の有効率を[表 2.7.6.3.2-1]に示す。

<u>主要評価項目：DCIV 時点の臨床効果の有効率</u>

ME 集団における DCIV 時点の臨床効果の有効率は、REL（250 mg）＋IMI 群で96.3%（78/81例）、REL（125 mg）＋ IMI 群で98.8%（85/86例）及びプラセボ+ IMI 群で95.2%（79/83例）であり、投与群間で概して同程度であった。

ME 集団における DCIV 時点の臨床効果の有効率の群間差［REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI 群－プラセボ+ IMI 群］の推定値（95%CI）は、REL（250 mg）＋IMI 群で1.1%（-6.2, 8.6）、REL（125 mg）＋IMI 群で3.7%（-2.0, 10.8）であった。いずれも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では、REL（125 mg 又は250 mg）＋IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。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、各群間差の 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 IMI 単独投与に対する優越性は示されなかった。

mITT 集団で得られた結果は、ME 集団で得られた結果と一貫していた。

副次評価項目

- 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 集団のうち、ベースラインでイミペネム耐性グラム陰性菌（中等度耐性を含む）を有する被験者での DCIV 時点の臨床効果の有効率は、すべての投与群で100%であった［REL（250 mg）+ IMI 群14/14例、REL（125 mg）+ IMI 群9/9例及びプラセボ+ IMI 群11/11例］。
- EFU 時点の臨床効果の有効率：ME 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で94.9%（75/79例）、REL（125 mg）+ IMI 群で94.2%（81/86例）及びプラセボ+ IMI 群で96.3%（78/81例）であった。EFU 時点の臨床効果では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI は IMI 単独投与と同程度の有効性を示した。
- DCIV 時点の細菌学的効果の有効率：ME 集団における DCIV 時点の細菌学的効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で97.6%（81/83例）、REL（125 mg）+ IMI 群で100%（86/86例）及びプラセボ+ IMI 群で97.6%（82/84例）であった。DCIV 時点の細菌学的効果では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI は IMI 単独投与と同程度の有効性を示した。
- EFU時点の細菌学的効果の有効率:ME集団におけるEFU時点の細菌学的効果の有効率は、REL（250 mg）+ IMI 群で97.4%（76/78例）、REL（125 mg）+ IMI 群で97.6%（80/82例）及びプラセボ+ IMI 群で97.5%（78/80例）であった。EFU 時点の細菌学的効果では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI は IMI 単独投与と同程度の有効性を示した。
- LFU 時点の臨床効果及び細菌学的効果の有効率：ME 集団における LFU 時点の臨床効果及び細菌学的効果がいずれも有効とされた被験者の割合は、REL（250 mg）+ IMI 群で94.8%（73/77例）、REL（125 mg）+ IMI 群で97.5%（79/81例）及びプラセボ+ IMI 群で96.2%（75/78例）であった。LFU 時点の臨床効果及び細菌学的効果の複合効果では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI は IMI 単独投与と同程度の有効性を示した。

表 2.7.6.3.2-1 各評価時点の臨床効果の有効率

004 試験（ME 集団）

Time Point	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	
		Response		Response		Response	Difference		Difference	
	n/m	% (95 % CI)‡	n/m	% (95 % CI)‡	n/m	% (95 % CI)‡	(95 % CI)	p-value	(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.
‡ 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.
Subjects with indeterminate or missing response are excluded from the analysis (5 at DCIV, 2 at EFU, 2 at LFU)
n / m = Number of subjects achieving favorable clinical 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. IMI = imipenem/cilastatin. REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 11-1

2.7.6.3.2.2.3　　安全性の結果

治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までの有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-2]に示し、発現割合0%超の有害事象及び副作用をそれぞれ[付録 2.7.6.3.2-1]及び[付録 2.7.6.3.2-2]に示す。全試験期間における死亡に至った有害事象の一覧及び重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-26]及び[資料 5.3.5.3.2: Phase2_JISS] 表 3-10に示し、このうち死亡及び重篤な副作用の個別症例の叙述を[資料 5.3.5.1.2: P004] 14.3.1項に示す。なお、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群の死亡及び重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.3.2-3]に示す。本試験において有害事象は MedDRA ver. 17.0を使用して集計した。

有害事象の要約

- 有害事象の発現割合は、REL（250 mg）+ IMI 群で48.7%（57/117例）、REL（125 mg）+ IMI 群で47.4%（55/116例）及びプラセボ+ IMI 群で41.2%（47/114例）であった。
- 全般的に有害事象の発現割合は REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群とプラセボ+ IMI 群で同程度であった。
- いずれかの投与群で発現割合が5%以上の有害事象は、悪心［REL（250 mg）+ IMI 群：6.8%（8/117例）、REL（125 mg）+ IMI 群：7.8%（9/116例）及びプラセボ+ IMI 群：7.0%（8/114例）、以下同順］、下痢［6.0%（7/117例）、6.0%（7/116例）及び4.4%（5/114例）］及び嘔吐［6.0%（7/117例）、7.8%（9/116例）及び2.6%（3/114例）］であった。

重篤な有害事象及びその他の臨床的に意味のある有害事象

- 重篤な有害事象の発現割合は、REL（250 mg）+ IMI 群で3.4%（4/117例）、REL（125 mg）+ IMI 群で9.5%（11/116例）及びプラセボ+ IMI 群で7.0%（8/114例）であった。REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群で2例以上にみられた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象の発現割合は、REL（250 mg）+ IMI 群及びプラセボ+ IMI 群と比べて REL（125 mg）+ IMI 群で数値的に高かった。なお、REL（250 mg）+ IMI 群の1例でみられた重篤な副作用（麻痺性イレウス）は、治験担当医師により最終的に治験薬との因果関係はなしに変更された。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は、REL（250 mg）+ IMI 群で0.9%（1/117例）、REL（125 mg）+ IMI 群で4.3%（5/116例）及びプラセボ+ IMI 群で2.6%（3/114例）であった。REL（250 mg）+ IMI 群の1例でみられた投与中止に至った有害事象は発熱であった。REL（125 mg）+ IMI 群でみられた投与中止に至った有害事象は、心室細動、下痢、嘔吐、腎クレアチニン・クリアランス減少及び急性腎不全が各0.9%（1例）で、このうち腎クレアチニン・クリアランス減少が副作用であった。プラセボ+ IMI 群でみられた投与中止に至った有害事象は、血小板増加症、悪心、ALT 増加及び浮動性めまいが各0.9%（1例）（いずれも副作用）であった。
- 死亡に至った有害事象は、REL（125 mg）+ IMI 群の3例で認められ、内訳は敗血症性ショック、心室細動及び腸梗塞であった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は

なしと判定された。

治験薬の静脈内投与期間中のみで認められた有害事象は、上述の結果と概して同程度であった。

ECI #1（確定した AST 又は ALT が ULN の5倍以上の上昇）の基準に合致した被験者は4例、ECI #2（AST 又は ALT が ULN の3倍以上、かつ総ビリルビンが ULN の2倍以上、かつ同時に ALP が ULN の2倍未満）の基準に合致した被験者は1例であった。ECI #1の基準に合致した被験者は、REL（250 mg）+ IMI 群で2例（1.7%）、REL（125 mg）+ IMI 群で0例、プラセボ+ IMI 群で2例（1.8%）であった。ECI #1の基準に合致した被験者のうち、REL（250 mg）+ IMI 群の2例は ALT 上昇、プラセボ+ IMI 群の2例は AST 上昇であった。ECI #1の発現割合では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群とプラセボ+ IMI 群で有意差は認められなかった（いずれも P>0.05）。ECI #2の基準に合致した被験者は REL（250 mg）+ IMI 群の1例であり、治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。ECI #2の発現割合では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI 群とプラセボ+ IMI 群で有意差は認められなかった（いずれも P>0.05）。

表 2.7.6.3.2-2 有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）

	REL (250 mg) + IMI	REL (125 mg) + IMI	Placebo + IMI	Total	Comparison Between Treatment Groups	
					REL (250 mg) + IMI vs Placebo + IMI	REL (125 mg) + IMI vs Placebo + IMI
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Difference (95% CI)‡	Difference (95% CI)‡
Subjects in population	117	116	114	347		
with one or more adverse events	57 (48.7)	55 (47.4)	47 (41.2)	159 (45.8)	7.5 (-5.4, 20.1)	6.2 (-6.7, 18.8)
with no adverse events	60 (51.3)	61 (52.6)	67 (58.8)	188 (54.2)	-7.5 (-20.1, 5.4)	-6.2 (-18.8, 6.7)
with drug-related† adverse events‖	16 (13.7)	16 (13.8)	11 (9.6)	43 (12.4)	4.0 (-4.5, 12.7)	4.1 (-4.4, 12.8)
with serious adverse events	4 (3.4)	11 (9.5)	8 (7.0)	23 (6.6)	-3.6 (-10.3, 2.4)	2.5 (-5.0, 10.1)
with serious drug-related adverse events‖	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.6)	-0.0 (-4.0, 3.9)	-0.9 (-4.8, 2.4)
who died	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	3 (0.9)	0.0 (-3.3, 3.2)	2.6 (-0.7, 7.3)
discontinued* due to adverse event	1 (0.9)	5 (4.3)	3 (2.6)	9 (2.6)	-1.8 (-6.7, 2.3)	1.7 (-3.7, 7.4)
discontinued* due to drug-related adverse event	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.2)	-2.6 (-7.5, 0.6)	-1.8 (-6.7, 2.4)
discontinued* due serious adverse event	0 (0.0)	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.2)	-0.9 (-4.8, 2.3)	1.7 (-2.5, 6.6)
discontinued* due serious drug-related adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)	-0.9 (-4.8, 2.3)	-0.9 (-4.8, 2.4)

† Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely drug related.

‡ Difference in percentage and 95% CI are based on unconditional and asymptotic Miettinen and Nurminen method without stratification.

* Study medication withdrawn.

IMI = imipenem/cilastatin. REL = relebactam.

‖During final reconciliation of data associated with the serious adverse event of Ileus paralytic reported for subject [redacted], the site responded to safety queries indicating that the event was not related to study drug (reflected in the CIOMS report [16.2.7.3]). The change in causality was not implemented on the AE form within the clinical database (EDC). As a result, the correct causality is not reflected within the datasets or final CSR tables. According to the most recent SAE narrative from the primary investigator, the event of Ileus paralytic experienced by Subject [redacted] was actually not drug-related. The CSR text and the CSR narrative for [redacted] reflect this update.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 12-2

2.7.6.3.2.3　　結論

18歳以上の cIAI 被験者を対象に REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI を最大14日間投与した結果、以下の結論が得られた。

1) DCIV、EFU 及び LFU 時点の REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は IMI 単独投与と同程度であり、DCIV 時点の臨床効果の有効率では、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI は IMI 単独投与に対して非劣性であることが示された。
2) 全般的に、REL（125 mg 又は250 mg）+ IMI の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.3.2.4　　付録

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
004 試験（APaT 集団）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	117		116		114		347	
with one or more adverse events	57	(48.7)	55	(47.4)	47	(41.2)	159	(45.8)
with no adverse event	60	(51.3)	61	(52.6)	67	(58.8)	188	(54.2)
血液およびリンパ系障害	**5**	**(4.3)**	**1**	**(0.9)**	**6**	**(5.3)**	**12**	**(3.5)**
貧血	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.6)	5	(1.4)
鉄欠乏性貧血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
白血球増加症	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.6)
血小板増加症	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.8)	5	(1.4)
心臓障害	**3**	**(2.6)**	**4**	**(3.4)**	**3**	**(2.6)**	**10**	**(2.9)**
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
心房細動	2	(1.7)	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(1.2)
慢性心不全	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
うっ血性心不全	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.6)
拡張機能障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.6)
心室細動	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.3)**
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.3)**
霧視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
胃腸障害	**22**	**(18.8)**	**20**	**(17.2)**	**15**	**(13.2)**	**57**	**(16.4)**
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上腹部痛	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
腹水	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
結腸瘻	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
便秘	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(0.9)
下痢	7	(6.0)	7	(6.0)	5	(4.4)	19	(5.5)
放屁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
胃腸音異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
回腸瘻	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
イレウス	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
麻痺性イレウス	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腸梗塞	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
悪心	8	(6.8)	9	(7.8)	8	(7.0)	25	(7.2)
流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
小腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
変色歯	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.6)
嘔吐	7	(6.0)	9	(7.8)	3	(2.6)	19	(5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9**	**(7.7)**	**6**	**(5.2)**	**4**	**(3.5)**	**19**	**(5.5)**
体温変動感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
治癒不良	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.6)
硬結	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
注入部位紅斑	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
注入部位疼痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
注入部位静脈炎	2	(1.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.9)
末梢性浮腫	2	(1.7)	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(1.2)
発熱	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.8)	5	(1.4)

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
静脈穿刺部位発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.8)**	**2**	**(0.6)**
胆管癆	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
閉塞性胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	**13**	**(11.1)**	**9**	**(7.8)**	**8**	**(7.0)**	**30**	**(8.6)**
腹部膿瘍	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝膿瘍	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
大葉性肺炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
口腔ヘルペス	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺炎	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
処置後感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.6)
術後創感染	3	(2.6)	2	(1.7)	5	(4.4)	10	(2.9)
呼吸器モニリア症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
ウイルス性気道感染	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
後腹膜膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
副鼻腔炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
上気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
真菌性創感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	**5**	**(4.3)**	**8**	**(6.9)**	**6**	**(5.3)**	**19**	**(5.5)**
頭蓋脳損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
切開部位合併症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
切開部位痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
裂傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
腰椎穿刺後症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
処置後胆汁漏出	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
処置後合併症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
処置後炎症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
処置後腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
術後発熱	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
術後創合併症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
処置による疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
漿液腫	1	(0.9)	5	(4.3)	0	(0.0)	6	(1.7)
創傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
創離開	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.6)
創部内臓脱出	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	**13**	**(11.1)**	**12**	**(10.3)**	**14**	**(12.3)**	**39**	**(11.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(4.3)	5	(4.3)	4	(3.5)	14	(4.0)
アミラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(4.3)	5	(4.3)	3	(2.6)	13	(3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.9)	3	(2.6)	2	(1.8)	6	(1.7)
血中ビリルビン増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.6)
血中クレアチニン増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中マグネシウム減少	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中リン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.6)
血中カリウム減少	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.6)
血圧上昇	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸音異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
国際標準比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
リパーゼ増加	3	(2.6)	2	(1.7)	4	(3.5)	9	(2.6)
好中球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
血小板数増加	3	(2.6)	3	(2.6)	1	(0.9)	7	(2.0)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	**3**	**(2.6)**	**3**	**(2.6)**	**3**	**(2.6)**	**9**	**(2.6)**
食欲減退	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.6)
糖尿病	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.6)
痛風	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
高カリウム血症	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
低リン酸血症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
肥満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**2**	**(1.8)**	**4**	**(1.2)**
関節痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
背部痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.6)
筋拘縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**2**	**(0.6)**
消化器の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
虫垂粘液腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
神経系障害	**2**	**(1.7)**	**4**	**(3.4)**	**5**	**(4.4)**	**11**	**(3.2)**
脳血管発作	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
労作性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
頭痛	2	(1.7)	2	(1.7)	1	(0.9)	5	(1.4)
錯感覚	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
言語緩慢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
精神障害	**4**	**(3.4)**	**4**	**(3.4)**	**4**	**(3.5)**	**12**	**(3.5)**
激越	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
不安	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)
無感情	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
錯乱状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
譫妄	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	3	(0.9)
うつ病	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)
失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
身体疾患による気分障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	**2**	**(1.7)**	**2**	**(1.7)**	**4**	**(3.5)**	**8**	**(2.3)**
排尿困難	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	3	(0.9)
ケトン尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿閉	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.6)
生殖系および乳房障害	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.6)**
陰茎浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
陰茎腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(1.7)**	**5**	**(4.3)**	**7**	**(6.1)**	**14**	**(4.0)**
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
無気肺	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸水症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.6)
肺硬化	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.6)
胸水	1	(0.9)	2	(1.7)	1	(0.9)	4	(1.2)
胸膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(0.6)
肺線維症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺高血圧症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺水腫	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	**5**	**(4.3)**	**2**	**(1.7)**	**2**	**(1.8)**	**9**	**(2.6)**
水疱	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
触知可能紫斑病	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
点状出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.6)

付録 2.7.6.3.2-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身性そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
発疹	2	(1.7)	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(1.2)
血管障害	**3**	**(2.6)**	**7**	**(6.0)**	**7**	**(6.1)**	**17**	**(4.9)**
血行動態不安定	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
高血圧	0	(0.0)	3	(2.6)	4	(3.5)	7	(2.0)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
蒼白	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
末梢性虚血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
静脈炎	2	(1.7)	2	(1.7)	2	(1.8)	6	(1.7)

Every subject is counted a single time for each specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
IMI = imipenem/cilastatin. REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 14.3.4

付録 2.7.6.3.2-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	117		116		114		347	
with one or more adverse events	16	(13.7)	16	(13.8)	11	(9.6)	43	(12.4)
with no adverse event	101	(86.3)	100	(86.2)	103	(90.4)	304	(87.6)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.8)**	**4**	**(1.2)**
貧血	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.6)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
血小板増加症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.6)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.3)**
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
胃腸障害	**6**	**(5.1)**	**5**	**(4.3)**	**6**	**(5.3)**	**17**	**(4.9)**
上腹部痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
下痢	4	(3.4)	2	(1.7)	2	(1.8)	8	(2.3)
麻痺性イレウス*	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
悪心	1	(0.9)	1	(0.9)	4	(3.5)	6	(1.7)
流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
変色歯	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.6)
嘔吐	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	3	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(2.6)**	**2**	**(1.7)**	**1**	**(0.9)**	**6**	**(1.7)**
体温変動感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
注入部位紅斑	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
注入部位疼痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
注入部位静脈炎	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
静脈穿刺部位発疹	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	**1**	**(0.9)**	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.9)**
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)

付録 2.7.6.3.2-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）

004 試験（APaT 集団）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	REL (250 mg) + IMI		REL (125 mg) + IMI		Placebo + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	**4**	**(3.4)**	**5**	**(4.3)**	**5**	**(4.4)**	**14**	**(4.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.7)	3	(2.6)	3	(2.6)	8	(2.3)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.7)	3	(2.6)	2	(1.8)	7	(2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.9)	2	(1.7)	1	(0.9)	4	(1.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)
リパーゼ増加	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.8)	4	(1.2)
血小板数増加	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(0.9)
代謝および栄養障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**
高カリウム血症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**2**	**(1.8)**	**3**	**(0.9)**
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.3)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.6)**
全身性そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
発疹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	**1**	**(0.9)**	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.9)**
静脈炎	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(0.9)

Every subject is counted a single time for each specific adverse event. A subject with multiple adverse events within a system organ class is counted a single time for that system organ class.
IMI = imipenem/cilastatin. REL = relebactam.
*During final reconciliation of data associated with the serious adverse event of Ileus paralytic reported for subject [redacted], the site responded to safety queries indicating that the event was not related to study drug (reflected in the CIOMS report [16.2.7.3]). The change in causality was not implemented on the AE form within the clinical database (EDC). As a result, the correct causality is not reflected within the datasets or final CSR tables. According to the most recent SAE narrative from the primary investigator, the event of Ileus paralytic experienced by Subject [redacted] was actually not drug-related. The CSR text and the CSR narrative for [redacted] reflect this update.

Source: [資料5.3.5.1.2: P004] Table 14.3.6

付録 2.7.6.3.2-3　　死亡及び重篤な副作用の叙述（004 試験）

1)　割付番号：[redacted]［REL（125 mg）＋IMI 群］
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性腎不全（なし）、敗血症性ショック（なし）
既往歴：S 状結腸腫瘍、左肺癌
併用薬：drotaverine hydrochloride、amino acids、carbohydrates、tetrastarch、alprazolam、electrolytes、succinylated gelatin、metoprolol、sertraline hydrochloride、trimetazidine、aspirin、piperacillin sodium/tazobactam sodium、cefuroxime sodium、gentamicin、metronidazole、cefoxitin sodium、albumin、metoclopramide hydrochloride、dobutamine、midazolam、fentanyl、blood plasma、esomeprazole magnesium、norepinephrine、paracetamol、phenylephrine、propofol、red blood cells、hydrocortisone sodium succinate、torasemide、vasopressin

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、REL（125 mg）＋IMI の投与を Day 1に開始した。Day 1のクレアチニンは121 μmol/L（基準値範囲：62～108 μmol/L）、白血球数は1.55 × 10^9/L（基準値範囲：4～10 × 10^9/L）であった。Day 2の10:45に重篤な有害事象として急性腎不全を発現し、同日の23:10に2件目の重篤な有害事象として敗血症性ショックを発現した。Day 2のクレアチニンは247 μmol/L、CRP は291 mg/L（基準値範囲：<5 mg/L）、プロカルシトニンは332 ng/mL（基準値範囲：<0.05 ng/mL）であった。矯正療法として腎代替療法を実施したが、急性腎不全は回復しなかった。急性腎不全のため Day 2に治験薬投与を中止した。その翌日（Day 3）、被験者は敗血症性ショックのため死亡した。治験担当医師は、急性腎不全の程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定し、敗血症性ショックの程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

2)　割付番号：[redacted]［REL（125 mg）＋IMI 群］
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心室細動（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心室細動（なし）
既往歴：動脈性高血圧、慢性心不全
併用薬：duloxetine hydrochloride、trazodone hydrochloride

被験者（7[redacted]歳、女性、白人）は、REL（125 mg）＋IMI の投与を Day 1に開始した。Day 3に重篤な有害事象として心室細動を発現した。被験者は Day 1に発作性心房細動を発現したためアミオダロンの投与を受けていた。Day 3、心室細動に伴う血行不良、意識消失及び無呼吸の発現により心血管系の状態が悪化し、心突然死に至った。直後に気管挿管、呼吸、心代償及びエピネフリン投与を含む蘇生を行った。同日、治験薬投与期間中（治験薬の最終投与日は Day 3）であったが、心室細動により死亡した（本事象発現20分後）。剖検により急性心不全及び広範なアテローム性動脈硬化症が認められた。治験担当医師は、心室細動の程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

3)　割付番号：[redacted]［REL（125 mg）＋IMI 群］
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：腸梗塞（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：腸梗塞（なし）
既往歴：高血圧、腸間膜梗塞
併用薬：dextrose、furosemide、tramadol hydrochloride、acetaminophen、enalaprilat maleate、drotaverine hydrochloride、pantoprazole、dipyrone、ampicillin、sodium chloride、electrolytes、carbohydrates/fat/minerals/protein/vitamins (unspecified)、metoclopramide

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、REL（125 mg）＋IMI の投与を Day 1に開始した。同日の血液培養で大腸菌が検出された。CrCL 減少のため、Day 3に治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は Day 3であった。Day 14、重篤な有害事象として腸梗塞を発現した。同日、腸間膜梗塞を発現し、不可逆性心肺停止により死亡した。腸間膜梗塞の治療として、アドレナリン、アトロピン及び炭酸水素ナトリウムの投与を受けた。治験薬に対する処置の区分は N/A（該当なし）であった。治験担当医師は、腸梗塞の程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

4)　割付番号：[redacted]［REL（250 mg）＋IMI 群］
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：N/A
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：麻痺性イレウス（なし）
既往歴：胆嚢切除、クロストリジウム感染、腹痛、腸管拡張、腹腔内感染
併用薬：metronidazole、trimetazidine hydrochloride、atorvastatin calcium、metformin hydrochloride、perindopril arginine、potassium chloride

被験者（8[redacted]歳、男性、白人）は、REL（250 mg）＋IMI の投与を Day 1に開始し、Day 5に終了した。被験者は治験薬投与開始前日に腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けていた。Day 8、下痢を発現した。*Clostridium perfringens* 及び *Clostridium difficile* 陽性を確認後、メトロニダゾールの投与を受けた。Day 13、重篤な有害事象として麻痺性イレウスを発現した。被験者は右腹痛及び腸膨満のため入院した。同日の X 線検査で上行結腸の腸膨満が認められた。麻痺性イレウスと診断され、観察下に置かれた。矯正療法は行われなかった。治験担当医師は、経鼻胃管は挿管されず、術後麻薬が減量又は回避されなかったことを確認した。Day 14、白血球数は16.2 g/L、CRP は10 mg/L であった。本事象は Day 15（2日後）に回復し、被験者は同日に退院した。本事象による治験薬投与量の変更はなかった。被験者は最終的に Day 42に試験を終了した。治験担当医師は、麻痺性イレウスの程度は中等度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

2.7.6.3.3　　国際共同第Ⅲ相試験（013試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P013]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.3.1　　概要

治験実施計画書標題／番号

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（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／013試験

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)

日本における治験依頼者は MSD 株式会社

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症［院内肺炎（HABP）又は人工呼吸器関連肺炎（VABP）、cIAI、又は cUTI］

実施医療機関

17ヵ国（日本を含む）、35施設で実施し、そのうち11ヵ国（日本を含まない）、16施設で被験者を組み入れた。

治験の状態

本試験は完了している。本報告書は最終解析に基づく。

試験開始日	試験終了日	データベース固定日
2015年10月31日 （最初の被験者の初回来院日）	2017年9月18日 （最終被験者の最終来院日）	2017年10月31日

治験デザイン及び用法・用量

本試験は、HABP/VABP、cIAI 又は cUTI のイミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症の成人患者を対象とし、REL/IMI の有効性及び安全性を、コリスチン（CMS として）と IMI の併用（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。イミペネム耐性菌（中等度耐性を含む）感染症被験者（コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性）を REL/IMI +プラセボ群（REL/IMI + CMS のプラセボを投与）（Treatment Goup 1）又は

CMS + IMI 群（Treatment Goup 2）に2：1の比で無作為に割り付けた。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被験者は、原発感染部位の場所にかかわらず（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。

また、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を第3の非盲検非無作為化群（REL/IMI 群：Treatment Goup 3）に組み入れ、REL/IMI を投与した。

治験薬の投与期間は、cIAI 及び cUTI の被験者では5～21日間、HABP/VABP の被験者では7～21日間とした。

投与群	用法・用量†	投与経路
REL/IMI +プラセボ群（Treatment Goup 1）	REL 250 mg/IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごと及び CMS のプラセボを12時間ごとに投与	静脈内投与
CMS + IMI 群（Treatment Goup 2）	CMS（1日あたりの最高維持用量：コリスチン力価として300 mg）を12時間ごと及び IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
REL/IMI 群（Treatment Goup 3、非盲検）	REL 250 mg/IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
† 腎機能障害を有する被験者では、腎機能の程度に基づき REL/IMI、IMI 及び CMS を用量調整した。		

主な選択基準

- 同意取得時点で18歳以上
- 入院及び抗菌薬の静脈内投与を必要とする、新規の、持続又は悪化のみられる細菌感染症で、少なくとも1種類の原発感染症（HABP/VABP、cIAI 又は cUTI）を有する患者
- 試験組入れ前1週間以内に原発感染症の感染部位から採取した検体での分離培養で以下の基準を満たす原因菌が確認された患者
  - REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群：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
  - REL/IMI 群：グラム陰性菌、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

目的及び評価項目

主要目的	主要評価項目
1．REL/IMI（REL/IMI +プラセボ群のみ）及びCMS + IMI に対する反応として、総合効果で有効と判定された被験者の割合を評価する。総合効果は以下に基づき評価した： (a) HABP/VABP 被験者における無作為化後28日目（Day 28）までの生存率（全死亡率に基づく） (b) cIAI 被験者における Day 28の臨床効果 (c) cUTI 被験者における EFU 来院（治療終了後5～9日目）の複合効果（臨床効果及び細菌学的効果） 2. REL/IMI の安全性及び忍容性プロファイルを評価する（REL/IMI +プラセボ群のみ）。	1．3種類の各感染症で評価した総合効果の有効率 感染部位別に以下のとおり定義した。 ・HABP/VABP：Day 28時点で生存 ・cIAI：Day 28時点で治癒持続又は治癒 ・cUTI：EFU 時点 - 臨床効果：治癒持続又は治癒、かつ - 細菌学的効果：持続的消失 2. 有害事象の臨床評価、並びにバイタルサイン、身体所見及び特定の時点での標準的な臨床検査を含むその他の評価項目の検査
重要な副次目的	重要な副次評価項目
1．Day 28の臨床効果において、REL/IMI（REL/IMI +プラセボ群のみ）及び CMS + IMI に対する反応として、「有効」と判定された被験者の割合を推定する。 2．REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群における Day 28までの全死亡率を推定する。 3．REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群において治験薬投与中に腎毒性を発現した被験者の割合を推定する。	1．Day 28の臨床効果の有効率 2．Day 28までの全死亡率 3. 治験薬投与中に生じた腎毒性の発現割合を投与群別に要約した。また、治験薬投与中に生じた腎毒性について REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群を比較した。
その他の副次目的	その他の副次評価項目
1．治験薬投与期間中の投与開始3日目（OTX 来院、Day 3）、治療終了時（EOT）、及び EFU 来院の臨床効果において、REL/IMI（REL/IMI +プラセボ群のみ）及び CMS + IMI に対する反応として、「有効」と判定された被験者の割合を推定する。 2．cUTI 被験者の OTX、EOT 及び EFU 来院の細菌学的効果において、REL/IMI（REL/IMI +プラセボ群のみ）及び CMS + IMI に対する反応として、「有効」と判定された被験者の割合を推定する。	1．OTX、EOT 及び EFU 時点での臨床効果の有効率 2．OTX、EOT 及び EFU 時点での細菌学的効果の有効率 3．感染症の種類ごとの総合効果の有効率

仮説

仮説検定は行わなかった。

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計約54例を無作為に割り付ける計画であった。試験終了時点で50例が組み入れられ、それぞれの投与群に割り付けられた（REL/IMI +プラセボ群：31例、CMS + IMI 群：16例、REL/IMI 群：3例）。なお、日本人被験者は組み入れられなかった。

統計計画及び解析

本試験は推定を目的としており、有効性評価項目に対して正式な統計的検定は行わなかった。有効性評価項目は、Agresti & Coull の方法を用いて投与群内の95%CI を算出した。また、主要評価項目と重要な副次評価項目の群間差の90%CI は、条件付きではない、漸近的な手法である層別 Miettinen and Nurminen の方法を用いて算出した。投与群間の推定は、必要に応じて感染症の種類で層別した。主要な有効性解析対象集団は Microbiological modified intention-to-treat（mMITT）集団とした。

有効性解析対象集団の定義は以下のとおりとした。

- mMITT 集団：無作為割付けされたすべての被験者（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）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
- Supplemental mMITT（SmMITT）集団：mMITT 集団の被験者に加え、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
- Per-protocol（PP）集団：mMITT 集団の一部で、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大な逸脱がなく、治験薬の静脈内投与を最低限の期間受けた被験者

コリスチンに潜在的な腎毒性の懸念があるため、治験薬投与中に生じた腎毒性の発現割合の差を、REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群の間で、Fisher’s Exact Test より得られる両側 P 値を用いて比較した。

その他の安全性の解析は、段階的な方法（tiered approach）に基づいた。段階（tier）により、異なる解析を行った。Tier 1の事象は、副次評価項目である治験薬投与中に生じた腎毒性及び治験実施計画書で規定した2つの ECI の基準に合致する肝トランスアミナーゼ上昇とし、群間比較に関する統計的検定の P 値及び群間差の95%CI を推定した。

その他の安全評価項目は Tier 2又は Tier 3とした。いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象を Tier 2の評価項目とし、群間差の点推定値及び95%CI を用いて評価した。その他のすべての有害事象及び安全性評価項目を Tier 3の評価項目とし、投与群ごとの点推定値のみを算出した。群間比較の P 値（Tier 1のみ）及び群間差の95%CI（Tier 1及び Tier 2）を示した。これらの解析は、条件付きでない、漸近的な手法である（層別しない）Miettinen and Nurminen の方法（1985）を用いて行った（治験薬投与中に生じた腎毒性を除く）。

安全性解析対象集団は All Subjects as Treated（ASaT）集団を用いた。ASaT 集団は、治験薬の投与を少なくとも1回は受けたすべての被験者とした。

2.7.6.3.3.2　結果

2.7.6.3.3.2.1　被験者の内訳及び背景

- REL/IMI +プラセボ群には31例が割り付けられ、すべての被験者に治験薬を投与した。この

うち27例（87.1%）が試験を完了し、4例（12.9%）が試験を中止した。

- CMS + IMI 群には16例が割り付けられ、すべての被験者に治験薬を投与した。このうち11例（68.8%）が試験を完了し、5例（31.3%）が試験を中止した。
- REL/IMI 群には3例が割り付けられ、すべての被験者に治験薬を投与した。このうち1例（33.3%）が試験を完了し、2例（66.7%）が試験を中止した。

REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群の無作為割付けされたすべての被験者の人口統計学的データを以下に示す。

- 年齢：平均58.4歳（範囲：19～80歳）
- 性別：男性30例（63.8%）、女性17例（36.2%）
- 民族：ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外39例（83.0%）、ヒスパニック又はラテンアメリカ系8例（17.0%）
- 人種：白人41例（87.2%）、他民族4例（8.5%）、アメリカインディアン又はアラスカ原住民1例（2.1%）、黒人又はアフリカ系米国人1例（2.1%）
  なお、本試験には日本からも参加したが、日本人被験者は組み入れられなかった。
- 層別因子（感染症の種類）: HABP/VABP 16例（34.0%）、cIAI 8例（17.0%）、cUTI 23例（48.9%）

無作為割付けされたすべての被験者及び mMITT 集団のベースライン特性は、年齢を除き REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群で概して類似していた。mMITT 集団の REL/IMI +プラセボ群では、CMS + IMI 群と比べて65歳未満の被験者の割合が高かった［REL/IMI +プラセボ群：65歳未満71.4%（15/21例）、65歳以上28.6%（6/21例）、CMS + IMI 群：65歳未満50.0%（5/10例）、65歳以上50.0%（5/10例）］。

2.7.6.3.3.2.2　　有効性の結果

mMITT 集団における有効性の主要及び重要な副次的評価項目の結果を[表 2.7.6.3.3-1]に示す。

主要評価項目：総合効果の有効率

- mMITT 集団における総合効果の有効率は両投与群で同程度であった［REL/IMI +プラセボ群：71.4%（15/21例）、CMS + IMI 群：70.0%（7/10例）］
- SmMITT 集団及び PP 集団での結果は、mMITT 集団の結果と一貫していた。
- mMITT 集団の HABP/VABP 被験者の大多数［REL/IMI +プラセボ群：87.5%（7/8例）、CMS + IMI 群：66.7%（2/3例）］及び cUTI 被験者の大多数［REL/IMI +プラセボ群：72.7%（8/11例）、CMS + IMI 群：100.0%（5/5例）］は、総合効果で有効と判定された。
- mMITT 集団の cIAI 被験者では、いずれの投与群でも総合効果で有効と判定された被験者はいなかった。SmMITT 集団の cIAI 被験者では、総合効果で有効と判定された被験者が含まれた［REL/IMI +プラセボ群：40.0%（2/5例）、CMS + IMI 群：33.3%（1/3例）］。

副次評価項目

- 臨床効果：mMITT 集団における臨床効果の有効率は、Day 28（重要な副次評価項目）［REL/IMI +プラセボ群：71.4%（15/21例）、CMS + IMI 群：40.0%（4/10例）］を含むすべての評価時点で CMS + IMI 群と比べて REL/IMI +プラセボ群で高く、すべての時点で群間差の90%CI は0を含まなかった。
- Day 28までの全死亡（重要な副次評価項目）：mMITT 集団における全死亡率は、CMS + IMI 群［30.0%（3/10例）］と比べて REL/IMI +プラセボ群［9.5%（2/21例）］で低かったが、90%CI には0が含まれた。
- 細菌学的効果：mMITT 集団の cUTI 被験者では、EFU 時点の REL/IMI +プラセボ群の3/11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。すべての時点で細菌学的効果及び臨床効果がいずれも有効とされた被験者数は、REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群で概して同程度であった。

表 2.7.6.3.3-1 有効性の主要及び重要な副次的評価項目の結果
（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）
013 試験（mMITT 集団）

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

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

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

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

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

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

2.7.6.3.3.2.3　　安全性の結果

REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群の治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までの有害事象の要約を[表 2.7.6.3.3-2]に示し、発現割合0%超の有害事象及び副作用をそれぞれ[付録 2.7.6.3.3-1]及び[付録 2.7.6.3.3-2]に示す。REL/IMI 群の有害事象の要約、発現割合0%超の有害事象及び副作用はそれぞれ[付録 2.7.6.3.3-3]、[付録 2.7.6.3.3-4]及び[付録 2.7.6.3.3-5]に示す。全試験期間における死亡に至った有害事象の一覧及び重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-27]及び[付録 2.7.4-11]に示し、これらの個別症例の叙述を[資料5.3.5.1.3: P013] 16.2.7.2項に示す。なお、REL/IMI +プラセボ群又は REL/IMI 群の死亡及び重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.3.3-6]に示す。本試験において有害事象は MedDRA ver. 20.0を使用して集計した。

