TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 1
略号および用語の定義一覧 2
1. 背景および概観 3
1.1. 製剤開発について 3
1.2. 生体試料分析法の概要 4
1.2.1. セフタジジム濃度の補正 8
2. 個々の試験結果の要約 8
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 8
4. 付録 9

LIST OF TABLES

Table 1 Ceftazidime and avibactam for injection (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg) 4
Table 2 Bioanalytical methods used for the determination of avibactam and ceftazidime in human plasma, urine and bronchoalveolar lavage fluid 6
Table 3 Clinical studies with corrections to ceftazidime concentrations 8
Table 4 Bioanalytical methods used for clinical study sample analysis 9
Table 5 Bioanalytical methods of other drugs used in the clinical Phase 1 studies 12

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
BAL	bronchoalveolar lavage fluid：気管支肺胞洗浄液
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム・アビバクタム
CV	coefficient of variation：変動係数
HPLC	high-performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
ISR	incurred sample reanalysis：定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること
LC	liquid chromatography：液体クロマトグラフィー
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限値
MS-MS	tandem mass spectrometry：タンデム質量分析
PK	pharmacokinetics：薬物動態
QC	quality control：品質管理
USP	United States Pharmacopeia：米国薬局方

生物薬剤学試験および関連する分析法

本項では，セフタジジム・アビバクタム（CAZ-AVI）配合剤の臨床試験で使用した生体試料分析法および製剤に関する情報の概要を示した。

- CAZ-AVI の市販予定製剤は，セフタジジム水和物と炭酸ナトリウムの混合末（以下，セフタジジムの炭酸塩混合末）およびアビバクタムナトリウムを，セフタジジムとして 2000 mg およびアビバクタムとして 500 mg（4:1 の配合比）となるように 20 mL のタイプ 1 透明ガラス製バイアルに充填した点滴静注用配合剤である。
- 本剤は点滴静注用製剤であるため，生物薬剤学試験は実施していない。
- 臨床試験で使用した生体試料分析法は，精度および真度ともに適正で，分析法バリデーション結果はすべて許容基準を満たした。

1. 背景および概観

CAZ-AVI（旧称セフタジジム-NXL104 または CAZ104）は，β-ラクタム骨格を持たない β-ラクタマーゼ阻害薬であるアビバクタム（旧称 NXL104）と，市販の第三世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフタジジムの配合剤である。近年，β-ラクタマーゼ産生菌によるセファロスポリン系薬剤に対する耐性が増加しつつある。β-ラクタマーゼ産生菌によるセフタジジムの β-ラクタム環の分解を防ぐため，この 2 つの成分を配合した。CAZ-AVI は，数種類の β-ラクタマーゼを同時に発現する薬剤耐性菌に対するセフタジジムの抗菌活性を回復させることを目的として開発された。

セフタジジム水和物は，発熱性物質を含まない結晶性の無菌粉末である。アビバクタムナトリウムは結晶塩として製剤に含まれる。CAZ-AVI 製剤は，無菌乾燥粉末を含有する点滴静注用の単一のバイアル製剤である。

本資料では，CAZ-AVI 製剤に関する情報，ならびに臨床試験に用いたセフタジジムまたはアビバクタムの薬物濃度を分析するための生体試料分析法について要約する。第 1 相試験（NXL104-1002 試験）のみにおいてアビバクタムを経口投与したが，それ以外のすべての試験ではセフタジジム，アビバクタムおよび CAZ-AVI を静脈内のみに投与した。臨床薬理試験から得られた PK の結果（アビバクタムの単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティの結果を含む）の要約については，M2.7.2 を参照のこと。本項では臨床試験の結果を要約しない。

1.1. 製剤開発について

第 1 相および第 2 相試験では[1]，セフタジジムおよびアビバクタムは別々のバイアルで粉末製剤として供給して用時溶解して投与した。セフタジジムは，市販の注射用セフタジジム［米国薬局方（USP）］（Fortaz®または Fortum®）として供給し，当該製品の調製手順に基づき溶解した。アビバクタムは，凍結乾燥により製造したアビバクタムナトリウム原薬のみを含有する注射用アビバクタム（600 mg/バイアルまたは 1000 mg/バイアル）として供給し，注射用水 10 mL

[1]第 1 相試験 D4280C00012 試験，D4280C00020 試験および D4280C00023 試験では，第 3 相試験用/市販予定製剤を使用した。

で溶解した。このセフタジジムとアビバクタムの高濃度溶液を，更に市販の 0.9%生理食塩水または 5%ブドウ糖注射液で希釈して投与した。

第 1/2 相試験および第 3 相試験用製剤については，セフタジジムとアビバクタムは投与時に水溶液に調整し使用した。いずれの製剤にも，有効成分の溶解性，安定性および PK に影響を及ぼすことが知られている賦形剤は含まれていない。

臨床試験での静注液濃度は，セフタジジムで 4～24 mg/mL，アビバクタムで 0.2～16 mg/mL であり，静注液量は 50～250 mL であった。注入時間は 30～120 分であった。アビバクタム単剤を用いた初期の試験では，点滴静注時間は 30 分であった。

CAZ-AVI の非臨床試験，ならびに第 1 相および第 2 相試験の結果から，第 3 相試験において，セフタジジムとアビバクタムの比を 4:1 とし，セフタジジム 2000 mg およびアビバクタム 500 mg の投与が必要であると判断した。第 3 相試験用/市販予定製剤では，溶解段階の正確さと効率を改善し，注射液調製の煩雑さおよび投与過誤の可能性を低減するため，アビバクタムナトリウムおよびセフタジジムの炭酸塩混合末を含む配合剤を選択した。

配合剤はスプリットショット充てん技術を用いて製造しており，無菌のセフタジジムの炭酸塩混合末とアビバクタムナトリウムを，無菌充てん工程を用いて同一バイアルに連続して充てんする。20 mL の透明なタイプ 1 ガラス製バイアルにそれぞれの粉末を連続充てんし，フッ素化ポリマーコーティングされたハロブチルゴム栓と堅固なオーバーシールで施栓する。製剤の成分および分量を Table 1 に示す。

第 3 相試験用製剤は，市販予定製剤と同一である。

Table 1 Ceftazidime and avibactam for injection (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg)

Components	Function	Standard	Quantity (per unit)[a]
Avibactam sodium[b]	Drug substance	In-house	543.5 mg
Ceftazidime pentahydrate[c]	Drug substance	In-house	2329.7 mg
Sodium carbonate	Excipient	In-house	232.9 mg
Total vial fill weight			3106.1 mg

a. Quantity does not include a 1.33% overfill, applied to account for the extractable volume from the reconstituted vial, nor does it include any weight adjustment for purity.
b. Equivalent to a nominal strength of 500 mg avibactam free acid.
c. Equivalent to a nominal strength of 2000 mg ceftazidime (anhydrous).

Note: A sterile nitrogen/carbon dioxide (80%:20%) gas overlay is applied to vials prior to stoppering. These gases are not considered to be part of the formulation.

1.2. 生体試料分析法の概要

本項では，ヒトの血漿，尿，および気管支肺胞洗浄液中のセフタジジムとアビバクタムの測定に用いた生体試料分析法について要約する。各臨床試験で使用した分析法のバリデーションおよび試料分析は，複数の分析受託機関で実施した。

HPLC/MS-MS 法を臨床試験の試料分析に用いた。セフタジジムとアビバクタムの定量のために，分析法 [redacted]100567/1 および [redacted]100568/1 を除くすべての分析法で安定同位体標識内部標準物質を使用した。[redacted]100567/1 では安定同位体標識アビバクタムのみを用いてアビバクタムとセ

フタジジムの両方を同時定量し，[redacted]100568/1 では類似した内部標準物質（[redacted]）を用いてセフタジジムを定量した。

ヒト血漿試料の採取は，フッ化ナトリウム/シュウ酸カリウム入り採血管を用いた。HPLC/MS-MS 前の血漿試料調製では，タンパク質沈殿または固相抽出のいずれかの処理を行った。

ヒト尿試料は，酢酸で安定化後，液―液抽出または希釈のいずれかの処理を行い、分析用試料を調製した。

分析法のバリデーションおよび試料分析は，分析受託機関の標準操作手順書および医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準ガイドラインに準じて実施した。各分析法の LLOQ および検量線範囲と共に，分析法の性能として QC 試料の真度（%偏差）および精度（%変動係数）の結果を Table 2 に示す 。

各生体試料中のアビバクタムとセフタジジムの安定性は，主要なバリデーション試験および別の安定性試験で評価した（Table 2 および M5.3.1.4 項）。異なる分析施設間のクロスバリデーションについても評価した（M5.3.1.4 項）。

主要な臨床試験で incurred sample reanalysis（ISR：定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で一部の投与後試料を再分析すること）を実施した結果，アビバクタムとセフタジジムの様々な分析法で良好な再現性が示されている（評価した試験試料の 67%超の試料濃度が元の試料濃度の±20%以内）。

各臨床試験で使用した生体試料分析法の概要を付録の Table 4 に示す。その他の薬物（モキシフロキサシンおよびメトロニダゾール）の分析法の概要は付録の Table 5 に示す。

Table 2 Bioanalytical methods used for the determination of avibactam and ceftazidime in human plasma, urine and bronchoalveolar lavage fluid

No.	Matrix	Analyte	LLOQ (ng/mL)	Linear range (ng/mL)	Inter-assay bias (%)	Inter-assay CV (%)	Validation report[a]	Methods	Laboratory
1	Plasma	Avibactam	10.0	10.0 to 5000	≤ ±6.5	≤12.1	[redacted]100567/1	WMTD068	[redacted]
		Ceftazidime	44.9	44.9 to 2694	≤ ±1.9	≤11.1			
2	Plasma	Avibactam	10.0 (low)	10.0 to 1000	≤ ±1.0	≤10.3	[redacted]110650-1[d]	WMTD424, WMTD425, MWI0625, MWI0626	[redacted]
			500 (high)	500 to 50000	≤ ±9.6[b]	≤5.8[c]			
3	Plasma	Avibactam	10.0	10.0 to 10000	≤ ±5.7	≤12.3	8260799	HB-12-026	[redacted]
4	Plasma	Avibactam	10.0	10.0 to 10000	≤ ±11.0[b]	≤6.5[c]	8264-516	ABMHPP	[redacted]
5	Plasma[e]	Avibactam	50.0	50.0 to 50000	≤ ±5.0	≤4.5	PRD-RPT-BDM-00404	#323	[redacted]
6	Plasma	Ceftazidime	43.7 (low)	43.7 to 874	≤ ±3.1	≤3.7	[redacted]110651[redacted]01	WMTD432, WMTD433, MWI0642, MWI0643	[redacted]
			437 (high)	437 to 43700	≤ ±2.2	≤5.9			
			437 (extended)	437 to 87400	≤ ±4.1	≤7.8			
7	Plasma	Ceftazidime	43.8	43.8 to 87000	≤ ±4.6	≤11.5	8260802	HB-12-024	[redacted]
8	Plasma	Ceftazidime	43.8	43.8 to 87000	≤ ±4.4[b]	≤4.4[c]	8264-521	CDEHPP	[redacted]
9	Plasma	Avibactam	10.0	10.0 to 20000	-7.3 to 12.0	≤7.9	C3599002	CETZHPP	[redacted]
		Ceftazidime	50.0	50.0 to 100000	-1.3 to 1.3	≤6.0			
10	Urine	Avibactam	100	100 to 5000	≤ ±9.7	≤8.1	[redacted]100568/1	WMTD085	[redacted]
		Ceftazidime	89.8	89.8 to 2694	≤ ±5.0	≤9.9			
11	Urine	Avibactam	500	500 to 300000	≤ ±1.8	≤6.0	[redacted]111992[redacted]02	MWI2565	[redacted]
12	Urine	Avibactam	500	500 to 300000	≤ ±2.4	≤9.4	8260798	HB-12-027	
13	Urine	Avibactam	500	500 to 300000	≤ ±7.6[b]	≤5.0[c]	8264-519	ABMHPP	
14	Urine	Ceftazidime	437	437 to 262000	≤ ±4.8	≤4.5	[redacted]111993[redacted]02	MWI2564	
15	Urine	Ceftazidime	435	435 to 262000	≤ ±5.3	≤11.8	8260801	HB-12-025	
16	Urine	Ceftazidime	435	435 to 262000	≤ ±4.3[b]	≤4.4[c]	8264-522	CDEHUP	
17	BAL	Avibactam	1.00 (lower)	1.00 to 400	≤ ±6.3	≤12.5	[redacted]110418[redacted]03	MW12636	
			10.0 (low)	10.0 to 1000	≤ ±2.8	≤3.9			
			500 (high)	500 to 50000	≤ ±2.7	≤5.8			
18	BAL	Ceftazidime	0.874 (lower)	0.874 to 437	≤ ±7.2	≤6.1	[redacted]110418[redacted]02	MW12545	[redacted]
			43.7 (low)	43.7 to 874	≤ ±4.6	≤5.7			
			437 (high)	437 to 87400	≤ ±8.4	≤4.7			

a. Refers to Method Validation Reports (see Module 5.3.1.4).
b. Intra-assay bias.
c. Intra-assay CV.
d. Validation report [redacted]110650-1 also referred to as [redacted]110650[redacted]01 in some bioanalytical study reports.
e. An assay for simultaneous quantification of avibactam, ceftaroline fosamil, ceftaroline, and ceftaroline M-1.

1.2.1. セフタジジム濃度の補正

いくつかの試験の報告の後に，生体試料分析に用いたセフタジジム原液の濃度計算の誤りが明らかになった。使用したセフタジジム分析標準品は [redacted] 社から提供されたもので，安定化剤として約 10%の炭酸ナトリウムを含有していたが，原液調製時にこの点は考慮されていなかった。したがって，報告された試験試料中のセフタジジム濃度は誤った数値となり，実際の濃度は報告値より約 10%低かった。

影響を受けた試験を Table 3 に示す。影響を受けた試験で得られた試験試料中のセフタジジム濃度はこの誤りの発見後に修正し，各試験の正誤表を作成した。使用した分析標準品の正確な炭酸塩含有量から算出した一定の補正係数を各試験の当初のセフタジジムデータに適用し，補正データセットを作成した。各試験の生体試料分析報告書は，計算の詳細およびセフタジジム分析標準品の分析証明書を記載し改訂した。試験ごとに一定の補正係数を適用することは，実際のセフタジジム濃度によって補正係数がわずかに異なるという意味で近似を表していることとなる。しかし，これらの修正は軽微であり，基礎となる分析法のばらつきの範囲内であるため，許容可能と考えた。各試験の補正係数を Table 3 に示す。該当する場合，PK パラメータを再計算するか，または 10%の調整を適用し，修正したデータを正誤表で再度報告した。

影響を受けた各試験の結果の解釈および結論はセフタジジム濃度の修正の影響を受けず，治験総括報告書の概要および本文に記載した内容に変更はなかった。M2.7.2 に概説した PK パラメータは，修正後の最終データを反映している。修正前のセフタジジムデータを用いて実施した母集団 PK 解析（CAZ-MS-01 2010）のデータは，修正後のデータで再解析し，補遺として報告した（CAZ-MS-01 2013）。特定された共変量はこの再解析によって変化しなかった。また，目標達成確率の算出にはほとんど影響がなかった。この PK モデルを用いた以降のシミュレーション解析は，いずれも修正したセフタジジムのデータを用いた報告書補遺に基づき実施した。M2.7.2 に記載したすべてのデータは，修正された最終データおよび解析を反映している。

Table 3 Clinical studies with corrections to ceftazidime concentrations

Study number	Correction factor[a]
NXL104-1001	0.898
NXL104-1002	0.898
NXL104/2001	0.898
NXL104/2002	0.898
D4280C00007	0.874
D4280C00010	0.874

a. See Table 4 for the bioanalytical study report numbers.