有害事象の要約

REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群

- 有害事象の発現割合は、REL/IMI +プラセボ群で71.0%（22/31例）、CMS + IMI 群で81.3%（13/16例）であった。
- 死亡、重篤な有害事象、副作用、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合は、CMS + IMI 群と比べて REL/IMI +プラセボ群で低かった。
- 全体で10%以上にみられた有害事象は、発熱（12.8%）、AST 増加（12.8%）、ALT 増加（10.6%）及び悪心（10.6%）であった。発熱の発現割合は REL/IMI +プラセボ群と CMS + IMI 群で概して類似していた［REL/IMI +プラセボ群：12.9%（4/31例）、CMS + IMI 群：12.5%（2/16例）、以下同順］。AST 増加［9.7%（3/31例）、18.8%（3/16例）］、ALT 増加［6.5%（2/31例）、18.8%（3/16例）］及び悪心［6.5%（2/31例）、18.8%（3/16例）］の発現割合は、いずれも CMS + IMI 群と比べて REL/IMI +プラセボ群で低かった。
- Tier 2の有害事象は2事象（血中クレアチニン増加及び発熱）報告された。血中クレアチニン増加の発現割合は、CMS + IMI 群［25.0%（4/16例）］と比べて REL/IMI +プラセボ群［0.0%（0/31例）］で低く、群間差の95%CI は0を含まなかった。発熱の発現割合は両投与群で概して類似していた［REL/IMI +プラセボ群：12.9%（4/31例）、CMS + IMI 群：12.5%（2/16例）］。

REL/IMI 群（REL/IMI の非盲検投与群）

- REL/IMI 群の3例では、全例で1件以上の有害事象が報告された。cIAI 被験者1例で副作用（全身性強直性間代性発作）が報告された。

重篤な有害事象及びその他の臨床的に意味のある有害事象

REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群

- 重篤な有害事象の発現割合は、CMS + IMI 群［31.3%（5/16例）］と比べて REL/IMI +プラセボ群［9.7%（3/31例）］で低かった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は、CMS + IMI 群［18.8%（3/16例）］と比べて REL/IMI +

プラセボ群［6.5%（2/31例）］で低かった。

- 投与中止に至った有害事象は3例（18.8%）で認められ、いずれもCMS＋IMI群の被験者であった。このうち2例で認められた血中クレアチニン増加（1例）及び腎クレアチニン・クリアランス減少（1例）は副作用であった。
- 臨床検査値がベースライン後にGrade 3又は4へ推移した被験者の評価では、クレアチニンがGrade 3又は4へ推移したCMS＋IMI群の3/16例（20.0%）を除きREL/IMI＋プラセボ群及びCMS＋IMI群で概して同程度であった。
- ECIの肝トランスアミナーゼに関する事象は2例で認められ、いずれもCMS＋IMI群の被験者であった。いずれの被験者も、2つのECIの基準（ASTまたはALTがULNの3倍以上の上昇かつ総ビリルビンがULNの2倍以上の上昇、かつ同時に、ALPがULNの2倍未満の事象、並びに、ASTまたはALTがULNの5倍以上の上昇）に合致した。
- 治験薬投与中に生じた腎毒性の発現割合は、CMS＋IMI群［56.3%（9/16例）］と比べてREL/IMI＋プラセボ群［10.3%（3/29例）］で低かった（P＝0.002）。

REL/IMI群（REL/IMIの非盲検投与群）

- REL/IMI群の3例では、全例で1件以上の重篤な有害事象が報告され、1例が死亡した。

表 2.7.6.3.3-2 有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI＋プラセボ群及びCMS＋IMI群）
013試験（ASaT集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	22	(71.0)	13	(81.3)	35	(74.5)
with no adverse event	9	(29.0)	3	(18.8)	12	(25.5)
with drug-related† adverse events	5	(16.1)	5	(31.3)	10	(21.3)
with serious adverse events	3	(9.7)	5	(31.3)	8	(17.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	2	(6.5)	3	(18.8)	5	(10.6)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	3	(18.8)	3	(6.4)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam; CMS = colistimethate sodium.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table14.3-1

2.7.6.3.3.3　　結論

有効性の結論

- 013試験では、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／レレバクタム感性菌感染症（HABP/VABP、cIAI 及び cUTI）の治療に対する REL/IMI の有効性は、CMS＋IMI と同程度であった。この結論は、以下の mMITT 集団における主要評価項目及び副次評価項目の結果から支持された。

  主要評価項目

  - 総合効果が有効とされた被験者の割合は、REL/IMI +プラセボ群と CMS＋IMI 群で同程度であった。この結果は SmMITT 集団及び PP 集団の解析からも支持された。

  副次評価項目

  - 臨床効果が有効とされた被験者の割合は、すべての評価時点で CMS＋IMI 群と比べて REL/IMI +プラセボ群で高かった。
  - Day 28までの全死亡率は、CMS＋IMI 群と比べて REL/IMI +プラセボ群で低かった。
  - 細菌学的効果は、EFU 時点の REL/IMI +プラセボ群の3例を除き、すべての cUTI 被験者のすべての評価時点で有効であった。

  なお、探索的に評価した REL/IMI 群（REL/IMI の非盲検投与群）における EOT 時点の臨床効果は、3例中2例で有効であり、REL/IMI +プラセボ群で得られた結果を支持するものであった。

安全性の結論

- REL/IMI の忍容性は良好で、REL/IMI +プラセボ群で認められた治験薬投与中に生じた腎毒性の発現割合は CMS＋IMI 群と比べて低かったことから、REL/IMI は CMS＋IMI と比べて腎臓の安全性プロファイルが良好であることが示された。
- REL/IMI は、本試験の組入れ対象とした臨床的により重症度の高い被験者においても CMS＋IMI と比べて全般的に安全性プロファイルが良好であることが示された。
- REL/IMI +プラセボ群で認められた死亡、重篤な有害事象、副作用、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合は、CMS＋IMI 群と比べて低かった。
- よくみられた有害事象は発熱、AST 増加、ALT 増加及び悪心であった。発熱の発現割合は2つの無作為化投与群間で概して同程度であったが、AST 増加、ALT 増加及び悪心の発現割合は、CMS＋IMI 群と比べて REL/IMI +プラセボ群で低かった。

2.7.6.3.3.4　　付録

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	22	(71.0)	13	(81.3)	35	(74.5)
with no adverse events	9	(29.0)	3	(18.8)	12	(25.5)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(9.7)**	**2**	**(12.5)**	**5**	**(10.6)**
貧血	2	(6.5)	1	(6.3)	3	(6.4)
白血球増加症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
心臓障害	**3**	**(9.7)**	**2**	**(12.5)**	**5**	**(10.6)**
冠動脈硬化症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
心房細動	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
上室性期外収縮	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
頻脈性不整脈	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
頻脈	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
心室性頻脈	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
聴力低下	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
眼障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
視力低下	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胃腸障害	**4**	**(12.9)**	**8**	**(50.0)**	**12**	**(25.5)**
腹部膨満	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
腹痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
腹水	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
便秘	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
消化不良	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
機能性胃腸障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
胃炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
吐血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**4**	**(12.9)**	**8**	**(50.0)**	**12**	**(25.5)**
大腸出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
大腸潰瘍	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
大腸穿孔	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
悪心	2	(6.5)	3	(18.8)	5	(10.6)
食道静脈瘤出血	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
上部消化管出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
食道静脈瘤	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
嘔吐	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11**	**(35.5)**	**4**	**(25.0)**	**15**	**(31.9)**
無力症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
胸痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
注入部位紅斑	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
注入部位血腫	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
注入部位静脈炎	1	(3.2)	2	(12.5)	3	(6.4)
浮腫	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
末梢性浮腫	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
発熱	4	(12.9)	2	(12.5)	6	(12.8)
全身性炎症反応症候群	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**	**2**	**(4.3)**
肝動脈狭窄	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
肝不全	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
門脈周囲浮腫	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
慢性肝移植片対宿主病	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
感染症および寄生虫症	**9**	**(29.0)**	**5**	**(31.3)**	**14**	**(29.8)**
腹部感染	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
アシネトバクター感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**9**	**(29.0)**	**5**	**(31.3)**	**14**	**(29.8)**
細菌性肛門直腸感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
菌血症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
細菌性腹部感染	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
細菌性胆道感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
真菌性胆道感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
カンジダ尿	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
結膜炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腸球菌性菌血症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
腸球菌感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
感染性癰孔	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
伝染病病原体キャリアー	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
肝膿瘍	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
細菌性下気道感染	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
肺感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
腹膜カンジダ症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腹膜炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
呼吸器モニリア症	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
セラチア感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
皮膚細菌感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
皮膚カンジダ	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
ステノトロフォモナス感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
レンサ球菌性尿路感染	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
白癬感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
細菌性上気道感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
尿路感染	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
創傷感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(6.5)**	**4**	**(25.0)**	**6**	**(12.8)**
胆管吻合合併症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(6.5)**	**4**	**(25.0)**	**6**	**(12.8)**
気管内挿管合併症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
消化管ストーマ合併症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
切開部位出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
漿液腫	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
臨床検査	**10**	**(32.3)**	**8**	**(50.0)**	**18**	**(38.3)**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(6.5)	3	(18.8)	5	(10.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(9.7)	3	(18.8)	6	(12.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(3.2)	2	(12.5)	3	(6.4)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	4	(25.0)	4	(8.5)
血中カリウム減少	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
血中尿素増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(4.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	(6.5)	2	(12.5)	4	(8.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)	2	(12.5)	3	(6.4)
糸球体濾過率減少	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
ヘモグロビン減少	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
プロカルシトニン増加	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
白血球数減少	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
代謝および栄養障害	**3**	**(9.7)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(6.4)**
体液貯留	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
高血糖	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
低血糖	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
血液量減少症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(3.2)**	**1**	**(6.3)**	**2**	**(4.3)**
関節炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
痛風性関節炎	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**	**2**	**(4.3)**
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)
製品の問題	**1**	**(3.2)**	**1**	**(6.3)**	**2**	**(4.3)**
医療機器位置異常	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
医療機器閉塞	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
精神障害	**3**	**(9.7)**	**2**	**(12.5)**	**5**	**(10.6)**
適応障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
激越	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
不安障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
譫妄	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
うつ病	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腎および尿路障害	**3**	**(9.7)**	**1**	**(6.3)**	**4**	**(8.5)**
急性腎障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
頻尿	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
腎嚢胞	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腎不全	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**	**(12.9)**	**3**	**(18.8)**	**7**	**(14.9)**
誤嚥	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
呼吸困難	3	(9.7)	0	(0.0)	3	(6.4)
鼻出血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
喀血	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胸水症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
湿性咳嗽	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）（続き）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**	**(12.9)**	**3**	**(18.8)**	**7**	**(14.9)**
呼吸不全	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
頻呼吸	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
気管腫瘤	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(6.5)**	**1**	**(6.3)**	**3**	**(6.4)**
褥瘡性潰瘍	1	(3.2)	1	(6.3)	2	(4.3)
紅斑	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
低血圧	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.3-16

付録 2.7.6.3.3-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI +プラセボ群及び CMS + IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 1: IMI/REL + Placebo for CMS		Treatment Group 2: CMS + IMI		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		16		47	
with one or more adverse events	5	(16.1)	5	(31.3)	10	(21.3)
with no adverse events	26	(83.9)	11	(68.8)	37	(78.7)
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
白血球減少症	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(6.3)**	**1**	**(2.1)**
口の感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(6.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(4.3)**
注入部位紅斑	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
発熱	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
臨床検査	**2**	**(6.5)**	**4**	**(25.0)**	**6**	**(12.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(2.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	(6.5)	2	(12.5)	4	(8.5)
代謝および栄養障害	**1**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.1)**
高血糖	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(2.1)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(12.5)**	**2**	**(4.3)**
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(4.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.3-30

付録 2.7.6.3.3-3　有害事象の要約
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 3: IMI/REL	
	n	(%)
Subjects in population	3	
with one or more adverse events	3	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	1	(33.3)
with serious adverse events	3	(100.0)
with serious drug-related adverse events	1	(33.3)
who died	1	(33.3)
discontinued drug due to an adverse event	1	(33.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	1	(33.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(33.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(33.3)

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

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.3-5

付録 2.7.6.3.3-4　　有害事象（発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 3: IMI/REL	
	n	(%)
Subjects in population	3	
with one or more adverse events	3	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(33.3)**
貧血	1	(33.3)
心臓障害	**1**	**(33.3)**
心房粗動	1	(33.3)
胃腸障害	**3**	**(100.0)**
急性腹症	1	(33.3)
便秘	1	(33.3)
下痢	1	(33.3)
十二指腸穿孔	1	(33.3)
胃食道逆流性疾患	1	(33.3)
イレウス	1	(33.3)
レッチング	1	(33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(33.3)**
末梢腫脹	1	(33.3)
肝胆道系障害	**1**	**(33.3)**
肝血腫	1	(33.3)
感染症および寄生虫症	**3**	**(100.0)**
細菌性肛門直腸感染	1	(33.3)
医療機器関連感染	1	(33.3)
細菌性耳感染	1	(33.3)
ブドウ球菌性耳感染	1	(33.3)
大腸菌性尿路感染	1	(33.3)
肺炎	2	(66.7)
敗血症性ショック	1	(33.3)
ブドウ球菌性菌血症	1	(33.3)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(66.7)**

付録 2.7.6.3.3-4　有害事象（発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）（続き）

	Treatment Group 3: IMI/REL	
	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(66.7)**
腹部創離開	1	(33.3)
裂傷	1	(33.3)
代謝および栄養障害	**1**	**(33.3)**
食欲減退	1	(33.3)
高カリウム血症	1	(33.3)
低マグネシウム血症	1	(33.3)
神経系障害	**1**	**(33.3)**
全身性強直性間代性発作	1	(33.3)
精神障害	**1**	**(33.3)**
精神状態変化	1	(33.3)
腎および尿路障害	**1**	**(33.3)**
急性腎障害	1	(33.3)
血管障害	**1**	**(33.3)**
低血圧	1	(33.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.3-19

付録 2.7.6.3.3-5　副作用（発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群）
013 試験（ASaT 集団）

	Treatment Group 3: IMI/REL	
	n	(%)
Subjects in population	3	
with one or more adverse events	1	(33.3)
with no adverse events	2	(66.7)
神経系障害	**1**	**(33.3)**
全身性強直性間代性発作	1	(33.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

IMI = imipenem/cilastatin; REL = relebactam.

Source: [資料5.3.5.1.3: P013] Table 14.3-32

付録 2.7.6.3.3-6　　死亡及び重篤な副作用の叙述（013 試験）

1)　割付番号：[redacted]（Treatment Group 1：REL/IMI +プラセボ群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：肺感染（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺感染（なし）
既往歴：高血圧
併用薬：enoxaparin sodium、amlodipine、nebivolol hydrochloride、furosemide、amiodarone、methylprednisolone

被験者（[redacted]歳、男性、白人）は、左多発肋骨骨折及び左外傷性血気胸により入院した後に、VABP を発症した。治験薬投与開始37日前に呼吸不全のため人工呼吸器が装着された。本試験の要件を満たすベースラインの検体は、治験薬投与開始6日前に気管支洗浄液から採取した検体であり、*Pseudomonas aeruginosa*（イミペネム耐性、イミペネム／レレバクタム及びコリスチン感性）が検出された。Day 1の胸部 X 線では左右の浸潤影が認められた。前治療で使用された抗菌薬の要約の一覧は下表を参照のこと。

Day 1にスクリーニングを行った。治験薬投与前日に採取した気管吸引物及び血液の培養では、イミペネム／レレバクタム、コリスチン及びイミペネムに感性の *P. aeruginosa* が検出された。被験者は Day 1に REL/IMI +プラセボの投与を開始した。Day 3（OTX 来院）の胸部 CT スキャンで持続性肺炎が認められ、気管吸引物培養でイミペネム／レレバクタム、コリスチン及びイミペネムに感性の *P. aeruginosa* 及び *Enterobacter aerogenes* が検出されたが、追跡調査時の血液培養は陰性であった。ベースラインと比べると、人工呼吸器の化膿性分泌物及び重度頻呼吸がまだみられたが、呼吸困難は改善した。臨床効果は「改善」と判定された。Day 5の胸部 X 線では、持続性肺炎はわずかな改善がみられた。Day 7の気管吸引物培養では、イミペネム／レレバクタム、コリスチン及びイミペネムに感性の *P. aeruginosa* が検出された。脳波（EEG）では、脳のびまん性損傷を示すてんかん性又は局所性の徴候を伴わない非特異的なびまん性徐波及び低振幅波が認められた。REL/IMI +プラセボの最終投与は Day 11（EOT 来院）であった。ベースラインと比べると、人工呼吸器の気道分泌物は非化膿性となり、頻呼吸及び呼吸困難は改善した。治験薬の臨床効果は「改善」と判定された。胸部 X 線で両側性の浸潤影の持続がみられ、気管吸引物の培養でイミペネム／レレバクタム、コリスチン及びイミペネムに感性の *E. aerogenes* が検出された。

治験実施計画書に従った追跡調査来院（EFU 来院）を Day 14に実施した。被験者は発熱を発現しており、頻呼吸の悪化が認められた。Day 15の胸部 X 線で両側性浸潤が認められた。Day 16の気管吸引物培養でイミペネム／レレバクタム、コリスチン及びイミペネムに感性の *P. aeruginosa* 及び *E. aerogenes* が検出された。重度の頻呼吸及び中等度の呼吸困難を伴う人工呼吸器の化膿性気道分泌物が認められたことから、臨床効果は「判定不能」であった。被験者は臨床的改善がみられない状態で3週間超意識不明であったため、治療担当医師は FiO_2を21%まで減少させることを決定した。その後呼吸不全が悪化し、Day 17に死亡した。治験担当医師は、Day 14の肺感染の程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

治験依頼者は、当該被験者の臨床的に関連のある入手可能な情報に基づき、報告された肺感染は治験薬とおそらく関連なしと判定した。報告された重篤な有害事象と治験薬との因果関係を示唆する根拠となる十分な所見は得られず、被験者が高齢であること並びに基礎疾患／併発疾患である肺炎、脳損傷及び呼吸不全の影響があると考えられた。すなわち、当該事象のより妥当かつ代替的な説明として被験者の基礎疾患／併発疾患の合併症によるものと考えられた。

Table. Summary Listing of All Prior Antimicrobials

Antimicrobial	Study Day(s) Administered	Indication
Piperacillin (+) tazobactam	-32 to -26	Pneumonia
Amikacin	-28 to -26	Pneumonia
IMI	-26 to -11	Pneumonia
Clarithromycin	-23 to -21	Pneumonia
Piperacillin (+) tazobactam	-11 to 1	Pneumonia

IMI = imipenem.

2)　割付番号：[redacted]-[redacted]（Treatment Group 3：REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）、敗血症性ショック（なし）
既往歴：嚢胞性線維症、2型糖尿病、慢性副鼻腔炎、喘息及び気管支アスペルギルス症

被験者（2[redacted]歳、女性、白人）は、非盲検群（REL/IMI 群）に組み入れられた。被験者は、嚢胞性線維症の悪化により治験薬投与開始15日前に入院した。ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、吸入トブラマイシン及びコリスチンの投与を受けた。その後、メロペネム、シプロフロキサシン及び吸入コリスチンに切り替えた。前治療で使用された抗菌薬の要約の一覧は下表（Table 1）を参照のこと。

本試験の要件を満たすベースラインの検体は、治験薬投与開始4日前に呼吸器から採取した検体であり、*P. aeruginosa*（イミペネム耐性、コリスチン耐性及びイミペネム／レレバクタム感性）が検出された。被験者はその後組み入れられ、非盲検下（Treatment Group 3）で REL/IMI とコリスチンの併用投与を受けた。治験薬と併用された抗菌薬の要約の一覧は下表（Table 2）を参照のこと。

Day 2、進行性呼吸不全による人工呼吸器開始のため挿管された。試験期間中を通じて気管支鏡検査が繰り返し実施され、気道に多量の化膿性物質が認められた。被験者は、Day 8に死亡するまで進行性の呼吸器疾患を有していた。Day 3（OTX 来院）の胸部 X 線で両側性浸潤の悪化が認められ、臨床効果は「悪化」と判定された。最後の細菌学的検体は Day 6に採取した BAL 液であり、治験薬に感性の *P. aeruginosa*（イミペネム／レレバクタムの MIC 0.5 mg/L、イミペネムの MIC 2 mg/L、コリスチンの MIC 0.25 mg/L）及び治験薬に感性の *Achromobacter*（イミペネム／レレバクタムの MIC 0.25 mg/L、イミペネムの MIC 1 mg/L、コリスチンの MIC 4 mg/L）が検出された。

Day 7に長期人工呼吸器装着のため気管切開が行われたが、同日のその後に進行性血行動態不安定及び乏尿を発現し、敗血症性ショックの診断と一致した。

被験者は敗血症性ショックにより Day 8（EOT 来院）に死亡し、治験担当医師により重篤な有害事象として報告された。治験薬は死亡のため Day 8に中止、臨床効果は「無効」と判定された。治験担当医師は、敗血症性ショックの程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。

治験依頼者は、当該被験者の臨床的に関連のある入手可能な情報に基づき、報告された敗血症性ショック及び肺炎は治験薬とおそらく関連なしと判定した。治験薬と報告された重篤な有害事象との因果関係を示唆する根拠となる十分な所見は得られず、当該事象のより妥当かつ代替的な説明として被験者の基礎疾患／併発疾患によるものと考えられた。

Table 1. Summary Listing of All Prior Antimicrobials

Antimicrobial	Study Day(s) Administered	Indication
Piperacillin (+) tazobactam	-15 to -2	Exacerbation of cystic fibrosis
Tobramycin (inhaled)	-14 to -11	Exacerbation of cystic fibrosis
Azithromycin	-14 to 1	Immunomodulation
Colistin (inhaled)	-10 to 1	Pneumonia
Ciprofloxacin	-7 to -3	Exacerbation of cystic fibrosis
Tobramycin (inhaled)	-3 to 1	Exacerbation of cystic fibrosis
Meropenem	-2 to 1	Pneumonia

Table 2. Summary Listing of All Antimicrobials Given Concurrently with Study Medication

Antimicrobial	Study Day(s) Administered	Indication
Colistin (IV)	1 to 8	Respiratory infection
Vancomycin (oral)	-2 to 5	Diarrhea

IV = intravenous.

3)　割付番号：[redacted]（Treatment Group 1：REL/IMI +プラセボ群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）: 肺炎（なし）、全身性炎症反応症候群（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）: 肺炎（なし）、全身性炎症反応症候群（なし）

既往歴 : フルニエー壊疽、褥瘡性潰瘍、再発直腸癌（深層前方切除術後）、部分小腸切除術、リンパ浮腫、慢性疼痛、アルコール乱用、甲状腺機能低下症、両側胸水、肺気腫及び骨髄炎

併用薬 : pantoprazole、furosemide、levothyroxine、norepinephrine、sufentanil、melatonin、heparin

被験者（5[redacted]歳、男性、白人）は、入院後に cIAI を発症した。本試験の要件を満たすベースラインの検体は、治験薬投与開始2日前に採取した腹腔液検体及び術中腹壁スワブであり、治験実施医療機関の細菌学的検査では *Citrobacter freundii*（イミペネム耐性、イミペネム／レレバクタム及びコリスチン感性）が検出された。分離菌は中央細菌検査機関へ送付され、腹腔液の分離菌はイミ

ペネム耐性、術中スワブの分離菌はイミペネム感性と判定された。前治療で使用された抗菌薬の要約の一覧は下表を参照のこと。

結腸穿孔のため治験薬投与前日にスクリーニングを行った。Day 1に REL/IMI +プラセボの投与を開始した。Day 1に採取した血液培養では細菌の増殖がみられなかった。しかし、Day 1に尿量減少及び譫妄により酸素量を増やす必要があり、最終的に肺炎により挿管に至った。なお、被験者は治験薬投与開始前に肺炎と診断されたが、HABP/VABP の定義には該当しなかった。Day 3（OTX 来院）、呼吸不全、敗血症及び臓器不全による病状悪化のため、予後が変化し、緩和ケアへ移行した。被験者は Day 3に死亡した。試験の対象となった感染症と関係のない試験期間中の死亡のため、臨床効果は「判定不能」であった。

2件の重篤な有害事象として、Day 1の肺炎の悪化と Day 2の全身性炎症反応症候群が報告された。治験担当医師は、いずれも程度は重度で、治験薬との因果関係はなしと判定した。転帰は Day 3の死亡であった。

治験依頼者は、当該被験者の臨床的に関連のある入手可能な情報に基づき、報告された事象（全身性炎症反応症候群）は、治験薬とおそらく関連なしと判定した。治験薬と報告された重篤な有害事象との因果関係を示唆する根拠となる十分な所見は得られず、当該事象のより妥当かつ代替的な説明として被験者の基礎疾患／併発疾患によるものと考えられた。また、肺炎の悪化は、当該被験者の臨床的に関連のある入手可能な情報に基づき、治験薬投与開始前に発現していたため治験薬と関連なしと判定した。

Table. Summary Listing of All Prior Antimicrobials

Antimicrobial	Study Day(s) Administered	Indication
Piperacillin (+) tazobactam	-15 to -8	Infection prophylaxis
Ciprofloxacin	-8 to -5	Infection prophylaxis
Erythromycin	-8 to 1	Infection prophylaxis
Metronidazole	-8 to 1	Infection prophylaxis
Meropenem	-7 to -4	Pneumonia
Fosfomycin	-4 to -4	Infection prophylaxis
Ceftazidime (+) avibactam	-1 to 1	Infection prophylaxis

4)　割付番号：[redacted]（Treatment Group 3：REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：N/A
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性腹症（なし）、十二指腸穿孔（なし）、肝血腫（なし）、腹部創離開（なし）、全身性強直性間代性発作（あり）、肺炎（なし）
既往歴：壊死性肺炎、再発肺炎、腸間膜血行不全、肝酵素増加を伴う肝腫大、甲状腺機能低下症、心房細動、脂肪性肝炎、急性腎不全、血液透析、胸水、静脈血栓症、腹水、貧血及び不安
併用薬：pregabalin、metoprolol、mirtazapine、levothyroxine、ursodiol、rifaximin、lactulose、acetylcysteine、pantoprazole、lorazepam、propofol、clonidine、heparin

被験者（5[redacted]歳、男性、白人）は、入院後に cIAI を発症した。本試験の要件を満たすベースラインの検体は、治験薬投与開始3日前に腹腔液から採取した検体であり、治験実施医療機関の細菌学的検査では *P. aeruginosa*（イミペネム及びコリスチン耐性、イミペネム／レレバクタム感性）が検出された。分離菌は中央細菌検査機関へ送付され、コリスチン感性と判定された。前治療で使用された抗菌薬の要約の一覧は下表（Table 1）を参照のこと。

感染性壊死性膵炎及び複数の腹腔内膿瘍を伴う cIAI のため、Day 1にスクリーニングを行った。Day 1に経皮的腹腔内膿瘍ドレナージを行った。採取した血液培養では細菌の増殖がみられなかった。被験者は REL/IMI 群（非盲検群）に無作為割付けされ、Day 1に非盲検下で REL/IMI の投与を受けた。Day 4（OTX 来院）の臨床効果は「改善」と判定された。Day 18、腹部ドレーンを上腹部に留置した。被験者は Day 22に治療が中断されるまで治験薬の投与を受けた。その後、治療中断による臨床状態の重要な悪化がみられ、代替治療の選択肢がなかったことから、21日間の治験薬の追加投与が認められ、Day 25に治験薬投与を再開した。臨床的改善により Day 32から Day 34まで治験薬投与を中断したが、再挿管を要する肝周囲血腫により被験者の臨床状態が悪化したため再開した。Day 39、臨床的改善により治験薬投与を中断したが、再挿管を要する肺炎が懸念され、Day 42に再開した。Day 41に治験担当者以外の者により、治験薬に加え IMI が投与され、強直性間代性痙攣発作の重篤な有害事象を発現したため、Day 43に治験薬投与を中止した。

Day 22、39及び44の臨床効果は「改善」と判定された。Day 29の臨床効果は「治癒」と判定された。治験薬の最終投与は Day 43であった。Day 51の胃洗浄検体の培養では、イミペネム耐性、コリスチン及びイミペネム／レレバクタム感性の *P. aeruginosa* が検出された。Day 52の臨床効果は「判定不能」と判定された。Day 57に腹壁から採取した検体の培養では、イミペネム及びコリスチン耐性、イミペネム／レレバクタム感性の *P. aeruginosa* が検出された。治験薬と併用された抗菌薬の要約の一覧は下表（Table 2）を参照のこと。

急性腹症、十二指腸穿孔、肝血腫及び肺炎を含む、治験薬と因果関係のない複数の重篤な有害事象がみられ、いずれも程度は重度であったが、治験薬に対する処置なしに回復した。腹部創離開の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係はなしと判定され、治験薬に対する処置なしで回復したが後遺症があった。Day 42及び Day 43に薬物関連の重篤な有害事象が1件報告され、治験薬の投与中止に至った。この重篤な有害事象は上記の IMI が不注意に追加投与されていたことによる

全身性強直性間代性発作であり、治験担当医師は副作用と判定した。

治験依頼者は、当該被験者の臨床的に関連のある入手可能な情報に基づき、報告された重篤な有害事象は治験薬とおそらく関連なしと判定した。治験薬と報告された重篤な有害事象との因果関係を示唆する根拠となる十分な所見は得られず、全身性強直性間代性発作は、交絡因子としてDay 41に併用投与された IMI の影響が考えられた。急性腹症の代替的な原因として再発腹部感染の既往歴によるものと考えられた。十二指腸穿孔（2回）、肝血腫及び腹部創離開の代替的な説明として開腹術及び壊死部摘除術の合併症によるものと考えられた。肺炎のより妥当かつ代替的な説明として被験者の最近の感染症歴及び入院歴によるものと考えられた。

Table 1. Summary Listing of All Prior Antimicrobials

Antimicrobial	Study Day(s) Administered	Indication
Acyclovir	-49 to -15	HSV pneumonia
Sulfamethoxazole (+) trimethoprim	-35 to -28	*Stenotrophomonas* pneumonia
Linezolid	-32 to -24, -19 to -17	VRE detection in intra-abdominal fluid
Metronidazole	-32 to -24, -19 to -17, -15 to -1	Anaerobic antibiotic for empiric gram-negative coverage
Meropenem	-31 to -24, -20 to -16	Intra-abdominal infection/pneumonia
Caspofungin acetate	-19 to -16, -12 to -1	*Candida* detection in intra-abdominal fluid
Colistin	-17 to -16, -3 to -1	*Pseudomonas* intra-abdominal infection
Vancomycin hydrochloride	-16 to -15	Enterococcal intra-abdominal infection
Penicillin (unspecified)	-16 to -16	Empiric antibiotic
Tobramycin sulfate	-15 to -3	*Pseudomonas* pneumonia

HSV = herpes simplex virus; VRE = vancomycin-resistant enterococci.

Table 2. Summary Listing of All Concomitant Antimicrobials

Antimicrobial	Study Day(s) Administered	Indication
Caspofungin	21 to 28	Antifungal therapy
Amphotericin B	2 to 9, 15 to 23	Fungal prophylaxis
Linezolid	2 to 14	*Enterococcus faecium* intra-abdominal infection
Fluconazole	24 to 37	*Candida albicans* intra-abdominal infection
Meropenem	24 to 24	*P aeruginosa* infection
Erythromycin	40 to 44	Infection prophylaxis
Cilastatin sodium (+) IMI	41 to 41	*P aeruginosa* infection

IMI = imipenem.