2. 個々の試験結果の要約

CAZ-AVI は点滴静注のみを目的としているため，異なる製剤を用いた生物薬剤学試験は実施しなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4. 付録

Table 4 Bioanalytical methods used for clinical study sample analysis

No.	Clinical study	Analyte	Matrix (range)	LLOQ (ng/mL)	Linear range (ng/mL)	Bioanalytical method validation report (see Table 2)	Bioanalytical study report	Bioanalytical study report location/ Method validation report location
1	NXL104-1001	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 5000	[redacted]100567/1	[redacted]100622/1	5.3.3.1/ 5.3.1.4
		Avibactam	Ultrafiltrate	10	10 to 5000	[redacted]100567/1	[redacted]100622/2	
		Avibactam	Urine	100	100 to 5000	[redacted]100568/1	[redacted]100622/3	
		Ceftazidime	Plasma	44.9	44.9 to 2694	[redacted]100567/1	[redacted]100622/1	
		Ceftazidime	Ultrafiltrate	44.9	44.9 to 2694	[redacted]100567/1	[redacted]100622/2	
		Ceftazidime	Urine	89.8	89.8 to 2694	[redacted]100568/1	[redacted]100622/3	
2	NXL104-1002	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 5000	[redacted]100567/1	[redacted]101020	5.3.3.1/ 5.3.1.4
		Avibactam	Urine	100	100 to 5000	[redacted]100568/1	[redacted]101020	
		Ceftazidime	Plasma	44.9	44.9 to 2694	[redacted]100567/1	[redacted]101020	
		Ceftazidime	Urine	89.8	89.8 to 2694	[redacted]100568/1	[redacted]101020	
3	NXL104/1003	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 5000	[redacted]100567/1	[redacted]101520/1	5.3.3.3/ 5.3.1.4
		Avibactam	Urine	100	100 to 5000	[redacted]100568/1	[redacted]101520/1	
4	NXL104/1004	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 5000	[redacted]100567/1	[redacted]101398	5.3.3.3/ 5.3.1.4
		Avibactam	Urine	100	100 to 5000	[redacted]100568/1	[redacted]101398	
5	NXL104/2001	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 5000	[redacted]100567/1	[redacted]101787/1	5.3.5.1/ 5.3.1.4
		Ceftazidime	Plasma	44.9	44.9 to 2694	[redacted]100567/1	[redacted]101787/1	
6	NXL104/2002	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 5000	[redacted]100567/1	[redacted]102566/1	5.3.5.1/ 5.3.1.4
		Ceftazidime	Plasma	44.9	44.9 to 2694	[redacted]100567/1	[redacted]102566/1	
7	D4280C00001 (RECLAIM)	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]111506[redacted]01	5.3.5.1/ 5.3.1.4
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]111506[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (low)	43.7	43.7 to 874	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]111506[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	437	437 to 87400	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]111506[redacted]01	
8	D4280C00005 (RECLAIM)	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]112602[redacted]01	5.3.5.1/ 5.3.1.4
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]112602[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma	437	437 to 84700	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]112612[redacted]01	
9	D4280C00002	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650-1	[redacted]111507[redacted]01	

Table 4 Bioanalytical methods used for clinical study sample analysis

No.	Clinical study	Analyte	Matrix (range)	LLOQ (ng/mL)	Linear range (ng/mL)	Bioanalytical method validation report (see Table 2)	Bioanalytical study report	Bioanalytical study report location/ Method validation report location
	(RECAPTURE)	Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110650-1	[redacted]111507[redacted]01	5.3.5.1/ 5.3.1.4
		Ceftazidime	Plasma (low)	43.7	43.7 to 874	110651[redacted]01	111507[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	437	437 to 87400	110651[redacted]01	111507[redacted]01	
10	D4280C00004 (RECAPTURE)	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650-1	[redacted]113496[redacted]01	5.3.5.1/ 5.3.1.4
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110650-1	[redacted]113496[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (low)	43.7	43.7 to 874	110651[redacted]01	113495[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	437	437 to 87400	110651[redacted]01	113495[redacted]01	
11	D4280C00006 (REPRISE)	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650-1	[redacted]113788[redacted]01	5.3.5.1/ 5.3.1.4
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110650-1	[redacted]113788[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (low)	43.7	43.7 to 874	110651[redacted]01	113790[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	437	437 to 87400	110651[redacted]01	113790[redacted]01	
12	D4280C00007	Avibactam[a]	Plasma	50.0	50.0 to 50000	PRD-RPT-BDM-00404	PRD-RPT-BDM-00440	5.3.4.1/ 5.3.1.4
		Ceftazidime	Plasma (low)	43.7	43.7 to 874	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]110480[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	437	437 to 43700	110651[redacted]01	110480[redacted]01	
		Moxifloxacin	Plasma	50	50 to 5000	110358-1[b]	110480[redacted]01	
13	D4280C00008	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]104322[redacted]03	5.3.3.1/ 5.3.1.4
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	110650[redacted]01	104322[redacted]03	
		Avibactam	Urine	500	500 to 300000	111992[redacted]02	104322[redacted]03	
14	D4280C00009	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]112301[redacted]01	5.3.3.1/ 5.3.1.4
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	110650[redacted]01	112301[redacted]01	
		Avibactam	BAL (lower)	1.00	1.00 to 400	110418[redacted]03	112301[redacted]01	
		Avibactam	BAL (low)	10.0	10.0 to 1000	110418[redacted]03	112301[redacted]01	
		Avibactam	BAL (high)	500	500 to 50000	110418[redacted]03	112301[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (low)	44.6	44.6 to 892	110651[redacted]01	110761[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	446	446 to 89200	110651[redacted]01	110761[redacted]01	
		Ceftazidime	BAL (lower)	0.892	0.892 to 446	110418[redacted]02	110761[redacted]01	
		Ceftazidime	BAL (low)	44.6	44.6 to 892	110418[redacted]02	110761[redacted]01	
		Ceftazidime	BAL (high)	446	446 to 89200	110418[redacted]02	110761[redacted]01	

Table 4 Bioanalytical methods used for clinical study sample analysis

No.	Clinical study	Analyte	Matrix (range)	LLOQ (ng/mL)	Linear range (ng/mL)	Bioanalytical method validation report (see Table 2)	Bioanalytical study report	Bioanalytical study report location/ Method validation report location
15	D4280C00010	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]111246[redacted]01	5.3.3.3/
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]111246[redacted]01	5.3.1.4
		Avibactam	Urine	100	100 to 5000	[redacted]100568/1	[redacted]111246[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (low)	50	50 to 1000	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]111246[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]111246[redacted]01	
		Ceftazidime	Urine	100	100 to 3000S	[redacted]100568/1	[redacted]111246[redacted]01	
16	D4280C00011	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]112373[redacted]01	5.3.3.1/
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]112373[redacted]01	5.3.1.4
		Avibactam	Urine	500	500 to 300000	[redacted]111992[redacted]02	[redacted]112373[redacted]01 Part 2	
		Ceftazidime	Plasma (low)	43.7	43.7 to 874	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]112389[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	437	437 to 87400	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]112389[redacted]01	
		Ceftazidime	Urine	437	437 to 262000	[redacted]111993[redacted]02	[redacted]112389[redacted]01 Part 2	
17	D4280C00012	Avibactam	Plasma (low)	10.0	10.0 to 1000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]113062[redacted]01	5.3.3.4/
		Avibactam	Plasma (high)	500	500 to 50000	[redacted]110650[redacted]01	[redacted]113062[redacted]01	5.3.1.4
		Avibactam	Urine	500	500 to 300000	[redacted]111992[redacted]02	[redacted]113064[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (low)	44.6	44.6 to 892	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]113061[redacted]01	
		Ceftazidime	Plasma (high)	446	446 to 89200	[redacted]110651[redacted]01	[redacted]113061[redacted]01	
		Ceftazidime	Urine	446	446 to 268000	[redacted]111993[redacted]02	[redacted]113063[redacted]01	
		Metronidazole	Plasma	40	40 to 8000	[redacted]111994[redacted]02[b]	[redacted]113065[redacted]01	
18	D4280C00018 (RECLAIM3)	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 10000	8264-516	8274-169	5.3.5.1/
		Ceftazidime	Plasma	43.8	43.8 to 87000	8264-521	8274-169	5.3.1.4
19	D4280C00020	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 10000	8264-516	8275-047	5.3.3.3/
		Avibactam	Urine	500	500 to 300000	8264-519	8275-047	5.3.1.4
		Ceftazidime	Plasma	43.8	43.8 to 87000	8264-521	8275-047	
		Ceftazidime	Urine	435	435 to 262000	8264-522	8275-047	
20	D4280C00023	Avibactam	Plasma	10.0	10.0 to 10000	8260799	8279990	5.3.4.1/
		Ceftazidime	Plasma	43.8	43.8 to 87000	8260802	8279990	5.3.1.4

Table 4 Bioanalytical methods used for clinical study sample analysis

No.	Clinical study	Analyte	Matrix (range)	LLOQ (ng/mL)	Linear range (ng/mL)	Bioanalytical method validation report (see Table 2)	Bioanalytical study report	Bioanalytical study report location/ Method validation report location
21	D4281C00001 (REPROVE)	Avibactam Ceftazidime	Plasma Plasma	10.0 43.8	10.0 to 10000 43.8 to 87000	8260799 8260802	8275794 8275794	5.3.5.1/ 5.3.1.4
22	C3591036	Avibactam Ceftazidime	Plasma Plasma	10.0 50.0	10.0 to 20000 50.0 to 100000	C3599002	C3591036	5.3.5.2/ 5.3.1.4

a. Simultaneous assay for the determination of avibactam, ceftaroline fosamil, ceftaroline, and ceftaroline M-1.
b. Bioanalytical method summary for other drugs is tabulated in Table 5.
Note: Method validation report [redacted]110650-1 (for quantitation of avibactam in plasma) is also referred to as [redacted]110650[redacted]01 in some bioanalytical study reports.

Table 5 Bioanalytical methods of other drugs used in the clinical Phase 1 studies

Analyte	Method	Matrix	Validation report[a]	Analytical technique	LLOQ (ng/mL)	Linear range (ng/mL)
Moxifloxacin	WMTD412	Plasma	[redacted]110358-1 [redacted]101207/1	LC/MS-MS	50	50 to 5000
Metronidazole	MWI2542	Plasma	[redacted]111994[redacted]02	LC/MS-MS	40	40 to 8000

a. Refers to Method Validation Reports (see Module 5.3.1.4).

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 背景および概観 9
1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 9
1.2. 臨床薬理試験の概観 10
1.3. 第 2 相および第 3 相試験の概観 11
1.4. 非臨床および臨床データに基づく AVI および CAZ の基本的 PK 特性の要約 12
1.5. 用法・用量の設定根拠 13
1.5.1. 曝露量（PK/PD）目標値 14
1.5.2. 母集団 PK および PK/PD 解析 14
1.5.3. PTA 解析による用法・用量の妥当性の確認 14
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1. ヒト生体試料を用いた In vitro 試験 15
2.2. 個々の試験の要約 15
2.2.1. 健康治験参加者を対象とした臨床薬理試験の要約 15
2.2.1.1. NXL104-1001 試験（単回漸増投与） 15
2.2.1.2. NXL104-1002 試験（反復漸増投与） 16
2.2.1.3. D4280C00008 試験（分布，代謝，排泄） 17
2.2.1.4. D4280C00009 試験（ELF） 18
2.2.1.5. D4280C00011 試験（CAZ および AVI の薬物動態試験） 19
2.2.2. CAZ-AVI の PK に及ぼす内因性要因の影響 20
2.2.2.1. NXL104/1004 試験（年齢および性別の影響） 20
2.2.2.2. NXL104/1003 試験（腎機能の影響） 21
2.2.2.3. D4280C00010 試験および D4280C00020 試験（人種の影響） 22
2.2.3. CAZ-AVI の PK に及ぼす外因性要因の影響 24
2.2.3.1. D4280C00011 試験（CAZ および AVI の薬物相互作用試験） 24
2.2.3.2. D4280C00012 試験（MTZ との薬物相互作用試験） 25
2.2.4. CAZ-AVI の薬力学に関する試験の要約 25
2.2.4.1. D4280C00023 試験：腸内細菌叢に対する影響 25
2.2.4.2. D4280C00007 試験：心血管系に対する影響（QT/QTc 評価試験） 26

2.2.5. 患者を対象とした CAZ-AVI の PK 試験の要約 27
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1. CAZ-AVI の薬物動態 27
3.1.1. 薬物動態の特性 27
3.1.1.1. 単回および反復投与後の薬物動態 27
3.1.1.2. 用量比例性 28
3.1.1.3. 分布 28
3.1.1.4. 代謝および排泄 29
3.1.2. 内因性要因の影響 30
3.1.2.1. 年齢および性別 30
3.1.2.2. 腎機能障害および過大腎クリアランス 31
3.1.2.3. 人種 33
3.1.2.4. 肝機能障害 34
3.1.3. 外因性要因の影響 34
3.1.3.1. In vitro データに基づく相互作用の検討 34
3.1.3.2. 臨床試験における相互作用の検討 35
3.1.3.3. OAT1 および OAT3 の阻害に関する検討 35
3.2. CAZ-AVI の薬力学 36
3.2.1. 腸内細菌叢に対する CAZ-AVI の影響 36
3.2.2. QT/QTc 間隔に対する CAZ-AVI の影響 36
3.3. 非臨床試験の PK/PD 指標および目標値 37
3.4. CAZ-AVI の母集団 PK および PK/PD 解析 37
3.4.1. 母集団 PK 解析の結果 40
3.4.2. 曝露－反応解析および用量設定の PK/PD 目標値 41
3.4.3. 母集団 PK/PD 解析による内因性および外因性要因の評価 41
3.4.3.1. 適応症間の曝露量の比較 42
3.4.3.2. 疾患重症度 42
3.4.3.3. 年齢および性別 43
3.4.3.4. 腎機能 44
3.4.3.5. 人種 45
3.4.3.6. 肥満 46
3.4.3.7. OAT1/OAT3 阻害薬 46

3.5. 第 3 相試験の用量選択および PTA 解析に基づく推奨用量の確認 46
3.5.1. 第 2 相試験から第 3 相試験への用法・用量の変更（cIAI および cUTI） 47
3.5.2. モンテカルロシミュレーションによる PTA 評価 47
3.5.3. 腎機能障害患者に対する用量調節 49
3.5.3.1. 第 3 相試験の腎機能障害患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）に適用された当初の用量調節 49
3.5.3.2. 腎機能障害患者に対する用量調節の再検討 50
3.5.3.3. 腎機能障害患者に対する申請用法・用量 53
3.6. ブレイクポイントを裏付ける PTA シミュレーション 53
3.6.1. *Enterobacterales* および *P. aeruginosa* のブレイクポイント 53
3.6.2. 目標値を上回る%*f*T と CAZ-AVI MIC との関係 55
4. 特別な試験 56
5. 付録 57
6. 参考文献 67

LIST OF TABLES

Table 1. In Vitro Studies Using Human Biomaterials 10
Table 2. Listing of clinical pharmacology studies 11
Table 3. Phase 2 and Phase 3 patients with cIAI, cUTI, and NP included in population PK/PD analysis (CAZ-MS-09 and PMAR-1290) 12
Table 4. Dose Proportionality of Avibactam C_{max} and AUCs (Dose Range 50–2000 mg) 28
Table 5. Geometric mean (CV%) of CL, CL_r, fe%, and $t_{½}$ of avibactam after single and repeated IV infusions in healthy young volunteers 30
Table 6 Ceftazidime PK parameters (geometric mean [CV%]) for CAZ 2000 mg/AVI 500 mg 2-hour IV infusion q8h in Japanese (Study D4280C00010), Chinese (Study D4280C00020), and non-Asian volunteers (Study D4280C00011 Part A) 33
Table 7 Avibactam PK parameters (geometric mean [CV%]) for CAZ 2000 mg/AVI 500 mg 2-hour IV infusion q8h in Japanese (Study D4280C00010), Chinese (Study D4280C00020), and non-Asian volunteers (Study D4280C00011 Part A) 34
Table 8. Summary of population PK analyses conducted during CAZ-AVI development 39
Table 9. Estimated $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$ for Phase 3 patients with cIAI, cUTI, or NP 42
Table 10. Comparison of ceftazidime and avibactam exposure and rate of target attainment in Phase 3 patients stratified across different age groups 43

Table 11. Comparison of ceftazidime and avibactam exposure and target attainment in Phase 3 patients with normal renal function, renal impairment, and augmented renal clearance 44

Table 12. Comparison of ceftazidime and avibactam exposure and target attainment in Phase 3 patients stratified across different races 45

Table 13. Comparison of ceftazidime and avibactam exposure and target attainment in Japanese and non-Japanese Phase 3 patients with cIAI 45

Table 14. Predicted $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$ in 5000 simulated patients with cIAI, cUTI, and NP and normal renal function 48

Table 15. Predicted $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$ in 5000 simulated patients with NP, NPv, VAP, or non-VAP and normal renal function 48

Table 16. Percentage of 5000 simulated patients with cIAI, cUTI, or NP and normal renal function achieving the PK/PD target (50% $fT>$CAZ-AVI MIC for ceftazidime and 50% $fT>C_T$ of 1 mg/L for avibactam) following repeated administration of 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam, q8h as a 120-min IV infusion 49

Table 17. Original dosage recommendation based on renal function in Phase 3 studies 49

Table 18. Joint PTA, $C_{ss,max}$, and $AUC_{ss,0-24}$ in simulated patients with cIAI and normal renal function, mild, or moderate renal impairment receiving the original (1000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam, q12h) and revised (1000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam, q12h) CAZ-AVI dose regimen for moderate renal impairment given as a 120-minute IV infusion 51

Table 19. Joint PTA, $C_{ss,max}$, and $AUC_{ss,0-24}$ in simulated patients with cIAI by renal function receiving the revised dose regimens (moderate, severe 1, severe 2 renal impairment, and ESRD) and original dose regimen (normal renal function and mild renal impairment) with CAZ-AVI given as a 120-minute IV infusion 52

Table 20. Recommended dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min) 53

Table 21. Summary of human pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of CAZ-AVI and avibactam in healthy participants 57

Table 22. Summary (geometric mean [%CV]) of avibactam pharmacokinetic parameters in single- and multiple-dose studies in healthy participants 61

Table 23. Summary (geometric mean [%CV]) of ceftazidime pharmacokinetic parameters in single- and multiple-dose studies in healthy participants 63

Table 24. Summary (geometric mean [%CV]) of avibactam pharmacokinetic parameters in special populations 65

Table 25. Summary (geometric mean [%CV]) of pharmacokinetic parameters in drug-drug interaction studies 66

LIST OF FIGURES

Figure 1. Avibactam CL_r vs calculated (Cockcroft-Gault) CL_{cr} (Studies NXL104/1003)..... 32

Figure 2. Plot of joint PTAs for patients with cIAI and normal renal function as a function of CAZ-AVI MIC overlaid with the frequency distribution of observed MICs for *Enterobacterales* (n=13086) from the 2015 CAZ-AVI surveillance study..... 54

Figure 3. Joint PTAs for patients with cIAI and normal renal function as a function of CAZ-AVI MIC overlaid with the frequency distribution of observed MICs for *P. aeruginosa* (n=3832) from the 2015 CAZ-AVI surveillance study 55

Figure 4. %*f*T above joint targets achieved as a function of CAZ-AVI MIC in Phase 3 patients with cIAI 56

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
%$fT>C_T$	percentage of the dosing interval that the free drug concentration is greater than the critical threshold concentration：非結合型薬物濃度が閾値濃度を上回る時間の投与間隔に対する割合
%$fT>MIC$	percentage of the dosing interval that the free drug concentration is greater than the minimum inhibitory concentration：非結合型薬物濃度が最小発育阻止濃度を上回る時間の投与間隔に対する割合
Ae_{24}	cumulative total amount of drug recovered unchanged in the urine up to time 24 hours post-dose：投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄量
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last quantifiable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：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
$AUC_{ss,0\text{-}24}$	total daily area under the plasma concentration-time curve at steady state：定常状態における 1 日の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,tau}$	AUC_{tau} at steady-state：定常状態時の AUC_{tau}
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time curve over dosing interval tau：0 時間から tau 時間まで（1 投与間隔）の血漿中濃度－時間曲線下面積
AVI	avibactam：アビバクタム
BAL	bronchoalveolar lavage：気管支肺胞洗浄
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BMI	body mass index：肥満指数
BSEP	bile salt export pump
CAZ	ceftazidim：セフタジジム
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム/アビバクタム
CFU	colony-forming unit：コロニー形成単位
CI	confidence interval：信頼区間
cIAI	complicated intra-abdominal infection：複雑性腹腔内感染症
CL	total clearance：全身クリアランス
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma drug concentration：最高血漿中薬物濃度
CSR	clinical study report：治験総括報告書
$C_{ss,max}$	maximum plasma drug concentration at steady-state：定常状態における C_{max}
C_T	threshold concentration：閾値濃度
cUTI	complicated urinary tract infection：複雑性尿路感染症
CV	coefficient of variation：変動係数
CXL	ceftaroline fosamil-avibactam：Ceftaroline fosamil・アビバクタム
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction：薬物間相互作用
ECG	electrocardiogram：心電図
ELF	epithelial lining fluid：気道上皮被覆液
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ESBL	extended spectrum β-lactamase：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ
ESRD	end stage renal disease：末期腎不全

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
*f*AUC	area of free drug under the plasma concentration-time curve：血漿中非結合型薬物濃度－時間曲線下面積
fe	fraction excreted in urine unchanged：尿中未変化体排泄率
*f*T>C_T	proportion of time over the dosing interval that free drug concentrations exceed the threshold concentration：非結合型薬物濃度が閾値濃度を上回る時間の投与間隔に対する割合
*f*T>MIC	proportion of time over the dosing interval that free drug concentrations exceed the minimum inhibitory concentration：非結合型薬物濃度が最小発育阻止濃度を上回る時間の投与間隔に対する割合
geomean	geometric mean：幾何平均値
HEK	hhuman embryonic kidney：ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go-related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IV	intravenous：静脈内
KPC	*klebsiella pneumoniae* carbapenemase：*Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDR1	multidrug resistance protein 1：多剤耐性タンパク質 1
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{90}	minimum inhibitory concentration that inhibits 90% of isolates tested：90%の菌株の発育を阻止した MIC
MODE	moderate：中等度
MRIB	moderate renal impairment at study baseline：ベースライン時に中等度の腎機能障害
MRP4	multidrug resistance-associated protein 4：多剤耐性関連タンパク質 4
MTZ	metronidazole：メトロニダゾール
NA	not applicable：該当なし
NORM	normal：正常
NP	nosocomial pneumonia：院内肺炎
NPv	nosocomial pneumonia receiving ventilation on the day of pharmacokinetic sampling：薬物動態用検体採取日に人工呼吸器を装着している院内肺炎患者
NR	not reported：報告なし
NXL104	former name for avibactam ：AVI の旧称
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P450	シトクロム P450
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PTA	probability of PK/PD target attainment：薬物動態/薬力学の目標達成確率
q8h	every 8 hours：8 時間ごと
q12h	every 12 hours：2 時間ごと
q24h	every 24 hours：24 時間ごと
q48h	every 48 hours：48 時間ごと
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula：Bazett の補正式により心拍数で補正した QT 間隔

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula：Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
RECAPTURE	Study D4280C00002/4, conducted in patients with cUTI
RECLAIM	Study D4280C00001/5, conducted in patients with cIAI
RECLAIM3	Study D4280C00018, conducted in patients in Asia with cIAI
REPRISE	Study D4280C00006, conducted in patients with cIAI/cUTI caused by ceftazidime-resistant pathogens
REPROVE	Study D4281C00001, conducted in patients with NP, including VAP
SD	standard deviation：標準偏差
SEV	severe：重度
SIRS	systemic inflammatory response syndrome：全身性炎症反応症候群
SmPC	Summary of Product Characteristics：製品概要
$t_{½}$	elimination half-life：消失半減期
T_{max}	time to maximum concentration：最高濃度到達時間
VAP	ventilator-associated pneumonia：人工呼吸器関連肺炎
V_c	apparent volume of distribution of the central compartment：中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態時の分布容積
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline in QTcF：プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量

1. 背景および概観

セフタジジム/アビバクタム（以下，CAZ-AVI）は，複雑性腹腔内感染症（cIAI），腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症（cUTI），人工呼吸器関連肺炎（VAP）を含む院内肺炎（NP）および敗血症の治療薬として開発した配合注射剤である。18 歳以上の腎機能正常または軽度の腎機能障害を有する患者（CL_{cr}>50 mL/min）に対する CAZ-AVI の申請用法・用量は，セフタジジム（以下，CAZ）2000 mg とアビバクタム（以下，AVI）500 mg（CAZ 2000 mg/AVI 500 mg）を 8 時間ごとに 120 分間点滴静注である。中等度および重度の腎機能障害を有する患者，ならびに血液透析を受けている ESRD 患者では用量調節が必要である。

CAZ-AVI の殺菌成分である CAZ は，β-ラクタム系抗菌薬として承認された第三世代のセファロスポリンである。AVI は，Ambler 分類でクラス A の ESBL および KPC 型酵素，クラス C の AmpC 型酵素ならびに OXA-48 型など一部のクラス D 酵素に対し阻害活性を有するβ-ラクタム骨格を持たない新規のβ-ラクタマーゼ阻害薬である。

本資料では，以下の項目について要約する：

- CAZ-AVI の PK および PD の特性を評価するために実施した臨床薬理試験（2 項）
- CAZ および AVI の母集団 PK を特徴付けるために実施したモデリングおよびシミュレーション（PK に影響を及ぼす可能性のある内因性および外因性共変量の解析を含む）（3.4 項）
- PK/PD 関係および PK/PD の目標達成確率（PTA）を評価するためのシミュレーション，cIAI，cUTI および NP 患者における推奨用量および腎機能障害を有する患者での用量調節（3.4 項から 3.6 項まで）

CAZ は長く臨床で使われてきた既承認薬（FORTUM およびセフタジジム静注用 0.5g/1g）である。CAZ の基本的な PK 特性は，既承認品の FORTUM SmPC[1]あるいは文献から引用した。CAZ の PK データは，CAZ を AVI と併用投与した CAZ-AVI の第 1 相試験 9 試験，第 2 相試験 2 試験および第 3 相試験 6 試験から得られている。なお，第 1 相試験の結果から CAZ と AVI との間に薬物相互作用はないことが確認されている。

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験については 1.1 項，CAZ-AVI の第 1 相試験については 1.2 項，第 2/3 相試験については 1.3 項に要約した。ヒト生体試料を用いた試験および第 1 相試験から得られた基本的 PK 特性を 1.4 項に記載した。用法・用量の設定根拠に関する母集団 PK 解析，曝露－反応解析，臨床用法・用量の妥当性を示すための PTA 解析は 1.5 項に記載した。個々の試験結果の要約を 2 項に，全試験を通しての結果の比較と解析を 3 項に記載する。

CAZ-AVI 開発プログラムで使用した製剤に関する情報および臨床試験で使用した生物学的分析法の説明は M2.7.1 に記載した。

1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

AVI および CAZ の分布，代謝および薬物動態学的相互作用の特性を明らかにするため，ヒトおよび動物の生体試料を用いた in vitro 試験を実施した（Table 1）。個々の試験の詳細は M2.6.4 に示した。

Table 1. In Vitro Studies Using Human Biomaterials

	試験番号	試験名
Distribution	A[redacted]1132 (NXL104/PK0001)	In vitro extent of binding of NXL104 to mouse, rat, rabbit, dog and human plasma
	A[redacted]1427 (NXL104/PK0008)	In vitro partitioning of [^{14}C]NXL104 into human polynuclear white blood cells
	NXL/03 (NXL104/PK0011)	Further investigation into the in vitro plasma protein binding in mouse, rat, rabbit, dog and human
Metabolism	PR6633/CC2109 (NXL104/DM0001)	In vitro interspecies comparison of NXL104 metabolism rate on mouse, rat, rabbit, dog and human liver microsome preparations
	A[redacted]1131 (NXL104/DM0003)	Qualitative metabolic profiles of [^{14}C]NXL104 after in vitro incubation with rat, rabbit, dog, monkey and human liver microsomes
	Avibactam KMX001	Plasma and urine metabolites of [^{14}C] avibactam in human
	NXL-104 KMN011	Metabolism of [^{14}C]NXL104 in rat, dog and human hepatocytes
	NXL-104 KMX012	Determination of human enzymes involved in the in vitro metabolism of [^{14}C]NXL104
Drug-drug interaction potential	PR6634/CC2108 (NXL104/DM0002)	Evaluation of human CYP450 inhibitory properties of NXL104
	100236	MTT cytotoxicity testing and P450 induction in human hepatocytes
	300205 (NXL104/DM0007)	Inhibition of CYP2C9: Determination of apparent Ki in human liver microsomes
	301113129	Evaluation of inhibition of catalytic activity of UGT1A1 by NXL104 and ceftazidime in human liver microsomes
	301110555 (NXL104 KMX026)	Evaluation of the induction potential of CYP1A2, 2B6 and 3A4 by ceftazidime in human hepatocytes
	9316 (NXL-104 KMN020)	Assessment whether NXL-104 and ceftazidime are substrates and/or inhibitors of the human transporter proteins MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MRP4 and BSEP
	ADME-AZSWave3-130910	Assessment of the cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) inhibition potential of avibactam in human liver microsomes

1.2. 臨床薬理試験の概観

臨床薬理試験 12 試験において，健康治験参加者および腎機能障害の程度が異なる治験参加者に AVI 単剤または CAZ-AVI を静脈内投与したときの AVI の PK を検討した。健康治験参加者を対象とした試験には，若年または高齢（65 歳以上）男女治験参加者を組み入れた。AVI は開発プログラムを通して静脈内投与したが，反復漸増投与試験では，少数の健康治験参加者に経口液剤の単回投与も行った。AVI は，50～2000 mg を単回静脈内投与，または 500～1000 mg を 8 時間ごとに最長 10 日間反復静脈内投与した。また，健康男性治験参加者に[^{14}C]AVI を投与したときのマスバランスおよび代謝プロファイルも検討した。さらに 1 試験では，CAZ-AVI を反復投与したときの気道上皮被覆液（ELF）中および血漿中の CAZ と AVI 濃度から，両薬剤の肺への分布を探索的に検討した。CAZ と AVI，CAZ-AVI とメトロニダゾール（MTZ）の併用時の薬物間相互作用の可能性も検討した。CAZ-AVI が健康治験参加者の腸内細菌叢および QTc に及ぼす影響を評価した。CAZ-AVI の臨床薬理試験の一覧を Table 2 に示す。

Table 2. Listing of clinical pharmacology studies

Category	Study Description	Study Number	PK/PD[a]
PK/Safety	Single ascending dose study	NXL104-1001	○
	Multiple ascending dose study and bioavailability study	NXL104-1002	○
	ELF and plasma concentration study	D4280C00009	
Biotransformation	Mass balance study	D4280C00008	
Intrinsic factors	Effect of age and gender study	NXL104/1004	○
	Renal impairment study	NXL104/1003	○
	Japanese single and multiple dose study	D4280C00010	○
	Chinese single and multiple dose study	D4280C00020	○
Extrinsic Factors	PK and DDI study between avibactam and ceftazidim	D4280C00011	○
	DDI study between CAZ-AVI and metronidazole	D4280C00012	
PD	Thorough QT study	D4280C00007	
	CAZ-AVI effect on the intestinal flora	D4280C00023	

a. Phase 1 studies which were included in the CAZ-MS-09 PK/PD analysis.