2.7.6.3.4　　国際共同第Ⅲ相試験（014試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: P014]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.4.1　　概要

治験実施計画書標題／番号

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／ピペラシリン水和物（TAZ/PIPC）対照、無作為化、第Ⅲ相、二重盲検試験／014試験

治験依頼者

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)

日本における治験依頼者は MSD 株式会社

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

HABP/VABP

実施医療機関

日本を含む28ヵ国、120施設で実施し、そのうち27ヵ国、113施設で被験者を組み入れた。

治験の状態

本試験は完了している。本報告書は最終解析に基づく。

試験開始日	試験終了日	データベース固定日
2016年1月28日 （最初の被験者の初回来院日）	2019年4月3日 （最終被験者の最終来院日）	2019年7月22日

治験デザイン及び用法・用量

本試験は、HABP（人工呼吸器装着の有無を問わない）又は VABP 患者を対象とし、REL/IMI と TAZ/PIPC を比較する、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。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。無作為割付けは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）及びベースラインの APACHE II スコア（15未満、15以上）に基づき層別した。

治験薬の投与期間は、7～14日間とした。菌血症又は *P. aeruginosa* による感染を有する被験者への治験薬投与期間は14日間とした。

投与群	用法・用量†	投与経路
REL/IMI 群	REL 250 mg/IMI 500 mg を6時間ごとに投与	静脈内投与
TAZ/PIPC 群	TAZ 500 mg/PIPC 4000 mg を6時間ごとに投与	静脈内投与
† 腎機能障害を有する被験者では、腎機能の程度に基づき REL/IMI 及び TAZ/PIPC を用量調整した。		

主な選択基準

- 同意取得時点で18歳以上
- 抗菌薬の静脈内投与を必要とし、治験実施計画書で規定した臨床所見及び X 線所見の基準を満たす HABP 又は VABP 患者

目的及び評価項目

治験実施計画書に基づく目的及び評価項目を下表に示す。

なお、EU では主要評価項目を Modified intention-to-treat（MITT）集団における EFU 時点の臨床効果の有効率、副次的評価項目を MITT 集団における Day 28までの全死亡率とし、EU 用の統計解析計画書（EU SAP）で規定した。治験実施計画書の統計解析計画と EU SAP とで順序付けは異なるが目的及び評価項目の内容は共通である。

FDA に対する主要及び重要な副次目的及び評価項目	
主要目的	主要評価項目
MITT 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI を投与した際の Day 28までの全死亡率を、TAZ/PIPC を投与した際の全死亡率と比較して評価する。	MITT 集団における Day 28までの全死亡率
重要な副次目的	重要な副次評価項目
MITT 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI の有効性を EOT の7～14日後に行われる EFU 時点の臨床効果を指標に、TAZ/PIPC と比較して評価する。	MITT 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率
EMA 対する主要及び重要な副次目的及び評価項目	
主要目的	主要評価項目
MITT 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI の有効性を EOT の7～14日後に行われる EFU 時点の臨床効果を指標に、TAZ/PIPC と比較して評価する。	MITT 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率
重要な副次目的	重要な副次評価項目
MITT 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI を投与した際の Day 28までの全死亡率を、TAZ/PIPC を投与した際の全死亡率と比較して評価する。	MITT 集団における Day 28までの全死亡率

その他の副次目的	その他の副次評価項目
1．HABP/VABP 被験者での REL/IMI の安全性及び忍容性を、TAZ/PIPC と比較して評価する。	1．有害事象及び臨床検査値
2．mMITT 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI の Day 28までの全死亡率を、TAZ/PIPC と比較して評価する。	2．mMITT 集団における Day 28までの全死亡率
3．MITT 集団及び mMITT 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、EFU 時点の REL/IMI の全死亡率を、TAZ/PIPC と比較して評価する。	3．MITT 集団及び mMITT 集団における EFU 時点の全死亡率
4．MITT 集団及び mMITT 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI の Day 28までの全死亡率を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）別に TAZ/PIPC と比較して評価する。	4. MITT 集団及び mMITT 集団における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）別の Day 28までの全死亡率
5．臨床評価可能（CE）集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI の有効性を、EFU 時点の臨床効果を指標として TAZ/PIPC と比較して評価する。	5．CE 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率
6. MITT 集団及び CE 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI の有効性を Day 3、Day 6、Day 10（該当する場合）、EOT 時点及び Day 28の臨床効果を指標として TAZ/PIPC と比較して評価する。	6．MITT 集団及び CE 集団における Day 3、Day 6、Day 10（該当する場合）、EOT 時点及び Day 28の臨床効果の有効率
7．mMITT 集団及び ME 集団に含まれる HABP/VABP 被験者を対象として、REL/IMI の有効性を EOT 来院及び EFU 時点の細菌学的効果を指標として TAZ/PIPC と比較して評価する。	7．mMITT 集団及び ME 集団における EOT 時点及び EFU 時点の細菌学的効果の有効率

<u>仮説</u>

主要仮説

HABP/VABP 被験者において、MITT 集団の Day 28までの全死亡率を指標として、REL/IMI は TAZ/PIPC に対し非劣性を示す。非劣性マージンは10%とする。非劣性が示された場合は、以下を評価する：HABP/VABP 被験者において、MITT 集団での Day 28までの全死亡率を指標として、REL/IMI は TAZ/PIPC に対し優越性を示す。

副次仮説

HABP/VABP 被験者において、MITT 集団の EFU 時点の臨床効果が有効とされた被験者の割合で、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性を示す。非劣性マージンは12.5%とする。非劣性が示された場合は、以下を評価する：MITT 集団に含まれる HABP/VABP 被験者において、EFU 時点の臨床効果が有効とされた被験者の割合で、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して優越性を示す。

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計536例を無作為に割り付ける計画であった。試験終了時点で537例が割り付けられ、535例が治験薬の投与を1回以上受けた（REL/IMI 群：266例、TAZ/PIPC 群：269例）。このうち、治験薬の投与を1回以上受けた日本人被験者は41例であった（REL/IMI 群：26例、TAZ/PIPC 群：15例）。

統計計画及び解析

主要仮説（全死亡率）について、層別 Miettinen and Nurminen の方法を用いて REL/IMI を TAZ/PIPC と比較した。発現率の群間差（REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群）に関する両側95%CI の上限が10%を下回った場合、TAZ/PIPC に対する REL/IMI の非劣性が示されるとした。非劣性が示された場合、次に重要な副次仮説（臨床効果）について、層別 Miettinen and Nurminen の方法を用いて、REL/IMI を TAZ/PIPC と比較した。被験者の割合の群間差（REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群）に関する両側95%CI の下限が-12.5%を上回った場合、TAZ/PIPC に対する REL/IMI の非劣性が示されるとした。

主要評価項目及び重要な副次評価項目で非劣性が示された場合、両方の評価項目について同時に TAZ/PIPC に対する REL/IMI の優越性を評価した。優越性の検定では、全死亡率と臨床効果で有意水準を等分し、それぞれ有意水準両側0.025とした。

この逐次的な検定方法を用いることにより、主要評価項目と重要な副次評価項目の間の第 I 種の過誤の確率を厳密に制御した。

有効性解析対象集団の定義は以下のとおりとした。

- 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回は受けた被験者のうち、ベ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を除くすべての被験者
- mMITT 集団：無作為化され、治験薬の静脈内投与を少なくとも1回は受けた被験者のうち、ベ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を除く、REL/IMI が抗菌活性を示した HABP/VABP の原因菌を有するすべての被験者
- CE 集団：MITT 集団の一部で、以下の基準も満たす被験者
  (1)　本試験への組入れのための重要な診断基準を満たす
  (2)　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
  (3)　治験薬の静脈内投与を最短期間は受ける
  (4)　関心のある時点で、有効性の評価を有する
- ME 集団：CE 集団の一部で、以下の基準も満たす被験者
  (1)　REL/IMI が抗菌活性を示した HABP/VABP の原因菌をベースラインで有する
  (2)　指示時点で、下気道検体培養の結果を有する

安全性の解析は、段階的な方法（tiered approach）に基づいた。段階（tier）により、異なる解析を行った。治験実施計画書で規定した2つの ECI の基準に合致する肝トランスアミナーゼ上昇を Tier 1の安全性評価項目とし、群間比較に関する統計的検定の P 値及び群間差の95%CI を計算した。

その他の安全評価項目は Tier 2又は Tier 3とした。いずれかの投与群で4例以上に発現した有害

事象を Tier 2の評価項目とし、群間差の点推定値及び95%CI を用いて評価した。その他のすべての有害事象及び安全性評価項目を Tier 3の評価項目とし、投与群ごとの点推定値のみを算出した。群間比較の P 値（Tier 1のみ）及び群間差の95%CI（Tier 1及び Tier 2）を示した。これらの解析は、Miettinen and Nurminen の方法を用いて行った。

安全性解析対象集団は ASaT 集団を用いた。ASaT 集団は、治験薬の投与を少なくとも1回は受けたすべての被験者とした。

2.7.6.3.4.2　結果

2.7.6.3.4.2.1　被験者の内訳及び背景

- REL/IMI 群には268例が割り付けられ、266例に治験薬を投与した。このうち185例（69.0%）が試験を完了し、83例（31.0%）が試験を中止した。
- TAZ/PIPC 群には269例が割り付けられ、すべての被験者に治験薬を投与した。このうち187例（69.5%）が試験を完了し、82例（30.5%）が試験を中止した。

無作為割付けされたすべての被験者の人口統計学的データを以下に示す。

- 年齢：平均59.7歳（範囲：18～98歳）
- 性別：男性373例（69.5%）、女性164例（30.5%）
- 民族：ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外414例（77.1%）、ヒスパニック又はラテンアメリカ系111例（20.7%）、未報告7例（1.3%）、不明5例（0.9%）
- 人種：白人417例（77.7%）、アジア人79例（14.7%、日本人41例を含む）、多民族16例（3.0%）、アメリカインディアン又はアラスカ原住民13例（2.4%）、黒人又はアフリカ系米国人10例（1.9%）、ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島系1例（0.2%）、欠測1例（0.2%）
- 層別因子
  (1)　人工呼吸器装着の有無：人工呼吸器を装着していない HABP 被験者294例（54.7%）、人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者243例（45.3%）
  (2)　APACHE II スコア：15未満279例（52.0%）、15以上258例（48.0%）
- 下気道検体の原因菌数：単独菌感染320例（59.6%）、複数菌感染115例（21.4%）、感染なし102例（19.0%）
- 菌血症の併発：あり33例（6.1%）、なし504例（93.9%）
- 無作為割付け時の ICU 入院：あり353例（65.7%）、なし184例（34.3%）
- 無作為割付け時の ULN 超の AST 増加又は ALT 増加：あり162例（30.2%）、なし342例（63.7%）
- 腎機能障害の程度：正常278例（51.8%）、軽度125例（23.3%）、中等度109例（20.3%）、重度23例（4.3%）、欠測2例（0.4%）

無作為割付けされたすべての被験者のベースライン特性は、REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群で概して類似していた。

2.7.6.3.4.2.2　　有効性の結果

米国の申請では主要評価項目を全死亡率、EU での申請では主要評価項目を臨床効果としている。本申請においては、「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を踏まえ、臨床効果を重要な評価項目と考える。

MITT 集団における EFU 時点及び Day 28までの全死亡率を[表 2.7.6.3.4-1]に、各評価時点の臨床効果の有効率を[表 2.7.6.3.4-2]に示す。

主要評価項目：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、REL/IMI 群で15.9%（42/264例）、TAZ/PIPC 群で21.3%（57/267例）であり、群間差（REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群）（95%CI）は-5.3%（-11.9, 1.2）であった。両側95%CI の上限が事前に規定した非劣性マージンの10%を下回ったことから、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性であることが示された。

重要な副次評価項目：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、REL/IMI 群で61.0%（161/264例）、TAZ/PIPC 群で55.8%（149/267例）であり、群間差（REL/IMI 群－TAZ/PIPC 群）（95%CI）は5.0%（-3.2, 13.2）であった。両側95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの-12.5%を上回ったことから、REL/IMI は TAZ/PIPC に対して非劣性であることが示された。

REL/IMI の TAZ/PIPC に対する優越性は、主要及び重要な副次評価項目のいずれにおいても認められなかった。

その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の結果は、概して主要及び重要な副次評価項目の結果を支持するものであった。

- mMITT 集団における Day 28までの全死亡率は投与群間で同程度であり、主要評価項目の結果と同様であった。
- MITT 集団及び mMITT 集団における EFU 時点の全死亡率は、いずれの集団においても投与群間で同程度であり、Day 28までの結果と同様であった。
- MITT 集団及び mMITT 集団における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）別の Day 28までの全死亡率は、人工呼吸器を装着していない HABP 被験者と比べて人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者で高かった。また、人工呼吸器を装着している HABP 又は VABP 被験者では、MITT 集団と mMITT 集団のいずれの集団においても REL/IMI 群の Day 28までの全死亡率は TAZ/PIPC 群と比べて低かった。MITT 集団における Day 28までの全死亡率は、以下の部分集団でも TAZ/PIPC 群と比べて REL/IMI 群で低かった。

a) 原疾患の肺炎の種類（人工呼吸器を装着していない HABP、人工呼吸器を装着している HABP、VABP）別の部分集団のうち人工呼吸器を装着している HABP 被験者
b) APCHE II スコアが15以上の被験者
c) 菌血症を併発している被験者

- CE 集団における EFU 時点の臨床効果の有効率は投与群間で同程度であり、REL/IMI 群の TAZ/PIPC 群に対する非劣性を示した MITT 集団の結果を支持するものであった。
- MITT 集団及び CE 集団における Day 3、Day 6、Day 10（該当する場合）、EOT 時点、EFU 時点及び Day 28の臨床効果の有効率は、いずれの時点でも投与群間で同程度であった。
- mMITT 集団における EOT 時点の細菌学的効果の有効率は、TAZ/PIPC 群と比べて REL/IMI 群で高く、EFU 時点においては投与群間で同程度であった。ME 集団における EOT 時点及び EFU 時点の細菌学的効果の有効率は投与群間で同程度であり、いずれの投与群も mMITT 集団の数値よりも高かった。

表 2.7.6.3.4-1 EFU 時点及び Day 28 までの全死亡率
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（MITT 集団）

	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

表 2.7.6.3.4-2 各評価時点の臨床効果の有効率
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（MITT 集団）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Unadjusted Difference	Adjusted Difference		P-value
Visit	n/m	(%)	n/m	(%)	%	%	(CI)	
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

2.7.6.3.4.2.3　　安全性の結果

治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日までの有害事象の要約を[表 2.7.6.3.4-3]に示し、発現割合0%超の有害事象及び副作用をそれぞれ[付録 2.7.6.3.4-1]及び[付録 2.7.6.3.4-2]に示す。全試験期間における死亡に至った有害事象の一覧及び重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.4-9]及び[付録 2.7.4-12]に示し、これらの個別症例の叙述を[資料5.3.5.1.4: P014] 16.2.7.2項に示す。なお、REL/IMI 群の死亡及び重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.3.4-3]に示す。本試験において有害事象は MedDRA ver. 22.0を使用して集計した。

有害事象の要約

- 有害事象の発現割合は、REL/IMI 群で85.0%（226/266例）及び TAZ/PIPC 群で86.6%（233/269例）であった。
- 死亡（全体で18.1%）、重篤な有害事象（全体で29.3%）、副作用（全体で10.7%）及び投与中止に至った有害事象（全体で6.9%）の発現割合は、REL/IMI 群と TAZ/PIPC 群で概して同程度であった。
- 全体で発現割合が5%以上の有害事象は、貧血（10.3%）、下痢（9.5%）、AST 増加（9.5%）、

ALT 増加（8.4%）、低カリウム血症（7.9%）及び発熱（5.8%）であった。これらの有害事象の分布は投与群間で概して同程度であった。

- 全体で発現割合が1%以上の副作用は、下痢（2.2%）、ALT 増加（1.7%）及び AST 増加（1.1%）であった。副作用の発現割合は REL/IMI 群と TAZ/PIPC 群で概して同程度であった。
- Tier 2の有害事象の発現割合は、投与群間で概して同程度であった。

APACHE II スコア別及び肺炎の種類別の有害事象の要約

- APACHE II スコア別（15未満、15以上）では、投与群にかかわらず APACHE II スコアが15未満の被験者と比べて15以上の被験者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かった。APACHE II スコアが15以上の被験者における死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、TAZ/PIPC 群と比べて REL/IMI 群で低かった。副作用を含むその他の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。
- 肺炎の種類別（人工呼吸器を装着していない HABP、人工呼吸器を装着している HABP、VABP）での有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群にかかわらず人工呼吸器を装着している HABP 被験者で最も高く、人工呼吸器を装着していない HABP 被験者で最も低かった。副作用の発現割合は、肺炎の種類別で同程度であった。
- 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、人工呼吸器を装着している HABP 被験者及び VABP 被験者で TAZ/PIPC 群と比べて REL/IMI 群で低かった。

重篤な有害事象及びその他の臨床的に意味のある有害事象

- 重篤な有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった［REL/IMI 群：26.7%（71/266例）、TAZ/PIPC 群：32.0%（86/269例）、以下同順］。いずれかの投与群で2%以上にみられた重篤な有害事象は、心停止（3.8%、2.6%）、敗血症性ショック（2.6%、1.5%）、肺炎（2.3%、1.1%）、急性腎障害（0%、3.0%）及び多臓器機能不全症候群（0.4%、2.2%）であった。
- 重篤な副作用の発現割合は、REL/IMI 群で1.1%（3/266例）及び TAZ/PIPC 群で0.7%（2/269例）であった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった［REL/IMI 群：15.0%（40/266例）、TAZ/PIPC 群：21.2%（57/269例）、以下同順］。いずれかの投与群で2%以上にみられた死亡に至った有害事象は、心停止（3.4%、2.2%）、敗血症性ショック（2.3%、0.7%）、多臓器機能不全症候群（0.4%、2.2%）であった。副作用による死亡はなかった。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった［REL/IMI 群：5.6%（15/266例）、TAZ/PIPC 群：8.2%（22/269例）、以下同順］。いずれかの投与群で2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、急性腎障害（0例、4例）、心停止（2例、0例）及び脳転位症候群（別名 脳ヘルニア；0例、2例）であった。
- ECI の肝トランスアミナーゼに関する事象の発現割合は低く、REL/IMI 群と TAZ/PIPC 群で同程度であった。AST 又は ALT が ULN の3倍以上の上昇かつ総ビリルビンが ULN の2倍以

上の上昇、かつ同時に、ALP が ULN の2倍未満の基準に合致した被験者は4例（REL/IMI 群：1例、TAZ/PIPC 群：3例）、確定した（再検査により確認された）AST 又は ALT の ULN の5倍以上の上昇の基準に合致した被験者は10例（REL/IMI 群：6例、TAZ/PIPC 群：4例）であった。

- 臨床検査値がベースライン後に Grade 3又は4へ推移した被験者の割合は、REL/IMI 群と TAZ/PIPC 群で概して同程度であった。

表 2.7.6.3.4-3 有害事象の要約（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）

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

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

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 14.3-1

2.7.6.3.4.3　結論

有効性の結論

- HABP/VABP 被験者に REL/IMI を6時間ごとに最大14日間投与した結果、Day 28までの全死亡率及び EFU 時点の臨床効果の有効率において TAZ/PIPC に対する非劣性が示された。

安全性の結論

- 本試験では臨床的により重症度の高い被験者を対象としたが、REL/IMI の忍容性は概して良好で、TAZ/PIPC と同程度の安全性プロファイルが示された。また、本剤の成人 HABP/VABP 患者に対する使用の妨げとなる重要な又は予測できない安全性の徴候はみられなかった。

2.7.6.3.4.4　　付録

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	266		269		535	
with one or more adverse events	226	(85.0)	233	(86.6)	459	(85.8)
with no adverse events	40	(15.0)	36	(13.4)	76	(14.2)
血液およびリンパ系障害	**45**	**(16.9)**	**49**	**(18.2)**	**94**	**(17.6)**
貧血	28	(10.5)	27	(10.0)	55	(10.3)
失血性貧血	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
ヘパリン起因性血小板減少症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
凝固低下状態	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
鉄欠乏性貧血	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
白血球増加症	5	(1.9)	7	(2.6)	12	(2.2)
白血球減少症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
リンパ球減少症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脾臓病変	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血小板減少症	5	(1.9)	3	(1.1)	8	(1.5)
血小板増加症	7	(2.6)	9	(3.3)	16	(3.0)
心臓障害	**41**	**(15.4)**	**32**	**(11.9)**	**73**	**(13.6)**
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
不整脈	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
心房細動	8	(3.0)	5	(1.9)	13	(2.4)
完全房室ブロック	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
徐脈	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
心停止	10	(3.8)	8	(3.0)	18	(3.4)
心不全	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
急性心不全	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
慢性心不全	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
うっ血性心不全	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
心肺停止	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
心肺不全	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
心血管不全	5	(1.9)	4	(1.5)	9	(1.7)
代謝性心筋症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心筋虚血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	**41**	**(15.4)**	**32**	**(11.9)**	**73**	**(13.6)**
動悸	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心膜炎	4	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)
洞性徐脈	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
洞性頻脈	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
上室性頻脈	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
頻脈性不整脈	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
頻脈	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
包茎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
耳および迷路障害	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.4)**	**2**	**(0.4)**
片耳難聴	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
耳出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
耳垢分泌過多	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
内分泌障害	**2**	**(0.8)**	**4**	**(1.5)**	**6**	**(1.1)**
尿崩症	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
眼障害	**2**	**(0.8)**	**5**	**(1.9)**	**7**	**(1.3)**
白内障	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
結膜出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
結膜浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
アレルギー性結膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
角膜びらん	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
複視	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
兎眼	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
散瞳	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
網膜血管障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胃腸障害	**60**	**(22.6)**	**70**	**(26.0)**	**130**	**(24.3)**
腹部膨満	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腹痛	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.7)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**60**	**(22.6)**	**70**	**(26.0)**	**130**	**(24.3)**
上腹部痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
急性出血性潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肛門びらん	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
口角口唇炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腹水	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
虚血性大腸炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
便秘	11	(4.1)	3	(1.1)	14	(2.6)
下痢	21	(7.9)	30	(11.2)	51	(9.5)
穿孔性十二指腸潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
細菌叢異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
消化不良	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
嚥下障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸管皮膚瘻	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
びらん性食道炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
糞塊	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
変色便	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
軟便	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
排便回数増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胃出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胃潰瘍	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胃腸管瘻	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胃腸出血	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.7)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
舌炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血便排泄	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胃排出不全	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)
臍径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸管虚血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腹腔内液貯留	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
大腸穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**60**	**(22.6)**	**70**	**(26.0)**	**130**	**(24.3)**
口唇びらん	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
口唇出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸間膜静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
口腔内出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪心	4	(1.5)	4	(1.5)	8	(1.5)
胃閉塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
閉塞性膵炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
嚥下痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
食道潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
食道炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
消化性潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肛門周囲紅斑	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸壁気腫症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
直腸出血	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
流涎過多	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
小腸穿孔	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
上部消化管出血	3	(1.1)	3	(1.1)	6	(1.1)
嘔吐	8	(3.0)	10	(3.7)	18	(3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**32**	**(12.0)**	**51**	**(19.0)**	**83**	**(15.5)**
無力症	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
脳死	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
カテーテル留置部位紅斑	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
カテーテル留置部位炎症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胸痛	3	(1.1)	5	(1.9)	8	(1.5)
死亡	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
滲出液	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
疲労	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
線維症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
低体温	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
炎症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**32**	**(12.0)**	**51**	**(19.0)**	**83**	**(15.5)**
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(0.6)
注入部位出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
注入部位疼痛	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(0.6)
注入部位静脈炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
注射部位疼痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
注射部位静脈炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
注射部位腫脹	3	(1.1)	1	(0.4)	4	(0.7)
医療機器使用部位そう痒感	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
多臓器機能不全症候群	1	(0.4)	7	(2.6)	8	(1.5)
浮腫	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
末梢性浮腫	2	(0.8)	4	(1.5)	6	(1.1)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
末梢腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
発熱	11	(4.1)	20	(7.4)	31	(5.8)
腫脹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性炎症反応症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血管ステント血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肝胆道系障害	**7**	**(2.6)**	**7**	**(2.6)**	**14**	**(2.6)**
胆石症	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
薬物性肝障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肝嚢胞	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝機能異常	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
脂肪肝	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
虚血性肝炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胆道気腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**	**160**	**(29.9)**
腹部感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**	**160**	**(29.9)**
アシネトバクター性菌血症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
アシネトバクター感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肛門カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
抗生物質関連大腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
菌血症	4	(1.5)	5	(1.9)	9	(1.7)
細菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
細菌性毒血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
細菌性尿道炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
細菌尿	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
脳膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
気管支炎	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
熱傷部感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
カンジダ感染	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
カンジダ性尿道炎	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
カンジダ尿	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
よう	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
カテーテル留置部位感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
結膜炎	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
膀胱炎	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.6)
デルフチア・アシドボランス感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
医療機器関連感染	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
心内膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
細菌性心内膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
エンテロバクター性菌血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腸球菌性菌血症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
細菌性腸炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
丹毒	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
大腸菌感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
大腸菌性尿路感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
真菌血症	8	(3.0)	7	(2.6)	15	(2.8)
真菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮膚真菌感染	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**	**160**	**(29.9)**
泌尿生殖器感染	6	(2.3)	4	(1.5)	10	(1.9)
ＨＩＶ感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
帯状疱疹	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.6)
感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染性胸水	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
椎間板炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
クレブシエラ性菌血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
クレブシエラ感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
限局性感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肺膿瘍	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
肺感染	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
乳様突起炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
髄膜炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
メタニューモウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
鼓膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
神経系感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
口腔ヘルペス	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
骨髄炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
中耳炎	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
耳下腺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
会陰膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腹膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肺炎	11	(4.1)	8	(3.0)	19	(3.6)
アシネトバクター性肺炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
細菌性肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
大腸菌性肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
真菌性肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
ブドウ球菌性肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
処置後敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
術後創感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
偽膜性大腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腰筋膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
化膿性分泌物	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腎盂腎炎	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**83**	**(31.2)**	**77**	**(28.6)**	**160**	**(29.9)**
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
慢性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
膿気胸	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
回帰熱	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
呼吸器モニリア症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
気道感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
敗血症	3	(1.1)	5	(1.9)	8	(1.5)
敗血症性ショック	7	(2.6)	5	(1.9)	12	(2.2)
副鼻腔炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮膚感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脊髄感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
膿性痰	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
ブドウ球菌性菌血症	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.6)
ブドウ球菌感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
ブドウ球菌皮膚感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性カンジダ	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
股部白癬	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
白癬感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
気管炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
気管気管支炎	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
トリコフィトン感染症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
結核	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿道炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
尿路感染	7	(2.6)	6	(2.2)	13	(2.4)
真菌性尿路感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿路性敗血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
水痘	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
創傷感染	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
真菌性創感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
ブドウ球菌性創感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**14**	**(5.3)**	**21**	**(7.8)**	**35**	**(6.5)**
気管内挿管合併症	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)
顔面損傷	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
転倒	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
埋没組織壊死	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
切開部位潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
注入に伴う反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
四肢損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
口唇損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
処置後血腫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
処置後出血	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(0.6)
術後創合併症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
処置による気胸	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚擦過傷	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
皮膚裂傷	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
脊髄ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脾破裂	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
ストーマ部分泌物	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
ストーマ部疼痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
硬膜下血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
熱傷	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
各種物質毒性	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
輸血関連呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
外傷性血胸	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
尺骨骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
移植血管合併症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
創合併症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
創離開	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
創部内臓脱出	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
創部分泌	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
臨床検査	**63**	**(23.7)**	**51**	**(19.0)**	**114**	**(21.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26	(9.8)	19	(7.1)	45	(8.4)
アミラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31	(11.7)	20	(7.4)	51	(9.5)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**63**	**(23.7)**	**51**	**(19.0)**	**114**	**(21.3)**
抱合ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血中アルブミン減少	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	(1.9)	2	(0.7)	7	(1.3)
血中ビリルビン増加	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
血中カルシウム減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中クレアチニン増加	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
血中ブドウ糖変動	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中マグネシウム減少	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
血中カリウム減少	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
血圧低下	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血圧上昇	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
血中ナトリウム減少	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.6)
血中ナトリウム増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中尿素増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中尿酸減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
体温上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
ＣＳＦ白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
フィブリンＤダイマー増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(1.9)	3	(1.1)	8	(1.5)
糸球体濾過率減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
ヘモグロビン減少	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
心拍数	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肝酵素上昇	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
国際標準比増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
リパーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
好中球数増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
酸素飽和度低下	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.7)
血小板数減少	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
血小板数増加	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
蛋白アルブミン比減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**63**	**(23.7)**	**51**	**(19.0)**	**114**	**(21.3)**
総蛋白減少	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
プロトロンビン時間延長	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脈拍欠損	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿量減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿量増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
体重減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
体重増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
白血球数増加	1	(0.4)	4	(1.5)	5	(0.9)
代謝および栄養障害	**59**	**(22.2)**	**56**	**(20.8)**	**115**	**(21.5)**
アシドーシス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
中枢性塩類喪失症候群	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
脱水	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
糖尿病	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脂質異常症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
電解質失調	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
栄養補給不耐性	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
水分過負荷	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
体液貯留	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
痛風	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
高カルシウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
高血糖	7	(2.6)	7	(2.6)	14	(2.6)
高インスリン血症性低血糖症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
高カリウム血症	4	(1.5)	3	(1.1)	7	(1.3)
高ナトリウム血症	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
高リン酸塩血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
低アルブミン血症	8	(3.0)	10	(3.7)	18	(3.4)
低カルシウム血症	0	(0.0)	4	(1.5)	4	(0.7)
低血糖	4	(1.5)	5	(1.9)	9	(1.7)
低カリウム血症	18	(6.8)	24	(8.9)	42	(7.9)
低マグネシウム血症	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
低ナトリウム血症	14	(5.3)	3	(1.1)	17	(3.2)
低リン酸血症	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**59**	**(22.2)**	**56**	**(20.8)**	**115**	**(21.5)**
低蛋白血症	7	(2.6)	12	(4.5)	19	(3.6)
プロポフォール注入症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**9**	**(3.4)**	**8**	**(3.0)**	**17**	**(3.2)**
関節痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
関節炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
背部痛	3	(1.1)	3	(1.1)	6	(1.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
椎間板突出	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
関節可動域低下	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
関節腫脹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
運動性低下	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
筋骨格系胸痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
頚部痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
骨端症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
四肢痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
変形性脊椎症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脊柱管狭窄症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脊椎炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脊椎すべり症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
椎間孔狭窄	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.4)**
胃癌	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
神経系障害	**28**	**(10.5)**	**34**	**(12.6)**	**62**	**(11.6)**
アカシジア	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血管障害性ニューロパチー	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
失語症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
失声症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脳底動脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脳転位症候群	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.7)
脳損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**28**	**(10.5)**	**34**	**(12.6)**	**62**	**(11.6)**
脳浮腫	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(0.6)
頚動脈狭窄	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
小脳性認知感情症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脳血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脳虚血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脳脊髄瘻	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
脳血管発作	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
昏睡	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
浮動性めまい	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
よだれ	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
味覚異常	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
脳症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
てんかん	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
顔面麻痺	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
頭蓋内出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
出血性卒中	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.7)
頭痛	2	(0.8)	4	(1.5)	6	(1.1)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肝性脳症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
水頭症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
運動過多	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
低酸素性虚血性脳症	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
ＩＣＵ関連筋力低下	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
頭蓋内圧上昇	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
虚血性脳卒中	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
ラクナ脳卒中	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
嗜眠	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
代謝性脳症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
単ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
ミオクローヌス	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
ニューロミオパチー	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
末梢性ニューロパチー	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
不全対麻痺	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**28**	**(10.5)**	**34**	**(12.6)**	**62**	**(11.6)**
精神運動亢進	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
四肢麻痺	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
痙攣発作	3	(1.1)	2	(0.7)	5	(0.9)
脊髄圧迫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
硬膜下ヒグローマ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
咬舌	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
精神障害	**14**	**(5.3)**	**20**	**(7.4)**	**34**	**(6.4)**
感情障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
攻撃性	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
激越	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
不安	4	(1.5)	3	(1.1)	7	(1.3)
不安障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
行動障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
錯乱状態	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
譫妄	3	(1.1)	8	(3.0)	11	(2.1)
うつ病	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
幻視	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
不眠症	2	(0.8)	5	(1.9)	7	(1.3)
神経過敏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
落ち着きのなさ	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
腎および尿路障害	**23**	**(8.6)**	**30**	**(11.2)**	**53**	**(9.9)**
急性腎障害	1	(0.4)	13	(4.8)	14	(2.6)
高窒素血症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
尿路結石	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
慢性腎臓病	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
出血性膀胱炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
排尿困難	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
糖尿	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血尿	4	(1.5)	2	(0.7)	6	(1.1)
神経因性膀胱	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
腎周囲炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
頻尿	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**23**	**(8.6)**	**30**	**(11.2)**	**53**	**(9.9)**
多尿	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)
蛋白尿	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
腎嚢胞	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
腎不全	2	(0.8)	3	(1.1)	5	(0.9)
腎機能障害	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
塩体質	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿閉	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.6)
生殖系および乳房障害	**1**	**(0.4)**	**4**	**(1.5)**	**5**	**(0.9)**
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
性器びらん	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
会陰潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
前立腺炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**67**	**(25.2)**	**59**	**(21.9)**	**126**	**(23.6)**
急性肺水腫	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
急性呼吸窮迫症候群	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(0.7)
急性呼吸不全	6	(2.3)	2	(0.7)	8	(1.5)
誤嚥	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
喘息	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
無気肺	1	(0.4)	5	(1.9)	6	(1.1)
気管支閉塞	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
気管支胸膜瘻	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
気管支痙攣	5	(1.9)	3	(1.1)	8	(1.5)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
咳嗽	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肺気腫	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
鼻出血	1	(0.4)	5	(1.9)	6	(1.1)
喀血	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.4)
血胸	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
しゃっくり	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
胸水症	11	(4.1)	14	(5.2)	25	(4.7)
高炭酸ガス血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**67**	**(25.2)**	**59**	**(21.9)**	**126**	**(23.6)**
低炭酸症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
低酸素症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
高粘稠性気管支分泌物	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
喉頭浮腫	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
鼻中隔弯曲	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
咽頭病変	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
胸水	11	(4.1)	13	(4.8)	24	(4.5)
胸膜線維症	4	(1.5)	1	(0.4)	5	(0.9)
胸膜炎	6	(2.3)	0	(0.0)	6	(1.1)
誤嚥性肺炎	8	(3.0)	1	(0.4)	9	(1.7)
気胸	3	(1.1)	4	(1.5)	7	(1.3)
自然気胸	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.6)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肺空洞形成	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
肺うっ血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肺塞栓症	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(0.6)
肺線維症	3	(1.1)	1	(0.4)	4	(0.7)
肺高血圧症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
呼吸抑制	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
呼吸不全	5	(1.9)	7	(2.6)	12	(2.2)
変色痰	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
頻呼吸	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
気管潰瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
喘鳴	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**35**	**(13.2)**	**27**	**(10.0)**	**62**	**(11.6)**
冷汗	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
褥瘡性潰瘍	7	(2.6)	8	(3.0)	15	(2.8)
接触皮膚炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
おむつ皮膚炎	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
紅斑	4	(1.5)	4	(1.5)	8	(1.5)
皮下出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
過角化	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**35**	**(13.2)**	**27**	**(10.0)**	**62**	**(11.6)**
汗疹	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
点状出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
立毛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性そう痒症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
発疹	10	(3.8)	5	(1.9)	15	(2.8)
紅斑性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮膚出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮膚病変	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
皮膚軟化	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
皮膚壊死	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮下気腫	5	(1.9)	1	(0.4)	6	(1.1)
蕁麻疹	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)
血管障害	**29**	**(10.9)**	**29**	**(10.8)**	**58**	**(10.8)**
血管硬化	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
大動脈瘤	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
大動脈硬化症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血性分泌物	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
循環虚脱	4	(1.5)	2	(0.7)	6	(1.1)
深部静脈血栓症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
血腫	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
血行動態不安定	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
高血圧	9	(3.4)	6	(2.2)	15	(2.8)
低血圧	8	(3.0)	10	(3.7)	18	(3.4)
血液量減少性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
頚静脈血栓症	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
静脈炎	1	(0.4)	5	(1.9)	6	(1.1)
表在性静脈炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
出血性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
収縮期高血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-1　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**29**	**(10.9)**	**29**	**(10.8)**	**58**	**(10.8)**
表在性血栓性静脈炎	0	(0.0)	4	(1.5)	4	(0.7)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 14.3-7

付録 2.7.6.3.4-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	266		269		535	
with one or more adverse events	31	(11.7)	26	(9.7)	57	(10.7)
with no adverse events	235	(88.3)	243	(90.3)	478	(89.3)
血液およびリンパ系障害	**4**	**(1.5)**	**1**	**(0.4)**	**5**	**(0.9)**
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
血小板減少症	4	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)
胃腸障害	**9**	**(3.4)**	**9**	**(3.3)**	**18**	**(3.4)**
下痢	6	(2.3)	6	(2.2)	12	(2.2)
細菌叢異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
軟便	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪心	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
嘔吐	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(1.1)**	**4**	**(1.5)**	**7**	**(1.3)**
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
注射部位静脈炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
注射部位腫脹	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
発熱	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
肝胆道系障害	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
肝機能異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**4**	**(1.5)**	**2**	**(0.7)**	**6**	**(1.1)**
抗生物質関連大腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
真菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
注入に伴う反応	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
臨床検査	**10**	**(3.8)**	**4**	**(1.5)**	**14**	**(2.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.3)	3	(1.1)	9	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.3)	0	(0.0)	6	(1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(1.5)	1	(0.4)	5	(0.9)
血中カリウム減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
血中ナトリウム増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
血小板数減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	**2**	**(0.8)**	**1**	**(0.4)**	**3**	**(0.6)**
低カリウム血症	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)
低マグネシウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
低ナトリウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.4)**
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
味覚異常	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
全身性強直性間代性発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
幻視	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**
腎機能障害	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	**6**	**(2.3)**	**2**	**(0.7)**	**8**	**(1.5)**
点状出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性そう痒症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
発疹	3	(1.1)	1	(0.4)	4	(0.7)
全身性皮疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

付録 2.7.6.3.4-2　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日）
（REL/IMI 群及び TAZ/PIPC 群）
014 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL		PIP/TAZ		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**6**	**(2.3)**	**2**	**(0.7)**	**8**	**(1.5)**
蕁麻疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam.