これらの臨床薬理試験から得られた PK に関する結果を 2 項（個々の試験結果の要約）および 3 項（全試験を通しての結果の比較と解析）に記載する。

また，CXL（ceftaroline fosamil-avibactam）開発プログラムにおいて，ceftaroline fosamil と AVI の薬物動態の相互作用はないことが示されたことから，CXL の臨床薬理試験 4 試験から得られた AVI の PK データを CAZ-AVI の母集団 PK 解析に含めたが，個々の試験成績は本申請資料に含めなかった。

1.3. 第 2 相および第 3 相試験の概観

cIAI，cUTI または NP 患者を対象とした CAZ-AVI の第 2 相試験（2 試験）および第 3 相試験（6 試験）の一覧を Table 3 に示す。これらの試験の治験参加者から少数の PK 用検体を採取し，CAZ および AVI の血漿中濃度を測定した。第 1 相，第 2 相および第 3 相試験から得られた両薬剤の血漿中濃度データを用いて，母集団 PK 解析を実施した。最終の母集団 PK および PK/PD 解析（CAZ-MS-09）の結果を 3.4 項に示した。また，日本人 cIAI 患者を対象とした第 3 相試験（C3591036 試験）から得られた CAZ および AVI の血漿中濃度を用いた PK/PD 解析の結果を PMAR-EQDD-C359n-Other-1290（以下，PMAR-1290）に含めた（3.4.3.5.1 項）。

Table 3. Phase 2 and Phase 3 patients with cIAI, cUTI, and NP included in population PK/PD analysis (CAZ-MS-09 and PMAR-1290)

Study Number	Phase	Patient Population	Study Description	PK/PDAnalysis
NXL104/2001	2	cUTI	Safety, tolerability, efficacy, and PK study of CAZ-AVI in patients with cUTI	CAZ-MS-09
NXL104/2002	2	cIAI	Safety, tolerability, efficacy, and PK study of CAZ-AVI in patients with cIAI	
D4280C00001 and D4280C00005 (RECLAIM)	3	cIAI	Efficacy, safety, and tolerability of CAZ-AVI in patients with cIAI	
D4280C00018 (RECLAIM 3)	3	cIAI (Asian patients)	Efficacy, safety, and tolerability of CAZ-AVI in Asian patients with cIAI	
D4280C00002 and D4280C00004 (RECAPTURE 1 and 2)	3	cUTI	Efficacy, safety, and tolerability of CAZ-AVI in patients with cUTI	
D4281C00001 (REPROVE)	3	NP, including VAP and non-VAP	Efficacy, safety, and tolerability of CAZ-AVI in patients with NP, including non-VAP and VAP	
D4280C00006 (REPRISE)	3	cUTI or cIAI	Safety, tolerability, efficacy, and PK study of CAZ-AVI in patients with cUTI or cIAI due to infection of ceftazidime-resistant pathogen	
C3591036	3	cIAI (Japanese patients)	Efficacy, safety, and tolerability of CAZ-AVI in Japanese patients with cIAI	PMAR-1290

1.4. 非臨床および臨床データに基づく AVI および CAZ の基本的 PK 特性の要約

非臨床 PK 試験結果の概要は M2.6.4 に示した。以下，非臨床および臨床試験データに基づく AVI および CAZ の PK 特性を要約する。

- AVI の曝露量は，検討した用量範囲（50～2000 mg）で用量比例性を示し，反復投与後の PK に時間依存的な変化は認められなかった。AVI の $t_{½}$は全試験を通して約 2 時間であり，8 時間ごとに反復静脈内投与したときに蓄積はほとんどまたは全く認められなかった。CAZ は AVI と同様の PK 特性を有しており，静脈内投与後の $t_{½}$は約 2 時間である[1]。

- 健康治験参加者に AVI を静脈内投与したときの V_{ss} は 15.2～25.4 L であった。CAZ-AVI の一部の試験で得られた CAZ の V_{ss} は 12.4～28.2 L であり，文献の報告と一致した。このことから，CAZ と AVI のいずれの分布も細胞外液量に近似していることが示唆された。

- AVI および CAZ のヒト血漿タンパク結合率は低く，それぞれ約 8%および 15%であった。PK/PD 解析では，これらの値を用いて非結合型薬物濃度を算出し，解析に用いた。

- CAZ と AVI のヒト ELF への移行性は，CAZ-AVI の有効性が示された肺炎マウスモデルでみられた移行性を上回っており，ヒト ELF 中では CAZ と AVI の血漿中 PK/PD 目標値が達成されると考えられた。実際に NP 患者を対象とした第 3 相試験（REPROVE 試験）で有効性が実証されたことにより，肺組織中で十分な CAZ-AVI 曝露量が得られることが裏付けられている。

- AVI の代謝はわずかであり，in vitro では P450 分子種または UGT1A1 の阻害や P450 分子種の誘導能は確認されていない。CAZ は主要な P450 分子種に対する誘導作用を示さなかった。臨床で想定される曝露量の範囲内では，CAZ および AVI による主要なトランスポーターに対する阻害作用は認められなかった。In vitro 試験より，AVI は OAT1 および OAT3 の基質であることが示された。AVI の in vitro での取り込みは CAZ により阻害されなかったが，プロベネシドにより 56.1%～70.4%が阻害された。したがって，プロベネシドとの薬物相互作用試験を実施していないが，CAZ-AVI とプロベネシドの併用は推奨されない。CAZ-AVI と他の薬剤との薬物相互作用の可能性は低いと考えられたため，プロベネシド以外の薬剤との併用制限はない。

- AVI と CAZ はいずれもほぼ 100%が腎排泄により消失し，AVI の大部分は未変化体として排泄された。腎機能障害の程度が異なる治験参加者を対象とした試験では，腎機能の低下に伴い AVI の曝露量が増加したため，腎機能に基づく用量調節が必要であることが示された。CAZ の曝露も腎機能障害により AVI と同程度の影響を受けるため [1]，いずれの薬剤も同様に用量を調節する必要がある。

- CAZ と AVI はいずれも血液透析により除去される。したがって，血液透析する日には，血液透析後に CAZ-AVI を投与する。

- CAZ と AVI の腎クリアランスは大きく，代謝は限られていることから，肝機能障害を有する患者における CAZ-AVI の用量調節は不要である。

- 年齢，性別および人種は AVI または CAZ の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

- 臨床試験データから，CAZ と AVI，CAZ-AVI と MTZ との間に薬物相互作用はないことが示されている。

AVI（および CAZ）の基本的 PD 特性の要約

- CAZ-AVI は，健康治験参加者に反復静脈内投与したとき，腸内細菌叢に対する影響は可逆的であった。

- QT/QTc 評価試験および非臨床試験では，CAZ-AVI が QT/QTc 間隔を延長する可能性は示されなかった。

1.5. 用法・用量の設定根拠

CAZ-AVI の用法・用量は，CAZ と AVI の両方について事前に定めた曝露量の目標値が 90%以上の患者で同時に達成されたことに基づき選択した。臨床試験における微生物学的効果と曝露

量の間に，統計的に有意な曝露－反応関係は認められなかった（3.4.2 項）。したがって，臨床分離株の CAZ-AVI の国際サーベイランスデータおよび非臨床 PK/PD 試験での CAZ-AVI の活性に基づいて曝露量の目標値を決めた（3.3 項）。

1.5.1. 曝露量（PK/PD）目標値

CAZ の曝露量の目標値は，CAZ の非結合型血漿中濃度が投与間隔（投与開始から次回投与までの時間）の 50%以上で 8 mg/L を超えていることとした（50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L）。この目標値により，*Enterobacterales* および *Pseudomonas aeruginosa* の大部分の臨床分離株がカバーされる。2012 年から 2021 年における国際サーベイランスでは，CAZ-AVI の *Enterobacterales* および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する MIC_{90} は 8 mg/L 以下であった（M2.6.2）。AVI の目標曝露量は，AVI の非結合型血漿中濃度が投与間隔の 50%で 1 mg/L を超えていることとした（50% *f*T> C_T 1 mg/L）。AVI 曝露量の目標閾値である 1 mg/L は，非臨床 in vitro および in vivo 試験結果に基づき決定した。

1.5.2. 母集団 PK および PK/PD 解析

CAZ および AVI の母集団 PK 解析は，開発プログラム全体にわたり実施した。これらの母集団 PK モデルを用いて，第 2 相および第 3 相試験における PK/PD の関係を探索的に検討し，CAZ（50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L）および AVI（50% *f*T>C_T 1 mg/L）両方の PTA を評価した。この PTA 解析を用いて，CAZ-AVI の第 3 相試験および臨床推奨用法・用量の妥当性を確認し，腎機能障害を有する患者における用量調節（3.5 項）ならびに CAZ-AVI の *Enterobacterales* および *P. aeruginosa* のブレイクポイント（8 mg/L）の妥当性を裏付けた（3.6 項）。

母集団 PK 解析の結果，CAZ および AVI の PK データは，一次消失過程を含む 2 コンパートメント PK モデルによって適切に説明可能であった（3.4 項）。CL_{cr} は CAZ および AVI の CL の主要な共変量であり，CL_{cr} が 50 mL/min 以下の患者に対して用量調節が必要と考えられた。適応症，内因性要因（年齢，人種，肥満など），疾患重症度および OAT1/OAT3 阻害薬併用の有無による CAZ および AVI の曝露量への影響を評価した結果，いずれの要因も臨床的に意味のある影響はなかった。

1.5.3. PTA 解析による用法・用量の妥当性の確認

母集団 PK の最終モデルを用いて，第 3 相試験患者の PK パラメータを推定し，PTA を解析した結果，適応症全体での PTA は約 98%～99%であった（3.4.3.1 項）。また，同じ母集団 PK モデルを用いて推定した日本人 cIAI 患者の曝露量は非日本人 cIAI 患者と類似し，PTA は 100%であると推定された。さらに，母集団 PK の最終モデルを用いて，モンテカルロシミュレーションを実施し，PTA を評価した。腎機能が正常な患者に CAZ-AVI の推奨用法・用量を投与したとき，cIAI，cUTI および NP の全適応症を通じて 90%超の PTA が得られた（3.5.2 項）。中等度以上の腎機能障害を有する患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）では，正常な腎機能または軽度の腎機能障害を有する患者の曝露量を超えない範囲で PTA を最大化する用量調節（3.5.3.3 項）により，PTA が 99%に達すると予測される。これらの適応症の患者を対象とした第 3 相試験で CAZ-AVI の有効性が認められたことと合わせ，申請用法・用量の妥当性が示された。

PTA 解析から，すべての適応症を通して腎機能が正常な患者および腎機能障害を有する患者に対する CAZ-AVI の申請用法・用量は，*Enterobacterales* および *P. aeruginosa* の両方について，感受性ブレイクポイント 8 mg/L 以下を支持した（3.6 項）。

例数が少ないものの，cIAI，cUTI または NP 患者を対象とした第 3 相試験にて，敗血症の定義に合致した患者で CAZ-AVI の有効性が認められ，特段の安全性の懸念もみられなかったため，敗血症患者の CAZ-AVI の用法・用量は他の適応症と同様とした。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ヒト生体試料を用いた In vitro 試験

ヒト生体試料を用いた試験の詳細は，M2.6.4 を参照のこと。これらの in vitro 試験から得られた主要なデータの概要を 3.1.1.3 項および 3.1.1.4 項に示す。

2.2. 個々の試験の要約

本項では，個々の臨床薬理試験の PK の結果を要約する。安全性および忍容性については M2.7.6 を参照のこと。各試験のデザインおよび PK パラメータの一覧は，Appendix 1 および Appendix 2 を参照のこと。

2.2.1. 健康治験参加者を対象とした臨床薬理試験の要約

2.2.1.1. NXL104-1001 試験（単回漸増投与）

健康治験参加者を対象に NXL104（AVI）を単独または CAZ と併用して単回漸増静脈内投与したときの安全性，忍容性および薬物動態を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験

目的：本治験の主要目的は，健康治験参加者を対象に AVI 50～2000 mg の漸増用量を単剤および CAZ（2 用量：AVI 250 mg/CAZ 1000 mg および AVI 500 mg/CAZ 2000 mg）との併用で単回静脈内投与したときの安全性および忍容性を検討すること，副次目的は，PK を検討することであった。

デザイン：本治験は，7 用量群の若年健康成人男性治験参加者（各用量群 10 例；AVI 8 例，プラセボ 2 例）を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった。各治験参加者に AVI（50，100，250，500，1000，1500 または 2000 mg）またはプラセボを単回静脈内投与し，第 3 群および第 4 群の治験参加者には 7 日間の休薬期間の後に AVI と CAZ を併用投与した（AVI 250 mg/CAZ 1000 mg または AVI 500 mg/CAZ 2000 mg）。治験薬は 30 分かけて静脈内投与した。

結果および結論：健康治験参加者に AVI 50～2000 mg を単回漸増静脈内投与したとき，AVI の C_{max} の幾何平均値は 2.65 から 120 µg/mL に上昇した。AVI の血漿中濃度は，すべての投与群で概ね投与終了時に最高値に達した後（T_{max}：0.5 時間），多相性（2 相または 3 相）の速やかな消失を示した。AUC_{inf} の幾何平均値は，全用量範囲で 3.70 から 184 µg•h/mL に増加した。AVI の C_{max} および AUC_{inf} は，50～2000 mg の用量範囲でほぼ用量比例的に増加した。パワーモデルを用いて用量比例性を評価したところ，この範囲で用量が 2 倍に増加したとき，C_{max} は 2.07 倍（90% CI：2.00, 2.14），AUC_{inf} は 2.08 倍（90% CI：2.04, 2.12）に増加した。AVI の V_{ss} の幾何平均値は 20～24 L であり，$t_{½}$ の平均値は 1.5～2.7 時間であった。CL の幾何平均値（10～

14 L/h）は CL_r の幾何平均値（9～16 L/h）と同程度であった。AVI の大部分は尿中に未変化体として排泄された。投与後 48 時間までの平均尿中排泄率はすべての投与量でほぼ 100%（85%～99%）であり，投与量の 80%以上が投与後 6 時間以内に尿中に排泄された。

AVI を単剤投与したときの AVI の C_{max} および AUC_{inf} の値は，CAZ と併用投与（AVI 250 mg /CAZ 1000 mg または AVI 500 mg/CAZ 2000 mg）したときと同程度であった。また，CAZ の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 57.4 µg/mL および 93.2 µg/mL，AUC_{inf} の幾何平均値はそれぞれ 129 µg•h/mL および 199 µg•h/mL であった。CAZ の T_{max} 中央値はいずれの用量でも 0.50 時間，$t_{½}$ の平均値はそれぞれ 1.82 時間および 3.07 時間，CL の幾何平均値はそれぞれ 7.74 L/h および 10.1 L/h であった。これらの値は文献で報告されている CAZ 単剤投与時の PK パラメータと同様であった。

2.2.1.2. NXL104-1002 試験（反復漸増投与）

健康男性治験参加者を対象に NXL104（AVI）を 5 日間反復漸増静脈内投与したときの安全性，忍容性および薬物動態を評価するとともに，単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティについて予備的評価を行う第 1 相，二重盲検，無作為化，プラセボ対照試験

目的：主要目的は，健康男性治験参加者に AVI 500，750 および 1000 mg を単剤で，または CAZ と併用して（AVI 500 mg/CAZ 2000 mg）8 時間ごとに 30 分かけて 5 日間（改訂第 1 版により AVI 500 mg/CAZ 2000 mg の併用投与は 10 日間）静脈内投与したときの安全性および忍容性を検討することであった。副次目的は，AVI を単剤投与または CAZ と併用投与したときの PK を検討すること，および AVI 静注用製剤 500 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

デザイン：本治験は 2 パートからなる試験であった。パート A は，4 用量群の健康男性治験参加者（各用量群 10 例；実薬 8 例，プラセボ 2 例）を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増反復投与デザインであった。各治験参加者に，AVI 500，750，1000 mg もしくはプラセボを 8 時間ごとに 5 日間，または AVI 500 mg /CAZ 2000 mg を 8 時間ごとに 10 日間投与した。治験薬は 30 分かけて静脈内投与した。

パート B は，健康男性治験参加者 8 例からなる別の群を設けた非盲検クロスオーバーデザインであった。各治験参加者に，AVI 500 mg を 30 分かけて静脈内投与，または経口投与した。各投与間には 7 日間の休薬期間を設けた。

結果および結論：AVI を 500，750 および 1000 mg の用量で 8 時間ごとに 5 日間単剤投与したところ，第 1 日および第 5 日において，AVI の最高血漿中濃度は概ね静注終了時に達した（T_{max} 中央値：0.5 時間）。第 1 日の C_{max} は用量に伴い増加し，第 5 日の $C_{ss,max}$ は第 1 日の値とほぼ同様であった。静注終了後の AVI の血漿中濃度は速やかに低下したが，8 時間の投与間隔の終了時でも全治験参加者で測定可能であった。投与間隔を通して $t_{½}$ は一定であり，第 1 日と第 5 日で同程度であった（平均値は約 1.5 時間）。第 1 日および第 5 日の CL の幾何平均値は，第 1 日で 9.4～12.2 L/h，第 5 日で 9.9～12.2 L/h であった。V_{ss} の幾何平均値は，第 1 日で 15.2～20.1 L，第 5 日で 16.6～20.9 L で，ほぼ同様の値であった。

第 5 日の AVI の $AUC_{ss,tau}$ および $C_{ss,max}$ の増加は，500～1000 mg の用量範囲で用量比例性を若干下回った。用量を 2 倍にすると，$AUC_{ss,tau}$ は 1.6 倍に増加し，$C_{ss,max}$ は 1.4 倍に上昇した。

AVI 500～1000 mg を単剤で 8 時間ごとに反復静脈内投与したとき，投与前の濃度（平均値）は第 2 日から第 5 日まで一定であったことから，本剤は非常に速やかに（第 2 日）定常状態に達したことが示唆された。第 5 日の $AUC_{ss,tau}$ は，第 1 日の初回投与後の AUC_{tau} と同程度であった。AVI 500，750 および 1000 mg を 8 時間ごとに投与したときの累積係数の幾何平均値は，それぞれ 0.95，1.11 および 0.99 であった。したがって，500～1000 mg を 8 時間ごとに 5 日間単剤投与したときの定常状態における AVI の PK が単回投与データから予測できたことから，AVI の PK は線形で時間に依存しないことが示唆された。

AVI 500 mg と CAZ 2000 mg を 8 時間ごとに 10 日間併用投与したところ，第 10 日の AVI の $AUC_{ss,tau}$ は第 1 日と比較して 26%低下した。この所見は説明がつかず，これが実際の所見であるかどうかを検討するため，薬物相互作用試験である D4280C00011 試験に CAZ-AVI を 10 日間反復投与する群を追加した（2.2.1.5 項）。

AVI との併用下で CAZ 2000 mg を 8 時間ごとに 10 日間反復静脈内投与したところ，CAZ の PK パラメータは，過去に文献で報告された値と一致しており，試験期間を通して同様であった。第 1 日，第 5 日および第 10 日での T_{max} 中央値は 0.5 時間，C_{max} の幾何平均値は 115～128 µg/mL，AUC_{tau} の幾何平均値は 246～253 µg•h/mL，$t_{½}$の平均値は 1.7～1.9 時間，V_{ss} の幾何平均値は 18.0～22.4 L，CL の幾何平均値は 7.53～8.14 L/h であった。CAZ の累積係数の幾何平均値は，第 5 日で 0.95，第 10 日で 0.92 であった。

経口投与後のバイオアベイラビリティの評価では，溶液として経口投与したときの AVI の絶対的バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は 6.58%で，経口投与時の AVI の C_{max} は静脈内投与時の 2.20%にすぎなかった。

2.2.1.3. D4280C00008 試験（分布，代謝，排泄）

健康男性治験参加者を対象に[^{14}C]AVI（旧称 NXL104）を単回投与したときのマスバランスおよび代謝物プロファイルの評価ならびに代謝物同定を行う非盲検試験

目的：本治験の主要目的は，[^{14}C]AVI を単回静脈内投与したときのマスバランスを明らかにすること，[^{14}C]AVI の代謝および排泄経路を明らかにすること，総放射能の全血および血漿中への分配を推定すること，ならびに尿中および糞中の総放射能回収率を評価することであった。副次目的は，[^{14}C]AVI の静脈内投与時の PK を評価すること，血漿中，全血中，尿中および糞中の[^{14}C]AVI の代謝物を同定して特性を明らかにすること，ならびに AVI の安全性および忍容性に関する追加情報を得ることであった。

デザイン：本治験は，[^{14}C]AVI 500 mg を静脈内投与したときのマスバランス，PK，代謝物プロファイルおよび代謝物同定を評価する非盲検，非無作為化，単回投与，単一施設試験であった。健康成人男性 6 例を組み入れ，300 µCi（11.1 MBq）以下の ^{14}C を含有する AVI 500 mg を 60 分かけて静脈内投与した。全血および血漿検体を投与 72 時間後まで採取した。尿および糞検体を投与 96 時間後まで採取した。6 例全例が試験を完了し，PK および安全性の解析対象集団に含まれた。

結果および結論：投与した総放射能の平均（範囲）97.22%（95.57%～98.26%）が試験期間中に回収され，97.02%（95.34%～98.08%）が尿中から，0.20%（0.17%～0.23%）が糞中からであった。投与した放射能の 95%超が，投与開始後 12 時間以内に尿中から回収された。

血漿中 AVI および総放射能の濃度時間推移は，[^{14}C]AVI とほぼ一致していた。AVI は投与終了時に最高血漿中濃度に達した。AVI の V_{ss} の幾何平均値は相対的に小さく（21.2 L），$t_{½}$の平均値は 2.78 時間であった。

投与した[^{14}C]AVI の平均 84.89%（範囲：66.63%～101.28%）が 96 時間以内に未変化体として尿中から回収された（50%超は投与開始から 2 時間以内に回収された）ことから，薬物の大部分は腎臓から排泄されたことが示唆された。CL_r の幾何平均値は 9.48 L/h（158 mL/min 相当）であり，糸球体濾過量（120 mL/min）よりも大きいことから，能動的尿細管分泌が示唆された。

血漿中総放射能濃度および血漿中 AVI 濃度は投与開始後 8 時間まで同程度であったことから（比の幾何平均値は投与開始後 8 時間で 1.149），生体内の AVI の代謝物または分解物はごくわずかであることが示唆され，これは AVI の尿中総放射能の割合が高いことと一致する。

総放射能の血漿中濃度/全血中濃度の比（幾何平均値）は投与開始後 6 時間まで同程度であったことから（比の幾何平均値は投与開始後 6 時間で 1.204），総放射能の全血細胞成分への結合が投与開始後 6 時間までは限定的であることが示唆されたものの，投与開始後 8 時間以降では同比は低下した（幾何平均比は投与開始後 24 時間時点で 0.3173 であった）。

ヒトに[^{14}C]AVI を投与したときの血漿中および尿中の主要な薬物関連成分は，AVI の未変化体であった。ヒトの尿中では，AVI は 24 時間後までに排泄された放射能の 90%を占め，脱カルボニル化した AVI（M1）は約 7%を占めた（Avibactam KMX001 試験）。M1 はヒト血漿中では同定されなかったが，投与液中にも認められたことから，酵素によらない過程で生成された可能性が示唆された。投与液中の M1 は定量しなかった。詳細および種間比較については非臨床薬物動態の概要に示す（M2.6.4 参照）。

2.2.1.4. D4280C00009 試験（ELF）

健康治験参加者を対象に CAZ-AVI を 2 種類以上の用法・用量で投与したときの CAZ および AVI の気道上皮被覆液中および血漿中濃度を評価する第 1 相，非盲検，2 パート，3 コホート，単施設試験

目的：本治験の主要目的は，健康治験参加者に 2 種類以上の投与法で投与したときの CAZ と AVI の気管支 ELF 中濃度と血漿中濃度を比較することであり，副次目的は，CAZ と AVI を 8 時間ごとに 2 時間または 4 時間かけて 3 日間投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

デザイン：本治験は，健康男性治験参加者を対象とした非盲検，3 コホート，単一施設，第 1 相試験であり，2 つのパートを逐次的に実施した。パート 1 は，治験薬を投与しない実験手技の予備的試験であった（2 例）。パート 2 では，治験参加者 43 例をコホート A（22 例；CAZ 2000 mg/AVI 500 mg）またはコホート B（21 例；CAZ 3000 mg/AVI 1000 mg）に無作為に割り付け，治験薬を 2 時間かけて，8 時間ごとに 3 日間静脈内投与した（合計 9 回）。最終投与の投与開始から 2，4，6 または 8 時間後のいずれかの時点で，気管支鏡による気管支肺胞洗浄

（BAL）を 1 例につき 1 回実施した（各コホートにおける気管支肺胞洗浄実施時点あたり約 5 例）。オプションナルの 4 時間静脈内投与（コホート C）は実施しなかった。

結果および結論：CAZ および AVI の血漿中 $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,tau}$ は，それぞれ 2000～3000 mg および 500～1000 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。CAZ 2000 mg/AVI 500 mg または CAZ 3000 mg/AVI 1000 mg を 8 時間ごとに 3 日間静脈内投与したとき，CAZ と AVI の ELF 中への移行が認められた。CAZ および AVI の ELF 中濃度は，それぞれの血漿中濃度に比例した低い値を示した。CAZ の ELF 中の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,tau}$ は，血漿中のそれぞれ約 23%～26%および 31%～32%であった。AVI の ELF 中の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,tau}$ は，血漿中のそれぞれ約 28%～35%および 32%～35%であった。グラフによる薬物濃度－時間プロファイルの比較から，各薬剤の消失パターンは ELF 中と血漿中で類似していることが示された。

2.2.1.5. D4280C00011 試験（CAZ および AVI の薬物動態試験）

健康治験参加者を対象に CAZ104（CAZ-AVI）の薬物動態および薬物相互作用を評価する 2 パート，非盲検，第 1 相試験

目的：主要目的は，CAZ-AVI を第 1 日および第 11 日に単回投与，第 2 日から第 10 日まで 8 時間ごとに反復投与したときの，単回および反復投与時の AVI と CAZ の PK を検討することであり（パート A），CAZ-AVI としての併用投与が PK に及ぼす影響を，各薬剤（CAZ および AVI）の単剤投与時と比較して検討することであった（パート B）。副次目的は，AVI，CAZ および CAZ-AVI を 8 時間ごとに 2 時間かけて投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

デザイン：パート A は 16 例の健康男性治験参加者を対象とした非盲検試験であり，CAZ-AVI（CAZ 2000 mg/AVI 500 mg）を第 1 日および第 11 日に単回静脈内投与し，第 2 日から第 10 日まで 8 時間ごとに 1 回（合計 29 回）投与した。第 1 日，第 4 日および第 11 日に CAZ と AVI の PK を評価した。治験薬を 2 時間かけて投与した。パート B の試験デザインは 2.2.3.1 項に記載する。

結果および結論：AVI または CAZ の PK は，単回投与後（第 1 日）または反復投与後［第 11 日（パート A）］で同様であり，反復投与後（第 4 日および第 11 日に評価）に AVI または CAZ の明らかな蓄積は認められなかった。

AVI と CAZ の AUC_{tau} および C_{max}（または $C_{ss,max}$）の幾何平均値は，パート A の第 1 日，第 4 日および第 11 日で同程度であった。両薬剤の T_{max}（中央値）は，いずれの投与日でも 2 時間（投与終了時）であった。CL は第 1 日および第 11 日の CL_r によりほぼ完全に説明され，両薬剤とも投与量の 100%が第 1 日の 24 時間以内および第 11 日の 8 時間以内に未変化体として尿中に排泄された。初回投与後と最終投与後の AVI と CAZ の CL，V_{ss} および $t_{½}$ は同程度であったことから，PK には時間依存的な変化はないことが示された。第 1 日の AUC_{inf} に対する第 4 日と第 11 日の $AUC_{ss,tau}$ の比の幾何平均値は 1 に近かったことから（AVI でそれぞれ 0.950 および 0.923，CAZ でそれぞれ 1.02 および 1.01），反復投与後に AVI および CAZ の明らかな蓄積はないことが示された。

パート B の結果は 2.2.3.1 項に記載する。

2.2.2. CAZ-AVI の PK に及ぼす内因性要因の影響

2.2.2.1. NXL104/1004 試験（年齢および性別の影響）

AVI 単剤における年齢および性別の影響

健康治験参加者を対象に NXL104（AVI）の薬物動態および安全性に対する年齢および性別の影響を評価する試験

目的：本治験の目的は，若年男性，高齢男性，若年女性および高齢女性に AVI 500 mg を（30 分かけて）単回静脈内投与したときの PK（主要目的），安全性および忍容性（副次目的）を検討することであった。

デザイン：本治験は非盲検試験であり，AVI 500 mg を健康治験参加者 33 例に 30 分かけて単回静脈内投与した。治験参加者を，若年男性（平均年齢 28.7 歳，範囲 20～37 歳），若年女性（平均年齢 30.9 歳，範囲 23～44 歳），高齢男性（平均年齢 68.8 歳，範囲 65～74 歳），高齢女性（平均年齢 69.1 歳，範囲 65～76 歳）の 4 つのコホートに分け，各 8 例を組み入れた。若年男性 1 例が追跡不能のため，当該コホートに 9 例目の治験参加者を追加した。追跡不能となった若年男性は PK 検体の採取をすべて完了していたため，当該治験参加者から得られたデータを PK 解析に含めた。

結果および結論：AVI の C_{max}（幾何平均値）は若年男性，若年女性および高齢女性のコホート間で類似していた（それぞれ 33.6，35.9 および 36.2 µg/mL）。高齢男性コホートの C_{max} は相対的に低かった（25.9 µg/mL）。T_{max}（中央値）は 4 つのコホートすべてで約 30 分であったが，一部の治験参加者では 30 分間の投与後に T_{max} が認められた。AUC_{inf}（幾何平均値）は若年男性，若年女性および高齢男性のコホート間で類似していた（それぞれ 49.5，49.0 および 51.7 µg•h/mL）。高齢女性コホートの AUC_{inf} は相対的に高かった（64.6 µg•h/mL）。AUC_t にも同様の傾向が認められた。