Source: [資料5.3.5.1.4: P014] Table 14.3-8

付録 2.7.6.3.4-3　死亡及び重篤な副作用の叙述（014 試験）

1) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）

既往歴：骨折治療、鼡径部ヘルニア修復、付合い程度の飲酒者、タバコ使用者、高血圧、うつ病、心筋梗塞、消化不良、白内障手術、心筋虚血、しゃっくり、血管障害、急性冠動脈症候群、冠動脈形成、虚血性脳卒中、貧血、低蛋白血症、血管穿刺部位血腫、不安、高血糖、低カルシウム血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、便秘

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：piperacillin sodium;tazobactam sodium (1 to 1)、linezolid (1 to 7)、piperacillin sodium;tazobactam sodium (11 to 11)、piperacillin sodium;tazobactam sodium (12 to 13)、polymyxin (12 to 18)、teicoplanin (12 to 13)、meropenem (14 to 14)、teicoplanin (14 to 18)、meropenem (15 to 15)、meropenem (15 to 19)、polymyxin (19 to 19)、meropenem (20 to 20)

併用薬（Start Day to Stop Day）：salbutamol (-1 to 3)、ipratropium bromide (-1 to 3)、ranitidine (-1 to 2)、simvastatin (-1 to 9)、dextran 70;hypromellose (1 to 2)、glucose (1 to 1)、carvedilol (1 to 3)、clopidogrel (1 to 4)、heparin sodium (1 to 8)、acetylsalicylic acid (1 to 11)、insulin (1 to 1)、morphine (1 to 2)、metamizole sodium (2 to 2)、diazepam (2 to 2)、quetiapine fumarate (2 to 2)、dextran 70;hypromellose (3 to 3)、ranitidine (3 to 5)、paraffin, liquid (3 to 4)、potassium chloride (3 to 3)、metoclopramide hydrochloride (3 to 3)、dextran 70; hypromellose (4 to 4)、potassium chloride (4 to 4)、carvedilol (4 to 4)、chlorpromazine (4 to 5)、salbutamol (4 to 5)、ipratropium bromide (4 to 4)、ipratropium bromide (5 to 5)、potassium chloride (5 to 5)、dextran 70;hypromellose (5 to 5)、paraffin, liquid (5 to 5)、metoclopramide hydrochloride (5 to 5)、amlodipine (5 to 6)、atenolol (5 to 11)、ipratropium bromide (6 to 6)、chlorpromazine (6 to 6)、clopidogrel (6 to 14)、ranitidine (6 to 6)、ipratropium bromide (7 to 7)、ranitidine (7 to 7)、chlorpromazine (8 to 8)、ipratropium bromide (8 to 8)、ranitidine (8 to 8)、chlorpromazine (9 to 9)、ipratropium bromide (9 to 9)、bromopride (9 to 9)、ranitidine (9 to 11)、chlorpromazine (10 to 11)、bromopride (10 to 14)、metamizole sodium (10 to 10)、norepinephrine (11 to 14)、enoxaparin sodium (11 to 14)、ipratropium bromide (11 to 11)、simvastatin (11 to 20)、fentanyl (11 to 11)、etomidate (11 to 11)、suxamethonium chloride (11 to 11)、midazolam hydrochloride (12 to 12)、chlorpromazine (12 to 12)、pancuronium bromide (12 to 12)、red blood cells (12 to 12)、salbutamol sulfate (12 to 13)、ipratropium bromide (12 to 15)、dextran 70;hypromellose (12 to 12)、dextran 70;hypromellose (13 to 13)、ranitidine (13 to 16)、chlorpromazine (13 to 13)、acetylsalicylic acid (13 to 20)、red blood cells (13 to 13)、lactulose (13 to 13)、metamizole sodium (13 to 14)、lanatoside c (13 to 13)、midazolam hydrochloride (13 to 20)、fentanyl

(13 to 20)、sodium chloride (13 to 13)、salbutamol sulfate (14 to 15)、dextran 70;hypromellose (14 to 20)、lactulose (14 to 14)、sodium chloride (14 to 14)、lactulose (15 to 15)、red blood cells (15 to 15)、quetiapine fumarate (15 to 15)、salbutamol sulfate (15 to 20)、ipratropium bromide (15 to 21)、enoxaparin sodium (15 to 15)、quetiapine fumarate (16 to 16)、heparin (16 to 19)、norepinephrine (16 to 20)、lactulose (17 to 17)、quetiapine fumarate (17 to 18)、metamizole sodium (17 to 17)、fluconazole (17 to 21)、ranitidine (17 to 17)、ranitidine (18 to 20)、quetiapine fumarate (19 to 20)、metoclopramide hydrochloride (19 to 21)、bromopride (19 to 19)、bromopride (20 to 20)、salbutamol sulfate (21 to 21)、dextran 70;hypromellose (21 to 21)、quetiapine fumarate (21 to 21)、bromopride (21 to 21)、ranitidine (21 to 21)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は Day -15に入院した。Day -1の胸部 X 線で右肺の硬化像が認められ、人工呼吸器を装着している HABP と診断された。Day 1に軽度の咳嗽、軽度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められた。血圧100/60 mm Hg、心拍数87 bpm、呼吸数24回／分、酸素飽和度99%（パルスオキシメトリ）であった。

被験者は Day 8に治験薬の投与を完了した。最終投与日は Day 8であった。

Day 11、被験者は敗血症性ショック（重度）を発現し、気管内挿管が行われた。呼吸パターンが悪化し、気道内分泌物（中程度の量の粘液膿性）が増加した。Day 12の臨床検査では白血球数が37500/mm³（ベースライン：19100/mm³、基準値範囲：5000～10000/mm³）で、胸部 X 線の結果は正常であった。Day 14の胸部 X 線で異常及び臨床的に重要な所見が認められた。Day 15、被験者は肺感染、腎機能悪化、乏尿、貧血悪化、心房細動及び血小板減少症（血小板数：69000/mm³、基準値範囲：150000～450000/mm³）を発現した。Day 16に血液透析を行ったが、低血圧のため中断し、Day 17に再開した。

敗血症性ショックの治療として TAZ/PIPC、ノルエピネフリン、ポリミキシン、メロペネム、テイコプラニン、塩化ナトリウム、ラナトシド C、塩酸メトクロプラミド及びフルコナゾールを投与した。

Day 21、被験者は ICU に移送され、死亡した。死因は敗血症性ショックであった。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、敗血症性ショックは治験薬と因果関係なしと判定した。

2)　被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：完全房室ブロック（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：完全房室ブロック（なし）

既往歴：腎不全、低蛋白血症、閉経、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、心筋梗塞、完全房室ブロック、心臓ペースメーカー挿入、冠動脈形成、貧血、便秘、高ナトリウム血症、低カリウム血症、血中尿素増加

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：piperacillin sodium;tazobactam sodium (1 to 1)、linezolid (1 to 2)

併用薬（Start Day to Stop Day）：glyceryl trinitrate (-364 to 2)、simvastatin (-5 to 1)、clopidogrel (-3 to 2)、ipratropium bromide (-3 to 2)、salbutamol (-3 to 2)、midazolam hydrochloride (-3 to 1)、enoxaparin sodium (-3 to 2)、dextran 70;hypromellose (-2 to 1)、furosemide (-2 to 1)、insulin human (-2 to 2)、metamizole sodium (-2 to 2)、acetylsalicylic acid (-2 to 1)、insulin human injection, isophane (-2 to 1)、potassium chloride (-1 to 1)、morphine (-1 to 1)、ranitidine (1 to 2)、quetiapine fumarate (1 to 1)、dextran 70;hypromellose (2 to 2)、furosemide (2 to 2)、insulin human injection, isophane (2 to 2)、epinephrine (2 to 2)、norepinephrine (2 to 2)

被験者（7[redacted]歳、女性、多民族）は Day -5に入院し、ICU へ移送された。Day -1に人工呼吸器を装着している HABP と診断された。被験者は完全房室ブロック及び一時的心臓ペースメーカー挿入の既往歴があった。Day 1に中等度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、呼吸補助が必要であった。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧110/65 mm Hg、心拍数114 bpm、呼吸数24回／分、酸素飽和度97%（動脈血液ガス）であった。

Day 2、被験者は急性頻呼吸、徐脈及び肺うっ血を発現した。心電図（心臓モニター）で完全房室ブロック（重度）が認められた後、心停止し、蘇生努力に無反応であった。挿入されていた一時的心臓ペースメーカーが作動せず、被験者は致死的な不整脈を発現した。ニトログリセリン、エピネフリン及びノルエピネフリンを投与したものの、完全房室ブロックの後、死亡に至った。死因は完全房室ブロックであった。剖検は行われなかった。

治験薬の最終投与日は Day 2であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、完全房室ブロックは治験薬と因果関係なしと判定した。

3)　被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）

既往歴：敗血症性ショック、高カリウム血症、貧血、急性腎障害、鎖骨骨折、高マグネシウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、減圧開頭術、高血糖、頭蓋脳損傷

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：cefepime hydrochloride (-1 to 1)、linezolid (1 to 3)、amikacin (3 to 5)、colistin (3 to 3)、colistin (4 to 4)、vancomycin (4 to 4)、colistin (5 to 5)、vancomycin (5 to 5)

併用薬（Start Day to Stop Day）：fentanyl (-5 to 5)、norepinephrine (-5 to 5)、dimeticone (-5 to 1)、propofol (-5 to 4)、phenytoin (-4 to 4)、paracetamol (-4 to 2)、enoxaparin sodium (-3 to 5)、insulin human (-1 to 3)、ranitidine (-1 to 5)、hydrocortisone (1 to 1)、metamizole sodium (1 to 4)、bromopride (1 to 4)、insulin human (1 to 5)、sodium chloride (1 to 1)、ibuprofen (2 to 2)、lactulose (2 to 5)、insulin human (2 to 5)、insulin human injection, isophane (3 to 3)、ibuprofen (3 to 3)、paracetamol (3 to 5)、amiodarone (4 to 4)、ibuprofen (4 to 4)、insulin human injection, isophane (4 to 4)、midazolam hydrochloride (4 to 5)、calcium gluconate (4 to 4)、ibuprofen (5 to 5)、metamizole sodium (5 to 5)、bromopride (5 to 5)、phenytoin (5 to 5)、glucose;insulin (5 to 5)、calcium polystyrene sulfonate (5 to 5)、vasopressin (5 to 5)

被験者（5[redacted]歳、男性、白人）は Day -5に入院し、Day 1に VABP と診断された。軽度の咳嗽及び化膿性分泌物が認められ、呼吸補助の必要性が増強したため、人工呼吸器が装着されていた。胸部 X 線で両側性（主に右肺）の浸潤影が認められた。血圧153/44 mm Hg、心拍数88 bpm、呼吸数19回／分、体温38.2°C、酸素飽和度93%（動脈血液ガス）であった。

入院中の Day 3、有効性の欠如により治験薬の投与を中止し、同日に治験薬を最終投与した。好中球数は26.72×10^9/L（ベースライン：14.46×10^9/L、基準値範囲：1.8～8×10^9/L）であった。Day 4、有害事象として肺炎の悪化及び中等度の心房細動を発現した。心房細動の治療としてアミオダロンを投与した。心房細動は30分持続したものの、その後回復した。

Day 5、被験者は重篤な有害事象である敗血症性ショック（重度）を発現し、ノルエピネフリン及びバソプレシンが投与された。被験者は徐脈（心拍数71 bpm）及び低血圧（67/36 mm Hg）を発現し、敗血症性ショックにより血行動態の状態が悪化した。同日、被験者はアミカシン、バンコマイシン及びコリスチンに反応せず、肺炎が更に悪化した。最大用量の血管作用薬を投与したものの、改善がみられなかった。同日のその後、被験者は敗血症性ショックにより死亡した。死亡時の肺炎の転帰は軽快であった。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、敗血症性ショックは治験薬と因果関係なしと判定した。

4)　被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：急性呼吸不全（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性呼吸不全（なし）

既往歴：高血圧、タバコ使用者、くも膜下出血、瞳孔不同、便秘、高血糖、低カリウム血症、高ビリルビン血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、貧血、高乳酸血症、乏尿、脳虚血、心電図 T 波逆転、心筋壊死マーカー上昇、高マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、血小板増加症

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 3)

併用薬（Start Day to Stop Day）：nimodipine (-15 to 2)、lidocaine (-15 to 3)、metamizole sodium (-14 to 9)、insulin (-14 to 7)、simvastatin (-13 to 1)、ranitidine (-4 to 22)、ipratropium bromide (-3 to 11)、phenytoin (-1 to 2)、morphine (1 to 1)、hyoscine (2 to 8)、terbutaline sulfate (3 to 3)、methylprednisolone (3 to 4)、sodium chloride (3 to 4)、insulin human (3 to 3)、furosemide (3 to 3)、methylprednisolone (3 to 3)、sodium chloride (3 to 3)、insulin human (3 to 4)、ipratropium bromide (3 to 10)、fenoterol (3 to 10)、sodium chloride (3 to 10)、loperamide (5 to 5)、hydrocortisone (5 to 5)、sodium chloride (5 to 5)、paracetamol (5 to 5)、prednisone (5 to 6)、dexchlorpheniramine maleate (6 to 6)、prednisone (6 to 6)、dexchlorpheniramine maleate (7 to 10)、promethazine (7 to 7)、hydrocortisone (7 to 10)、sodium chloride (7 to 20)、dexchlorpheniramine maleate (10 to 22)、hydrocortisone (11 to 20)、paracetamol (11 to 13)、dexamethasone (12 to 21)、ipratropium bromide (13 to 13)、fenoterol (13 to 13)、sodium chloride (13 to 13)、ipratropium bromide (13 to 19)、fenoterol (13 to 19)、sodium chloride (13 to 19)、potassium chloride (19 to 22)、captopril (19 to 19)、hydrocortisone (21 to 22)、sodium chloride (21 to 22)

被験者（6[redacted]歳、女性、白人）は、Day -1に人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。Day 1に化膿性分泌物が認められた。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。血圧114/49 mm Hg、心拍数103 bpm、呼吸数24回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで96%、動脈血液ガスで96%であった。

被験者は Day 8に治験薬の最終投与を受け、治療を完了した。

Day 30、被験者は突発低酸素症及び頻脈を発現し、他院に入院し、急性呼吸不全（重度）と診断された。被験者は治療後に回復し、同日退院した。他院での治療であったため、治療の正確な内容は不明であった。Day 31、急性呼吸不全が悪化し、被験者は他院に再入院し、その翌日死亡した。死因は急性呼吸不全であった。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は、発疹（軽度、軽快）であった。

治験担当医師は、急性呼吸不全は治験薬と因果関係なしと判定した。

5)　被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：死亡（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：死亡（なし）、敗血症（なし）

既往歴：意識消失、筋骨格硬直、くも膜下出血、錯乱状態、大動脈瘤、血管痙攣、高血圧、糖尿病、ヘモグロビン減少、低カリウム血症、血中クレアチニン減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、創傷、挫傷、皮膚乾燥

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 7)

併用薬（Start Day to Stop Day）: nimodipine (-8 to 13)、ranitidine (-8 to 12)、simvastatin (-8 to 12)、enoxaparin sodium (-6 to 13)、metamizole sodium (-5 to 8)、insulin (-4 to 7)、heparin (-1 to 1)、bromopride (1 to 1)、norepinephrine (1 to 1)、potassium chloride (2 to 3)、morphine (2 to 5)、captopril (4 to 4)、atenolol (4 to 4)、amlodipine (4 to 4)、clonidine (5 to 5)、enalapril (5 to 6)、sodium chloride (7 to 7)、insulin (8 to 8)、fluconazole (9 to 23)、insulin (11 to 15)、enalapril (12 to 16)、insulin (12 to 12)、insulin (15 to 15)、insulin (15 to 24)、insulin (15 to 23)

被験者（6[redacted]歳、男性、白人）は、Day -8に入院し、Day 1に人工呼吸器を装着している HABP と診断された。軽度の咳嗽が認められ、人工呼吸器による管理が必要であった。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧138/58 mm Hg、心拍数62 bpm、呼吸数13回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで96%、動脈血液ガスで97%であった。

Day 2、被験者は胃排出不全（軽度）を発現し、Day 4に回復した。Day 5、被験者は腹部膨満（軽度）を発現し、敗血症（重度）と診断された。Day 7に白血球数が19.04×10^9/L［基準値範囲：3.5～10×10^9/L、ベースライン：19.8×10^9/L（基準値範囲：4.5～5.9×10^9/L）］に、CRP が11.6 mg/dL（基準値範囲：1 mg/dL、ベースライン値未報告）に増加した。Day 8、腹部膨満は回復し、Day 5の血液培養の結果 *Candida albicans* が検出された。

治験薬の最終投与日は Day 8であった。被験者は治験薬の投与を完了し、治験薬の投与は受けていなかったが、試験を継続していた。

敗血症の治療のため Day 9からフルコナゾールを投与し、治療のため入院期間が延長となった。Day 9及び Day 10の血液培養の結果は陰性であった。敗血症は Day 23に回復し、被験者は Day 24に退院した。

Day 30、被験者は突然の倦怠感が発現し、心肺停止となった。被験者の家族が蘇生を試み、緊急医療救護サービスを呼んだが、救急車の到着が遅れた。救急車到着後に被験者の死亡が確認された。死因は不明であった。剖検は行われなかった。

敗血症の発現時は既に治験薬の投与を終了していたため、敗血症に対する治験薬の処置は該当なしであった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、敗血症及び死亡は治験薬と因果関係なしと判定した。

6)　被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：出血性卒中（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：皮膚感染（なし）、褥瘡性潰瘍（なし）、出血性卒中（なし）

既往歴：頭痛、意識レベルの低下、脳血腫、くも膜下出血、硬膜下血腫、脳血管手術、脳内動脈瘤手術、硬膜下血腫除去、脳内血腫除去術、脳室ドレナージ、気管切開、尿崩症、高ナトリウム血症、貧血、血管痙攣、血管形成、高血糖、褥瘡性潰瘍

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：meropenem (-1 to 1)、vancomycin (-1 to 1)、linezolid (1 to 2)、polymyxin b sulfate (5 to 15)、sulfamethoxazole;trimethoprim (12 to 23)

併用薬（Start Day to Stop Day）：nimodipine (-14 to 8)、ranitidine (-14 to 23)、metamizole sodium (-14 to 23)、simvastatin (-13 to 7)、glucose (-8 to 5)、potassium chloride (-1 to 1)、enoxaparin sodium (2 to 23)、fenoterol (6 to 7)、ipratropium bromide (6 to 7)、red blood cells (8 to 8)、sodium chloride (8 to 8)、morphine (8 to 13)、insulin (9 to 9)、red blood cells (11 to 15)、lactulose (12 to 23)、sodium phosphate dibasic (13 to 13)、morphine (14 to 23)、fenoterol (15 to 16)、ipratropium bromide (17 to 23)、morphine (22 to 23)、morphine (23 to 23)

被験者（5[redacted]歳、女性、白人）は、Day -16に入院し、Day -1に VABP と診断された。胸部 X 線で左右の肺に硬化像が認められた。Day 1、血圧115/75 mm Hg、心拍数113 bpm、呼吸数15回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで98%、動脈血液ガスで99%であった。軽度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。Day 2、頸部に充血及び気管切開孔周辺に化膿性分泌物が認められ、被験者は皮膚感染（重度）と診断され、入院期間の延長に至った。気管切開孔周辺を消毒し、包帯で処置した。

治験薬の投与は有効性の欠如により中止した。治験薬の最終投与日は Day 5であった。

Day 6、皮膚の充血は改善し、皮膚感染は回復した。

被験者はステージ II の仙骨の褥瘡性潰瘍の既往があった。Day 7、被験者は褥瘡性潰瘍（壊死）（ステージ IV、重度）と診断され、入院期間が更に延長した。同日、褥瘡性潰瘍の外科的デブリードマンを行った。Day 10の創傷部培養の結果、*Proteus mirabilis* の増殖が認められ、被験者はスルファメトキサゾール／トリメトプリムを投与された。

Day 22、被験者は意識レベルの低下（GCS：3）及び両眼の瞳孔散瞳を発現し、出血性卒中（重度）と診断され、生命を脅かす事象と判定された。同日、頭部 CT スキャンで右側に脳出血が認められた。予後不良のため神経外科的処置は行わないことを決定した。被験者の家族と相談の上、緩和ケアを行った。Day 24、被験者は心肺停止で死亡した。死亡時の褥瘡性潰瘍の転帰は未回復であった。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、皮膚感染、褥瘡性潰瘍及び出血性卒中は治験薬と因果関係なしと判定した。

7)　被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症（なし）
既往歴：本態性高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、尿路結石、心筋梗塞
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：piperacillin sodium;tazobactam sodium (-1 to 1)、linezolid (1 to 3)
併用薬（Start Day to Stop Day）：fentanyl (-4 to 6)、omeprazole (-4 to 8)、low molecular weight heparin (-4 to 8)、atorvastatin (-4 to 8)、acetylsalicylic acid (-4 to 8)、clopidogrel (-4 to 7)、sodium chloride (-4 to 4)、potassium chloride (1 to 2)、potassium gluconate (1 to 7)、nifedipine (1 to 7)、hydrocortisone (2 to 7)、salbutamol (2 to 8)、losartan (2 to 8)、furosemide (3 to 7)、electrolytes nos;sodium lactate (4 to 7)、norepinephrine (7 to 8)、epinephrine (7 to 8)、vasopressin (7 to 8)

被験者（6[redacted]歳、男性、アメリカインディアン又はアラスカ原住民）は、Day -5に入院し、Day -1に VABP と診断された。中等度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助の必要性が増強したため人工呼吸器が装着されていた。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧161/81 mm Hg、心拍数83 bpm、呼吸数29回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで92%、動脈血液ガスで93%であった。

Day 7、被験者は白血球増加症（36.15×10^6/L、基準値範囲：5～10×10^6/L）、低血圧（92/63 mm Hg）及び無尿を発現した。被験者の全身状態は不良で、血液分布異常性ショック及び心原性ショックを発現した。同日、重篤な有害事象である敗血症（重度）と診断された。治療のためノルエピネフリン、エピネフリン及びバソプレシンを投与した。血圧30/24 mm Hg、平均動脈圧26 mm Hg、心拍数119 bpm、呼吸数26回／分及び酸素飽和度95%であった。臨床検査値は、ヘモグロビン5.8 g/dL（基準値範囲：12～16 g/dL）、リンパ球数19%（基準値範囲：20%～45%）、血小板数23.6×10^3/μL（基準値範囲：150～400×10^3/μL）及び好中球百分率82.7%（基準値範囲：40%～74%）であった。3剤の昇圧剤を投与したが、被験者の臨床状態は正常に回復しなかった。被験者の家族は同意撤回の書類に署名した。Day 8、血圧30/24 mm Hg、心拍数86 bpm、呼吸数26回／分及び酸素飽和度52%であった。同日、被験者は敗血症により死亡した。剖検は行われなかった。

敗血症により治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は Day 8であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、敗血症は治験薬と因果関係なしと判定した。

8)　被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）
既往歴：心不全、高血圧、リンパ浮腫、陰茎癌、慢性腎臓病
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：piperacillin sodium;tazobactam sodium (-1 to 1)、linezolid (1 to 2)
併用薬（Start Day to Stop Day）：acetylsalicylic acid (-9 to 3)、atorvastatin (-9 to 6)、low molecular weight heparin (-9 to 3)、losartan (-9 to 3)、omeprazole (-8 to 6)、fentanyl (-7 to 6)、furosemide (-7 to 2)、calcium gluconate (-7 to 6)、dobutamine (-6 to 3)、nifedipine (-5 to 3)、salbutamol (-4 to 6)、beclometasone dipropionate (-4 to 6)、ipratropium bromide (-4 to 6)、glucose (-1 to 2)

被験者（7[redacted]歳、男性、アメリカインディアン又はアラスカ原住民）は、Day -9に入院し、Day -8に ICU に移送され、人工呼吸器装着を開始した。被験者は Day 1に VABP と診断された。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。血圧88/51 mm Hg、心拍数85 bpm、呼吸数23回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで94%、動脈血液ガスで94%であった。中等度の呼吸困難、中等度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理の継続が必要であった。

Day 3、被験者は腎不全のため治験薬の投与を中止した。eGFR は15 mL 未満、BUN 117 mg/dL（ベースライン：85 mg/dL、基準値範囲：7～30 mg/dL）及びクレアチニン8.27 mg/dL（ベースライン：3.36 mg/dL、基準値範囲：0.8～1.3 mg/dL）で、治験薬の最終投与日は Day 2であった。

Day 4、被験者の全身状態は不良となり、強心療法及び大量輸液蘇生術を行ったが、被験者は敗血症性ショック（重度）を発現した。被験者は多臓器不全及び慢性心肺不全の再憎悪と診断された。後者の事象に対する治療の報告はなかった。Day 7、被験者は敗血症性ショックにより死亡した。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、敗血症性ショックは治験薬と因果関係なしと判定した。

9)　被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）
既往歴：高血圧、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、甲状腺機能低下症、腎症、急性心筋梗塞、心筋虚血、心不全
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：cefepime (-1 to 1)、linezolid (1 to 3)
併用薬（Start Day to Stop Day）：ipratropium bromide (unknown to ongoing)、beclometasone dipropionate (unknown to ongoing)、verapamil (-2683 to ongoing)、metformin (unknown to ongoing)、levothyroxine sodium (unknown to 5)、nifedipine (-370 to 5)、acetylsalicylic acid (-5 to 5)、clopidogrel (-5 to 5)、enoxaparin sodium (-5 to 5)、insulin glargine (-5 to 5)、ranitidine (-5 to 5)、bisacodyl (-5 to 5)、electrolytes nos;sodium lactate (-1 to 3)、fentanyl (-1 to 5)、midazolam (-1 to 5)、albumin human (2 to 5)、furosemide (2 to 5)、glucose (3 to 5)

被験者（8[redacted]歳、男性、黒人又はアフリカ系アメリカ人）は、Day -13に入院し、Day -10に虚血性心疾患及び心停止を管理するため ICU に移送され、人工呼吸器が装着された。Day -1、被験者は VABP と診断された。中等度の呼吸困難、中等度の頻呼吸、化膿性分泌物、低酸素血症が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理の継続が必要であった。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。血圧110/70 mm Hg、心拍数103 bpm、呼吸数20回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで89%、動脈血液ガスで90%であった。

Day 5、心拍数87 bpm、血圧85/50 mm Hg、呼吸数21回／分、酸素飽和度89%（FiO_2 100%）及び体温35.5°C で全身状態不良のため、3回目の治験薬投与日に治験薬投与が開始されなかった。被験者は経口気管チューブ及び経管栄養チューブが挿管されていた。肺野では、肺底部で肺胞音の減少が認められた。その他の検査において、被験者の腹部における腫瘤触知及び四肢の浮腫はなかった。被験者は呼びかけに無反応で、開眼せず、疼痛に反応がなく、鎮静状態であった。基礎疾患及び肺炎に続発する重度の酸素供給障害（PaO_2/FiO_2の比：65）が認められた。被験者は臨床的に悪化し、不飽和の症状発現を伴う低血圧であった。被験者は心停止（重度）を来した。被験者の家族の意向で蘇生術を行わないこととし、その後被験者は死亡した。死因は心停止であった。剖検は行われなかった。

本事象が死亡に至ったため治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は Day 5であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

10) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：呼吸抑制（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：誤嚥性肺炎（なし）、呼吸抑制（なし）

既往歴：アルコール症、糖尿病、高血圧、脳幹出血

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：ampicillin sodium;sulbactam sodium (-1 to 1)、linezolid (1 to 3)、piperacillin sodium;tazobactam sodium (13 to 26)

併用薬（Start Day to Stop Day）：insulin glargine (-5 to 8)、atorvastatin (-5 to 29)、fentanyl (-5 to 7)、ranitidine (-4 to 2)、electrolytes nos;sodium lactate (-4 to 8)、amlodipine (-1 to 4)、losartan (-1 to 4)、metoprolol (1 to 29)、nitroprusside sodium (2 to 7)、omeprazole (2 to 29)、clonidine (3 to 29)、hydrochlorothiazide (5 to 29)、amlodipine (5 to 7)、losartan (5 to 29)、prazosin (5 to 29)、enoxaparin sodium (5 to 29)、nifedipine (8 to 29)、bisacodyl (14 to 29)

被験者（4[redacted]歳、女性、多民族）は、Day -5に脳幹出血により入院し、Day -4に ICU に移送された。Day -1、被験者は VABP と診断された。Day 1に中等度の呼吸困難、軽度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、呼吸補助が必要であった。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。血圧157/86 mm Hg、心拍数76 bpm、呼吸数20回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで94%、動脈血液ガスで95%であった。

Day 8、被験者は治験薬投与を完了し、ICU から移された。Day 12、被験者は気管切開が原因の分泌物があり、食物の内容物が認められ、誤嚥性肺炎（重度）と診断された。被験者は TAZ/PIPC の投与を受けた。Day 19、誤嚥性肺炎は回復した。

Day 29、被験者は心肺停止状態となり、刺激に無反応であった。神経科医による未確定の推定臨床診断として、延髄梗塞による中枢性呼吸抑制（重度）と診断された。被験者は同日に死亡した。死因は中枢性の呼吸機能不全として記録された。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、誤嚥性肺炎及び呼吸抑制は治験薬と因果関係なしと判定した。

11) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）

既往歴：高血圧、硬膜下血腫、頭蓋底骨折、挫傷、高血糖、貧血

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：piperacillin sodium;tazobactam sodium (-1 to 1)、linezolid (1 to 3)

併用薬（Start Day to Stop Day）：losartan (unknown to 14)、sodium chloride (-6 to 14)、fentanyl (-6 to 4)、haloperidol (-4 to 3)、ranitidine (-4 to 14)、insulin glargine (-4 to 14)、nifedipine (-3 to 14)、potassium chloride (-2 to 1)、phenytoin (-2 to 5)、clonidine (-1 to 14)、electrolytes nos;sodium lactate (1 to 14)、phenytoin (6 to 14)、prazosin (13 to 14)、epinephrine (14 to 14)

被験者（7[redacted]歳、女性、多民族）は、頭部損傷により Day -6に入院し、減圧開頭術、気管内挿管及び機械的換気を受けた。Day -2、被験者は VABP と診断された。Day -1、上述の既往歴は継続していた。Day 1に中等度の呼吸困難、軽度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助の必要性が増強したため人工呼吸器が装着されていた。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧160/70 mm Hg、心拍数94 bpm、呼吸数23回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで93%、動脈血液ガスで94%であった。治験薬の最終投与日は Day 8であった。Day 8の胸部 X 線の結果は正常であった。

Day 14、被験者は重篤な有害事象である肺炎（重度）を発現した。臨床検査値は、白血球数17.2 × 10^9/L［基準値範囲：5～10 × 10^9/L（ベースライン：7.3 × 10^9/L、基準値範囲：3.8～10.8 × 10^9/L）］及び好中球82.7%（ベースライン：80.2%、基準値範囲：40%～74%）であった。発熱がピークに達し、気管切開による化膿性分泌物、肺底部の捻髪音及び意識状態の低下がみられた。胸部 X 線又は培養は行わなかった。本事象は心停止に至り、被験者は死亡した。エピネフリン投与を含む蘇生術を行った。報告された主な死因は気道感染であった。剖検は行われなかった。

治験薬に対する処置は該当なしであった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、本事象は治験薬と因果関係なしと判定した。

12) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心肺停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心肺停止（なし）

既往歴：高血圧、房室ブロック、硬膜下ヒグローマ、慢性副鼻腔炎、栄養障害、心臓ペースメーカー挿入、開頭、脳脊髄液ドレナージ、硬膜下腔ドレナージ、急性呼吸不全、チェーン・ストークス呼吸、脳症、心不全、胸水、高血糖、貧血

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：vancomycin (-2 to 5)、linezolid (1 to 9)

併用薬（Start Day to Stop Day）: atorvastatin (-25 to 13)、omeprazole (-25 to 13)、enoxaparin sodium (-25 to 13)、fentanyl (-25 to 13)、carvedilol (-18 to 13)、phenytoin (-3 to 13)、furosemide (3 to 9)、dopamine (5 to 13)、furosemide (13 to 13)、potassium gluconate (13 to 13)、epinephrine (13 to 13)、sodium bicarbonate (13 to 13)

被験者（7[redacted]歳、男性、アメリカインディアン又はアラスカ原住民）は、Day -25に入院し、侵襲を伴う人工呼吸器が装着され、翌日 ICU に移送された。Day -2、被験者は VABP と診断された。Day -1の胸部 X 線で両側胸水が認められた。化膿性分泌物が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理の継続が必要であった。Day 1、血圧133/80 mm Hg、心拍数82 bpm、呼吸数18回／分、酸素飽和度97%（動脈血液ガス）であった。Day 4に抜管し、翌日再挿管した。

Day 9、ヒグローマのため脳室腹腔シャントの留置及び CSF ドレナージを行った。被験者は血行動態が不安定であった。

Day 13の入院中、被験者は低血圧を呈し、血管作用薬で改善がみられなかった。同日、被験者は突然心肺停止（重度）を発現した。エピネフリン及び炭酸水素ナトリウムを投与した。被験者は心静止状態となり、一次及び二次心肺蘇生術を30分間施したが、心肺停止により死亡した。剖検は行われなかった。

治験薬の最終投与日は Day 13であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心肺停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

13) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：多臓器機能不全症候群（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：多臓器機能不全症候群（なし）

既往歴：アルコール症、高血圧、高尿酸血症、良性前立腺肥大症、腺癌、後天性食道ウエッブ、肝転移、急性腎障害、肝障害、腹水、正色素性正球性貧血、低アルブミン血症、慢性腎臓病、胃腸出血、胃潰瘍、高ナトリウム血症、低カルシウム血症、背部痛、末梢性浮腫、斑状出血、静脈炎

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：metronidazole (-18 to 2)、ceftriaxone (-18 to 1)、cefepime (1 to 1)、linezolid (1 to 3)、polymyxin b sulfate (8 to 9)、fosfomycin (9 to 10)

併用薬（Start Day to Stop Day）：pantoprazole (-16 to 8)、alfuzosin hydrochloride (-16 to 7)、thiocolchicoside (-12 to 7)、albumin human (-12 to 6)、furosemide (-10 to 3)、spironolactone (-8 to 7)、paracetamol (-3 to 10)、furosemide (3 to 8)、dimenhydrinate (4 to 10)、enoxaparin sodium (5 to 9)、red blood cells (6 to 6)、albumin human (7 to 7)、allopurinol (7 to 9)、metamizole sodium (7 to 7)、albumin human (8 to 9)、red blood cells (8 to 8)、pantoprazole (8 to 9)、epinephrine (10 to 10)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、Day -17に入院し、Day -10に人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。Day 1に中等度の咳嗽、中等度の呼吸困難、中等度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。血圧110/70 mm Hg、心拍数79 bpm、呼吸数21回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで95%、動脈血液ガスで99%であった。

Day 8、被験者は2.39 mg/dL（基準値範囲：0.61～1.3 mg/dL）の血中クレアチニン増加を含む多臓器不全症候群（重度）を発現した。Day 9の血中クレアチニンは2.76 mg/dL（基準値範囲：0.61～1.3 mg/dL）であった。Day 10、被験者は心肺停止を発現し、心肺蘇生術及びエピネフリン（1 mg 静脈内投与）の投与を受けた。心肺蘇生術の20分後、被験者は死亡した。死因は多臓器不全症候群であった。剖検は行われなかった。

本事象による治験薬に対する処置はなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は、注射部位静脈炎であった。

治験担当医師は、多臓器不全症候群は治験薬と因果関係なしと判定した。

14) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

既往歴：アルツハイマー型認知症、うつ病、乾癬、良性前立腺肥大症、筋萎縮性側索硬化症、気管切開、貧血、低カリウム血症

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：ampicillin sodium;sulbactam sodium (1 to 1)、linezolid (1 to 1)、linezolid (2 to 2)

併用薬（Start Day to Stop Day）：norepinephrine (-1 to 1)、budesonide (-1 to 1)、acetylcysteine (1 to ongoing)、sucralfate (1 to 10)、ipratropium bromide (1 to 5)、sodium chloride (1 to 9)、fentanyl (1 to 1)、propofol (1 to 1)、metamizole sodium (1 to 3)、clopidogrel (1 to 2)、budesonide (1 to 4)、tramadol hydrochloride (1 to 10)、potassium chloride (1 to 1)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (1 to 2)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (2 to 3)、potassium chloride (3 to 3)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (4 to 5)、magnesium hydroxide (4 to 4)、risperidone (4 to 4)、magnesium hydroxide (5 to 9)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (5 to 7)、alprazolam (5 to 6)、furosemide (5 to 5)、riluzole (6 to ongoing)、potassium chloride (6 to 9)、budesonide (7 to 8)、ipratropium bromide (7 to 8)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (7 to 10)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、Day -6に非侵襲的人工呼吸器が装着され、人工呼吸器を装着している HABP と診断された。Day -1、被験者は ICU に移送され、気管内チューブを介した人工呼吸を継続した。Day 1に軽度の咳嗽、軽度の呼吸困難、軽度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められた。血圧127/53 mm Hg、心拍数93 bpm、呼吸数20回／分及び酸素飽和度97%であった。

被験者は Day 9に治験薬投与を完了した。Day 10、被験者は医師の助言に従わず、被験者の親族の要求により退院した。

報告によると、在宅中、被験者は Day 29まで安定を保ち、人工呼吸器を接続していた。その後日、被験者は発汗し、突然死亡した。死因は恐らく心停止であった。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

15) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：急性心不全（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性心不全（なし）

既往歴：大動脈弁閉鎖不全症、アルツハイマー型認知症、一過性脳虚血発作、うっ血性心不全、糖尿病、低アルブミン血症、高血圧、クロストリジウム・ディフィシレ感染、ブドウ球菌性肺炎、慢性胃炎、貧血、おむつ皮膚炎、肝機能異常、誤嚥性肺炎、廃用症候群

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 1)、linezolid (2 to 2)、linezolid (3 to 3)、metronidazole (5 to 18)、meropenem (24 to 25)

併用薬（Start Day to Stop Day）：bromhexine hydrochloride (-26 to 16)、procaterol hydrochloride (-26 to 16)、donepezil hydrochloride (-24 to 23)、pimobendan (-24 to 20)、rivaroxaban (-24 to 25)、pilsicainide hydrochloride (-24 to 23)、lansoprazole (-24 to 25)、rebamipide (-23 to 25)、tranexamic acid (-23 to 7)、ambroxol hydrochloride (-23 to 7)、carbocisteine (-23 to 7)、levoglutamide;sodium gualenate (-22 to 7)、ursodeoxycholic acid (-22 to 25)、telmisartan (-21 to 14)、furosemide (-20 to 14)、spironolactone (-20 to 14)、insulin human (-11 to 12)、glucose (3 to 3)、guaiazulene (5 to 16)、carbocisteine (8 to 25)、tranexamic acid (8 to 25)、levoglutamide;sodium gualenate (8 to 25)、ambroxol hydrochloride (39 to 39)、glucose;sodium chloride;sodium lactate (14 to 15)、telmisartan (15 to 21)、furosemide (15 to 20)

被験者（8[redacted]歳、男性、アジア人）は、Day -3に人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。中等度の咳嗽、軽度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められた。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧82/44 mm Hg、心拍数112 bpm、呼吸数18回／分、体温38.2°C 及び酸素飽和度96%（パルスオキシメトリ）であった。

治験薬の最終投与日は Day 8で、その時点における臨床効果は治癒と判定された。

被験者は Day 16に再入院し、Day 20に重篤な有害事象である急性心不全（重度）と診断された。血圧は低く（検査値未報告）、ピモベンダン及びフロセミドの投与を中止した。Day 21の胸部 X 線で肺うっ血が認められた。同日、テルミサルタンの投与を中止した。Day 22の NT-proBNP は 1680 pg/mL（基準値範囲：入手不可）であった。Day 23にドネペジル塩酸塩及びピルシカイニド塩酸塩の投与を中止した。治験薬の投与は重篤な有害事象の発現前に完了しており、本事象による治験薬に対する処置はなかった。