高齢者コホートの $t_{½}$は若年コホートと比較してわずかに長かった。平均 $t_{½}$は若年男性で 2.1 時間，若年女性で 1.7 時間であったのに対し，高齢男性では 3.2 時間，高齢女性では 2.4 時間であった。CL（幾何平均値）は若年男性，若年女性および高齢男性のコホート間で類似していた（それぞれ 10.1，10.2 および 9.7 L/h）。高齢女性コホートの平均 CL は相対的にわずかに低かった（7.7 L/h）。V_{ss}（幾何平均値）は若年男性，若年女性および高齢女性のコホート間で類似していた（それぞれ 16.7，14.9 および 16.3 L）。高齢男性コホートの V_{ss} は相対的に高かった（23.8 L）。

AVI の AUC_{inf}，AUC_t および C_{max} に対する年齢および性別の影響について，対数変換した PK パラメータを従属変数，年齢（カテゴリー）および性別を独立変数とする分散分析モデルを用いて解析した。高齢被験者では，若年被験者に比べて AUC_{inf} および AUC_t が平均 17%高かったが（$p < 0.05$，高齢者/若年者の最小二乗平均値の比の 90% CI：1.05, 1.31），C_{max} に対する年齢の影響はなかった。AUC_{inf} および AUC_t に対する性別の影響はなかったが，男性の C_{max} 値は女性より平均 18%低かった（$p < 0.05$，男性/女性の最小二乗平均値の比の 90% CI：0.70, 0.95）。確認された差は臨床的に意味のあるものではなかった。

尿中 PK データについて，24 時間の尿中累積排泄量および尿中回収率は若年者で高齢者より高く，若年男性で 91%，若年女性で 86%，高齢男性で 68%，高齢女性で 60%であった。ただし，33 例中 8 例（24%）で尿中回収率が 100%を上回っていたため，尿データからは大まかな結論しか得られないことに留意すべきである。

2.2.2.2. NXL104/1003 試験（腎機能の影響）

AVI 単剤における腎機能障害の影響

腎機能が正常な治験参加者および重症度の異なる腎機能障害を有する治験参加者を対象に AVI 100 mg の薬物動態を評価する試験

目的：本治験の目的は，腎機能が正常な治験参加者および腎機能障害の程度が異なる治験参加者に AVI 100 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの PK の特性を明らかにし（主要目的），安全性および忍容性を検討すること（副次目的）であった。

デザイン：本治験では，腎機能障害の程度が異なる治験参加者を対象とする非盲検，層別化試験であった。PK 評価可能な 6 例からなる 5 群を設定した［第 1 群：腎機能が正常な治験参加者（CL_{cr} が 80 mL/min 超），第 2 群：軽度の腎機能障害を有する治験参加者（CL_{cr} が 50～79 mL/min，NXL104/1003 試験の CSR および治験実施計画書では「軽度から中等度の腎機能障害」としていることに注意），第 3 群：中等度の腎機能障害を有する治験参加者（CL_{cr} が 30～49 mL/min），第 4 群：重度の腎機能障害（CL_{cr} が 30 mL/min 未満）を有しているが，血液透析も腹膜透析も必要としない治験参加者，第 5 群：血液透析を要する ESRD を有する治験参加者］。すべての治験参加者に，AVI 100 mg を 30 分かけて単回静脈内投与した。第 5 群の治験参加者には，7～14 日間の休薬期間を挟み 2 回の無作為化期間（透析中および透析前）において単回投与を 2 回実施した。第 5 群では 1 回 4 時間の透析を週 3 回行い，可能であれば同じ透析装置を用いて同じ血液流量（300～360 mL/min）と一定の透析液流量（透析中 500 mL/min）で実施した。

結果および結論：AVI 100 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したとき，腎機能の低下に伴い AVI の平均血漿中濃度は上昇し，消失速度は低下した。

第 2 群，第 3 群，第 4 群および第 5 群の AUC_{inf} の幾何平均値は，腎機能が正常な健康治験参加者（第 1 群）と比較してそれぞれ約 2.6 倍，3.8 倍，7.0 倍および 19.5 倍に増加した。平均 $t_{½}$ は，腎機能が正常な治験参加者の 1.8 時間から，透析を受けていない重度の腎機能障害を有する治験参加者では 7.8 時間，ESRD の治験参加者（透析前）では 26 時間に延長した。AVI の CL は腎機能が正常な治験参加者で 15 L/h（約 80%が腎排泄であった）と比較し，軽度の腎機能障害を有する治験参加者で 5.7 L/h（2.6 分の 1），中等度の腎機能障害を有する治験参加者で 3.9 L/h（3.8 分の 1），透析を受けていない重度の腎機能障害を有する治験参加者で 2.1 L/h（7.1 分の 1）にそれぞれ低下した。ESRD 治験参加者（透析前）では，CL の残存値は 1.0 L/h に達した（15 分の 1）。CL_r は，腎機能が正常な治験参加者と軽度および中等度の腎機能障害を有する治験参加者では CL の約 75%～80%を占めたが，透析を受けていない重度の腎機能障害を有する患者では CL の約 55%に過ぎなかった。

AVI は血液透析により大部分が除去され，抽出係数は 0.77，平均血液透析クリアランスは 9.0 L/h であった（正常腎機能で認められた C_{Lr} の約 80%に相当）。AVI 用量の約 55%は 4 時間の血液透析中に除去された。

2.2.2.3. D4280C00010 試験および D4280C00020 試験（人種の影響）

D4280C00010 試験（日本人での単回および反復投与試験）

日本人健康治験参加者を対象に AVI を単独または CAZ と併用して単回および反復静脈内投与したときの安全性，忍容性および薬物動態を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

目的：主要目的は，日本人治験参加者を対象に AVI および AVI/CAZ を単回および反復静脈内投与したときの安全性および忍容性を検討することであった。副次目的は，日本人治験参加者を対象に AVI および AVI/CAZ を単回および反復投与したときの PK を検討すること，ならびに日本人治験参加者の腸内細菌叢に対する AVI 単剤投与または CAZ と AVI の併用投与の影響を検討することであった。

デザイン：本治験は，日本人健康男性治験参加者 16 例を対象とした二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。治験参加者を AVI 500 mg（6 例），AVI 500 mg/CAZ 2000 mg（7 例）またはプラセボ（3 例）のいずれかに無作為に割り付け，第 1 日の朝に単回投与した後，第 3 日から第 6 日まで 8 時間ごとに反復投与し，第 7 日に 1 回投与した。治験薬は 120 分かけて静脈内投与した。PK 用の血漿検体は，第 1 日と第 7 日の投与前および投与開始後 24 時間まで，ならびに第 3 日と第 5 日の投与前，投与開始後 2 時間および 4 時間時点で採取した。

結果および結論：AVI 500 mg を単剤で反復投与したときの PK パラメータは，AVI 500 mg を単剤で単回投与したときと類似していた。第 7 日の AVI の $C_{ss,max}$ の幾何平均値は 14.8 µg/mL で，AVI の投与終了時に達した（T_{max} 中央値：1.97 時間）。$AUC_{ss,tau}$ の幾何平均値は 41.5 µg•h/mL で，平均 $t_{½}$は約 1.4 時間であった。AVI を反復投与したときの V_{ss} および CL の幾何平均値は，それぞれ 21.3 L および 12.1 L/h であった。AVI の蓄積は認められず，AVI は第 5 日までに定常状態に達した。

AVI 500 mg /CAZ 2000 mg を反復投与したときの AVI の PK パラメータは，AVI を単剤で単回または反復投与したときと類似していた。第 7 日の AVI の $C_{ss,max}$ の幾何平均値は 15.0 µg/mL であり，CAZ-AVI の投与終了時に達した（T_{max} 中央値：1.97 時間）。$AUC_{ss,tau}$ の幾何平均値は 42.2 µg•h/mL であった。AVI の平均 $t_{½}$は約 1.4 時間であり，AVI 単剤または CAZ-AVI の反復投与時に蓄積性は認められなかった。AVI と CAZ を反復併用投与したときの AVI の V_{ss} および CL の幾何平均値は，それぞれ 19.9 L および 11.9 L/h であった。

AVI と併用して CAZ を単回または反復投与したときの CAZ の PK は同程度であった。CAZ-AVI を反復静脈内投与したとき，第 7 日の CAZ の $C_{ss,max}$，$AUC_{ss,tau}$，V_{ss} および CL の幾何平均値はそれぞれ 113 µg/mL，348 µg•h/mL，13.3 L および 5.74 L/h であった。CAZ の平均 $t_{½}$は約 1.7 時間であった。反復投与後に CAZ の血漿中濃度の蓄積は認められず，第 5 日前までに定常状態に達した。

AVI と CAZ の大部分は，単回および反復投与後 24 時間以内に未変化体として尿中に排泄された。薬物分析用の尿は，静脈内投与の初日および最終日に投与後 0 時間から 24 時間までの間隔で採取した。単回静脈内投与後，AVI の排泄率（幾何平均値）は 63.8%（AVI 単剤の場合）および 85.5%（CAZ-AVI の場合）であり，CAZ の排泄率は 89.4%であった。反復静脈内投与の最終投与開始後 24 時間の AVI の排泄率は 99.4%（AVI 単剤の場合）および 95.0%（CAZ-AVI の場合）であり，CAZ の平均排泄率は 96.4%であった。CAZ と併用投与したときの第 1 日の AVI の CL_r は 9.41 L/h（幾何平均値）であり，CAZ の CL_r は 5.78 L/h であった。

AVI 単剤または CAZ-AVI のいずれかの投与後に，臨床的に意味のある腸内細菌叢またはそのベースラインからの変化は認められなかった。CAZ-AVI 投与を受けた治験参加者（好気性菌 5 種および嫌気性菌 5 種）では AVI 単剤投与を受けた治験参加者（好気性菌 9 種および嫌気性菌 5 種）に比べて検出された細菌叢種が少なかったが，CAZ-AVI の投与後に，好気性菌 2 種（*Lactobacillus sp.*および *Enterococcus faecalis*）および嫌気性菌 2 種（*Peptostreptococcus sp.*および *Bifidobacterium sp.*）のわずかな増加が認められた。しかし，これらの増加は臨床的に意味があるとは考えられず，下痢の有害事象を伴わなかった。

D4280C00020 試験（中国人での単回/反復投与試験）

中国人健康治験参加者を対象に CAZ/AVI を単回および反復静脈内投与したときの安全性，忍容性および薬物動態を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験

目的：主要目的は，中国人健康治験参加者を対象に CAZ-AVI を単回および反復静脈内投与したときの安全性および忍容性を検討することであった。副次目的は，AVI と CAZ を併用投与したときの PK を検討することであった。

デザイン：本治験は，中国人健康治験参加者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単一施設試験であった。若年成人男性治験参加者 16 例を CAZ 2000 mg/AVI 500 mg 投与（12 例）またはプラセボ投与（4 例）に無作為に割り付け，第 1 日および第 9 日に単回投与し，第 2 日から第 8 日まで 8 時間ごとに反復投与した。治験薬は 120 分かけて静脈内投与した。第 1 日および第 9 日の単回投与後に PK 用の血漿および尿検体を採取した。また，反復投与日の第 6 日，第 7 日および第 8 日の初回投与前にも PK 用の血漿検体を採取した。すべての治験参加者が試験を完了した。

結果および結論：CAZ および AVI は，時間に依存しない PK を示した。両薬剤の曝露量は単回投与後と 8 時間ごとの反復投与後で同程度であり，蓄積は認められなかった。C_{max} および AUC_{inf} の平均累積係数は 0.96～1.13 であった。治験参加者間の曝露量のばらつきは小さかった（第 1 日の AUC_{inf} および第 9 日の $AUC_{ss,tau}$ の変動係数（CV）は CAZ で約 15%，AVI で 20%未満）。

AVI の第 9 日の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 17.6 µg/mL および 43.6 µg•h/mL であり，T_{max} 中央値は 2.0 時間（投与終了時）であった。第 1 日および第 9 日の AVI の V_{ss} の幾何平均値は約 20 L であったことから，分布は細胞外液に限られることが示された。第 1 日および第 9 日の $t_{½}$ の平均値はそれぞれ 2.1 および 2.9 時間であった。AVI の CL（幾何平均値）は，第 1 日および第 9 日でそれぞれ 10.5 L/h および 11.5 L/h であり，AVI は第 1 日の投与後大半（幾何平均値 99%）が投与後 12 時間以内に尿中に排泄された。CL_r は時間に依存せず，第 1 日およ

び第 9 日の値はそれぞれ 10.8 L/h および 12.3 L/h で CL と同程度であったことから，AVI の約 100%が腎排泄されることが示唆された。

CAZ の第 9 日の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 111.1 µg/mL および 321.5 µg•h/mL であり，T_{max} 中央値は 2.0 時間であった。第 1 日および第 9 日の CAZ の V_{ss} の幾何平均値は約 15 L であったことから，この分布は細胞外液に限られることが示された。CAZ の第 1 日および第 9 日の $t_{½}$の平均値はそれぞれ 2.2 および 2.5 時間であった。第 1 日および第 9 日の CL（幾何平均値）はそれぞれ 6.5 L/h および 6.2 L/h で，CL_r（幾何平均値）はそれぞれ 7.3 L/h および 7.4 L/h であった。CL および CL_r は時間に依存せず，類似していたことから，腎排泄率は 100%であることが示唆された。第 1 日の投与後 CAZ の大部分（幾何平均値 105%）は投与後 12 時間以内に尿中に排泄された。

2.2.3. CAZ-AVI の PK に及ぼす外因性要因の影響

2.2.3.1. D4280C00011 試験（CAZ および AVI の薬物相互作用試験）

健康治験参加者を対象に CAZ/AVI の薬物動態および薬物相互作用を評価する 2 パート，非盲検，第 1 相試験

目的：主要目的は，CAZ-AVI を第 1 日および第 11 日に単回投与し，第 2 日から第 10 日まで 8 時間ごとに反復投与したときの，AVI と CAZ の単回投与時および反復投与時の PK を検討することであり（パート A），CAZ-AVI としての併用投与が PK に及ぼす影響を，各薬剤（CAZ および AVI）の単剤投与時と比較して検討することであった（パート B）。副次目的は，AVI，CAZ および CAZ-AVI を 8 時間ごとに 2 時間かけて投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

デザイン：パート A の試験デザインは 2.2.1.5 項に記載した。パート B は，健康男性治験参加者 27 例を対象とした非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー試験であった。すべての治験参加者に 3 種類の投与を 3 期にわたって行い，各投与の間に 2 日間の休薬期間を設けた。投与は AVI 500 mg（投与 A），CAZ 2000 mg（投与 B）または CAZ-AVI（CAZ 2000 mg/AVI 500 mg，投与 C）から構成され，第 1 日の朝，第 2 日から第 3 日まで 8 時間ごと（1 日 3 回投与），第 4 日に 1 回の合計 8 回，2 時間かけて静脈内投与した。

結果および結論：パート A の結果は 2.2.1.5 項に示した。

パート B では，AVI と CAZ との間に薬物相互作用は認められなかった。AVI および CAZ の第 1 日の AUC_{inf} および C_{max} ならびに第 4 日の $AUC_{ss,tau}$ および $C_{ss,max}$ について，それらの最小二乗幾何平均値の比（CAZ-AVI/AVI 単独および CAZ-AVI/CAZ 単独）は 98.18%～102.27%で，これらの比の 90% CI はいずれも 80%～125%の範囲内であった。AVI については，投与 A および投与 C の第 4 日の $AUC_{ss,tau}$ の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 38.5 µg•h/mL および 37.8 µg•h/mL であり，$C_{ss,max}$ の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 14.0 µg/mL および 13.9 µg/mL であった。CAZ については，投与 B および投与 C の第 4 日の $AUC_{ss,tau}$ の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 307 µg•h/mL および 312 µg•h/mL であり，$C_{ss,max}$ の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 99.4 µg/mL および 99.0 µg/mL であった。

2.2.3.2. D4280C00012 試験（MTZ との薬物相互作用試験）

健康治験参加者を対象に CAZ/AVI およびメトロニダゾールを単独投与または併用投与したときの薬物動態および薬物相互作用を評価する第 1 相，非盲検，3 期クロスオーバー試験

目的：主要目的は，CAZ-AVI と MTZ を併用投与した場合の CAZ，AVI および MTZ の PK に及ぼす影響を，各薬剤（CAZ-AVI および MTZ）単独投与時と比較して検討することであった。副次目的は，CAZ-AVI と MTZ を 8 時間ごとにそれぞれ 2 時間および 1 時間かけて投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

デザイン：本治験は，健康男性治験参加者を対象とした非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー試験であり，3 つの投与期に各治験参加者に無作為化した順序で 3 種類の投与を行い，各投与期の間に 48 時間以上の休薬期間を設けた。投与 A では CAZ-AVI（CAZ 2000 mg/AVI 500 mg）を 2 時間かけて静脈内投与し，投与 B では MTZ 500 mg を 1 時間かけて投与し，投与 C では MTZ 500 mg を 1 時間かけて投与した後，CAZ-AVI を 2 時間かけて投与した。各投与期の第 1 日および第 4 日の朝に単回投与を行い，第 2 日～第 3 日に 8 時間ごとに反復投与して，合計 8 回の投与を行った（投与 C では 16 回，各治験薬 8 回）。28 例中 27 例が 3 種類すべての投与を受けた。

結果および結論：CAZ-AVI と MTZ との間に薬物相互作用は認められなかった。AVI と CAZ の第 1 日の AUC_{inf} および C_{max}，ならびに第 4 日の $AUC_{ss,tau}$ および $C_{ss,max}$ の最小二乗幾何平均値の比（CAZ-AVI + MTZ 併用/CAZ-AVI 単剤）は 96.3%～104.8%であり，最小二乗幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 80%～125%の範囲内であった。以上の結果から，MTZ は CAZ および AVI のいずれの曝露量にも影響を及ぼさなかったことが示された。

MTZ の第 1 日の AUC_{inf} および C_{max}，ならびに第 4 日の $AUC_{ss,tau}$ および $C_{ss,max}$ の最小二乗幾何平均値の比（CAZ-AVI + MTZ 併用/MTZ 単剤）は 95.2%～105.5%であり，最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。以上の結果から，CAZ-AVI は MTZ の曝露量に影響を及ぼさなかったことが示された。

2.2.4. CAZ-AVI の薬力学に関する試験の要約

2.2.4.1. D4280C00023 試験：腸内細菌叢に対する影響

健康治験参加者を対象に CAZ/AVI および ceftaroline fosamil/AVI を投与したときの腸内細菌叢への影響を評価する第 1 相，非盲検，反復投与，単施設試験

目的：主要目的は，健康治験参加者の腸内細菌叢に対する CAZ-AVI および CXL の投与の影響を検討することであった。副次目的は，健康治験参加者を対象に CAZ-AVI および CXL の安全性，忍容性および PK を検討すること，生物活性法を用いて CAZ-AVI および CXL の血漿中および糞中濃度を測定すること，CAZ-AVI および CXL の投与中および投与後に新規に出現した腸内細菌目細菌の in vitro 感受性を明らかにすることであった。これには，投与前，投与中および投与後の既存細菌叢における CAZ-AVI に対する耐性菌の検出が含まれた。

デザイン：本治験は，約 28 例の健康成人男女治験参加者を対象とした非盲検，反復投与，単一施設，第 1 相試験であった。本治験は 2 つのコホートで構成された。コホート 1（男性 7 例，女性 6 例）には CAZ-AVI を投与し（CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 2 時間かけて静脈

内投与），コホート 2（男性 6 例，女性 9 例）には CXL を投与した（ceftaroline fosamil 600 mg /AVI 600 mg を 8 時間ごとに 1 時間かけて静脈内投与）。治験薬は，第 1 日～第 6 日に 8 時間ごとに反復静脈内投与と第 7 日の単回投与で合計 19 回投与した。投与前日，第 2 日，第 5 日および第 7 日に PK 用の血漿検体を採取した。血漿中の CAZ と AVI は LC-MS/MS および生物活性分析法で測定し，糞中の CAZ と AVI は生物活性分析法で測定した。腸内細菌叢に対する影響を評価するため，投与前日，第 2 日，第 5 日，第 7 日，第 10 日，第 14 日および第 21 日に糞検体を採取し，培養および感受性試験を実施することとした。

結果および結論：LC-MS/MS 法で測定した AVI と CAZ の PK パラメータは適切に特徴づけられ，CAZ 2000 mg/AVI 500 mg の治療用量レベルでの過去の PK 結果と一致した。7 日間投与したときの CAZ および AVI のいずれにも明らかな蓄積は認められなかった。投与期間中，生物活性法により全治験参加者の血漿中から CAZ と AVI が検出された。また，CAZ と AVI は，生物活性法により第 9 日（最終投与の 2 日後）まで糞中にも検出された。

CAZ-AVI は，健康治験参加者に反復静脈内投与したとき，腸内細菌叢に対して可逆的な影響を及ぼした。CAZ-AVI では，腸球菌を除き，糞検体 1 g 当たりのコロニー形成単位（CFU）の対数値で測定した好気性および嫌気性糞中細菌叢のコロニー数が抑制された。CAZ-AVI 投与中に *E. coli* 数は顕著に減少し，腸球菌数は増加した。嫌気性菌については，CAZ-AVI 投与中に乳酸菌，ビフィズス菌，クロストリジウム，*Bacteroides* spp.数が顕著に減少した。CAZ-AVI コホート全体で，腸球菌を除き，第 21 日の腸内細菌叢のコロニー数にベースラインからの顕著な変化は認められなかった。腸球菌については，ベースラインからの変化量の中央値は第 7 日の+4.0 log CFU/g から第 21 日の+2.2 log CFU/g に減少した。CAZ-AVI 投与後の治験参加者から新たに CAZ-AVI 耐性 *Enterobacterales* は分離されなかった。

2.2.4.2. D4280C00007 試験：心血管系に対する影響（QT/QTc 評価試験）

健康男性治験参加者を対象に CAZ 3000 mg/AVI 2000 mg または ceftaroline fosamil1 500 mg/ AVI 2000 mg を単回静脈内投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響を評価する単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照およびモキシフロキサシン（非盲検）陽性対照，4 期クロスオーバー，第 1 相試験

目的：主要目的は，治療用量を超える CAZ/AVI（CAZ-AVI）または ceftaroline fosamil/AVI（CXL）の QT 間隔に対する影響を検討することであった。副次目的は，その他の心電図パラメータに対する CAZ-AVI と CXL の影響を検討すること，AVI，ceftaroline，CAZ およびモキシフロキサシンの PK を評価すること，ならびに CAZ-AVI と CXL の安全性および忍容性を評価することであった。

デザイン：本治験は二重盲検，無作為化，プラセボ対照，4 期クロスオーバー試験であった。合計 51 例の健康男性治験参加者を 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付け，各投与間に 3 日間以上の休薬期間を設けた。投与内容は，CXL（AVI 2000 mg/ceftaroline 1500 mg）を計 60 ± 10 分かけて静脈内投与，CAZ-AVI（AVI 2000 mg/CAZ 3000 mg）を 30 分かけて静脈内投与した直後に生理食塩液のみを 30 分かけて投与，モキシフロキサシン 400 mg（経口錠剤 1 錠），生理食塩液のプラセボを計 60 ± 10 分かけて投与であった。投与後 0.5，1.0，1.5，2，3，4，6，8，12 および 24 時間の 10 時点で心電図パラメータを測定した。

結果および結論：健康治験参加者において，CAZ，AVI および陽性対照のモキシフロキサシンへの適切な曝露が示された。モキシフロキサシンの曝露量は過去に報告されたデータと一致していた。AVI 2000 mg を投与したときの総曝露量は，D4280C00011 試験で AVI 500 mg と CAZ 2000 mg を併用投与したときの約 4 倍であった。CAZ 3000 mg を投与したときの総曝露量は，D4280C00011 試験で CAZ 2000 mg と AVI 500 mg を併用投与したときの約 1.6～1.7 倍であった。

QTcF を PD の主要評価項目として解析した。QTcF は RR 間隔で適切に補正した。モキシフロキサシン 400 mg の経口投与後 4 時間にわたり，プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の最小二乗平均値の両側 90% CI の下限（7.3 ms）が 5 ms を上回ったことから，モキシフロキサシンの分析感度が確認された。

CAZ-AVI（AVI 2000 mg/CAZ 3000 mg）とプラセボとの QTcF の主要比較では，投与後のいずれの時点でも ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は 10 ms を超えなかった。ΔΔQTcF は投与 1 時間後に最大となり，両側 90% CI の上限は 5.9 ms であった。

CAZ-AVI の単回静脈内投与後に，450 ms を超える QTcF 間隔は認められず，ベースラインから 30 ms を超える QTcF 間隔の変化もなかった。QTcF と同様，CAZ-AVI とプラセボとを比較したときの QTcB の 90% CI の上限は，投与後のいずれの時点でも 10 ms を超えなかった。心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QT 間隔および QRS 間隔の変化は，プラセボと CAZ-AVI 単回投与との間で一致していた。

ICH E14 に従って実施したこの QTc 評価試験において，CAZ-AVI は QT/QTc 間隔を延長する可能性がないことが示された。CXL の投与において同様な結果が得られた。

2.2.5. 患者を対象とした CAZ-AVI の PK 試験の要約

cIAI，cUTI および NP 患者を対象とした第 2 相および第 3 相試験において，CAZ および AVI の PK を評価するための頻回な PK 用検体採取を実施していない。これらの患者から少数時点の PK 用検体を採取し，得られたデータを母集団 PK 解析に含めた（3.4 項）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. CAZ-AVI の薬物動態

3.1.1. 薬物動態の特性

3.1.1.1. 単回および反復投与後の薬物動態

AVI を単剤または CAZ-AVI として，単回（AVI 50～2000 mg）または反復（AVI 500～1000 mg）静脈内投与した。初期の第 1 相試験では，AVI または CAZ-AVI を 30 分かけて静脈内投与した（NXL104-1001～NXL104/1004 試験）が，その後の第 1 相試験では，60 分または 120 分をかけて静脈内投与した。いずれの試験においても，AVI および CAZ の T_{max} は，点滴静注終了時付近であった。静脈内投与後の AVI の $t_{½}$は，全試験を通じて約 2 時間であった。また，既存の報告 [1] および CAZ-AVI の Phase 1 試験から静脈内投与後の CAZ の $t_{½}$は約 2 時間であることが示されている。AVI または CAZ の単回投与後の PK パラメータは反復投与後の結果と類似しており，8 時間ごとの反復投与では両薬剤のいずれも蓄積は認められなかった。

単回または反復投与後の AVI の PK パラメータの治験参加者間変動（%CV）は小さかった。いくつかの用量群の C_{max} の%CV が 41%を超えた他，AVI の C_{max} の%CV は 9%～36%，AUC の%CV は 10%～32%の範囲であった（Table 22）。

3.1.1.2. 用量比例性

CAZ の PK は 500～2000 mg の用量範囲で線形であることが示されている [1,2]。

NXL104-1001 試験では，AVI 50～2000 mg を 30 分かけて単回静脈内投与後の AVI の C_{max} および AUC の用量比例性をパワーモデルで評価した（Table 4）。C_{max} および AUC のいずれについても，回帰直線の傾き（β）とその 90% CI が 1.0 に近い値であったことから，AVI の曝露量（C_{max} および AUC）はほぼ用量に比例していることが示された。

Table 4. Dose Proportionality of Avibactam C_{max} and AUCs (Dose Range 50–2000 mg)

Parameters	Proportionality Constant, α	Shape Parameter, β [90% CI]
C_{max} (ng/mL)	39.76	1.05 [1.00-1.10]
AUC_{tau} (ng•h/mL)	57.94	1.06 [1.03-1.09]
AUC_{inf} (ng•h/mL)	59.16	1.06 [1.03-1.09]

Source: NXL104-1001 Study CSR Errata Table 6.

反復漸増投与試験（NXL104-1002 試験）では，健康男性治験参加者に AVI 500～1000 mg を 8 時間ごとに 30 分かけて静脈内投与したとき，500 mg の用量では 1 例が原因で C_{max} のばらつきが大きくなり，$AUC_{ss,tau}$ は 500 mg の用量で予想される値よりもやや高かったが，750 mg と 1000 mg の間では $AUC_{ss,tau}$ は用量に比例して増加した（Table 22）。AVI の CL および $t_{½}$は用量間で一定であった。CAZ および AVI の PK の用量比例性は，半減期が短く，腎排泄が未変化体の主要な消失経路の薬剤でみられる特徴である。

3.1.1.3. 分布

CAZ の分布容積は 15～20 L と報告されている [2]。CAZ-AVI の一部の試験で得られた CAZ の V_{ss} は 12.4～28.2 L であり（Table 23），文献の報告と一致した。AVI については，健康治験参加者に静脈内投与したときの平均 V_{ss} は 15.2～25.4 L であった（Table 22）。このことから，CAZ と AVI のいずれの分布も細胞外液量に近似していることが示唆された。

CAZ のヒト血漿タンパク結合率は低く，5%～22.8%である [2]。PK/PD モデリングおよび PTA シミュレーションでは，CAZ の血漿中非結合型分率について 85%を用いた。

AVI の in vitro 血漿タンパク結合率を限外ろ過法で測定したところ，AVI 0.5～50 µg/mL の濃度範囲でのヒト血漿タンパク結合率は 5.7%～8.2%であり，濃度依存性は認められなかった。母集団モデリングおよびシミュレーションでは，AVI の血漿中非結合型分率について 92%を用いた。

ヒトにおける[^{14}C]AVI の ex vivo 血液/血漿分配について，[^{14}C]AVI 500 mg を 60 分かけて静脈内投与時に検討した（D4280C00008 試験）。静脈内投与後 8 時間までの全血中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度より低く，[^{14}C]AVI は赤血球にほとんど移行しないことが示された。

健康男性治験参加者を対象とした D4280C00009 試験において，気管支 ELF 中と血漿中の CAZ および AVI の濃度を比較した（2.2.1.4 項）。ELF 中 CAZ の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,tau}$ は，それぞれ血漿中の約 23%～26%および 31%～32%であった。ELF 中 AVI の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,tau}$ は，それぞれ血漿中の約 28%～35%および 32%～35%であった。この結果から，CAZ および AVI の両方が ELF に分布することを示している。さらに，薬物濃度－時間プロファイルの比較から，各薬剤の消失パターンは ELF と血漿間でほぼ同様であった。