Day 24、被験者は発熱及び酸素飽和度低下を発現した。同日、被験者は中等度の誤嚥性肺炎の再発と診断された。誤嚥性肺炎に対する治療として酸素療法及びメロペネムを投与した。Day 25、酸素飽和度は測定不能で、被験者は呼吸停止を発現した。同日、被験者は急性心不全により死亡した。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（軽度、回復）及び注射部位腫脹（軽度、回復）であった。

治験担当医師は、急性心不全は治験薬と因果関係なしと判定した。

16) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：誤嚥性肺炎（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：誤嚥性肺炎（なし）
既往歴：肋骨骨折、アルツハイマー型認知症、うつ病、誤嚥性肺炎、下痢
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 1)、linezolid (2 to 7)、linezolid (8 to 8)、piperacillin sodium (30 to 43)
併用薬（Start Day to Stop Day）：luliconazole (-12 to 29)、cyanocobalamin;pyridoxine hydrochloride; thiamine disulfide (-2 to ongoing)、potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-2 to 22)、sodium chloride (9 to 11)、sodium chloride (12 to 12)、sodium chloride (13 to 13)、sodium chloride (14 to 15)、sodium chloride (16 to 22)、glucose;sodium chloride;sodium lactate (23 to 33)、glucose (23 to 35)、lansoprazole (24 to 34)、furosemide (33 to ongoing)、glucose;sodium chloride;sodium lactate (34 to ongoing)、glucose;potassium chloride; sodium chloride;sodium lactate (34 to 35)、famotidine (35 to ongoing)、glucose (36 to ongoing)、glucose;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (36 to ongoing)、potassium chloride (37 to ongoing)

被験者（6[redacted]歳、男性、アジア人）は、気管支炎を伴う誤嚥性肺炎の既往歴があり、Day -43に新たに発現したため入院した。本事象は Day -23に回復した後、Day -1に再発した。Day -1の胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。Day 1、被験者は人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。軽度の咳嗽及び化膿性分泌物が認められた。血圧97/67 mm Hg、心拍数86 bpm、呼吸数18回／分及び酸素飽和度98%であった。

Day 8、誤嚥性肺炎は回復し、被験者は治験薬投与を完了した。治験薬の最終投与日は Day 8であった。

Day 28、被験者は別の誤嚥性肺炎（軽度）を発現した。臨床検査で13.5 mg/dL（ベースライン：未報告、基準値範囲：0～0.3 mg/dL）の CRP 増加が認められた。Day 30の CRP は16.58 mg/dL で、白血球数は11.7 × 10^9/L（ベースライン：12.5 × 10^9/L、基準値範囲：3.5～9 × 10^9/L）であった。同日、被験者はチアノーゼ（軽度）を発現した。胸部 X 線で両下肺野の空気部の減少が認められた。本事象の治療としてピペラシリンナトリウムを投与した。Day 31の酸素飽和度は70%であった。Day 45、被験者は度重なる誤嚥性肺炎により死亡した。剖検は行われなかった。死亡時のチアノーゼの転帰は未回復であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、誤嚥性肺炎は重篤な有害事象であり、治験薬と因果関係なしと判定した。

17) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）
既往歴：頚椎部脊髄損傷、蘇生後脳症
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：meropenem (unknown to unknown)、vancomycin hydrochloride (unknown to unknown)
併用薬（Start Day to Stop Day）：atropine sulfate (unknown to unknown)、amino acids nos;electrolytes nos;glucose;thiamine hydrochloride (unknown to unknown)、ascorbic acid (unknown to unknown)、cyanocobalamin;pyridoxine hydrochloride;thiamine disulfide (unknown to unknown)、carbohydrates nos;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (unknown to unknown)、clonazepam (unknown to unknown)、calcium chloride dihydrate;potassium chloride;sodium acetate trihydrate;sodium chloride (unknown to unknown)、dopamine hydrochloride (unknown to unknown)、famotidine (unknown to unknown)、panax ginseng root;zanthoxylum piperitum pericarp;zingiber officinale processed rhizome (unknown to unknown)、atractylodes lancea rhizome;citrus reticulata peel;glycyrrhiza spp. root;panax ginseng root;pinellia ternata tuber;poria cocos sclerotium; zingiber officinale rhizome;ziziphus jujuba var. inermis fruit (unknown to unknown)、sodium picosulfate (unknown to unknown)、furosemide sodium (unknown to unknown)、heparin sodium (unknown to unknown)、norepinephrine (unknown to unknown)、carbazochrome sodium sulfonate (unknown to unknown)、tranexamic acid (unknown to unknown)、epinephrine (unknown to unknown)

被験者（7[redacted]歳、男性、アジア人）は、治験薬投与開始前のスクリーニング時に頚椎部脊髄損傷及び蘇生後脳症を発現し、呼吸管理のため気管内挿管された。被験者は救急救命センターに入院し、胸部 X 線で胸水を伴う浸潤影が認められ、体位ドレナージを受けた。被験者は重度の人工呼吸器関連肺炎の増悪と診断され、生命を脅かす事象と判定された。血圧は78/49 mm Hg であった。被験者はドパミン塩酸塩、メロペネム及びバンコマイシン塩酸塩が投与された。その後、血圧は53/35 mm Hg に低下し、ノルエピネフリンの投与を開始した。酸素飽和度が悪化し、FiO_2が100%となった。心拍数は60 bpm から50 bpm に低下し、心電図で心室性頻脈の波形が認められた。治療には電解質（詳細不明）／酢酸ナトリウム［静脈内投与（塩化カルシウム二水和物／塩化カリウム／酢酸ナトリウム三水和物／塩化ナトリウム）］が含まれた。血圧及び心拍数が徐々に低下し、被験者は死亡した。死因は肺炎と考えられた。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、肺炎は治験薬と因果関係なしと判定した。

18) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：誤嚥性肺炎（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：誤嚥性肺炎（なし）
既往歴：糖尿病、前頭側頭型認知症、高血圧、狭心症、心不全、くも膜下出血、乳癌、乳房切除、尿中血陽性、貧血、誤嚥性肺炎、褥瘡性潰瘍、尿閉、肺気腫、白癬感染、起立性低血圧、便秘、肝機能検査値上昇、低ナトリウム血症、低血糖
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：vancomycin hydrochloride (-16 to 1)、linezolid (1 to 10)
併用薬（Start Day to Stop Day）：zonisamide (unknown to 15)、donepezil hydrochloride (-184 to 15)、acetylsalicylic acid (-126 to 15)、white soft paraffin (-107 to 14)、acetylcysteine (-73 to 15)、cyanocobalamin;pyridoxine hydrochloride;thiamine disulfide (-73 to 15)、insulin human (-73 to 13)、glucose;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-31 to 10)、insulin glargine biosimilar 1 (-27 to 13)、oxygen (-7 to 15)、fexofenadine hydrochloride (5 to 11)、diphenhydramine hydrochloride (5 to 11)、glucose (6 to 9)、sodium picosulfate (7 to 7)、glucose;sodium chloride (10 to 11)、potassium chloride (11 to 11)、glucose;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (11 to 13)、carbohydrates nos;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (13 to 15)

被験者（8[redacted]歳、男性、アジア人）は、Day -25に人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。Day -1に軽度の呼吸困難、中等度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められた。胸部 X 線で左肺の硬化像が認められた。Day 1、血圧101/62 mm Hg、心拍数98 bpm、呼吸数20回／分及び酸素飽和度97%（パルスオキシメトリ）であった。

Day 10の臨床検査で血小板数減少［64 × 10^9/L（ベースライン：134 × 10^9/L、基準値範囲：130～400 × 10^9/L）］が認められ、有害事象として血小板数減少（副作用、軽度）が報告された。治療は報告されなかった。本事象のため治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は Day 10であった。

被験者は誤嚥性肺炎の既往歴があるが、Day 13に咳嗽の症状を呈し、新たな誤嚥性肺炎（重度）と診断された。臨床検査で CRP 増加［19.23 mg/dL（ベースライン：19.95、基準値範囲：0～0.14 mg/dL）］が認められ、白血球数は21.8 × 10^9/L（ベースライン：12.9 × 10^9/L、基準値範囲：3.3～8.6 × 10^9/L）であった。被験者は嚥下障害があり、喀痰量を減らすため輸液量を減量した。SpO_2が90%であったため、酸素療法（3 L/分）を行った。血小板数は33 × 10^9/L（基準値範囲：158～348 × 10^9/L）であった。Day 15、酸素飽和度が90%となったため酸素療法を8 L/分に増加した。酸素療法をさらに10 L/分に増加したが、酸素飽和度は再び77%にまで低下した。同日、被験者は誤嚥性肺炎のため死亡した。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は、蕁麻疹（軽度、回復）及び血小板数減少（軽度、未回復）であった。

治験担当医師は、誤嚥性肺炎は治験薬と因果関係なしと判定した。

19) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）
既往歴：便秘、高血圧、不眠症、アルツハイマー型認知症、陰圧性肺水腫
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 4)、ampicillin sodium;sulbactam sodium (8 to 8)、ampicillin sodium;sulbactam sodium (9 to 12)
併用薬（Start Day to Stop Day）：amino acids nos;electrolytes nos;glucose;thiamine hydrochloride (-2 to 12)、propofol (1 to 1)、paracetamol (1 to 1)、propofol (6 to 6)、furosemide (8 to 9)、morphine hydrochloride (10 to 12)

被験者（8[redacted]歳、男性、アジア人）は、Day -2に入院し、Day 1に人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。軽度の咳嗽、中等度の呼吸困難、中等度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められた。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧110/65 mm Hg、心拍数125 bpm、呼吸数56回／分、体温37.9°C 及び酸素飽和度97%（パルスオキシメトリ）であった。

Day 6にミニ気管切開を行った。Day 7の胸部 CT スキャンで異常が認められ、背側に臨床的に重要な侵襲性の陰影がみられた。臨床検査で CRP 増加［22.31 mg/dL（基準値範囲：0～0.3 mg/dL）］が認められた。Day 8の胸部 X 線でも異常が認められた。肺水腫のため持続的気道陽圧法を行った。

本事象による治験薬に対する処置はなかった。治験薬の最終投与日は Day 8であった。

Day 12、被験者は緩和ケアを受けた。肺炎（重度）発現時の心拍数は120 bpm で、酸素飽和度は80%（パルスオキシメトリ）であり、肺炎増悪と報告された。1時間33分後の心拍数は20 bpm、酸素飽和度は20%（パルスオキシメトリ）であった。その3分後、死亡が確認された。死因は肺炎であった。剖検は行われなかった。

肺炎増悪の治療にはアンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム、鎮痛の治療にはモルヒネ塩酸塩が含まれた。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、肺炎増悪として報告された重篤な有害事象の肺炎は治験薬と因果関係なしと判定した。

20) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

既往歴：痛風性関節炎、高血圧、脂質異常症、肥満、睡眠時無呼吸症候群、アルコール症、呼吸困難、錯乱状態、胸痛、慢性心不全、急性肺水腫、呼吸性アシドーシス、傾眠、心肺不全、心筋症、急性呼吸不全、肺塞栓症、膵新生物、不安、心停止、急性呼吸窮迫症候群、深部静脈血栓症、血小板減少症、乏尿、喀血、尿路感染、筋骨格痛、無気肺

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：piperacillin sodium;tazobactam sodium (1 to 1)、linezolid (1 to 2)

併用薬（Start Day to Stop Day）：glucose (-8 to 2)、heparin (-7 to 2)、glucose 1-phosphate disodium (-6 to 1)、potassium chloride (-6 to 2)、electrolytes nos;sodium lactate (1 to 1)、norepinephrine (1 to 2)、propofol (1 to 2)、remifentanil hydrochloride (1 to 2)、sodium chloride (1 to 1)、albumin human (1 to 1)、nicotinamide (1 to 2)、thiamine (1 to ongoing)、pyridoxine (1 to ongoing)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (1 to 2)、epinephrine (2 to 2)、sodium bicarbonate (2 to 2)

被験者（6[redacted]歳、男性、白人）は、Day -9に肺塞栓症及び心停止のため ICU に入院した。Day -1、心マッサージ及び気管内挿管を行った。Day -1、被験者は人工呼吸器を装着している HABP と診断された。Day 1、被験者は TAZ/PIPC 及びリネゾリドが投与された。軽度の咳嗽、軽度の頻呼吸及び低酸素血症が認められ、人工呼吸器を装着していた。胸部 X 線で左肺の硬化像が認められた。血圧110/70 mm Hg、心拍数112 bpm、呼吸数23回／分、体温37.9°C で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで95%、動脈血液ガスで94%であった。

Day 2、被験者は気管支閉塞（中等度）を発現し、3時間後に回復した。また、被験者は軽度の低血圧（73/63 mm Hg）及び重度の頻脈（140～145 bpm）を発現した。被験者は心静止及び無脈性心室頻拍に続発する重度の徐脈（40～50 bpm）を発現した。心電図で第III度の房室ブロックが認められた。心マッサージを32分間行い、エピネフリン及び炭酸水素ナトリウムを投与した。除細動を2回試みたが失敗し、被験者は難治性心停止により死亡した。剖検は行われなかった。治験薬の最終投与日は Day 2であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

21) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：脳血管発作（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：腹膜炎（なし）、脳血管発作（なし）

既往歴：前立腺腺腫、高血圧

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：amoxicillin (-1 to 1)、piperacillin sodium;tazobactam sodium (1 to 1)、linezolid (1 to 10)、meropenem (8 to 11)、piperacillin sodium;tazobactam sodium (11 to 14)

併用薬（Start Day to Stop Day）：pyridoxine;thiamine (-3 to 14)、norepinephrine (-3 to 2)、urapidil (-2 to 7)、paracetamol (-2 to 35)、alfuzosin hydrochloride (-1 to 6)、sufentanil (-1 to 3)、propofol (-1 to 2)、heparin calcium (1 to 14)、macrogol 3350;potassium chloride;sodium bicarbonate;sodium chloride (2 to 4)、nicardipine hydrochloride (2 to 7)、insulin (2 to 5)、etomidate (3 to 3)、suxamethonium iodide (3 to 3)、clonidine hydrochloride (3 to 6)、furosemide (4 to 10)、sterculia urens gum (4 to 4)、insulin glargine (4 to 7)、macrogol 4000 (5 to 5)、hydroxyzine (5 to 8)、glucose 1-phosphate disodium (5 to 6)、diazepam (6 to 6)、tramadol hydrochloride (8 to 8)、nefopam hydrochloride (9 to 14)、nicardipine hydrochloride (27 to 31)、urapidil (27 to 31)、electrolytes nos;sodium lactate (27 to 34)、fondaparinux sodium (27 to 34)、potassium chloride (27 to 28)、glucose 1-phosphate disodium (27 to 29)、acetylsalicylate lysine (28 to 33)、propofol (30 to 31)、etomidate (31 to 31)、suxamethonium iodide (31 to 31)、sufentanil (31 to 31)、norepinephrine (31 to 31)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、Day 1に VABP と診断された。軽度の呼吸困難、軽度の頻呼吸及び非化膿性分泌物が認められた。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。血圧92/49 mm Hg、心拍数58 bpm、呼吸数30回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで96%、動脈血液ガスで95%であった。

Day 7、被験者は発熱、腹部膨満及び腹部圧痛を発現した。腹部 CT スキャンで気腹が認められた。臨床検査の結果、白血球数は24.6 × 10^9/L（基準値範囲：4～10 × 10^9/L）であった。被験者は腹膜炎と診断された。開腹術を行い、化膿性腹膜炎が認められた。被験者は胃洗浄、S 状結腸切除術及び結腸瘻造設を受けた。Day 8、被験者は人工呼吸器を継続し、メロペネムが投与された。Day 11、抗菌薬を TAZ/PIPC に切り替えた。Day 15、腹膜炎は回復した。

Day 27、被験者は脳血管発作を発現し、病院に再入院し、フォンダパリヌクスナトリウムが投与された。Day 28、脳 MRI で脳血管発作が認められ、被験者は acetylsalicylate lysine が投与された。Day 36、被験者は脳血管発作により死亡した。

治験担当医師は、腹膜炎及び脳血管発作は治験薬と因果関係なしと判定した。

22) 被験者番号：[redacted]-[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心血管不全（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心血管不全（なし）、腎不全（なし）

既往歴：大動脈弁狭窄、慢性心不全、心房細動、大動脈弁置換、大動脈内バルーン挿入、冠動脈形成、急性心筋梗塞

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：cefuroxime sodium (-6 to 1)、vancomycin hydrochloride (-1 to 1)、linezolid (1 to 3)、meropenem (3 to 5)

併用薬（Start Day to Stop Day）：torasemide (-6 to 2)、paracetamol (-5 to 3)、acetylsalicylic acid; clopidogrel bisulfate (-4 to 4)、spironolactone (-4 to 1)、metoclopramide (-4 to 5)、dalteparin sodium (-3 to 3)、isosorbide dinitrate (-3 to 4)、omeprazole (-2 to 1)、glucose (-1 to 1)、sodium chloride (-1 to 1)、electrolytes nos;sodium lactate (-1 to 1)、potassium chloride (-1 to 1)、milrinone (-1 to 1)、amiodarone hydrochloride (-1 to 1)、insulin human (-1 to 1)、alanine;arginine;calcium chloride;fish oil;glucose monohydrate;glycine;glycine max seed oil;histidine;isoleucine;leucine;lysine acetate;magnesium sulfate;medium-chain triglycerides;methionine;olea (-1 to 5)、sodium chloride (1 to 2)、electrolytes nos;sodium lactate (1 to 2)、potassium chloride (1 to 2)、milrinone (1 to 2)、amiodarone hydrochloride (1 to 2)、insulin human (1 to 2)、haloperidol (1 to 1)、norepinephrine hydrochloride (1 to 2)、propofol (1 to 2)、furosemide (1 to 2)、glucose (2 to 3)、sodium chloride (2 to 3)、potassium chloride (2 to 3)、norepinephrine hydrochloride (2 to 3)、propofol (2 to 3)、furosemide (2 to 3)、amiodarone hydrochloride (2 to 3)、insulin human (2 to 3)、levosimendan (2 to 3)、lidocaine (2 to 2)、calcium (2 to 2)、pantoprazole sodium sesquihydrate (2 to 4)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (2 to 2)、metoprolol (2 to 2)、metamizole sodium (3 to 3)、cisatracurium besilate (3 to 3)、glucose (3 to 4)、potassium chloride (3 to 4)、norepinephrine hydrochloride (3 to 4)、propofol (3 to 4)、furosemide (3 to 3)、amiodarone hydrochloride (3 to 4)、insulin human (3 to 4)、dobutamine (3 to 4)、lidocaine (3 to 3)、magnesium sulfate (3 to 3)、fentanyl citrate (3 to 4)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (3 to 3)、fluconazole (3 to 4)、albumin human (3 to 3)、hydrocortisone sodium succinate (3 to 3)、calcium (3 to 4)、heparin sodium (3 to 4)、red blood cells (4 to 4)、blood plasma (4 to 4)、sodium chloride (4 to 5)、electrolytes nos;sodium lactate (4 to 5)、sodium chloride;succinylated gelatin (4 to 5)、potassium chloride (4 to 5)、norepinephrine hydrochloride (4 to 5)、dobutamine (4 to 5)、fentanyl citrate (4 to 5)、propofol (4 to 5)、amiodarone hydrochloride (4 to 5)、insulin human (4 to 5)、calcium chloride (4 to 5)、carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;protein;vitamins nos (4 to 4)、platelets, concentrated (4 to 4)、electrolytes nos;sodium lactate (5 to 5)、calcium chloride (5 to 5)、norepinephrine hydrochloride (5 to 5)、dobutamine (5 to 5)、fentanyl citrate (5 to 5)、propofol (5 to 5)、amiodarone hydrochloride (5 to 5)

被験者（8[redacted]歳、女性、白人）は、Day -8に入院した。Day -6に ICU に移送され、心臓手術中及び術後から Day -3まで侵襲を伴う人工呼吸器が装着された。Day -1、被験者は人工呼吸器を装着している HABP と診断された。胸部 X 線で右肺の胸水及び両肺の気管支肺動脈周囲の浸潤影が認められ、右肺でよりはっきりしていた。Day 1、血圧83/47 mm Hg、心拍数98 bpm、呼吸数25回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで100%、動脈血液ガスで99%であった。重度の呼吸困難、軽度の頻呼吸、わずかな分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。被験者は術後期に心筋梗塞による急性心血管不全（重度）を発現した。

Day 1、被験者は低血圧（83/47 mm Hg）を伴う進行性の心血管不全を発現した。臨床検査で CRP 増加［114 µmol/L（基準値範囲：44～97 µmol/L）］が認められ、推定 CrCL は26 mL/min であった。Day 2の心エコーで左室駆出率は40%であった。臨床検査でさらなる CRP 増加（208 µmol/L）、AST 増加［724 IU/L（ベースライン：47 IU/L、基準値範囲：0～33 IU/L）］及び ALT 増加［224 IU/L（ベースライン：38 IU/L、基準値範囲：10～49 IU/L）］が認められた。同日、被験者は腎不全（進行性腎機能不全、重度）と診断され、有害事象として AST 増加（重度）が報告された。Day 2に胸腔穿刺を行った。Day 3に AST 及び ALT がそれぞれ784 IU/L 及び323 IU/L に更に増加し、有害事象として ALT 増加（中等度）が報告された。ALT 増加は、心血管不全によるものと報告された。

Day 4及び Day 5の気管支鏡検査で大量の粘性分泌物が認められた。Day 5の心エコーで左室駆出率は15%であった。治療には腎代替療法として尿量刺激のための利尿療法に加え、ノルエピネフリン、levosimendan、ドブタミン及びミルリノンが含まれた。

Day 5、持続的静脈－静脈血液透析濾過を行った。同日、被験者は進行性の心血管不全により死亡した。剖検は行われなかった。死亡時の腎不全、AST 増加及び ALT 増加の転帰は未回復と判定された。

治験薬の投与は腎不全のため中止した。治験薬の最終投与日は Day 3であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心血管不全及び腎不全は重篤な有害事象、AST 増加及び ALT 増加は ECI と判定し、いずれも治験薬との因果関係なしと判定した。

23) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心不全（なし）、心房細動（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心不全（なし）、心房細動（なし）、腎不全（なし）

既往歴：閉経、高血圧、脳血管発作、胃潰瘍、冠動脈疾患、心筋梗塞、経皮的冠インターベンション、脂質異常症、慢性腎臓病、慢性心不全、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、肺高血圧症、血管性脳症、血栓性静脈炎、発作性頻脈、左脚ブロック、低カリウム血症

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：ceftriaxone sodium (-3 to 1)、linezolid (1 to 5)

併用薬（Start Day to Stop Day）：ticagrelor (-77 to ongoing)、oxygen (-3 to ongoing)、ranitidine hydrochloride (-3 to 5)、sodium chloride (-2 to 5)、allopurinol (-2 to 5)、ivabradine hydrochloride (-2 to 1)、acetylsalicylic acid (-2 to 4)、salbutamol (-1 to 5)、ambroxol hydrochloride (-1 to 4)、enoxaparin sodium (1 to 4)、furosemide sodium (1 to 1)、potassium chloride (1 to 1)、glucose (1 to 1)、atorvastatin calcium (1 to 4)、furosemide sodium (3 to 5)、amiodarone hydrochloride (5 to 5)、glucose (5 to 5)、epinephrine (5 to 5)、atropine sulfate (5 to 5)

被験者（8[redacted]歳、女性、白人）は、Day -3に慢性心不全及び腎不全の増悪のため入院した。Day -1、被験者は人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。Day 1に軽度の咳嗽、重度の呼吸困難、中等度の頻呼吸、非化膿性分泌物及び中等度の寒気／悪寒が認められた。胸部 X 線で右上葉（S2）及び両肺の下葉に軽度の浸潤性陰影、心陰影拡大及び大動脈石灰化が認められた。血圧136/82 mm Hg、心拍数62 bpm、呼吸数26回／分、体温38.2°C 及び酸素飽和度98%（パルスオキシメトリ）であった。

Day 4の臨床検査で、クレアチニン値が111 µmol/L（ベースライン：148 µmol/L、基準値範囲：44～80 µmol/L）であった。Day 5、被験者は腎不全（重度）が悪化した際に排尿困難を発現し、生理食塩液及びフロセミドが投与された。クレアチニン値は262 µmol/L に増加した。被験者は疲労を訴えた。心房細動（重度）が認められ、治療のためアミオダロン塩酸塩及びブドウ糖を投与した。被験者は呼吸困難の増強、排尿困難及び低血圧を発現し、心不全の悪化（重度）に至り、エピネフリン及びアトロピン硫酸塩が投与された。被験者は洞調律が回復不能となり、さらに悪化し、死亡した。死因は心不全であった。剖検は行われなかった。腎不全の転帰は未回復で、心房細動（8時間10分持続）及び心不全（5時間持続）の転帰は死亡であった。

治験薬の最終投与日は Day 5であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心不全、心房細動及び腎不全は治験薬と因果関係なしと判定した。

24) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

既往歴：急性呼吸不全、無気肺、脳新生物、水頭症、肺新生物、心房細動、高血圧、骨粗鬆症、貧血、脂質異常症、低アルブミン血症、低蛋白血症、脱水、タバコ中毒

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 9)、amikacin (17 to 25)、colistin (17 to 27)、piperacillin sodium;tazobactam sodium (26 to 27)

併用薬（Start Day to Stop Day）：metoclopramide (-10 to 27)、metamizole sodium (-10 to 27)、metoprolol (-10 to 27)、rosuvastatin calcium (-10 to 1)、ranitidine hydrochloride (-10 to 27)、norepinephrine (-7 to 27)、phenobarbital (-7 to 16)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-6 to 21)、carbamazepine (-6 to 8)、aminophylline (-5 to 5)、paracetamol (-5 to 27)、potassium chloride (-3 to 26)、sodium chloride (-2 to 27)、alanine;arginine;glycine;histidine;isoleucine;leucine;lysine acetate;methionine;phenylalanine;proline;serine;taurine;threonine;tryptophan, l-;tyrosine;valine (1 to 8)、blood plasma (1 to 13)、amiodarone (1 to 3)、dalteparin sodium (1 to 27)、nutrients nos (2 to 3)、lidocaine hydrochloride (2 to 2)、morphine (2 to 3)、sodium chloride (3 to 15)、thiamine (5 to 27)、pyridoxine (5 to 27)、ascorbic acid (5 to 27)、amiodarone hydrochloride (5 to 27)、fludrocortisone (5 to 13)、hetastarch;sodium chloride (6 to 6)、red blood cells (6 to 13)、ascorbic acid;biotin;calcium pantothenate;calcium phosphate;copper sulfate;cyanocobalamin;dl-alpha tocopheryl acetate;ergocalciferol;iron;magnesium oxide;magnesium phosphate;magnesium (7 to 27)、amino acids nos;electrolytes nos;glucose (8 to 17)、furosemide (9 to 27)、carbamazepine (9 to 27)、albumin human (9 to 10)、ornithine aspartate (10 to 27)、dexamethasone (11 to 16)、salbutamol (11 to 27)、bleomycin (17 to 17)、digoxin (18 to 18)、alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride;glutamic acid;glycerol;glycine;glycine max seed oil;histidine;isoleucine;leucine;lysine;magnesium (18 to 27)、ferric carboxymaltose (20 to 20)、fluconazole (20 to 27)、insulin (20 to 27)、digoxin (21 to 27)、calcium gluconate (27 to 27)、atropine (27 to 28)、epinephrine (27 to 28)

被験者（7[redacted]歳、女性、白人）は、試験の組入れと同年に診断された心房細動の既往歴があった。

Day 1、被験者は人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。重度の咳嗽、呼吸困難、頻呼吸及び化膿性分泌物が認められた。胸部 X 線で右肺の硬化像、左肺の胸水、両肺の肺門腫大（ほぼコンフォーマルに対称）及び詳細不明の左肺腫瘍が認められた。血圧139/83 mm Hg、心拍数100 bpm、呼吸数28回／分、体温39.4°C で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで95%、動脈血液ガスで93%であった。

Day 2、被験者は心血管不全（中等度）を発現し、メトプロロール及びアミオダロンの投与を継続した。心血管不全は Day 4に回復した。Day 16、被験者は試験を完了した。治験薬の最終投与日

は Day 15であった。

Day 17、被験者は循環虚脱（中等度）を発現し、Day 18にジゴキシンによる治療を追加した。Day 27、被験者は心静止とともに心停止（重度）を発現した。アトロピン及びエピネフリンを投与し、非開胸心マッサージも行った。被験者は心停止により死亡した。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は報告されなかった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

25) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

既往歴：慢性 C 型肝炎、糖尿病、うっ血性心不全、うつ病、高血圧、脚ブロック、胆石症、子宮卵管卵巣摘除、腫瘍切除、乳房新生物、重症筋無力症、結腸新生物、急性呼吸不全、胆道障害、貧血、胃炎、胃ポリープ切除、低マグネシウム血症、痔核、胃出血、重症筋無力症クリーゼ、機械的換気、レンサ球菌性菌血症、低リン酸血症、下痢、頻脈

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：vancomycin (-1 to 1)、meropenem (-1 to 1)、linezolid (1 to 9)

併用薬（Start Day to Stop Day）：azathioprine (-752 to 3)、pyridostigmine bromide (-752 to 2)、sodium chloride (-2 to 9)、glucose (-2 to 9)、immunoglobulin human normal (-2 to 3)、ranitidine hydrochloride (-2 to 9)、enoxaparin sodium (-2 to 9)、glucose (-1 to 9)、potassium chloride (-1 to 9)、blood plasma (-1 to 2)、furosemide (-1 to 2)、paracetamol (-1 to 9)、fenpiverinium bromide;metamizole sodium;pitofenone hydrochloride (-1 to 9)、ascorbic acid (-1 to 9)、carbohydrates nos;choline;fats nos;minerals nos;proteins nos;vitamins nos (-1 to 9)、sodium chloride;succinylated gelatin (1 to 1)、propofol (1 to 1)、metoprolol tartrate (1 to 1)、insulin (2 to 9)、alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride dihydrate;glucose monohydrate;glutamic acid;glycine;glycine max seed oil;histidine;isoleucine;leucine;lysine hydrochloride;magnesium sulfate (2 to 9)、midazolam (2 to 9)、pyridostigmine bromide (2 to 9)、metoprolol tartrate (2 to 2)、salbutamol (2 to 2)、electrolytes nos (4 to 9)、acetylsalicylic acid (4 to 9)、sodium chloride (4 to 9)、salbutamol (4 to 9)、hydrocortisone (4 to 9)、clonidine (5 to 9)、ascorbic acid;biotin;cocarboxylase tetrahydrate;colecalciferol;cyanocobalamin;dexpanthenol;folic acid;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;retinol palmitate;riboflavin sodium phosphate;tocopherol (7 to 9)、sodium glycerophosphate (7 to 9)、ammonium molybdate;chromic chloride;cobalt gluconate;copper gluconate;ferrous gluconate;manganese gluconate;sodium fluoride;sodium iodide;sodium selenite;zinc gluconate (7 to 9)、insulin (8 to 9)、propofol (9 to 9)、salbutamol (9 to 9)、epinephrine (9 to 9)、atropine (9 to 9)

被験者（7[redacted]歳、女性、白人）は、Day -2に既往の重症筋無力症が再燃したため入院した。ICUに入院中、被験者は経口気管内に挿管され、CPAP/SIMV モードで人工呼吸器が装着された。Day -1の胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。Day 1、被験者は VABP と診断された。軽度の咳嗽、中等度の呼吸困難、中等度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。血圧112/57 mm Hg、心拍数100 bpm、呼吸数18回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで98%、動脈血液ガスで97%であった。

Day 1、被験者は中等度の頻脈（心拍数100 bpm）を発現し、メトプロロール酒石酸塩が投与された。本事象は5分間持続し、回復したと判定された。Day 2、被験者は再び中等度の上室性頻脈（心拍数104 bpm）を発現し、メトプロロール酒石酸塩が投与された。本事象は5分間持続し、回復したと判定された。

Day 9、換気の設定を SIMV モードに調整したが、過換気、失見当識、激越及び発汗が認められた。SpO_2は70%であった。人工呼吸器の圧力増加による経口気管チューブの閉塞が疑われた。被験者は人工呼吸下に置かれた。その後、SpO_2はわずかに改善して82%となったが、換気圧力が高いままであった。被験者はその後心室細動による心停止を発現し、初回の二次心肺蘇生術には反応した。心停止の蘇生中、被験者は重度の徐脈（心拍数35 bpm）を2回発現し、その後心静止し、心室細動を2回発現した。被験者はアトロピンが投与された。あらゆる蘇生術を施したものの、被験者は死亡した。重篤な有害事象の心停止は生命を脅かす事象と判定された。死因は心停止であった。剖検は行われなかった。報告された治験薬の最終投与日は Day 9であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

26) 被験者番号：[redacted]-[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

既往歴：高血圧、糖尿病、慢性心不全、冠動脈疾患、頚動脈狭窄、末梢静脈疾患、椎間板障害、変形性脊椎症、胆石症、パーキンソン病、心停止、虚血性心筋症、蘇生法、心室細動、慢性閉塞性肺疾患、慢性呼吸不全、機械的換気、ブドウ球菌性菌血症、心室性期外収縮

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 15)

併用薬（Start Day to Stop Day）: insulin (-6 to 17)、metoprolol (-4 to 9)、electrolytes nos (-4 to 13)、acetylcysteine (-4 to 5)、pantoprazole (-4 to 16)、norepinephrine (-4 to 2)、enoxaparin sodium (-3 to 11)、ketamine (-3 to 17)、theophylline (-2 to 1)、methylprednisolone (-2 to 1)、fentanyl (-1 to 1)、midazolam (-1 to 1)、furosemide (-1 to 5)、amino acids nos;electrolytes nos;glucose (1 to 16)、lidocaine (1 to 1)、terbutaline sulfate (1 to 5)、carbohydrates nos;choline;fats nos;minerals nos;proteins nos;vitamins nos (2 to 16)、ammonium molybdate;chromic chloride;cobalt gluconate;copper gluconate;ferrous gluconate;manganese gluconate;sodium fluoride;sodium iodide;sodium selenite;zinc

gluconate (2 to 15)、ascorbic acid;biotin;calcium pantothenate;cyanocobalamin;folic acid;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine mononitrate (2 to 5)、budesonide;formoterol fumarate (2 to 5)、calcium gluconate (2 to 8)、aminophylline (2 to 16)、amiodarone hydrochloride (2 to 5)、ferric carboxymaltose (2 to 2)、methylprednisolone (2 to 4)、salbutamol (2 to 13)、carvedilol (6 to 16)、metoclopramide (6 to 8)、fenoterol hydrobromide (6 to 13)、amiodarone hydrochloride (6 to 16)、lidocaine (7 to 7)、dexamethasone (13 to 16)、salbutamol (13 to 16)、enoxaparin sodium (13 to 16)、furosemide (14 to 17)、albumin human (14 to 16)、blood plasma (15 to 16)、mannitol (15 to 16)、fluticasone propionate;salmeterol xinafoate (15 to 16)、salbutamol (17 to 17)、epinephrine (17 to 17)

被験者（6[redacted]歳、女性、白人）は、Day -6に入院し、Day -4に ICU へ移送された。Day -3の胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。被験者は入院中の Day -1及び Day 1に非重篤の有害事象として早期心室性期外収縮の三段脈及び二段脈（1回目の発現）とそれぞれ診断され、いずれも軽度で10分1秒間持続した。

被験者は Day 1に VABP と診断された。重度の呼吸困難、中等度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、人工呼吸器による管理が必要であった。血圧117/67 mm Hg、心拍数91 bpm、呼吸数16回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで97%、動脈血液ガスで96%であった。

Day 7、被験者は挿管されたチューブの損傷により、抜管中に15分1秒間の低酸素症（軽度）を発現した。Day 7、再度有害事象として軽度の心室性期外収縮（三段脈及び二段脈、2回目の発現）を発現し、5分1秒間持続した。心室性期外収縮の治療としてリドカインを投与した。

Day 12、被験者は気管切開術を受けた。Day 13の BAL で、両側気管支痙攣を伴う化膿性分泌物が認められた。サルブタモール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルを投与した。Day 14、被験者はアルブミン値が1.5 g/dL［基準値範囲 : 3.4～5.0 g/dL（ベースライン : 2.6 g/dL、基準値範囲 : 3.2～5.0 g/dL）］となり、有害事象として重度の低アルブミン血症と診断された。

報告された治験薬の最終投与日は Day 15であった。Day 17、被験者は人工呼吸器の BIPAP が装着され、過換気で失見当識が認められた。人工呼吸器の圧力増加による気管切開カニューレの閉塞が疑われた。気管切開カニューレの置換後、被験者は側頸部皮下気腫及び換気不良のため経口気管内に挿管された。挿管直後、被験者は重度の心停止を来し、生命を脅かす事象と判定された。アドレナリンの投与及び二次救命処置を行った。蘇生の約40分後、被験者は心停止から回復せず、死亡した。死亡時の低アルブミン血症の転帰は継続中であった。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

27) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（Day 7）（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：徐脈（なし）、心停止（Day 4）（なし）、出血性卒中（なし）、心停止（Day 5）（なし）、心停止（Day 7）（なし）

既往歴：頭蓋内動脈瘤、くも膜下出血、高血圧、心筋症、第一度房室ブロック、昏睡、虚血性脳卒中、高ナトリウム血症、腎不全、低アルブミン血症、低蛋白血症、発熱、硬膜下ヒグローマ、タバコ中毒、アルコール症、血腫

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 7)

併用薬（Start Day to Stop Day）：ranitidine hydrochloride (-7 to 7)、phenobarbital (-7 to 7)、metamizole sodium (-7 to 1)、sodium chloride (-7 to 7)、mannitol (-7 to 1)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-6 to 7)、paracetamol (-6 to 1)、carbamazepine (-6 to 7)、nimodipine (-6 to 1)、glucose (1 to 3)、insulin human (1 to 7)、nimodipine (1 to 7)、potassium chloride (2 to 3)、alanine;arginine;glycine;histidine;isoleucine;leucine;lysine acetate;methionine;phenylalanine;proline;serine;taurine;threonine;tryptophan, l-;tyrosine;valine (4 to 7)、sodium chloride (4 to 7)、nicotine (4 to 7)、clonidine (4 to 4)、blood, calf, deprot., lmw portion (4 to 7)、captopril (4 to 4)、swine brain hydrolysate (4 to 6)、atropine (4 to 4)、epinephrine (4 to 4)、heparin (4 to 4)、norepinephrine (4 to 7)、atropine (5 to 5)、epinephrine (5 to 5)、enoxaparin sodium (5 to 5)、atropine (7 to 7)、epinephrine (7 to 7)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、本試験に組み入れられる約1年前に頭蓋内動脈瘤、くも膜下出血、高血圧、心筋症及び房室ブロック（第 I 度）の既往歴があった。また、試験開始の同年に昏睡、虚血性脳卒中（前頭部の脳動脈、右前頭及び脳梁）、硬膜下ヒグローマ及び腎不全と診断された。

被験者は Day -7に前交通動脈の動脈瘤破裂、Hunt and Hess 分類で Grade 3のくも膜下出血、脳室内出血及び実質内出血のため入院し、Day -6に ICU に移送された。Day -1、被験者は VABP と診断された。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。Day 1に重度の咳嗽、呼吸困難、頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、人工呼吸器による管理が必要であった。血圧158/70 mm Hg、心拍数110 bpm、呼吸数32回／分、体温39.6°C で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで97%、動脈血液ガスで97%であった。

Day 2に血圧が184/79 mm Hg となり、被験者は高血圧（中等度）の間欠的憎悪と診断された。Day 4の血圧は200/90 mm Hg で、カプトプリル及びクロニジンによる治療を追加した。同日、心拍数が突然44 bpm に下がり、被験者は併発疾患の脳梁の脳卒中に起因する徐脈（重度）と診断され、アトロピンの投与及び非開胸心マッサージを受けたが、一度目の心停止（重度）に至った。エピネフリン及びヘパリンを投与し、除細動（200 j）を行い、蘇生に成功した。心電図で洞調律が認められた。徐脈は20分後に回復し、心停止は発現から10分後に回復したが後遺症を伴い、心血管不全（中等度）の診断に至った。

Day 5の頭部 CT スキャンで15 × 20 mm の脳梁血腫が認められ、出血性卒中（重度、発現日 Day 4）が確認された。同日、被験者は脳梁の出血性卒中による二度目の心停止（重度）を発現し、アトロピン及びエピネフリンの投与並びに非開胸心マッサージを受けた。蘇生は成功し、血圧130/60、心拍数70 bpm 及び酸素飽和度100%となった。二度目の心停止は発現から10分後に回復した。胸部 CT スキャンで両側肺底部の肺炎を伴う両側胸水（中等度）が認められ、フェノバルビタール、塩化ナトリウム、カルバマゼピン、calcium chloride dihydrate／magnesium chloride hexahydrate／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム、リネゾリド、ニモジピン、swine brain hydrolysate、calf blood deproteinized（低分子量部分）及びエノキサパリンナトリウムの投与を継続した。

Day 7、被験者は脳梁の出血性卒中による三度目の心停止（重度）を発現し、アトロピン及びエピネフリンの投与並びに約20分間の非開胸心マッサージを受けたが、心停止により死亡した。剖検は行われなかった。死亡時の心血管不全の転帰は軽快、出血性卒中及び胸水の転帰は未回復であった。治験薬の最終投与日は同日であった。

心停止（3回）、徐脈及び出血性卒中に伴う治験薬の処置はなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心停止（3回）、徐脈及び出血性卒中は治験薬と因果関係なしと判定し、EOT時点の臨床効果は、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のため判定不能と評価した。

28) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

既往歴：神経膠芽細胞腫、錐体外路障害、急性呼吸不全、高血圧、2型糖尿病、心房細動、貧血、疾患の危険因子、肺気腫、高ナトリウム血症、低アルブミン血症、低蛋白血症、喉頭浮腫

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 8)、piperacillin sodium;tazobactam sodium (13 to 13)、amikacin (14 to 19)、colistin (14 to 19)、cilastatin sodium;imipenem (18 to 19)

併用薬（Start Day to Stop Day）：calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium lactate (-5 to 19)、carbamazepine (-5 to 19)、insulin (-5 to 18)、ranitidine hydrochloride (-5 to 17)、metoclopramide (-5 to 19)、mannitol (-5 to 9)、fenpiverinium bromide;metamizole sodium;pitofenone hydrochloride (-5 to 13)、propofol (-4 to 2)、red blood cells (-4 to 17)、blood plasma (-4 to 18)、ascorbic acid;biotin;calcium;carbohydrates nos;colecalciferol;copper;folic acid;iron;magnesium;manganese;minerals nos;nicotinic acid;pantothenic acid;phosphorus;phytomenadione;potassium;proteins (1 to 17)、metoprolol (1 to 19)、potassium chloride (2 to 8)、albumin human (2 to 17)、desmopressin (2 to 4)、captopril (5 to 18)、desmopressin acetate (8 to 9)、amlodipine (8 to 18)、sodium glycerophosphate (9 to 19)、chromic chloride;copper chloride;ferrous chloride;manganese chloride;potassium iodide;sodium fluoride;sodium molybdate;sodium

selenate;zinc chloride (9 to 19)、alanyl glutamine (9 to 19)、ferric carboxymaltose (9 to 9)、amino acids nos;electrolytes nos;glucose (10 to 15)、enoxaparin sodium (10 to 17)、thiamine (14 to 19)、pyridoxine (14 to 19)、ascorbic acid (14 to 19)、remifentanil hydrochloride (14 to 14)、furosemide (15 to 19)、morphine (15 to 18)、other combinations of nutrients (16 to 19)、norepinephrine (16 to 19)、fluconazole (16 to 19)、ketamine (16 to 19)、pantoprazole (18 to 19)、epinephrine (19 to 19)、atropine (19 to 19)

被験者（5[redacted]歳、女性、白人）は、Day -7に入院し、Day -5に ICU へ移送され、Day -4にプロポフォールの投与を受けた際に人工呼吸器装着を開始した。Day 1、被験者は VABP と診断された。持続している呼吸器疾患の既往のほか、重度の咳嗽、重度の呼吸困難、重度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、人工呼吸器による管理の継続が必要であった。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧178/100 mm Hg、心拍数114 bpm、呼吸数30回／分、体温39.2°C で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで100%、動脈血液ガスで99%あった。

Day 8に治験薬を最終投与し、声門浮腫の評価のため気管支鏡検査を行った。Day 9、予防のため気管切開を行った。Day 15、被験者は両肺の胸水と診断された。Day 16、被験者は急性肺水腫を発現した。Day 19、被験者は徐脈を発現し、直後に心静止を伴う心停止に至った。非開胸心マッサージを開始し、アトロピン及びアドレナリンを投与したが、被験者は心停止後に死亡した。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

29) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）

既往歴：高血圧、胆石症、高尿酸血症、脂肪肝、肝機能異常、喉頭癌、肺挫傷、急性腎障害、無気肺、多発性外傷、肋骨骨折、頭蓋内出血、菌血症

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 3)、cloxacillin (3 to 4)、meropenem (3 to 4)

併用薬（Start Day to Stop Day）：norepinephrine (-18 to 4)、acetylcysteine;alanine;arginine; asparagine monohydrate;aspartic acid;glucose monohydrate;glutamic acid;glycine; histidine;isoleucine;leucine;lysine hydrochloride;magnesium chloride (-12 to 4)、eplerenone (-7 to 1)、furosemide (-5 to 2)、methylprednisolone (-5 to 1)、thiamine (-4 to 3)、enoxaparin sodium (-4 to 2)、pyridoxine (-4 to 3)、insulin (-2 to 3)、propofol (-2 to 4)、midazolam (1 to 1)、morphine hydrochloride (1 to 4)、midazolam (2 to 4)、methylprednisolone (2 to 2)、fentanyl (2 to 2)、cisatracurium besilate (2 to 2)、pantoprazole (2 to 2)、enoxaparin sodium (3 to 3)、electrolytes nos;sodium lactate (3 to 4)、albumin human (3 to 3)、metoclopramide (3 to 4)、fentanyl (4 to 4)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、Day -19に肋骨骨折を含む多発性外傷により ICU に入院した。Day 1、被験者は VABP と診断された。軽度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、人工呼吸器による管理が必要であった。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧93/64 mm Hg、心拍数117 bpm、呼吸数24回／分及び酸素飽和度100%（パルスオキシメトリ）であった。また、被験者は皮下気腫（中等度）と診断された。

Day 2の CT スキャンで気胸が認められた。被験者は処置による気胸（中等度）、頚静脈血栓症（中等度）及び肝機能異常（軽度）と診断された。臨床検査で AST が ULN の3倍以上［204 IU/L（ベースライン：60 IU/L、基準値範囲：13～40 IU/L）］及びビリルビンが ULN の2倍以上［1.9 mg/dL（ベースライン：2 mg/dL、基準値範囲：0.01～0.3 mg/dL）］の上昇が認められた。

Day 3、被験者は医師の判断により治験薬の投与を中止し、フォローアップへ移行した。呼吸検体で TAZ/PIPC 耐性の *Klebsiella pneumoniae* 及び *Staphylococcus aureus* が検出されており、この結果が医師の判断の一つとして含まれた。Day 3までに明らかな臨床効果はみられなかった。被験者は肺炎（重度）と診断され、クロキサシリン及びメロペネムが投与された。臨床検査で ECI の定義に合致する肝トランスアミナーゼ上昇［AST が ULN の3倍以上：199 IU/L、ALP が ULN の2倍以上：313 IU/L（ベースライン：192 IU/L、基準値範囲：43～115 IU/L）及びビリルビンが ULN の2倍以上：4.7 mg/dL］が認められた。治験担当医師は、ECI の評価をベースライン時の肝機能障害によるものとし、臨床検査値の悪化は脂肪肝の既往歴によるものと報告した。皮膚の黄疸及び粘膜も認められた。被験者の状態が低血圧により悪化し、呼吸数増加（27回／分）により呼吸努力が増大した。被験者は水分、さらなる人工呼吸器補助及び難治性の低血圧のため血管作用性アミンを必要とした。Day 4、低血圧は悪化し（血圧57/34 mm Hg）、心拍数は減少した（55 bpm）。抗菌薬に対する臨床効果はみられず、被験者は心肺停止し、治療に反応しなかった。被験者は死亡

した。死因は細菌感染（複数菌感染）であった。剖検は行われなかった。皮下気腫、処置による気胸、頚静脈血栓症及び肝機能異常の転帰は回復、肺炎の転帰は死亡であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、肺炎及び肝機能異常は治験薬と因果関係なしと判定した。

30) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心肺不全（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：呼吸抑制（なし）、心肺不全（なし）

既往歴：肝転移、胃癌、第一度房室ブロック、貧血、血小板減少症、痔核、右脚ブロック、播種性血管内凝固、悪液質、栄養障害、深部静脈血栓症、不眠症

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：ciprofloxacin (1 to 1)、linezolid (1 to 4)

併用薬（Start Day to Stop Day）：glucose (-2 to 1)、pyridoxine (-2 to 1)、ascorbic acid (-2 to 1)、electrolytes nos (-2 to 9)、factor i (fibrinogen);factor viii (antihaemophilic factor);factor xiii (fibrin stabilising factor);von willebrand factor (-1 to 1)、diazepam (1 to 1)、paracetamol (1 to 14)、glucose (1 to 7)、potassium chloride (1 to 1)、magnesium sulfate (1 to 14)、phytomenadione (1 to 1)、albumin human (1 to 1)、ascorbic acid;biotin;calcium pantothenate;cyanocobalamin;folic acid;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine mononitrate (2 to 5)、amino acids nos (2 to 6)、glycine max seed oil (2 to 2)、fondaparinux sodium (2 to 4)、fluconazole (2 to 14)、calcium chloride (2 to 3)、phosphoric acid sodium (2 to 12)、lorazepam (2 to 2)、sodium chloride (3 to 5)、furosemide (3 to 8)、adenosine phosphate;biotin;calcium pantothenate;cyanocobalamin;folic acid;inositol;intrinsic factor;levocarnitine hydrochloride;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine hydrochloride (3 to 5)、potassium chloride (4 to 8)、calcium chloride (4 to 5)、midazolam (4 to 6)、dalteparin sodium (5 to 14)、glycerol;glycine max oil;lecithin (5 to 8)、ergocalciferol;phytomenadione;retinol palmitate;tocopherol (5 to 6)、sodium chloride (5 to 6)、red blood cells (5 to 5)、ascorbic acid (6 to 14)、pyridoxine (6 to 6)、albumin human (6 to 6)、calcium chloride (6 to 14)、amino acids nos (7 to 14)、glucose (7 to 7)、ascorbic acid;biotin;calcium pantothenate;cyanocobalamin;folic acid;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine mononitrate (7 to 13)、sodium chloride (7 to 8)、sodium chloride (7 to 7)、diazepam (7 to 7)、tramadol hydrochloride (8 to 9)、adenosine phosphate;biotin;calcium pantothenate;cyanocobalamin;folic acid;inositol;intrinsic factor;levocarnitine hydrochloride;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine hydrochloride (8 to 12)、sodium chloride (8 to 12)、sodium chloride (9 to 9)、furosemide (9 to 12)、midazolam (9 to 9)、glycine max seed oil;xylitol (9 to 12)、flumazenil (9 to 9)、hetastarch (9 to 9)、sodium chloride (10 to 14)、red blood cells (10 to 10)、red blood cells (11 to 11)、potassium chloride (12 to 12)、tramadol hydrochloride (12 to 12)、alanyl glutamine (13 to 14)、phosphoric acid sodium (13 to 14)、potassium chloride

(13 to 14)、pyridoxine (14 to 14)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、Day -2に入院し、Day 1に ICU へ移送され、人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。中等度の咳嗽、軽度の呼吸困難、軽度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められた。胸部 X 線で両肺の硬化像及び胸水が認められた。血圧140/80 mm Hg、心拍数60 bpm、呼吸数26回／分、体温34.8°C で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで95%、動脈血液ガスで97%であった。

治験薬の最終投与日は Day 8であった。

Day 9、被験者は気管支鏡検査及び EOT 来院の BAL による検体採取のためミダゾラムが静脈内投与され鎮静状態となり、急性呼吸抑制（重度）に至った。被験者は呼吸困難及び酸素飽和度低下（パルスオキシメトリによる酸素飽和度76%）のため挿管され、酸素療法（5 L/分）を受けた。被験者は気管吸引を時折要する人工呼吸器が装着された。最大酸素飽和度92%で呼吸困難が続き、高炭酸ガス血症を発現した（動脈血液ガス検査で pCO_2 9.28 kPa）。

Day 12、被験者は抜管され、酸素マスク（4 L/分）に移行した。被験者はバイタルサインが安定し、酸素飽和度は99%（パルスオキシメトリ）となり、血液ガス検査結果が改善し、正常呼吸となり、尿量は良好であった。呼吸抑制は回復した。被験者は Day 14に安定した状態で退院し、癌治療のため他院に転院した。Day 17、感染又は肺炎の症状及び徴候はなかった。

Day 18、被験者は死亡した。死因は心肺不全と記録された。被験者は本事象を院外で発現し、死亡したため、この他の情報は得られなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、呼吸抑制及び心肺不全は治験薬と因果関係なしと判定した。

31) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心肺不全（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：菌血症（なし）、穿孔性十二指腸潰瘍（なし）、昏睡（なし）、心肺不全（なし）

既往歴：高血圧、狭心症、心筋症、脳梗塞、心房細動、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、食道腺癌、ヘリコバクター感染、術後譫妄

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：metronidazole (-4 to 1)、cefuroxime (-3 to 1)、linezolid (1 to 4)、colistimethate sodium (6 to 6)、meropenem (6 to 18)、colistimethate sodium (6 to 18)、metronidazole (10 to 18)、vancomycin (10 to 17)

併用薬（Start Day to Stop Day）：acenocoumarol (unknown to 1)、trimetazidine (unknown to 1)、molsidomine (unknown to 1)、bisoprolol (unknown to 1)、atorvastatin calcium (unknown to 1)、domperidone (unknown to 1)、bifidobacterium bifidum;bifidobacterium breve;bifidobacterium longum;fructooligosaccharides;lactobacillus casei;lactobacillus helveticus;lactobacillus lactis;lactobacillus plantarum;lactobacillus (unknown to 1)、esomeprazole (-25 to 1)、glucose (-4 to 2)、magnesium sulfate (-4 to 18)、metoprolol (-4 to 10)、electrolytes nos (-4 to 18)、calcium chloride (-4 to 18)、pyridoxine (-4 to 4)、thiamine (-4 to 4)、ascorbic acid (-4 to 4)、ranitidine (-4 to 16)、metoclopramide (-4 to 1)、metamizole sodium (-4 to 3)、tramadol hydrochloride (-4 to 2)、amiodarone (-4 to 2)、nadroparin (-4 to 15)、potassium chloride (-3 to 17)、glucose (-3 to 7)、furosemide (-3 to 9)、digoxin (-3 to 1)、albumin human (-2 to 10)、norepinephrine (1 to 2)、fenoterol;ipratropium bromide (1 to 10)、alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride dihydrate;glucose monohydrate;glutamic acid;glycine;glycine max oil;histidine hydrochloride;isoleucine;leucine;lysine hydrochloride;magnesium acetate (2 to 9)、paracetamol (2 to 5)、mannitol (2 to 2)、pantoprazole (3 to 3)、amino acids nos (3 to 5)、albumin human (3 to 3)、phosphoric acid sodium (3 to 4)、remifentanil hydrochloride (3 to 3)、propofol (4 to 4)、red blood cells (4 to 6)、diazepam (4 to 5)、ascorbic acid;biotin;calcium pantothenate;cyanocobalamin;folic acid;nicotinamide;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;thiamine mononitrate (5 to 9)、ergocalciferol;phytomenadione;retinol palmitate;tocopherol (5 to 9)、methylprednisolone (5 to 5)、glyceryl trinitrate (5 to 7)、haloperidol (6 to 9)、phosphoric acid sodium (7 to 10)、glucose (7 to 9)、amino acids nos;malic acid (9 to 14)、paracetamol (9 to 10)、thiamine (10 to 18)、pyridoxine (10 to 18)、ascorbic acid (10 to 18)、glucose (10 to 15)、saccharomyces boulardii (10 to 16)、ascorbic acid;betacarotene;biotin;calcium;carbohydrates nos;chloride;choline;chromium;colecalciferol;copper;fats nos;fibre, dietary;fluorine;folic (10 to 14)、bisoprolol (10 to 15)、amiodarone (11 to 11)、metamizole sodium (11 to 13)、albumin human (13 to 18)、fluconazole (13 to 18)、furosemide (14 to 18)、amiodarone (15 to 15)、amino acids nos (15 to 15)、pantoprazole (15 to 18)、nitrous oxide (16 to 16)、sevoflurane (16 to 16)、propofol (16 to 16)、fentanyl (16 to 16)、suxamethonium chloride (16 to 16)、

rocuronium bromide (16 to 16)、glucose (16 to 18)、metoprolol (16 to 18)、amiodarone (16 to 18)、norepinephrine (16 to 19)、red blood cells (16 to 16)、mannitol (16 to 18)、phytomenadione (16 to 16)、neostigmine metilsulfate (16 to 16)、atropine (16 to 16)、propafenone hydrochloride (16 to 18)、dobutamine (16 to 16)、metamizole sodium (17 to 18)、glucose (17 to 18)、paracetamol (17 to 18)、nadroparin (18 to 18)、sodium bicarbonate (18 to 18)、epinephrine (19 to 19)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、Day -1に人工呼吸器を装着している HABP と診断された。Day 1に軽度の咳嗽及び化膿性分泌物が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。血圧140/80 mm Hg、心拍数94 bpm、呼吸数14回／分、体温38.5°C で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで95%、動脈血液ガスで97%であった。

Day 6の BAL 検体及び血液検体で治験薬に耐性の *Acinetobacter* が検出され、医師の判断により治験薬の投与を中止した。同日が最終投与日であった。被験者はその後 CMS 及びメロペネムの投与を受けた。

Day 10、被験者は微熱（体温38.3°C）を発現し、菌血症（重度）及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（軽度）の併発と診断された。メトロニダゾール、バンコマイシン及び *Saccharomyces boulardii* を治療に追加した。

Day 15、被験者は嘔吐を発現し、上部消化管内視鏡検査で吐血なしの穿孔性十二指腸潰瘍（重度）が認められた。同日、腹部 CT スキャンで穿孔性十二指腸潰瘍が確認され、肺の少量誤嚥を示唆する右側に限局した肺炎も認められた。Day 16に十二指腸の縫合及び胃腸吻合からなる腹部手術を行い、穿孔性十二指腸潰瘍は回復した。その夜、麻酔科医が勤務時間中に無反応の瞳孔散大、角膜、結膜及び気管の反射消失、並びに血行動態不安定を認め、これらの状態から昏睡（重度）と診断された。神経外科医の助言を受け、暫定的に昏睡は血行動態不安定に続発する臓器低灌流に寄与するものとした。Day 17の脳 CT スキャンで右側頭後頭に慢性虚血性病変が認められた。放射線学的に急性脳血管損傷の徴候はみられなかった。治療にはパントプラゾール、輸液、アミノ酸（特定不能）、ブドウ糖、マンニトール、フィトナジオン、ドブタミン、亜酸化窒素、セボフルラン、プロポフォール、フェンタニル、スキサメトニウム塩化物、臭化ロクロニウム、ネオスチグミンメチル硫酸塩及びアトロピンが含まれた。

Day 19、被験者は脈拍が触知不能の心停止を発現し、心電図で心静止が認められた。心肺蘇生術を行い、エピネフリンを投与した。35分間治療努力をしたものの、被験者は心肺不全（重度）により死亡した。剖検は行われなかった。死亡時のクロストリジウム・ディフィシレ感染の転帰は軽快、菌血症及び昏睡の転帰は不明であった。

治験担当医師は、菌血症、穿孔性十二指腸潰瘍、昏睡及び心肺不全は治験薬と因果関係なしと判定した。

32) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症（なし）、心内膜炎（なし）、アシネトバクター性肺炎（なし）

既往歴：糖尿病、高血圧、糖尿病性足病変、肥満、貧血、慢性心不全、レンサ球菌性敗血症、レンサ球菌感染、低ナトリウム血症、高カリウム血症、足関節部骨折、低カリウム血症、骨折内固定、びらん性胃炎、大腸ポリープ、腎嚢胞、尿路感染、発熱

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 7)、colistimethate sodium (7 to 9)、meropenem (7 to ongoing)、linezolid (7 to 15)、sulfamethoxazole;trimethoprim (9 to ongoing)、tigecycline (16 to 17)、colistimethate sodium (22 to ongoing)、vancomycin (22 to ongoing)

併用薬（Start Day to Stop Day）：insulin (unknown to ongoing)、calcium chloride dihydrate; magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-25 to 6)、esomeprazole (-25 to ongoing)、heparin (-25 to ongoing)、red blood cells (-25 to 29)、midazolam (-25 to 6)、thiamine (-25 to ongoing)、ascorbic acid (-25 to ongoing)、sodium chloride (-25 to ongoing)、morphine (-25 to 20)、carbohydrates nos;choline;fats nos; minerals nos;proteins nos;vitamins nos (-24 to ongoing)、magnesium (-22 to ongoing)、sodium glycerophosphate (-21 to 17)、furosemide (-21 to 14)、potassium chloride (-20 to 13)、omeprazole (-19 to 1)、electrolytes nos;sodium lactate (-16 to ongoing)、tamsulosin hydrochloride (-3 to 1)、pyridoxine;thiamine (1 to 28)、sodium chloride (1 to 3)、propofol (1 to 29)、rocuronium bromide (1 to 27)、lidocaine (1 to 29)、alanine;arginine;glycine; histidine;isoleucine;leucine;lysine acetate;methionine;phenylalanine;proline;serine; taurine;threonine;tryptophan, l-;tyrosine;valine (1 to 25)、norepinephrine (5 to ongoing)、atracurium besilate (5 to 5)、pipecuronium bromide (5 to 26)、fentanyl (6 to 14)、tranexamic acid (6 to 6)、dobutamine (6 to 11)、amiodarone (6 to 26)、protamine sulfate (6 to 6)、blood plasma (6 to 6)、alanine;arginine;calcium chloride;fish oil;glucose monohydrate;glycine; glycine max seed oil;histidine;isoleucine;leucine;lysine acetate;magnesium sulfate; medium-chain triglycerides;methionine;olea (7 to 22)、chromic chloride;copper chloride dihydrate;ferric chloride hexahydrate;manganese chloride tetrahydrate;potassium iodide; sodium fluoride;sodium molybdate dihydrate;sodium selenite;zinc chloride (7 to ongoing)、hydrocortisone (7 to 13)、albumin human (7 to 17)、fluconazole (10 to 10)、glucose (10 to 20)、fluconazole (11 to 21)、epinephrine (12 to 27)、nitroprusside sodium (13 to 13)、amphotericin b (16 to 28)、lactulose (18 to 18)、sodium bicarbonate (18 to 18)、calcium gluconate (19 to 21)、glucose (19 to 27)、furosemide (24 to 24)、lidocaine (26 to 26)、atropine sulfate (27 to 27)、piracetam (28 to 29)

被験者（5[redacted]歳、男性、白人）は、Day -25に敗血症により入院し、アモキシシリン／クラブラン

酸カリウムの投与を受けた。Day 1、被験者は ICU に移送され、人工呼吸器を装着している HABP と診断された。重度の呼吸困難、重度の頻呼吸、非化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。胸部 X 線で右肺に硬化像及び両肺に胸水が認められた。血圧170/78 mm Hg、心拍数125 bpm、呼吸数30回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで76%、動脈血液ガスで84%であった。

Day 2、被験者は敗血症（重度）及び血行動態不安定を発現し、ノルエピネフリンが投与された。被験者は低酸素血症を発現した。HABP のため人工呼吸器を装着していた。被験者は、ヒドロコルチゾン、ヒトアルブミン、リネゾリド、エピネフリン、アトロピン硫酸塩及びピラセタムも投与された。血圧は102/42 mm Hg で、体温は38.0°C であった。

Day 3、被験者は僧帽弁閉鎖不全症（中等度）と診断された。Day 5、被験者は僧帽弁閉鎖不全症による肺水腫を発現し、酸素飽和度はパルスオキシメトリで80%、動脈血液ガスで81%であり、両肺にラ音が認められ、体温は38.8°C であった。心電図で僧帽弁の感染性心内膜炎（重度）が認められた。Day 6、被験者は僧帽弁置換及び三尖弁修復の外科手術を受けた。心臓手術後、被験者は血行動態が不安定となり、人工呼吸器装着及び昇圧剤の投与を継続した。僧帽弁閉鎖不全症は回復したと判定された。

Day 7、被験者は急性腎障害（中等度）のため血液透析濾過の継続を必要とし、治験薬の投与を完了した。被験者は *Acinetobacter baumannii* 感染の経験的治療のため CMS の投与を開始したが、Day 9にスルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与に切り替えた。Day 13、被験者は状態が改善し意識があったが、腎代替療法及び人工呼吸器装着は継続した。Day 14、被験者は胸腔ドレナージ（左胸）及び気管切開を受けた。Day 15、被験者は別の胸腔ドレナージ（右胸）を受けた。肺炎の治療として Day 16から Day 17までチゲサイクリンを投与した。

Day 20、進行性院内感染性アシネトバクター性肺炎（重度）、敗血症及び多臓器不全により被験者の状態が悪化した。FiO_2は75%で、両肺の断続性ラ音及び化膿性分泌物が認められた。Day 22、抗菌療法に CMS を追加した。Day 25、被験者は状態が悪化して意識を消失した。Day 27、被験者は右側に気胸（中等度）を有し、Day 29の胸部 X 線で気胸が確認され、両肺の硬化像も認められた。気管支鏡検査で重要な化膿性分泌物を伴う気管支炎が認められた。アシネトバクター性肺炎は回復し、被験者は細菌学的検査で確認されたクレブシエラ菌性肺炎（軽度）と診断された。

Day 34、被験者は多臓器不全を伴う進行性敗血症のため死亡した。剖検は行われなかった。死亡時の心内膜炎の転帰は未回復であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、敗血症、心内膜炎及びアシネトバクター性肺炎は治験薬と因果関係なしと判定した。

33) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：血腫（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：血腫（なし）

既往歴：本態性高血圧症、貧血、心筋虚血、頚動脈瘤破裂、開頭、血管瘤修復

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 6)、cefazolin (2 to 2)

併用薬（Start Day to Stop Day）：omeprazole (-11 to 1)、acetazolamide (-11 to 6)、torasemide (-11 to 1)、nimodipine (-11 to 6)、metoprolol tartrate (-7 to 3)、potassium chloride (2 to 6)、metamizole sodium (2 to 2)、nefopam hydrochloride (2 to 2)、magnesium sulfate (2 to 4)、electrolytes nos;glucose (2 to 3)、fentanyl (2 to 2)、ketamine (2 to 2)、sodium bicarbonate (2 to 2)、atropine (2 to 2)、droperidol (2 to 2)、propofol (2 to 2)、red blood cells (2 to 2)、rabeprazole sodium (3 to 6)、propofol (3 to 5)、potassium chloride (3 to 6)、fentanyl (3 to 3)、clonidine hydrochloride (3 to 3)、insulin human (4 to 5)、glucose (4 to 6)、fentanyl (4 to 4)、clonidine hydrochloride (4 to 4)、norepinephrine (4 to 6)

被験者（4[redacted]歳、女性、白人）は、Day -11の CT スキャンで上小脳動脈及び後大脳動脈の間に嚢状動脈瘤が認められた。Day -6の CT スキャンで脳組織に大量のくも膜下出血及び浮腫が認められた。同日に再度行った CT スキャンで脳の第3脳室、側脳室及びくも膜下腔の厚みの拡大が認められた。

Day -1、被験者は人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。Day 1に中等度の咳嗽及び化膿性分泌物が認められ、胸部 X 線で左肺の硬化像が認められた。血圧180/100 mm Hg、心拍数65 bpm、呼吸数17回／分、腋窩体温37.3°C 及び酸素飽和度98%（パルスオキシメトリ）であった。

Day 2の CT スキャンで左側頭部に頭蓋内血腫が認められ、Day -6と比べてくも膜下出血の程度が顕著に低下していた。同日、重篤な有害事象である脳浮腫（重度）が報告された。脳浮腫の治療として硫酸マグネシウムを投与した。本事象による治験薬に対する処置はなかった。左側頭部の血腫除去のため外科手術及び左内頸動脈の眼部動脈瘤のクリッピング術を行った。また、被験者は追加の支持療法として呼吸補助、昇圧剤、強心薬（ノルエピネフリン）及び降圧剤（フロセミド、メトプロロール酒石酸塩）の投与を受けた。治療及び蘇生法を行ったものの、被験者の状態は悪化した。Day 6、被験者は脳浮腫により死亡した。剖検の結果、くも膜下出血による脳血管及び高緊張性疾患（本態性高血圧症）、並びに左内頸動脈の動脈瘤破裂による脳室系の破裂に伴う脳内出血が認められた。死因は脳浮腫及び脳転位と報告された。

治験薬の最終投与日は Day 6であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、脳浮腫は治験薬と因果関係なしと判定した。

34) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（なし）、心停止（なし）

既往歴：冠動脈硬化症、脂質異常症、慢性腎盂腎炎、腎嚢胞、脂肪肝、静脈瘤、良性前立腺肥大症、裂孔ヘルニア、心房粗動、心筋虚血、本態性高血圧症、先天性大動脈狭窄、大動脈弁置換、大動脈瘤、血小板減少症、心血管造影、貧血

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）: linezolid (1 to 1)、linezolid (2 to 2)、linezolid (3 to 3)、linezolid (4 to 4)、cefoperazone;sulbactam (4 to 10)、linezolid (5 to 5)、linezolid (6 to 6)、linezolid (7 to 7)、linezolid (8 to 8)、linezolid (9 to 9)、linezolid (10 to 10)、linezolid (11 to 11)

併用薬（Start Day to Stop Day）: potassium chloride (1 to 2)、fondaparinux sodium (1 to 4)、fenoterol hydrobromide;ipratropium bromide (1 to 12)、ambroxol hydrochloride (1 to 11)、acetylcysteine (1 to 10)、warfarin (1 to 2)、enalapril maleate (1 to 2)、metoprolol (1 to 7)、famotidine (1 to 4)、amiodarone hydrochloride (1 to 8)、atorvastatin calcium (1 to 11)、torasemide (2 to 3)、acetylsalicylic acid (2 to 4)、inosine (2 to 2)、potassium chloride (3 to 6)、inosine (3 to 7)、inosine;nicotinamide;riboflavin;succinic acid (3 to 11)、electrolytes nos; gelatin (3 to 8)、enalapril maleate (3 to 3)、torasemide (4 to 7)、red blood cells (4 to 4)、blood plasma (4 to 4)、enalapril maleate (4 to 5)、menadione sodium bisulfite (5 to 7)、omeprazole (5 to 8)、potassium chloride (7 to 8)、amiodarone hydrochloride (7 to 10)、dopamine (8 to 9)、thiopental sodium (8 to 11)、oxybate sodium (8 to 11)、citicoline sodium (8 to 11)、fondaparinux sodium (8 to 11)、ranitidine hydrochloride (8 to 11)、norepinephrine (8 to 12)、torasemide (9 to 10)、red blood cells (9 to 9)、potassium chloride (10 to 11)、albumin human (10 to 10)、dopamine (10 to 12)、furosemide sodium (10 to 11)、omeprazole (10 to 11)、amiodarone hydrochloride (11 to 12)、metamizole sodium (11 to 12)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、Day -5に入院した。被験者は Day 1に ICU へ移送され、人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。中等度の咳嗽、中等度の呼吸困難、軽度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められた。胸部 X 線で低含気化及び左肺の S3、右肺の S6、S8、S9に浸潤影が認められた。血圧110/63 mm Hg、心拍数100 bpm、呼吸数20回／分、体温38.0°C 及び酸素飽和度92%（パルスオキシメトリ）であった。

Day 4の胸部 CT スキャンで、右肺の葉間滲出を伴う両肺の多区域性肺炎が認められ、被験者は肺炎の悪化（重度）と診断された。被験者はセフォペラゾンナトリウム／スルバクタムナトリウム、チオペンタールナトリウム及び sodium oxybate による追加治療を受けた。

Day 8の血圧は140/80 mm Hg、心拍数は105 bpm、呼吸数は21回／分及び酸素飽和度は97%（パルスオキシメトリ）であった。Day 8のフォローアップ胸部 CT スキャンで、右肺の S8に肺決壊の区域が認められた。両肺の胸水症及び右肺の下葉の低換気が悪化した。同日、被験者は心室細動を発現し、心停止（重度）に至った。心肺蘇生術を行い、20分以内に心停止は回復した。被験者は血行動態が安定し、洞調律は回復した。

Day 11の血圧は100/50 mm Hg、心拍数は80 bpm、呼吸数は20回／分であった。被験者の状態が次第に悪化した。Day 12、被験者は人工呼吸器装着のため気管切開を受けたが、その後死亡した。剖検が行われ、死因は両肺の肺膿瘍の結果として生じた非代償性心肺機能不全と報告された。

これらの有害事象による治験薬に対する処置はなかった。治験薬の最終投与日はDay 11であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心停止及び肺炎は治験薬と因果関係なしと判定した。

35) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：死亡（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：死亡（なし）

既往歴：頭蓋脳損傷、気管切開、外傷性骨折、硬膜外血腫、脳挫傷、硬膜下血腫、くも膜下出血、顔面骨骨折

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：metronidazole (-6 to 1)、linezolid (1 to 2)

併用薬（Start Day to Stop Day）：pantoprazole (-7 to 1)、metoclopramide (-7 to 1)、phenylephrine hydrochloride (-6 to 2)、lactulose (-6 to 2)、choline alfoscerate (-6 to 2)、methylethylpiridinol succinate (-6 to 1)、potassium chloride (-5 to 2)、sodium chloride (-5 to 2)、dopamine (-5 to 2)、heparin (1 to 1)、epinephrine (2 to 2)、electrolytes nos;gelatin (2 to 2)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (2 to 2)、heparin (2 to 2)

被験者（3[redacted]歳、男性、白人）は、Day -7に外傷性脳損傷を含む多発外傷のためICUに入院した。人工呼吸器装着のため気管内挿管が行われた。Day 1、被験者はVABPと診断された。胸部X線で右肺の硬化像が認められた。血圧126/56 mm Hg、心拍数80 bpm、呼吸数26回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで94%、動脈血液ガスで96%であった。中等度の呼吸困難、中等度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。

Day 2、被験者は低血圧を有し、心停止を発現した。被験者は心静止を来し、フェニレフリン塩酸塩及びエピネフリンが投与された。蘇生法は成功せず、被験者は1時間以内に原因不明で死亡した（そのため重篤な有害事象名は「死亡」のままとなっている）。被験者は治験薬の投与を3回受け、最終投与日はDay 2であった。その後剖検が行われたが、結果は入手できなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、死亡は治験薬と因果関係なしと判定した。

36) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：椎間板炎（なし）、脊髄感染（なし）、自然気胸（なし）、敗血症性ショック（なし）、気胸（なし）

既往歴：関節リウマチ、糖尿病、胸水症、爪囲炎、貧血、1型糖尿病、萎縮性鼻炎、肺膿瘍、血小板障害、低蛋白血症

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 10)

併用薬（Start Day to Stop Day）：pantoprazole (-1 to 2)、electrolytes nos;sodium lactate (1 to 1)、insulin human (1 to 1)、electrolytes nos;sodium lactate (2 to 2)、ambroxol (2 to 8)、saccharomyces boulardii (2 to 7)、povidone-iodine (2 to 10)、blood plasma (3 to 3)、sodium chloride;succinylated gelatin (3 to 3)、thiopental sodium (3 to 3)、suxamethonium iodide (3 to 3)、atracurium besilate (3 to 3)、diphenhydramine (3 to 3)、sodium chloride (3 to 3)、electrolytes nos;sodium lactate (3 to 3)、red blood cells (3 to 3)、bemiparin sodium (3 to 3)、pantoprazole sodium sesquihydrate (3 to 6)、morphine hydrochloride (3 to 3)、atropine (3 to 3)、fentanyl (3 to 3)、electrolytes nos;sodium lactate (4 to 5)、insulin human (4 to 4)、dexketoprofen (5 to 5)、albumin human (5 to 5)、glucose (6 to 9)、protein hydrolysate (6 to 8)、insulin human (6 to 7)、potassium chloride (6 to 7)、metoclopramide (6 to 6)、bisacodyl (6 to 9)、metoclopramide (7 to 7)、pantoprazole (7 to 9)、albumin human (7 to 7)、blood plasma (7 to 7)、phytomenadione (7 to 7)、insulin human (8 to 8)、potassium chloride (8 to 8)、docusate sodium (8 to 8)、red blood cells (8 to 8)、phytomenadione (8 to 8)、alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride dihydrate;glucose monohydrate;glutamic acid;glycine;glycine max oil;histidine hydrochloride;isoleucine;leucine;lysine hydrochloride;magnesium acetate (8 to 8)、morphine hydrochloride (8 to 8)、insulin human (9 to 9)、potassium chloride (9 to 9)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (9 to 9)、alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride dihydrate;glucose monohydrate;glutamic acid;glycine;glycine max oil;histidine hydrochloride;isoleucine;leucine;lysine hydrochloride;magnesium acetate (9 to 9)、fondaparinux sodium (9 to 9)、protein hydrolysate (9 to 9)、ambroxol (9 to 9)、ketoprofen (9 to 9)、pantoprazole (10 to 10)、suxamethonium iodide (10 to 10)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (10 to 10)、potassium chloride (10 to 10)、fondaparinux sodium (10 to 10)、calcium chloride;hetastarch;magnesium chloride;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate;xylitol (10 to 10)、hydrocortisone (10 to 10)、epinephrine (10 to 10)、phenylephrine (10 to 10)、fentanyl (10 to 10)、oxybate sodium (10 to 10)

被験者（5[redacted]歳、女性、白人）は、関節リウマチの既往歴を有していた。被験者は Day -3に入院し、爪囲炎ドレナージを受けた。Day -1の胸部 X 線で左右の胸水及び右肺に空洞性の硬化像が認

められた。被験者は Day 1に人工呼吸器を装着していない HABP と診断され、本試験に組み入れられた。軽度の咳嗽、軽度の頻呼吸、低酸素血症及び化膿性分泌物が認められ、呼吸補助を必要とした。血圧100/60 mm Hg、心拍数89 bpm、呼吸数26回／分及び酸素飽和度94%（パルスオキシメトリ）であった。下気道検体で *P. aeruginosa*、*E. coli* 及びメシチリン感受性 *Staphylococcus aureus* による複数菌感染が認められた。

被験者は背部痛及び手の関節痛を発現し、歩行困難となった。整形外科医と相談し、Day 2にMRI を行った。Day 3、被験者は重篤な有害事象として椎間板炎及び脊髄感染（いずれも重度）と診断された。また、非重篤の有害事象として脊椎炎、脊柱管狭窄症、不全対麻痺、腰筋膿瘍、腎周囲炎、骨髄炎、胸膜炎、脊髄圧迫及び椎間板炎（いずれも中等度）と診断された。これらの事象により入院期間が延長した。MRI の後、整形外科医は外科手術を提案した。Day 3、被験者は腐骨摘出のため挿管され、椎間板手術（椎間板切除及び L4-L5のドレナージ）を受けた。胸腔吸引を行い、650 mL の滲出液を除去した。また、化膿性硬膜外炎、傍脊椎フレグモーネ及び腰筋膿瘍のため膿瘍ドレナージを行った。その他の治療には、チオペンタールナトリウム、suxamethonium iodide、atracurium besylate、ジフェンヒドラミン、モルヒネ塩酸塩、アトロピン及びフェンタニルが含まれた。本事象発現時に追加した薬剤は、水分及び電解質障害予防のための塩化ナトリウム及び電解質（詳細不明）／乳酸ナトリウム、並びに血栓予防のための bemiparin sodium であった。

Day 4、被験者は抜管され、胸腔吸引を受けた。約18時間後、非重篤の有害事象の脊柱管狭窄症、腰筋膿瘍、腎周囲炎、骨髄炎、脊髄圧迫及び椎間板炎は回復した。

Day 10、被験者は低血圧（60/30 mm Hg）で、頻脈（心拍数112 bpm）及び皮下気腫を伴う呼吸不全の症状の徴候の増強が認められた。酸素飽和度は62%であった。CT スキャンで胸水症及び右側の気胸を伴う両側性肺炎が認められ、重篤な有害事象として生命を脅かす自然気胸（重度）と診断され、Day 10に敗血症性ショック（重度）及び気胸（重度）と診断された。その後、被験者は胸腔ドレナージを受けた。追加治療には、肺炎サポートのためのアンブロキソールが含まれた。被験者は挿管され、胸腔吸引及び胸腔ドレナージを受けた。治療には suxamethonium iodide、calcium chloride dihydrate／magnesium chloride hexahydrate／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム、塩化カルシウム／hetastarch／塩化マグネシウム／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム／キシリトール、ヒドロコルチゾン、エピネフリン、フェンタニル、oxybate sodium、フォンダパリヌクスナトリウム及びフェニレフリンが含まれた。同日、被験者は敗血症性ショックにより死亡した。非重篤の有害事象の脊椎炎、不全対麻痺及び胸膜炎の転帰は不明であった。重篤な有害事象の椎間板炎、脊髄感染及び自然気胸の死亡時の転帰は未回復であり、気胸は回復であった。剖検が行われたが、結果は提供されなかった。

これらの事象（椎間板炎、脊髄感染、自然気胸、敗血症性ショック及び気胸）に対する治験薬の処置はなかった。

報告された治験薬の最終投与日は死亡のため Day 10であった。播種性感染による死亡のため、治験担当医師は EOT 時点の臨床効果を判定不能（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）と評価した。EOT 時点の細菌学的効果も同様に判定不能と評価した。

治験担当医師は、椎間板炎、脊髄感染、自然気胸、敗血症性ショック及び気胸は治験薬と因果

関係なしと判定した。

37) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：循環虚脱（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：虚血性脳卒中（なし）、循環虚脱（なし）
既往歴：パーキンソン病、心筋虚血、筋緊張低下、網膜血管障害、転位骨折、心房細動、心原性ショック、膀胱憩室、鼠径ヘルニア、胸水症、褥瘡性潰瘍、呼吸不全、血腫感染、軟部組織壊死、リンパうっ滞、末梢静脈疾患、血管性脳症、心筋線維症
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：metronidazole (-5 to 1)、linezolid (1 to 10)、cefoperazone (15 to ongoing)、cefoperazone sodium;sulbactam sodium (15 to 21)
併用薬（Start Day to Stop Day）：trihexyphenidyl hydrochloride (unknown to 13)、carbidopa; levodopa (unknown to 13)、pramipexole dihydrochloride (unknown to 13)、trimetazidine hydrochloride (-5 to 4)、pantoprazole (-4 to 10)、dexketoprofen trometamol (-2 to 2)、glucose (-2 to 4)、insulin (-2 to 1)、povidone-iodine (1 to ongoing)、bemiparin sodium (1 to 2)、potassium chloride (1 to 4)、amiodarone hydrochloride (1 to ongoing)、amiodarone hydrochloride (2 to 2)、bisacodyl (2 to 2)、quercetin (2 to 4)、spironolactone (2 to 4)、torasemide (2 to 12)、insulin (2 to 4)、tranexamic acid (3 to 8)、chlorhexidine gluconate (3 to 8)、aminocaproic acid (3 to 8)、ketoprofen (3 to 4)、metoclopramide hydrochloride (4 to 5)、lactulose (4 to 8)、blood plasma (5 to 5)、potassium chloride (5 to 6)、red blood cells (5 to 5)、procaine hydrochloride (5 to 5)、blood plasma (7 to 7)、red blood cells (9 to 9)、calcium chloride (9 to 9)、decamethoxin ion (9 to 18)、blood plasma (9 to 12)、suxamethonium iodide (10 to 10)、pipecuronium bromide (10 to 10)、thiopental sodium (10 to 12)、morphine hydrochloride (10 to 10)、red blood cells (11 to 11)、calcium chloride (11 to 11)、calcium chloride;magnesium chloride;potassium chloride;sodium acetate;sodium chloride (11 to 14)、pantoprazole (11 to 21)、procaine hydrochloride (11 to 11)、dexketoprofen trometamol (12 to 21)、albumin human (12 to 15)、amantadine sulfate (12 to 15)、morphine hydrochloride (14 to 14)、potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (15 to 16)、potassium chloride (15 to 16)、calcium chloride;magnesium chloride; potassium chloride;sodium acetate;sodium chloride (17 to 18)、metoclopramide hydrochloride (18 to 21)、procaine hydrochloride (18 to 18)、blood plasma (19 to 20)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (19 to 21)、lactulose (19 to 21)、albumin human (19 to 19)、phenylephrine hydrochloride (21 to 21)、dopamine (21 to 21)、epinephrine (21 to 21)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、パーキンソン病、心筋虚血、心房細動、心原性ショック、呼吸不全、血腫感染、血管性脳症及び心筋線維症の既往があった。被験者は Day -6に入院し、Day 1 に人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。軽度の咳嗽、軽度の呼吸困難、軽度の頻呼

吸、化膿性分泌物及び軽度の胸痛が認められ、呼吸補助を必要とした。胸部 X 線で両肺に硬化像が認められた。血圧110/65 mm Hg、心拍数114 bpm、呼吸数24回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで87%、動脈血液ガスで90%であった。

Day 10、被験者は痙攣発作（中等度）を発現し、ピペクロニウム臭化物及びチオペンタールナトリウムが投与された。Day 12の頭部及び胸部 CT スキャンで中大脳動脈性卒中、脳循環の慢性的な欠失、両肺の線維胸水症及び両肺の下葉の肺炎が認められた。被験者は虚血性脳卒中（重度）と診断され、dexketoprofen trometamol 及び amantadine sulfate が投与された。Day 13、痙攣発作は回復した。虚血性脳卒中は未回復であった。本事象に対する治験薬の処置はなかった。

Day 15、被験者は治験薬の投与を完了し、同日が最終投与日であった。

Day 21、被験者は心不全及び動脈性低血圧を発現し、循環虚脱（重度）に至った。被験者は治療のためドパミン、エピネフリン及びフェニレフリン塩酸塩が投与されたが、十分な反応を示さず、5時間以内に循環虚脱により死亡した。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、虚血性脳卒中及び循環虚脱は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はなしと判定した。

38) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心血管不全（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心血管不全（なし）
既往歴：深部静脈血栓症、肺塞栓症、呼吸不全、心筋線維症、慢性心不全、胸水症
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 6)、amikacin (14 to 14)、cefepime (14 to 15)
併用薬（Start Day to Stop Day）：pantoprazole sodium sesquihydrate (-3 to 15)、warfarin (-2 to 5)、sildenafil citrate (-1 to 13)、enoxaparin sodium (1 to 4)、budesonide;formoterol fumarate (1 to 13)、acetylcysteine (1 to 13)、ambroxol hydrochloride (2 to 10)、furosemide (7 to 12)、albumin human (9 to 9)、diazepam (9 to 9)、rivaroxaban (10 to 14)、diazepam (10 to 10)、ornithine aspartate (11 to 15)、diazepam (11 to 11)、furosemide (13 to 14)、quercetin (13 to 13)、diazepam (13 to 13)、sildenafil citrate (14 to 14)、thiopental sodium (14 to 15)、pipecuronium bromide (14 to 15)、glyceryl trinitrate (14 to 15)、fentanyl (14 to 14)、hydrocortisone (15 to 15)、phenylephrine hydrochloride (15 to 15)、dopamine (15 to 15)、epinephrine (15 to 15)

被験者（4[redacted]歳、男性、白人）は、Day -18に入院し、入院中に深部静脈血栓症、肺塞栓症、右側肺炎、呼吸不全、びまん性心臓硬化症、心不全及び胸水症と診断された。肺炎の治療としてレボフロキサシン（Day -13～Day -1）及びセフタジジム（Day -4～Day -1）を投与した。Day -3、被験者は ICU に移送された。Day 1、被験者は人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。中等度の咳嗽、中等度の呼吸困難、重度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助を必要とした。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧115/80 mm Hg、心拍数98 bpm、呼吸数34回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで97%、動脈血液ガスで88%であった。

Day 2、持続的気道陽圧を伴う治療を開始し、胸腔吸引で黄色の液体が1200 mL 排出された。Day 9 の右側胸腔吸引で出血性の液体が700 mL 排出され、Day 11に黄色の液体が650 mL 排出された。Day 14、被験者は呼吸不全（重度）のため挿管され、右側胸腔から黄色の液体が500 mL 排出された。呼吸不全のため治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は Day 14であった。肺炎の治療のため、アミカシン及びセフェピムを投与した。Day 15、被験者は血行動態不安定の徴候を有し、心血管不全（重度）のため血圧60/30 mm Hg 及び頻脈（111 bpm）であった。被験者はヒドロコルチゾン、フェニレフリン塩酸塩及びドパミンが投与された。同日、被験者は心停止を発現し、心肺蘇生術が開始され、エピネフリンが投与された。被験者は心血管不全により死亡し、剖検で裏付けられた。また、剖検で右肺癌（扁平上皮癌）も認められた。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心血管不全は治験薬と因果関係なしと判定した。

39) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：脳転位症候群（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：脳転位症候群（なし）

既往歴：心筋虚血、高血圧、脳浮腫、昏睡、出血性卒中、呼吸不全、脳室内出血、不全片麻痺

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 9)

併用薬（Start Day to Stop Day）：pantoprazole sodium sesquihydrate (-4 to 1)、dexketoprofen trometamol (-4 to 3)、calcium chloride;magnesium chloride;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate;sorbitol (-4 to 2)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-4 to 12)、choline alfoscerate (-4 to 16)、sodium chloride (1 to 2)、paracetamol (1 to 2)、pantoprazole (2 to 16)、aminophylline (5 to 8)、decamethoxin ion (7 to 17)、bacillus clausii (8 to 20)、potassium chloride (10 to 12)、potassium chloride (10 to 20)、fentanyl (11 to 11)、pipecuronium bromide (12 to 12)、ramipril (12 to 18)、metoprolol (12 to 20)、fentanyl (12 to 12)、oxybate sodium (12 to 12)、fluconazole (15 to 18)、chlorhexidine gluconate (15 to 18)、fondaparinux sodium (16 to 20)、heparin sodium (16 to 20)、mannitol (21 to 21)、dexamethasone (21 to 21)、dopamine (21 to 21)、phenylephrine hydrochloride (21 to 21)、epinephrine (21 to 21)

被験者（6[redacted]歳、男性、白人）は、Day -4に入院し、昏睡状態で ICU に移送された。既往歴として、脳浮腫、出血性卒中、呼吸不全、脳室内出血及び不全片麻痺を有していた。Day 1、被験者は VABP と診断された。中等度の咳嗽、中等度の呼吸困難、中等度の頻呼吸、軽度の寒気／悪寒、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。胸部 X 線で両肺の硬化像及び左側の肋骨骨折が認められた。血圧145/85 mm Hg、心拍数86 bpm、呼吸数26回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで95%、動脈血液ガスで95%であった。

Day 15、被験者はシュードモナス感染のための治療期間を完了後、治験薬の最終投与を受けた。治験担当医師は、EOT 時点の細菌学的効果は消失、臨床効果は改善と判定した。

Day 21、被験者の全身状態が悪化し（覚醒状態、無緊張症、反射消失、外斜視及び光反応なし）、被験者は脳転位症候群（重度）と診断された。被験者は自発呼吸ができず、人工呼吸器装着を継続した。血圧80/40 mm Hg 及び脈拍数86 bpm で、マンニトール、デキサメタゾン及びドパミンを投与した。被験者の状態が不安定だったため、CT スキャンは実施できなかった。蘇生法を施したものの、被験者は浮腫及び脳転位症候群により2時間以内に死亡した。EFU 時点の臨床効果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のため判定不能、EFU 時点の細菌学的効果も判定不能であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、脳ヘルニアは重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はなしと判定した。

40) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心血管不全（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性呼吸窮迫症候群（なし）、心血管不全（なし）

既往歴：頭部損傷、頭蓋脳損傷、脳挫傷、胸部損傷、肋骨骨折、外傷性血胸、皮下気腫、複雑骨折、胸髄損傷、対麻痺、外傷性ショック、心嚢内出血、縦隔出血、転倒、顔面骨骨折、骨出血、副鼻腔出血、眼瞼血腫、脊髄ショック、後腹膜血腫、脊椎圧迫骨折、脊柱管狭窄症、胸腔ドレナージ、腹腔鏡検査、外科的脊椎固定、気管切開、脊髄損傷、胸骨骨折、鎖骨骨折

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 13)、doxycycline (12 to 12)

併用薬（Start Day to Stop Day）：chlorhexidine gluconate (-3 to 11)、pantoprazole sodium sesquihydrate (-1 to 4)、quercetin (-1 to 10)、paracetamol (-1 to 2)、bifidobacterium bifidum (-1 to 13)、chlorhexidine gluconate (-1 to 13)、albumin human (1 to 6)、papaveretum (1 to 2)、diphenhydramine hydrochloride (1 to 1)、pantoprazole (1 to 4)、alverine citrate; simeticone (2 to 13)、clofibrate (5 to 13)、akritoin (6 to 13)、red blood cells (7 to 8)、oxybate sodium (7 to 7)、bemiparin sodium (8 to 13)、inosine;nicotinamide;riboflavin;succinic acid (10 to 11)、ademetionine 1,4-butanedisulfonate (10 to 12)、ornithine aspartate (10 to 10)、thiopental sodium (12 to 12)、pipecuronium bromide (12 to 12)、chinoxalindimethanol dioxide (12 to 12)、furosemide (12 to 12)、papaveretum (13 to 13)、chinoxalindimethanol dioxide (13 to 13)、ketamine (13 to 13)、epinephrine (13 to 13)、phenylephrine hydrochloride (13 to 13)、dopamine (13 to 13)

被験者（3[redacted]歳、男性、白人）は、Day -10に入院し、Day -4に VABP と診断された。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。Day 1に軽度の咳嗽、中等度の呼吸困難、軽度の頻呼吸、化膿性分泌物、中等度の寒気／悪寒、軽度の胸痛及び低酸素血症が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。血圧140/90 mm Hg、心拍数108 bpm、呼吸数24回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで95%、動脈血圧ガスで93%であった。

Day 13、動脈血液ガスによる SpO_2は83%、FiO_2は1.0、$PaCO_2$は129 mm Hg、PaO_2は72 mm Hg であった。血圧は70/40 mm Hg、心拍数は130 bpm であった。被験者は低酸素血症を発現し、急性呼吸窮迫症候群（重度）及び心血管不全（重度）と診断され、入院期間の延長が必要となり、生命を脅かす事象と判断された。被験者は人工呼吸器装着（過換気モード）を継続し、ドパミン及びフェニレフリン塩酸塩が投与された。同日、被験者は心血管不全により死亡した。剖検が行われたが、結果は入手できなかった。死亡時の急性呼吸窮迫症候群の転帰は未回復であった。

治験薬の投与は急性呼吸窮迫症候群のため中止した。最後に報告された治験薬の投与日は Day 13であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、心血管不全及び急性呼吸窮迫症候群は重篤な有害事象であり、治験薬との因

果関係はなしと判定した。

41) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）
死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：循環虚脱（なし）
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：循環虚脱（なし）
既往歴：筋力低下、心筋線維症、球麻痺、第3脳神経障害、慢性気管支炎、呼吸不全、低蛋白血症、泌尿生殖器感染、高血圧
併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 5)、ciprofloxacin (15 to 21)、ciprofloxacin (22 to 23)
併用薬（Start Day to Stop Day）：acetylsalicylic acid (-3 to 2)、pantoprazole sodium sesquihydrate (-1 to 10)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-1 to 1)、calcium chloride;magnesium chloride;potassium chloride;sodium acetate;sodium chloride;xylitol (1 to 6)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (3 to 6)、dextran (5 to 8)、pentoxifylline (5 to 8)、furosemide (7 to 12)、fosfructose trisodium (8 to 14)、thiopental sodium (8 to 8)、pyridostigmine bromide (8 to 14)、neostigmine metilsulfate (10 to 10)、pantoprazole sodium sesquihydrate (11 to 22)、pyridostigmine bromide (14 to 19)、thiopental sodium (15 to 15)、fentanyl (15 to 15)、atracurium besilate (15 to 15)、decamethoxin ion (19 to 20)、potassium chloride (20 to 23)、glucose (20 to 23)、insulin (20 to 23)、amino acids nos;sorbitol (20 to 20)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (21 to 23)、acetylcysteine;alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride dihydrate;glutamic acid;glycine;histidine;isoleucine;leucine;lysine acetate;magnesium chloride hexahydrate;malic (21 to 23)、amiodarone hydrochloride (22 to 22)、dipyridamole (22 to 22)、pyridostigmine bromide (22 to 23)、epinephrine (23 to 23)

被験者（6[redacted]歳、男性、白人）は、Day -4に入院し、Day -1に人工呼吸器を装着している HABP と診断された。胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。Day 1に重度の咳嗽、重度の呼吸困難、重度の頻呼吸、化膿性分泌物、低酸素血症及び軽度の寒気／悪寒が認められ、呼吸補助の必要性が増強したため、人工呼吸器が装着されていた。血圧100/70 mm Hg、心拍数89 bpm、呼吸数29回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで95%、動脈血液ガスで91%であった。

被験者は軽度の非重篤の有害事象として右胸膜炎（Day 6）及び左胸膜炎（Day 7）と診断された。被験者は Day 14に気管支鏡検査を受けた。Day 15の胸部 X 線で両側の肋骨骨折部の硬化を伴う両肺の硬化像が認められ、気管切開を行った。Day 15、被験者は治験薬の最終投与を受けた。Day 22、被験者は非重篤の心房細動（重度）を発現し、除細動による治療を受け、同日に回復した。

Day 23に脈の停止を伴う循環虚脱（重度）、意識消失、瞳孔散大及び対光反射消失が認められた。

エピネフリンの投与及び心肺蘇生術を行ったが成功せず、被験者は死亡した。報告された主な死因は循環虚脱であった。剖検は行われなかった。胸膜炎（右）及び胸膜炎（左）の死亡時の転帰は不明であった。

循環虚脱による治験薬に対する処置はなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、循環虚脱は治験薬と因果関係なしと判定した。また、EOT 時点の臨床効果は、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のため判定不能と評価した。

42) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：頻脈性不整脈（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：頻脈性不整脈（なし）

既往歴：心筋梗塞、筋緊張亢進、急性心筋梗塞、肺水腫、直腸 S 状結腸癌、S 状結腸切除術、腫瘍穿孔、腹膜炎、腎嚢胞、胸水症、慢性心不全、心房細動

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：metronidazole (-3 to 2)、cefepime (-3 to 1)、linezolid (1 to 2)

併用薬（Start Day to Stop Day）：ranitidine (-3 to 2)、calcium chloride;magnesium chloride;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate;sorbitol (-3 to 2)、meldonium (-3 to 2)、rabeprazole sodium (-3 to 2)、nicotinic acid (-3 to 2)、ketorolac tromethamine (-3 to 2)、ascorbic acid (-3 to 2)、lysine aescinat (-3 to 2)、enoxaparin sodium (-2 to 2)、acetylsalicylate lysine (-2 to 2)、metoclopramide (-2 to 2)、torasemide (-2 to 2)、amiodarone (-1 to 2)、meloxicam (-1 to 2)、phosphatidyl choline (-1 to 2)、sodium bicarbonate (1 to 2)、lactulose (1 to 2)、etamsilate (1 to 1)、bisoprolol (2 to 2)、blood plasma (2 to 2)、amiodarone (3 to 3)、epinephrine (3 to 3)、calcium chloride (3 to 3)

被験者（6[redacted]歳、男性、白人）は、心不全及び心房細動の既往があった。Day 1、被験者は人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。中等度の咳嗽、重度の呼吸困難、中等度の頻呼吸、化膿性分泌物、軽度の胸痛及び軽度の寒気／悪寒が認められ、胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧120/80 mm Hg、心拍数117 bpm、呼吸数22回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで99%、動脈血液ガスで99%であった。

Day 3、被験者は低血圧で、心拍数が最大で220 bpm の頻回心室応答を伴う心房細動を発現した。心電図で重篤な有害事象である頻脈性不整脈（重度）が認められ、生命を脅かす事象と判定された。治療のためアミオダロン、エピネフリン及び塩化カルシウムを投与した。同日、心肺蘇生術が成功せず、被験者は頻脈性不整脈により死亡した。剖検は行われなかった。

治験薬の最終投与日は Day 3であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、頻脈性不整脈は治験薬と因果関係なしと判定した。

43) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：循環虚脱（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：自然気胸（なし）、循環虚脱（なし）

既往歴：高血圧、心筋虚血、慢性心不全、心房細動、卒中の出血性変化、リンパ節炎、高窒素血症、低アルブミン血症、電解質失調、血中クレアチニン増加

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (1 to 8)、gentamicin (12 to 13)、tetracycline (12 to 13)

併用薬（Start Day to Stop Day）: sodium chloride (-15 to 4)、citicoline (-15 to 4)、choline alfoscerate (-15 to 12)、pantoprazole (-14 to 3)、amiodarone (-14 to 13)、calcium chloride dihydrate; magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-1 to 2)、furosemide (-1 to 13)、phenylephrine hydrochloride (1 to 7)、potassium chloride (1 to 7)、dopamine hydrochloride (1 to 2)、glucose (2 to 7)、insulin (2 to 7)、albumin human (2 to 4)、sodium chloride;succinylated gelatin (2 to 3)、sodium bicarbonate (2 to 5)、metoprolol (3 to 5)、pancreatin (6 to 13)、dexamethasone (6 to 9)、calcium chloride dihydrate; magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (6 to 6)、pantoprazole (6 to 13)、heparin (9 to 12)、torasemide (9 to 13)、acetylsalicylic acid; magnesium hydroxide (9 to 10)、nadroparin calcium (9 to 12)、acetylcysteine;alanine; arginine hydrochloride;asparagine;aspartic acid;glutamic acid;glycine;histidine hydrochloride;isoleucine;leucine;lysine (10 to 12)、glucose (10 to 12)、insulin (10 to 12)、potassium chloride (11 to 11)、sodium bicarbonate (12 to 13)、phenylephrine hydrochloride (12 to 13)、fluconazole (12 to 12)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (12 to 13)、epinephrine hydrochloride (13 to 13)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、本試験への組入れ前に高血圧、心筋虚血、慢性心不全、卒中の出血性変化及び心房細動の既往があった。

Day 1、被験者は人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。中等度の咳嗽、頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、胸部 X 線で右肺の硬化像が認められた。血圧80/50 mm Hg、心拍数104 bpm、呼吸数28回／分、体温35.7°C で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで93%、動脈血液ガスで93%であった。

Day 12、身体検査中に胸部の非対称が確認された。聴診で左肺の呼吸音の減弱が検出され、打診で左側の鼓音を伴う右胸部に限局した鈍重が認められた。胸部 X 線で左側の自然気胸（重度）が認められ、被験者は胸腔吸引を受けた（排液量の報告はなかった）。また、人工呼吸器も装着し、自然気胸は発現開始から3時間後に回復した。

同日、被験者は両側性肺炎の悪化（中等度）と診断され、治験担当医師の判断で有効性の欠如のため治験薬の投与を中止した。被験者は当時、心臓の治療としてアミオダロン、フロセミド、nadroparin calcium 及びトラセミドの投与を、抗菌薬による治療としてゲンタマイシン、テトラサ

イクリン及びフルコナゾールの投与を継続していた。

Day 13、心モニタリングで電気収縮解離が認められ、被験者は脈拍触知不能といった急性心血管不全の臨床症状を呈し、循環虚脱（重度）を発現した。心肺蘇生術を行い、塩酸エピネフリンを投与した。被験者は治療に反応せず、循環虚脱により死亡した。剖検で、上腸間膜動脈末梢の血栓症、大脳動脈血栓症による右頭頂後頭葉の変位性脳梗塞、小腸の壊疽、漿液性腹膜炎、肺動脈末梢の血栓塞栓症、肺炎による肺梗塞、両肺の胸水症、心膜水腫、脳浮腫、並びに心臓、肝臓及び腎臓の実質性ジストロフィーが認められた。死亡時の両側性肺炎の悪化の転帰は未回復であった。

治験担当医師は、循環虚脱及び自然気胸は治験薬と因果関係なしと判定した。

44) 被験者番号：[redacted]-[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

既往歴：高血圧、出血性卒中、視床出血、血中尿素増加

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：ceftazidime (-3 to 1)、linezolid (1 to 8)、gentamicin (15 to 22)、ampicillin sodium;sulbactam sodium (15 to 23)

併用薬（Start Day to Stop Day）：citicoline sodium (-12 to ongoing)、edaravone (-11 to 1)、pantoprazole sodium sesquihydrate (-11 to 13)、choline alfoscerate (-10 to 12)、furosemide (-9 to 7)、sodium bicarbonate (1 to 16)、thiamine (2 to 3)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (2 to 3)、potassium chloride (2 to 7)、paracetamol (2 to 14)、meglumine sodium succinate (2 to 3)、pyridoxine (2 to 3)、lidocaine (9 to 9)、furosemide (9 to 16)、sodium chloride (11 to 22)、paracetamol (14 to 15)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (17 to 17)、dopamine (19 to 23)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (19 to 22)、furosemide (19 to 19)、bemiparin sodium (22 to 22)、furosemide (22 to 22)、epinephrine hydrochloride (23 to 23)

被験者（6[redacted]歳、男性、白人）は、Day 1に人工呼吸器を装着していない HABP と診断された。中等度の咳嗽、中等度の頻呼吸及び化膿性分泌物が認められ、胸部 X 線で左肺の硬化像が認められた。血圧100/80 mm Hg、心拍数100 bpm、呼吸数28回／分、体温39.0°C 及び酸素飽和度95%（動脈血液ガス）であった。

Day 15、被験者は治験薬投与を完了した。

Day 23、被験者の血行動態が突然悪化し、収縮期血圧が70 mm Hg に低下し、心臓モニターで電気解離がみられた。その後、被験者は心静止による心停止（重度）を発現した。心肺蘇生術を開始し、塩酸エピネフリンを6回投与したが、被験者は30分後に死亡した。剖検が行われ、死因は脳室内出血（左後頭頭頂葉内）に確定した。その他の所見として、脳浮腫及び肺水腫が認められた。

非重篤の副作用と判定された事象は、ALT 増加及び AST 増加（いずれも中等度、回復）であった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

45) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：脳血管発作（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：脳血管発作（なし）

既往歴：高血圧、心筋虚血、慢性心不全、心筋線維症、虚血性脳卒中

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：amoxicillin;clavulanate potassium (-2 to 1)、linezolid (1 to 1)

併用薬（Start Day to Stop Day）: pantoprazole sodium sesquihydrate (-4 to 1)、amlodipine (-4 to 1)、bisoprolol (-4 to 1)、paracetamol (-4 to 1)、lisinopril (-3 to 1)、paracetamol (-3 to 1)、citicoline sodium (-3 to 1)、methylethylpiridinol succinate (-2 to 1)、urapidil (-1 to 1)、calcium chloride dihydrate;magnesium chloride hexahydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (1 to 1)、dopamine (1 to 1)、phenylephrine (1 to 1)、epinephrine (1 to 1)

被験者（5[redacted]歳、男性、白人）は、Day -5に入院し、Day -2に VABP と診断された。胸部 X 線で左肺の硬化像が認められた。Day -1の酸素飽和度は、パルスオキシメトリで98%、動脈血液ガスで95%であった。Day 1に化膿性分泌物が認められ、人工呼吸器による管理が必要であった。血圧150/90 mm Hg、心拍数90 bpm 及び呼吸数14回／分であった。

Day 1、被験者は低血圧、徐脈、脳機能の突然の悪化を発現し、意識レベルが低下して昏睡状態となり、さらに血圧が70/40 mm Hg に低下し、血行動態パラメータも減少した。同日、被験者は脳血管発作（重度）を発現し、心静止状態となった。ドパミン、フェニレフリン及びエピネフリンによる治療を開始し、心肺蘇生術を行った。被験者は Day 1に脳血管発作で死亡した。剖検の結果、脳血栓症による左後頭頭頂葉の混合型梗塞が認められた。

本事象により、治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は Day 1であった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、脳血管発作は重篤な有害事象であり、治験薬と因果関係なしと判定した。

46) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：心停止（なし）

既往歴：冠動脈疾患、心不全、高血圧、慢性腎臓病、精神病性障害、心室性頻脈、心臓ペースメーカー挿入、心筋梗塞

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：meropenem trihydrate (-1 to 1)、linezolid (1 to 1)、linezolid (1 to 2)、linezolid (2 to 2)、linezolid (2 to 3)、linezolid (3 to 3)、linezolid (3 to 4)、linezolid (4 to 4)、linezolid (4 to 5)、linezolid (5 to 5)、linezolid (5 to 6)、linezolid (6 to 6)、linezolid (6 to 7)、linezolid (7 to 7)、linezolid (7 to 8)、linezolid (8 to 8)、linezolid (8 to 9)

併用薬（Start Day to Stop Day）：spironolactone (-21 to 7)、isosorbide mononitrate (-7 to 11)、amiodarone hydrochloride (-7 to 6)、clopidogrel bisulfate (-2 to 7)、furosemide (-1 to 11)、esomeprazole magnesium (-1 to 8)、acetylcysteine (-1 to 11)、metoprolol succinate (1 to 5)、alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride dihydrate;glucose monohydrate;glutamic acid;glycine;glycine max seed oil;histidine;isoleucine;leucine;lysine hydrochloride;magnesium sulfate (1 to 8)、salbutamol (1 to 11)、isosorbide mononitrate (1 to 7)、ivabradine hydrochloride (1 to 7)、sodium chloride (1 to 2)、digoxin (1 to 6)、sodium chloride (3 to 3)、sodium chloride (4 to 8)、metoprolol succinate (6 to 6)、desonide (6 to 6)、ipratropium bromide;salbutamol sulfate (6 to 6)、captopril (6 to 6)、albumin human (6 to 7)、paracetamol (8 to 11)、budesonide (8 to 11)、isosorbide mononitrate (9 to 11)、spironolactone (9 to 11)、ivabradine hydrochloride (9 to 11)、alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride dihydrate;glucose monohydrate;glutamic acid;glycine;glycine max seed oil;histidine;isoleucine;leucine;lysine hydrochloride;magnesium sulfate (9 to 9)、digoxin (9 to 11)、metoprolol succinate (9 to 11)、sodium chloride (9 to 9)、clopidogrel bisulfate (9 to 11)、amiodarone hydrochloride (9 to 11)、esomeprazole sodium (10 to 11)、epinephrine (12 to 12)、atropine (12 to 12)

被験者（7[redacted]歳、男性、白人）は、本試験への組入れ前に冠動脈疾患、心不全、高血圧及び心室性頻脈の既往があった。また、被験者は心筋梗塞を発現し、試験開始の約1年前に心臓ペースメーカー挿入を受けた。

Day -1、被験者は人工呼吸器を装着している HABP と診断された。Day 1に化膿性分泌物が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。胸部 X 線で両肺の硬化像が認められた。血圧120/61 mm Hg、心拍数70 bpm、呼吸数12回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで99%、動脈血液ガスで98%であった。

Day 9、被験者は治験薬の最終投与を受け、治験薬投与を完了した。被験者は心臓の治療として一硝酸イソソルビド、フロセミド、スピロノラクトン、イバブラジン塩酸塩、ジゴキシン、metoprolol succinate、クロピドグレル硫酸塩及びアミオダロン塩酸塩の投与を継続していた。

Day 12、被験者は心停止（重度）を発現し、気管内挿管が行われた。心肺蘇生され、アトロピ

ン及びエピネフリンが投与された。治療努力をしたものの、被験者は心停止により死亡した。剖検は行われなかった。

治験担当医師は、心停止は治験薬と因果関係なしと判定した。

47) 被験者番号[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：敗血症性ショック（なし）

既往歴：低カリウム血症、高カルシウム血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、急性腎障害、甲状腺機能亢進症、肝腫瘤、甲状腺腫瘤、中枢神経系病変、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、貧血

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：piperacillin sodium;tazobactam sodium (1 to 1)、linezolid (1 to 2)

併用薬（Start Day to Stop Day）：propylthiouracil (-12 to 2)、carisoprodol;paracetamol (-8 to 2)、omeprazole (-8 to 2)、acetylcysteine (-5 to 2)、lactulose (1 to 1)、phytomenadione (1 to 1)、paracetamol;tramadol hydrochloride (2 to 2)、potassium chloride (2 to 2)

被験者（5[redacted]歳、女性、アジア人）は、Day -15に入院し、Day -1に人工呼吸器を装着していないHABP と診断された。Day 1に中等度の咳嗽、軽度の呼吸困難及び化膿性分泌物が認められ、胸部X 線で両肺の下部に浸潤影が認められた。血圧100/70 mm Hg、心拍数118 bpm、呼吸数20回／分及び酸素飽和度93%（動脈血液ガス）であった。

Day 2、被験者は治験薬の最終投与を受け、治療及び残りの試験手順の継続が不可能なため同意撤回した。同日、被験者は悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、原発巣不明の骨転移、甲状腺機能亢進症（甲状腺クリーゼの状態ではない）及び院内肺炎の診断で退院した。

Day 5、被験者は他院にて院内肺炎に続発する敗血症性ショックにより死亡した。剖検は行われなかった。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、敗血症性ショックは治験薬と因果関係なしと判定した。

48) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：急性呼吸不全（なし）、敗血症性ショック（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：急性呼吸不全（なし）、敗血症性ショック（なし）

既往歴：パーキンソン病、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、一過性脳虚血発作、低アルブミン血症、良性前立腺肥大症、末梢性浮腫、2型糖尿病、急性腎障害、肺炎、低マグネシウム血症、低カリウム血症、貧血、褥瘡性潰瘍、便秘、真菌性敗血症

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：linezolid (19 to 19)、meropenem (-5 to 1)、levofloxacin (-4

to 1)

併用薬（Start Day to Stop Day）：omeprazole (-12 to 12)、doxofylline (-10 to 12)、acetylcysteine (-5 to 12)、tamsulosin hydrochloride (-4 to 11)、hydrocortisone (1 to 2)、norepinephrine (1 to 1)、ipratropium bromide;salbutamol sulfate (1 to 12)、budesonide (1 to 2)、ambroxol (1 to 2)、lactulose (2 to 2)、albumin human (3 to 4)、furosemide (3 to 4)、norepinephrine (3 to 8)、fluconazole (4 to 12)、budesonide (4 to 4)、lactulose (4 to 4)、potassium chloride (5 to 6)、digoxin (6 to 9)、budesonide (6 to 6)、lactulose (6 to 6)、diphenhydramine (6 to 6)、red blood cells (7 to 8)、potassium chloride (7 to 8)、ambroxol (7 to 7)、paracetamol (8 to 12)、lactulose (8 to 11)、budesonide (9 to 10)、ambroxol (9 to 10)、amiodarone (9 to 9)、amiodarone (10 to 12)、norepinephrine (10 to 12)、potassium chloride (10 to 12)、furosemide (10 to 11)、insulin (12 to 12)、dopamine (12 to 12)

被験者（8[redacted]歳、男性、アジア人）は、Day -15に慢性閉塞性肺疾患の急性憎悪及び市中肺炎で入院した。

Day 1、被験者は人工呼吸器を装着していないHABPと診断された。軽度の咳嗽、軽度の呼吸困難、中等度の頻呼吸、化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、呼吸補助を必要とした。胸部X線で肺炎、肺水腫及び両側胸水が認められた。血圧100/60 mm Hg、心拍数110 bpm、呼吸数28回／分及び酸素飽和度88%（動脈血液ガス）であった。

Day 3、被験者は持続性低血圧及び頻呼吸を発現し、人工呼吸器装着下で飽和度が50%まで低下したため気管内挿管が行われた。被験者は低血圧のためノルエピネフリンが投与された。Day 4、被験者は真菌性敗血症のためフルコナゾールが投与された。

Day 8、被験者は急性呼吸不全及び敗血症性ショックと診断された。Day 11に気管切開を行い、気管マスクを装着した。救済措置を施したものの、被験者は持続性の飽和度低下及び持続性低血圧を伴う進行性の呼吸困難を発現した。真菌性敗血症を伴う肺炎により低アルブミン血症及び貧血が悪化し、低血圧及び頻脈に至った。被験者は蘇生拒否（DNR）指示を示していた。Day 12、被験者は低血圧のためドパミンの投与を受けた。同日、被験者は急性呼吸不全及び敗血症性ショックにより死亡した。剖検は行われなかった。

本事象による治験薬に対する処置はなかった。治験薬の最終投与日はDay 12であった。

治験担当医師は、急性呼吸不全及び敗血症性ショックは治験薬と因果関係なしと判定した。EOT時点の評価は無効であり、被験者はEFU時点で死亡した。EFU時点の臨床効果は、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のため判定不能であった。

49) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：なし

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（あり）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（あり）

既往歴：頻脈、栄養状態異常、低カルシウム血症、白血球増加症、疼痛、熱傷、接触皮膚炎、アルコール乱用、呼吸不全

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：bacitracin (-3 to ongoing)、linezolid (1 to 4)、piperacillin sodium;tazobactam sodium (5 to 18)、cefepime (18 to 25)

併用薬（Start Day to Stop Day）：fentanyl (-4 to 13)、propofol (-4 to 15)、ascorbic acid (-4 to 20)、chlorhexidine (-4 to 16)、docusate sodium (-4 to ongoing)、famotidine (-4 to ongoing)、vitamins nos (-4 to ongoing)、enoxaparin sodium (-4 to ongoing)、magnesium sulfate (-3 to 4)、sulfadiazine silver (-3 to 26)、salbutamol (-2 to 2)、bisacodyl (-2 to 19)、heparin (-2 to 2)、collagenase (-2 to 21)、acetylcysteine (-1 to 1)、calcium gluconate (-1 to 9)、senna alexandrina (-1 to ongoing)、other ophthalmologicals (1 to 12)、vecuronium bromide (1 to 4)、potassium phosphate dibasic (2 to 2)、ethanol (2 to 19)、furosemide (4 to 17)、magnesium citrate (4 to 6)、acetazolamide (6 to 7)、mafenide acetate (7 to 10)、silver nitrate (10 to 12)、ethanol (19 to 20)

被験者（5[redacted]歳、女性、白人）は、Day -4に熱傷のため入院した。気道への熱傷もあり、人工呼吸器装着が必要であった。Day 1、被験者は VABP と診断された。非化膿性分泌物が認められ、人工呼吸器による管理の継続が必要であった。胸部 X 線で両肺の硬化像及び両肺の肺門部の混濁が認められた。血圧93/55 mm Hg、心拍数96 bpm、呼吸数15回／分、体温38.0°C 及び酸素飽和度98%（パルスオキシメトリ）であった。

被験者はアルコール乱用及び栄養不良の既往があった。入院時の肝トランスアミナーゼの数値は基準値範囲内であった。被験者からアルコールを引き離し、振戦譫妄及びアルコール離脱時の合併症を避けるため、Day 1からアルコール離脱計画を行った。Day 1の治験薬投与直前の臨床検査で軽度のトランスアミナイティスが認められた。中央検査機関の臨床検査値は、AST 140 IU/L（基準値範囲：0～42 IU/L、ベースライン：不明）及び ALT 101 IU/L（基準値範囲：0～48 IU/L、ベースライン：不明）であった。Day 3の中央検査機関の臨床検査値は、AST 374 IU/L 及び ALT 264 IU/L であった。

Day 5の治験実施医療機関の臨床検査値は、AST の最大値が ULN の5倍以上［447 IU/L（基準値範囲：15～46 IU/L)］及び ALT が ULN の5倍以上［430 IU/L（基準値範囲：9～52 IU/L)］であり、被験者は AST 増加（重度）及び ALT 増加（重度）と診断された。その他の徴候及び症状は、トランスアミナーゼの急上昇に起因するものではなかった。右上腹部の疼痛又は圧痛はなかった。これらの事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は Day 5であった。Day 6の腹部超音波検査で脂肪肝（軽度）が認められたが、肝内又は肝外の胆管拡張、胆石症又は急性胆嚢炎はなかった。Day 7にトランスアミナーゼが低下した。AST 102 IU/L 及び ALT 170 IU/L であった。

Day 15の AST 及び ALT は基準値に戻り（中央検査機関の結果：それぞれ35 IU/L 及び38 IU/L）、AST 増加及び ALT 増加は回復したと判定された。脂肪肝は軽快と判定された。

非重篤の副作用と判定された事象は認められなかった。

治験担当医師は、AST 増加及び ALT 増加は治験薬と因果関係ありと判定した。

被験者は Day 30に試験を完了し、最後の確認日である Day 34時点ではフォローアップ期間中であった。

50) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：なし

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：血小板減少症（あり）、高炭酸ガス血症（なし）

既往歴：イレウス、心房細動、心不全、低アルブミン血症、褥瘡性潰瘍、貧血、皮膚びらん

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：meropenem (-1 to 1)、linezolid (-1 to 1)、linezolid (1 to 5)、metronidazole (9 to 27)、levofloxacin (9 to 9)、levofloxacin (10 to 32)、clindamycin phosphate (27 to 33)

併用薬（Start Day to Stop Day）：betamethasone valerate (-2 to ongoing)、midazolam (-1 to 3)、fentanyl (-1 to 5)、omeprazole (-1 to 5)、calcium chloride dihydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (-1 to 1)、guaiazulene (1 to 13)、heparin sodium (1 to 6)、calcium chloride dihydrate;glucose;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (1 to 6)、potassium aspartate (2 to 5)、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester (2 to ongoing)、furosemide sodium (2 to 4)、acetylcysteine;alanine;arginine;ascorbic acid;aspartic acid;biotin;calcium chloride dihydrate;cyanocobalamin;folic acid;glucose;glutamic acid;glycine;histidine;isoleucine;leucine;lysine (2 to ongoing)、sodium chloride (2 to 4)、carbocisteine (3 to 8)、potassium aspartate (3 to 11)、enterococcus faecalis (4 to 8)、magnesium sulfate (4 to 4)、glucose (4 to 4)、potassium chloride (4 to 5)、heparin sodium (4 to 5)、potassium gluconate (5 to 11)、risperidone (5 to 25)、quetiapine fumarate (6 to 8)、eszopiclone (6 to 6)、lansoprazole (6 to 8)、bromhexine hydrochloride (6 to 27)、edoxaban tosilate (6 to 11)、furosemide sodium (6 to 11)、sodium chloride (7 to 9)、quetiapine fumarate (8 to 8)、ambroxol hydrochloride (8 to 27)、thrombomodulin alfa (8 to 11)、vonoprazan fumarate (9 to 12)、acetylcysteine (9 to 21)、white soft paraffin (9 to 9)、mianserin hydrochloride (9 to 26)、albumin human (9 to 11)、clostridium butyricum (10 to 27)、potassium gluconate (12 to 27)、famotidine (13 to 16)、haloperidol (13 to 16)、potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (13 to 18)、mianserin hydrochloride (14 to 14)、guaiazulene (14 to ongoing)、menatetrenone (16 to 16)、lansoprazole (17 to 27)、glucose (19 to ongoing)、calcium chloride dihydrate;glucose;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (19 to ongoing)、sodium chloride (19 to ongoing)、furosemide sodium (20 to 21)、sodium chloride (20 to ongoing)、albumin human (20 to 21)、calcium

chloride dihydrate;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate (21 to 21)、albumin human (27 to ongoing)、furosemide sodium (27 to ongoing)、omeprazole (28 to ongoing)

被験者（8[redacted]歳、男性、アジア人）は、Day -1に人工呼吸器を装着している HABP と診断された。胸部 X 線で右側に硬化像が認められた。Day 1に化膿性分泌物及び低酸素血症が認められ、人工呼吸器による管理が必要であった。血圧86/57 mm Hg、心拍数60 bpm、呼吸数12回／分及び酸素飽和度100%（動脈血液ガス）であった。

Day 6の臨床検査で血小板数減少（66 × 10^9/L、基準値範囲：158～348、ベースライン：112）が認められた。Day 8に血小板数が更に低下し（66 × 10^9/L）、被験者は血小板減少症（中等度）と診断された。トロンボモデュリン　アルファの投与を開始した。また、同日、被験者は肺感染（中等度）と診断され、メトロニダゾール、レボフロキサシン及びクリンダマイシンリン酸エステルの投与を受けた。Day 9、血小板数は減少し続け（57 × 10^9/L）、本事象により治験薬の投与を中止した。

Day 11、血小板数が再び増加傾向に転じ始めた（67 ×10^9/L）。Day 14に血小板数は114 × 10^9/L となり、Day 16に基準値範囲内の168 ×10^9/L に回復した。Day 19の血小板数は235 ×10^9/L に増加し、血小板減少症は回復したと判定された。

Day 27の動脈血液ガスで pH 7.196、$PaCO_2$ 84.7 mm Hg（基準値範囲：35～48）が認められ、被験者の意識レベルが低下し、高炭酸ガス血症（重度）の診断に至った。呼吸変化はみられなかった。BiPAP による呼吸補助を開始し、新たな $PaCO_2$は62.8 mm Hg であった。

Day 28、被験者は試験を完了した。

Day 35、pCO_2が53 mm Hg に低下し、Day 37に基準値範囲内に回復した（39.6 mm Hg）。$PaCO_2$は41.3～68.8 mm Hg の間で変動した。Day 63に肺感染は回復し、Day 68の $PaCO_2$は33.5 mm Hg であった。Day 69、BiPAP による呼吸補助を終了し、高炭酸ガス血症は回復したと判定された。

非重篤の副作用と判定された事象は、低カリウム血症（中等度、回復）及び低マグネシウム血症（軽度、回復）であった。

治験担当医師は、血小板減少症は治験薬と因果関係ありと判定し、高炭酸ガス血症は治験薬と因果関係なしと判定した。

51) 被験者番号：[redacted]（REL/IMI 群）

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：なし

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（あり）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（あり）

既往歴：乳アレルギー、食物アレルギー、冠動脈疾患、心筋梗塞、糖尿病、正常圧水頭症、歩行障害、尿失禁、うつ病、胃腸出血、心停止

併用抗菌薬（Start Day to Stop Day）：piperacillin sodium;tazobactam sodium (1 to 1)、linezolid (1 to 4)

併用薬（Start Day to Stop Day）：amiodarone hydrochloride (-5 to 4)、phenytoin sodium (-2 to 3)、insulin human (-1 to 1)、pantoprazole sodium sesquihydrate (1 to 4)、midazolam (1 to 3)、amiodarone hydrochloride (1 to 19)、midazolam (2 to 3)、insulin human (2 to 2)、carbohydrates nos;lipids nos;minerals nos;proteins nos (3 to 4)、furosemide (4 to 4)、pantoprazole sodium sesquihydrate (4 to ongoing)、blood plasma (5 to 5)、pantoprazole sodium sesquihydrate (5 to 6)、blood plasma (7 to 7)、red blood cells (7 to 7)、furosemide sodium (9 to 9)、carbohydrates nos;fatty acids nos;minerals nos;proteins nos;vitamins nos (9 to 9)、carbohydrates nos;lipids nos;minerals nos;proteins nos (9 to 19)、carbohydrates nos;fatty acids nos;minerals nos;proteins nos;vitamins nos (10 to 10)、furosemide (10 to 10)、carbohydrates nos;fatty acids nos;minerals nos;proteins nos;vitamins nos (11 to 11)、metamizole sodium (11 to 11)、enoxaparin sodium (12 to 19)、amiodarone hydrochloride (12 to ongoing)、sodium chloride (12 to ongoing)、pheniramine maleate (17 to 17)、budesonide (19 to 19)、salbutamol sulfate (19 to ongoing)、enoxaparin sodium (20 to ongoing)、metamizole sodium (20 to 20)

被験者（6[redacted]歳、男性、白人）は、Day 1に VABP と診断された。化膿性分泌物が認められ、呼吸補助及び人工呼吸器による管理が必要であった。胸部 X 線で新たな浸潤影を伴う右肺の肺容量増加が認められた。血圧101/62 mm Hg、心拍数93 bpm、呼吸数14回／分で、酸素飽和度はパルスオキシメトリで98%、動脈血液ガスで96%であった。

Day 5の臨床検査値は、ALT 214 IU/L［基準値範囲：0～50、ベースライン：69 IU/L（基準値範囲：0～48）］、AST 520 IU/L［基準値範囲：0～50、ベースライン：80 IU/L（基準値範囲：0～42）］及びビリルビン1.76 mg/dL［基準値範囲：0.3～1.2、ベースライン：0.7 mg/dL（基準値範囲：0～1.3）］で、被験者は ALT 増加（重度）及び AST 増加（重度）と診断された。特別な治療の報告はなかった。Day 6のフォローアップ時の臨床検査値は、ALT が178 IU/L（基準値範囲：0～50）及び165 IU/L（基準値範囲：0～48）、AST が307 IU/L（基準値範囲：0～50）及び232 IU/L（基準値範囲：0～42）、ビリルビンが1.9 mg/dL（基準値範囲：0～1.3）及び1.65 mg/dL（基準値範囲：0～1.2）であった。同日、被験者は肝臓の超音波検査を受け、肝腫大及び脂肪肝が認められ、ALT 増加及び AST 増加は発現から約13時間後に回復したと判定された。

ALT 増加及び AST 増加に伴う治験薬に対する処置はなかった。

Day 8、被験者は治験薬投与を完了した。同日が最終投与日であった。Day 32、被験者は試験を完了し、フォローアップへ移行した。

治験担当医師は、ALT 増加及び AST 増加は治験薬と因果関係ありと判定した。治験担当医師の評価では、肝酵素増加の結果を説明する特定の病因はなかった。被験者に肝機能不全又は肝不全の徴候又は症状はなかった。腹部超音波検査を行い、肝腫大及び脂肪肝が認められた。肝トランスアミナーゼ上昇に対する補助的処置はとられなかった。肝機能検査値の経過観察を行い、急速な減少が認められた。

最後の確認日である Day 60時点では被験者はフォローアップ期間中であった。

2.7.6.3.5　国内第Ⅲ相試験（017試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2: P017]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.5.1　概要

治験実施計画書標題／番号

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／017試験

治験依頼者

MSD 株式会社

開発の相

第Ⅲ相

対象疾患

cIAI 又は cUTI

実施医療機関

国内29施設で実施し、そのうち28施設で被験者を組み入れた。

治験の状態

本試験は完了している。本報告書は最終解析に基づく。

試験開始日	試験終了日	データベース固定日†
2017年10月4日 （最初の被験者の初回来院日）	2018年9月14日 （最終被験者の最終来院日）	2018年12月12日 2019年2月15日
† 初回データベースロック（2018年12月12日）では、βラクタマーゼの型の特定を除くすべてのデータを固定した。最終データベースロックは、イミペネム又はメロペネム耐性菌のβラクタマーゼ解析後に実施した。		

治験デザイン及び用法・用量

本試験は、初発感染部位が cIAI 又は cUTI の日本人患者を対象とし、REL/IMI（250 mg/500 mg）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/IMI を6時間ごとに5～14日間投与することとした。

治験薬	用法・用量†	投与経路
REL/IMI	REL 250 mg/IMI 500 mg（イミペネム500 mg／シラスタチン500 mg）を6時間ごとに投与	静脈内投与
† 腎機能障害を有する被験者では、腎機能の程度に基づき REL/IMI を用量調整した。		

主な選択基準

- 同意取得時点で18歳以上
- cIAI 又は cUTI に対する入院及び抗菌薬の静脈内投与を必要とする患者
- 治験実施計画書に特定した各感染症に関連する臨床及び細菌学的根拠などの診断基準を満たす患者

目的及び評価項目

主要目的	主要評価項目
1．cIAI 又は cUTI の被験者における REL/IMI の安全性及び忍容性を評価する。 2．cIAI、cUTI のそれぞれについて REL/IMI の効果が「有効」と判定された被験者の割合を推定する。 各感染症の効果は、以下に基づき推定する： (a) cIAI 被験者における EOT 時点の臨床効果 (b) cUTI 被験者における EOT 時点の細菌学的効果	1．安全性： 有害事象、事前に規定した範囲を超える臨床検査値の変動、バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量 2．有効性： (a) cIAI 被験者における EOT 時点の臨床効果の有効率 (b) cUTI 被験者における EOT 時点の細菌学的効果の有効率
副次目的	副次評価項目
1．治癒判定時（TOC）時点の REL/IMI の臨床効果が「有効」と判定された cIAI 被験者の割合を推定する。 2．TOC 時点の REL/IMI の細菌学的効果が「有効」と判定された cUTI 被験者の割合を推定する。	1．cIAI 被験者における TOC 時点の臨床効果の有効率 2．cUTI 被験者における TOC 時点の細菌学的効果の有効率

症例数（計画例数及び解析対象例数）

計約80例を組み入れる計画であった。試験終了時点で83例を組み入れた。

統計計画及び解析

EOT 時点の REL/IMI の臨床効果が有効と判定された cIAI 被験者の割合について、95%CI を Agresti and Coull の方法に基づき算出した。EOT 時点の REL/IMI の細菌学的効果が有効と判定された cUTI 被験者の割合も同様に解析した。TOC 時点の同項目も同様に解析した。

主要有効性解析対象集団は ME 集団を用いた。ME 集団は MITT 集団（治験薬の投与を少なくとも1回は受けた被験者）の一部で、有効性の解析結果に大きな影響を与える可能性のある重大な逸脱を有する被験者を除外した集団とした。

有害事象の要約について、発現した被験者の例数及び割合を用いて要約した。臨床症状及び臨床検査値の有害事象について、発現した被験者の割合に関する95%CI を Agresti and Coull の方法に基づき算出した。安全性解析対象集団は ASaT 集団を用いた。ASaT 集団は、治験薬の投与を少なくとも1回は受けたすべての被験者とした。

2.7.6.3.5.2　　結果

2.7.6.3.5.2.1　　被験者の内訳及び背景

83例が組み入れられ、81例に治験薬を投与した。組み入れられた全被験者のうち78例（94.0%）が試験を完了し、5例（6.0%）が試験を中止した。

- 年齢（中央値）：66.0歳（範囲：18～90歳）
- 性別：男性38例（45.8%）、女性45例（54.2%）
- 民族：ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外83例（100%）
- 人種：アジア人（日本人）83例（100%）

2.7.6.3.5.2.2　　有効性の結果

ME 集団の cIAI 被験者における EOT 時点及び TOC 時点の臨床効果の有効率を[表 2.7.6.3.5-1]に、cUTI 被験者における EOT 時点及び TOC 時点の細菌学的効果の有効率を[表 2.7.6.3.5-2]に示す。

<u>主要評価項目</u>

- 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。
- ME 集団の 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。

<u>副次評価項目</u>

- 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。
- ME 集団の 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。

表 2.7.6.3.5-1 EOT 時点及び TOC 時点の臨床効果の有効率（cIAI 被験者）

017 試験（ME 集団）

Visit	IMI/REL (MK-7655A)		
	n / m	%	(95% CI)†
EOT	24 / 28	85.7	(67.9, 94.9)
TOC	23 / 28	82.1	(63.9, 92.6)

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: [資料5.3.5.2: P017] Table 11-1

表 2.7.6.3.5-2 EOT 時点及び TOC 時点の細菌学的効果の有効率（cUTI 被検者）

017 試験（ME 集団）

Visit	IMI/REL (MK-7655A)		
	n / m	%	(95% CI)†
EOT	39 / 39	100.0	(89.3, 100.0)
TOC	23 / 39	59.0	(43.4, 72.9)

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: [資料5.3.5.2: P017] Table 11-2

2.7.6.3.5.2.3　　安全性の結果

有害事象の要約を[表 2.7.6.3.5-3]に示し、発現割合0%超の有害事象及び副作用をそれぞれ[付録 2.7.6.3.5-1]及び[付録 2.7.6.3.5-2]に示す。死亡に至った有害事象の一覧及び重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-28]及び[付録 2.7.4-15]に示し、これらの個別症例の叙述を[資料5.3.5.2: P017] 16.2.7.2項に示す。なお、死亡及び重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.3.5-3]に示す。本試験において有害事象は MedDRA ver. 21.1を使用して集計した。

有害事象の要約

- 有害事象の発現割合は、74.1%（60/81例）であった。
- よくみられた有害事象（発現割合5%以上）は、下痢、悪心［各8.6%（7/81例)］及び上咽頭炎［6.2%（5/81例)］であった。
- 副作用の発現割合は18.5%（15/81例）であった。最もよくみられた副作用は、3例で報告された血小板数増加であった。副作用の程度は、1例に認められた下痢（中等度）を除き、すべて軽度であった。

重篤な有害事象及びその他の臨床的に意味のある有害事象

- 重篤な有害事象の発現割合は11.1%（9/81例）で、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。9例のうち1例（cIAI 被験者）が大腸穿孔により試験期間中に死亡した。
- 事前に規定した肝トランスアミナーゼ上昇の基準（ECI）に合致した被験者は2例（2.5%）認められた。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は4.9%（4/81例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は感覚鈍麻2.5%（2/81例、いずれも cUTI 被験者）のみであった。いずれの投与中止に至った有害事象（感覚鈍麻、霧視、処置による疼痛、浮動性めまい及び振戦）も回復又は軽快した。投与中止に至った有害事象のうち、感覚鈍麻、霧視、浮動性めまい及び振戦が治験担当医師により副作用と判定された。

表 2.7.6.3.5-3 有害事象の要約

017 試験（ASaT 集団）

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

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

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 12-1

2.7.6.3.5.3　　結論

有効性の結論

- REL/IMI（250 mg/500 mg）の6時間ごとの投与では、REL/IMI は日本人 cIAI 又は cUTI 被験者に対して有効であった。
    - 主要評価項目である ME 集団の cIAI 被験者における EOT 時点の臨床効果及び cUTI 被験者における細菌学的効果は、ほとんどの被験者で有効であった。

安全性の結論

- REL/IMI の忍容性は概して良好で、日本人 cIAI 又は cUTI 被験者における安全性プロファイルは良好であることが示された。

2.7.6.3.5.4　　付録

付録 2.7.6.3.5-1　有害事象（発現割合 0%超）

017 試験（ASaT 集団）

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
Subjects in population	81	
with one or more adverse events	60	(74.1)
with no adverse events	21	(25.9)
心臓障害	**1**	**(1.2)**
徐脈	1	(1.2)
急性心不全	1	(1.2)
眼障害	**2**	**(2.5)**
裂孔原性網膜剥離	1	(1.2)
霧視	1	(1.2)
胃腸障害	**26**	**(32.1)**
腹部膨満	1	(1.2)
腹痛	1	(1.2)
上腹部痛	2	(2.5)
大腸炎	1	(1.2)
便秘	3	(3.7)
下痢	7	(8.6)
胃食道逆流性疾患	1	(1.2)
舌炎	1	(1.2)
イレウス	1	(1.2)
麻痺性イレウス	1	(1.2)
大腸穿孔	1	(1.2)
悪心	7	(8.6)
急性膵炎	1	(1.2)
小腸潰瘍	1	(1.2)
口内炎	3	(3.7)
嘔吐	3	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6**	**(7.4)**
カテーテル留置部位紅斑	1	(1.2)
注入部位紅斑	3	(3.7)
注入部位硬結	3	(3.7)
注入部位浮腫	1	(1.2)
注入部位疼痛	3	(3.7)
注入部位腫脹	1	(1.2)

付録 2.7.6.3.5-1　有害事象（発現割合 0%超）

017 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6**	**(7.4)**
注入部位熱感	1	(1.2)
浮腫	1	(1.2)
肝胆道系障害	**3**	**(3.7)**
急性胆嚢炎	1	(1.2)
肝機能異常	2	(2.5)
感染症および寄生虫症	**22**	**(27.2)**
腹部膿瘍	2	(2.5)
口角口唇炎	1	(1.2)
膀胱炎	1	(1.2)
感染性腸炎	1	(1.2)
インフルエンザ	1	(1.2)
上咽頭炎	5	(6.2)
口腔カンジダ症	1	(1.2)
口腔ヘルペス	1	(1.2)
骨盤膿瘍	2	(2.5)
腹膜炎	1	(1.2)
咽頭炎	1	(1.2)
肺炎	1	(1.2)
腎盂腎炎	1	(1.2)
皮膚カンジダ	1	(1.2)
尿路感染	4	(4.9)
傷害、中毒および処置合併症	**5**	**(6.2)**
挫傷	1	(1.2)
四肢損傷	1	(1.2)
術後イレウス	1	(1.2)
処置による疼痛	1	(1.2)
皮下血腫	1	(1.2)
臨床検査	**12**	**(14.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.5)
アミラーゼ増加	1	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.2)

付録 2.7.6.3.5-1　有害事象（発現割合 0%超）

017 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
臨床検査	**12**	**(14.8)**
血中カリウム減少	2	(2.5)
血中カリウム増加	1	(1.2)
カテーテル培養陽性	1	(1.2)
肝機能検査値上昇	2	(2.5)
膵酵素増加	1	(1.2)
血小板数増加	3	(3.7)
白血球数増加	1	(1.2)
代謝および栄養障害	**2**	**(2.5)**
低アルブミン血症	1	(1.2)
栄養障害	1	(1.2)
筋骨格系および結合組織障害	**6**	**(7.4)**
背部痛	2	(2.5)
側腹部痛	1	(1.2)
筋肉痛	1	(1.2)
四肢痛	2	(2.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(1.2)**
卵巣胚細胞良性奇形腫	1	(1.2)
神経系障害	**4**	**(4.9)**
浮動性めまい	1	(1.2)
頭痛	1	(1.2)
感覚鈍麻	2	(2.5)
振戦	1	(1.2)
精神障害	**2**	**(2.5)**
譫妄	1	(1.2)
不眠症	1	(1.2)
腎および尿路障害	**4**	**(4.9)**
急性腎障害	1	(1.2)
緊張性膀胱	1	(1.2)
腎血腫	1	(1.2)
腎機能障害	2	(2.5)

付録 2.7.6.3.5-1　有害事象（発現割合 0%超）

017 試験（ASaT 集団）（続き）

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10**	**(12.3)**
咳嗽	2	(2.5)
発声障害	1	(1.2)
鼻出血	1	(1.2)
喀血	1	(1.2)
口腔咽頭痛	2	(2.5)
胸水	2	(2.5)
気胸	1	(1.2)
湿性咳嗽	1	(1.2)
皮膚および皮下組織障害	**6**	**(7.4)**
接触皮膚炎	1	(1.2)
おむつ皮膚炎	1	(1.2)
湿疹	3	(3.7)
紅斑	2	(2.5)
そう痒症	1	(1.2)
発疹	1	(1.2)
血管障害	**1**	**(1.2)**
血管痛	1	(1.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA Version 21.1.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 14.3-1

付録 2.7.6.3.5-2　副作用（発現割合 0%超）

017 試験（ASaT 集団）

	IMI/REL (MK-7655A)	
	n	(%)
Subjects in population	81	
with one or more drug-related adverse events	15	(18.5)
with no drug-related adverse events	66	(81.5)
眼障害	**1**	**(1.2)**
霧視	1	(1.2)
胃腸障害	**4**	**(4.9)**
下痢	2	(2.5)
悪心	2	(2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(2.5)**
注入部位紅斑	2	(2.5)
注入部位硬結	2	(2.5)
注入部位疼痛	2	(2.5)
注入部位腫脹	1	(1.2)
肝胆道系障害	**1**	**(1.2)**
肝機能異常	1	(1.2)
臨床検査	**5**	**(6.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.2)
膵酵素増加	1	(1.2)
血小板数増加	3	(3.7)
神経系障害	**3**	**(3.7)**
浮動性めまい	1	(1.2)
感覚鈍麻	2	(2.5)
振戦	1	(1.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA Version 21.1.

IMI/REL = imipenem/cilastatin/relebactam.

Source: [資料5.3.5.2: P017] Table 12-3

付録 2.7.6.3.5-3　死亡及び重篤な副作用の叙述（017 試験）

1) 被験者番号：[redacted]

死亡に至った有害事象名（治験薬との因果関係）：大腸穿孔（なし）

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：大腸穿孔（なし）

既往歴：N/A

合併症：骨粗鬆症、喘息、胃潰瘍、高血圧、肺気腫、胆石症、動脈硬化症、心不全、大腸穿孔、腹膜炎

併用薬：acetaminophen、albumin human、albuterol sulfate、amino acids (unspecified) (+) carbohydrates (unspecified) (+) minerals (unspecified) (+) vitamins (unspecified)、antithrombin III、blood、plasma、cefmetazole sodium、dexmedetomidine hydrochloride、dextrose、dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate、dopamine hydrochloride、electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate、fentanyl、furosemide、globulin、immune、hetastarch、hydroxocobalamin acetate (+) pyridoxine hydrochloride (+) thiamine disulfide、meropenem、norepinephrine、omeprazole、propofol、ropivacaine hydrochloride、sivelestat sodium、thrombomodulin alfa、tyloxapol、ulinastatin

被験者（8[redacted]歳、女性、アジア人）は治験薬の投与を Day 1に開始し、Day 2に中止した。

被験者は Day 1の8:00に腹部の圧痛及び悪心を発現した。治験担当医師により、被験者の状態は上部消化管穿孔及び汎発性腹膜炎が疑われた。17:14に緊急手術を行った。手術後の20:30、頻呼吸、代謝性アシドーシス及び低酸素血症が認められた。22:00、被験者は突然意識を消失し、呼吸停止したが、数分後に回復した。23:35、被験者は本試験に組み入れられ、1回目の治験薬の投与を受けた。Day 2の1:30、血圧が80 mm Hg 未満となり、意識レベルは Japan Coma Scale（JCS）の20～30であった。6:00、被験者は2回目の治験薬の投与を受けた。10:10、アルブミンの頻回投与なしでは血圧の維持が困難となり、意識レベルが低下した。治験担当医師は、治験薬を投与中止して透析を開始することを決定した。11:00、透析を開始した。Day 3、血圧は70～80 mm Hg で変動した。Day 4、敗血症が進行し、多臓器不全を発現した。被験者の家族は追加の蘇生法を希望しなかったため、点滴及び人工呼吸器は継続したが、透析は中止した。Day 5、被験者は重篤な有害事象の大腸穿孔により死亡した。

Day 1～4に発現した事象はいずれも基礎疾患によるものであり、有害事象ではなかった。治験担当医師は、大腸穿孔は治験薬との因果関係なしと判定した。