P. aeruginosa に感染したマウスを用いた試験でも同様の所見が認められており，ELF への移行率は CAZ で約 27%，AVI で約 24%であった（M2.6.2.2.5.1.5 参照）。以上のことから，ヒトでの ELF への移行性はマウスモデルよりわずかに高いことが示唆された。マウスモデルを用いて PK/PD 目標値を求めたところ，好中球減少症マウス肺感染モデル試験で有効性が示されたことから，十分な組織移行が達成されたことが確認された（3.3 項）。マウスモデルは一般的に抗菌薬の PK/PD 目標値の算出に使用され，ヒトにおける有効性を予測できると考えられている[3]。CAZ は NP 治療への使用が承認されており，ヒトへの平均移行率は 21%と報告されている[4]。マウス試験およびヒト試験での手法の違いを考慮すると，CAZ の移行性は AVI との併用による変化はなく，両試験での ELF への移行率が類似していたことから，十分な組織移行性があることが裏付けられた。したがって，CAZ と AVI の ELF への移行性の結果から，適切な肺曝露量が得られると考えられる。

3.1.1.4. 代謝および排泄

CAZ は P450 により代謝されず，糸球体濾過により未変化体として尿中に排泄される [1]。

In vitro では，AVI はマウス，ウサギ，イヌおよびヒトの肝ミクロソーム中で代謝的に安定であった（M2.6.4.5 参照）。In vivo では，投与量のうち代謝を受ける割合はラットで約 26%，イヌで約 20%とわずかであり，主要な代謝経路は脱炭酸および水酸化であった。ヒト肝ミクロソームおよび肝細胞では AVI の代謝は認められなかったことから，代謝に関与する酵素は特定されなかった。マスバランス試験（D4280C00008 試験）に参加した健康治験参加者の血漿，尿および糞検体の代謝物プロファイリングから，AVI の未変化体がヒト血漿中および尿中の主要な薬物関連成分であることが示された。検体処理により生成されたと考えられる 2 種類の微量分解物も認められた（代謝物プロファイルおよび種間比較の詳細については M2.6.4.5 を参照）。

健康若年治験参加者における AVI の尿中排泄に関する PK パラメータを Table 5 に要約する。AVI の尿中排泄量を測定した試験（NXL104-1001，NXL104/1003，NXL104/1004，D4280C00008，D4280C00011，D4280C00012 試験）では，投与量の約 80%から 100%超が AVI として尿中から回収された。AVI の in vivo での CL_r から，糸球体濾過に加えて能動的な分泌も AVI の排泄に寄与していることが示唆された。D4280C00008 試験における CL_r の幾何平均値は 9.48 L/h（158 mL/min 相当）であり，糸球体濾過量よりも大きく，能動的な分泌は約 30%と推定された[5]。この結果は，AVI が腎トランスポーターの OAT1 および OAT3 の基質であるという所見と一致した。

D4280C00011 試験では，CAZ-AVI（CAZ 2000 mg/AVI 500 mg）を 8 時間ごとに 2 時間かけて 11 日間反復静脈内投与したとき，両薬剤の CL_r は CL と同様であり，第 11 日では投与後 8 時間以内に投与量の 100%が未変化体として尿中に排泄された。

D4280C00008 試験では，[^{14}C]AVI 500 mg を静脈内投与したとき，投与した放射能の平均 97.2%（範囲 95.6%～98.3%）が試験期間中に回収され，97.0%（範囲 95.3%～98.1%）が尿中から，0.20%（範囲 0.17%～0.23%）が糞便中からであったことから，胆汁を介した排泄はほとんどないことが示された。投与後 12 時間以内に，投与した放射能の 95%超が尿中から回収された。

Table 5. Geometric mean (CV%) of CL, CL_r, fe%, and $t_{½}$ of avibactam after single and repeated IV infusions in healthy young volunteers

Study	Avibactam Dose (mg)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	fe (% dose excreted unchanged in urine)	$t_{½}$ (h)
NXL104-1001	50	13.5 (13)	12.3 (14)	90.8 (16)	1.45 (24)
	100	12.2 (20)	11.1 (22)	91.3 (13)	1.77 (20)
	250	12.8 (11)	15.7 (16)	123 (20)	1.69 (11)
	500	13.4 (25)	12.7 (27)	94.7 (5)	1.82 (13)
	1000	11.6 (17)	11.2 (18)	96.4 (7)	2.10 (28)
	1500	10.3 (10)	8.53 (21)	82.5 (25)	2.65 (6)
	2000	10.9 (14)	10.6 (21)	97.0 (17)	2.70 (5)
NXL104/1003[a]	100	15.0 (8)	11.9[c] (14)	80.0 (16)	1.76 (18)
NXL104/1004[b]	500 (males)	10.1 (12)	8.12 (44)	80.1 (42)	2.02 (30)
	500 (females)	10.2 (18)	8.50 (18)	83.0 (27)	1.71 (5)
D4280C00008	500	11.2 (19)	9.48 (21)	84.9 ± 11.8[c]	2.78 ± 0.56[c]
D4280C00011[d] (Part A)	500 q8h	11.9 (16)	12.8 (46)	108 (39)	2.22 (31)
D4280C00012[d, e]	500 q8h	13.3 (16)	12.7 (20)	95.1 (12)	1.9 (23)

a. Only volunteers with normal renal function.
b. Only volunteers 18 to 45 years of age.
c. Arithmetic mean±SD.
d. Day 1 of repeated dosing.
e. Without concomitant administration of MTZ.

3.1.2. 内因性要因の影響

年齢，性別，腎機能，人種（中国人または日本人）が CAZ-AVI の PK に及ぼす潜在的な影響を一連の第 1 相試験で探索的に検討した。また，第 3 相試験の cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者のデータを含めた母集団 PK 解析において，これらの要因および他の内因性と外因性要因の影響を評価した（3.4.3 項）。

3.1.2.1. 年齢および性別

健康成人男女治験参加者に AVI 単剤を投与した第 1 相試験（NXL104/1004 試験），ならびに健康治験参加者，cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者のデータを用いた母集団 PK 解析で，AVI および CAZ の PK に及ぼす年齢および性別の影響を評価した。

CAZ の PK は成人男女で同様であり[6]，性別に基づく用量調節は行われていない[1]。腎機能は年齢とともに低下するため，高齢者には CL_{cr} 推定値（Cockcroft-Gault 式より推定）に基づく腎機

能に応じた投与を行う。また，80 歳以上の患者では，CAZ の 1 日用量が 3000 mg を超えないことが望ましい。

AVI については，NXL104/1004 試験で若年（18～45 歳）および高齢（≥65 歳）の健康成人男女治験参加者を対象に PK に対する年齢および性別の影響を検討した。若年治験参加者に対する高齢治験参加者の AVI の AUC（調整済み幾何平均値）の比（90% CI）は 1.17（1.05, 1.31）であり，高齢治験参加者の AUC が 17%高かった。また，AVI の C_{max}（調整済み幾何平均値）の比（90% CI）は 0.88（0.76, 1.02）であり，高齢治験参加者の C_{max} は若年治験参加者より 12%低かった。女性治験参加者に対する男性治験参加者の C_{max}（調整済み幾何平均値）の比（90% CI）は 0.82（0.70, 0.95）であり，18%低かった。同様に，AUC（調整済み幾何平均値）の比（90% CI）は 0.90（0.80, 1.00）であり，10%低かった。

結論として，年齢と性別による両薬剤の PK に大きな影響を及ぼさなかった。母集団 PK モデルでの検討の詳細は 3.4.3.3 項に示す。

3.1.2.2. 腎機能障害および過大腎クリアランス

CAZ の主な排泄経路は腎臓である。CL_{cr} が 50 mL/min 以下の中等度以上の腎機能障害を有する患者では，腎機能障害の程度に応じた減量および投与頻度の変更が規定されている [1]。

AVI も主に腎臓から除去されるため，腎機能障害の程度が異なる患者に AVI 単剤を単回投与したときの AVI の PK を検討した（NXL104/1003 試験，AVI 100 mg を 30 分かけて静脈内投与）。その結果から，CL_{cr} が 50 mL/min 未満（中等度以上の腎機能障害）の患者では AVI の用量調節が必要であることが示された。これらの結果は，第 3 相試験の患者集団を含めた最終の母集団 PK 解析によっても裏付けられている（3.4.1 項）。用量調節を裏付けるための PTA シミュレーションについては，3.5.3 項で考察する。

循環血中溶質の腎排泄亢進を指す過大腎クリアランスは，重症患者で問題となることが多く [7,8]，VAP 患者ではよくみられる [9]。特に CAZ や AVI のような主に腎臓から排泄される薬剤では，薬剤の腎排泄が亢進するため，過少投与になるリスクがある。過大腎クリアランスの影響および用量調節の必要性については 3.4.3.4 項に示す。

腎機能障害

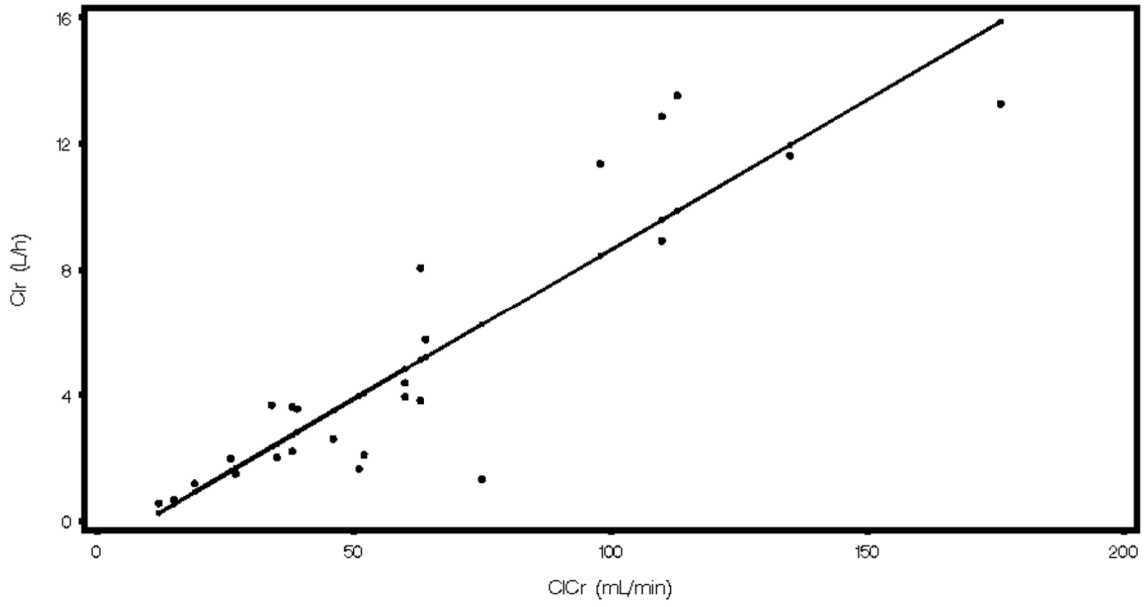
軽度の腎機能障害（CL_{cr} が 50～79 mL/min），中等度の腎機能障害（CL_{cr} が 30～49 mL/min），血液透析を必要としない重度の腎機能障害（CL_{cr} が 30 mL/min 未満），ならびに透析中および透析前の ESRD 治験参加者では，腎機能が正常な治験参加者（CL_{cr} が 80 mL/min 超）と比較して，単回静脈内投与後の AVI の PK が変化した（NXL104/1003 試験）。

予測されたとおり，軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する治験参加者では，腎機能が正常な健康治験参加者と比較して，100 mg 単回投与後の AVI の CL が顕著に低下した。軽度，中等度，重度の腎機能障害治験参加者（非透析治験参加者）および ESRD 治験参加者（透析前）における CL は，それぞれ正常な腎機能治験参加者の CL の 38.1%，26.1%，14.2%および 5.1%に低下した。これに対応して，AVI の曝露量（AUC_{inf}）は増加し，100 mg 投与後の軽度，中等度，重度の腎機能障害を有する治験参加者および ESRD（透析前）治験参加者の AUC_{inf}

は，腎機能が正常な治験参加者と比較してそれぞれ 2.6 倍，3.8 倍，7 倍および 19.5 倍に増加した。しかし，C_{max} には有意な増加（最大 1.43 倍まで）はみられなかった。

NXL104/1003 試験おいて CL_r と CL_{cr} との関係を検討し，Figure 1 に示した。CL_{cr} の範囲全体で AVI の CL_r と CL_{cr} の間に相関関係が認められた。

Figure 1. Avibactam CL_r vs calculated (Cockcroft-Gault) CL_{cr} (Studies NXL104/1003)



Source: Study NXL104/1003 CSR Errata List 2 Section 3.1.

透析

NXL104/1003 試験では，ESRD 治験参加者を対象に透析の影響も検討した。血液透析による AVI の除去率は 0.77 と算出され，治験参加者間変動（%CV）は小さかった（8.8%）。血液透析クリアランスの平均値は 8.97 L/h であり，腎機能が正常な健康治験参加者における CL_r の約 80%に相当した（CL_r の平均値 ＝11.9 L/h）。AVI は分子量が小さいこと（300 未満），血漿タンパク結合率が低いこと（約 8%），分布容積が小さい（15.2～25.4 L）ことから[10]，血液透析によって除去されると予想された。実際に，4 時間の透析中に，AVI 投与量の 55%が血漿中から除去された。

結論として，腎機能障害を有する患者では AVI の CL_r と CL_{cr} との間にはほぼ線形の関係が認められた。また，AVI は血液透析により容易に除去され，除去率は 0.77 であった。したがって，腎機能に基づく AVI の用量調節が必要であり，ESRD 患者に対しては血液透析後に CAZ-AVI を投与する必要がある。

3.1.2.3. 人種

日本人（D4280C00010 試験），中国人（D4280C00020 試験）および非アジア人（D4280C00011 試験のパート A）健康治験参加者に，CAZ 2000 mg と AVI 500 mg を併用して 2 時間かけて単回静脈内投与または 8 時間ごとに反復静脈内投与した。CAZ および AVI の定常状態時の PK パラメータをそれぞれ Table 6 および Table 7 示し，日本人，中国人および非アジア人における PK を比較し，CAZ-AVI の PK に対する人種の潜在的影響を評価した。

CAZ の PK の試験間比較の結果，日本人および中国人治験参加者では，非アジア人治験参加者と比較して $C_{ss,max}$ が 27%～29%高く，$AUC_{ss,tau}$ が 4%～13%高かった（Table 6）。

Table 6 Ceftazidime PK parameters (geometric mean [CV%]) for CAZ 2000 mg/AVI 500 mg 2-hour IV infusion q8h in Japanese (Study D4280C00010), Chinese (Study D4280C00020), and non-Asian volunteers (Study D4280C00011 Part A)

PK parameter	Japanese volunteers (Study D4280C00010) (N=7)	Non-Asian volunteers (Study D4280C00011) (N=12)	Chinese volunteers (Study D4280C00020) (N=12)
$C_{ss,max}$ (μg/mL)	113.1 (15)	87.7 (17)	111.1 (15)
T_{max} (h)[a]	1.97 (1.97-1.97)	2.00 (2.00-2.02)	2.00 (2.00-2.00)
$t_{½}$ (h)[b]	2.49 (5)	3.20 (31)	2.14 (13)
$AUC_{ss,tau}$ (μg•h/mL)	348 (17)	308 (16)	322 (16)
CL (L/h)	5.74 (17)	7.06 (16)	6.22 (16)
CLr (L/h)[b]	5.78 (14)	6.92 (29)	7.32 (10)
V_{ss} (L)	13.3 (20)	17.7 (15)	14.0 (16)
Ae_{24} (mg)[b]	1788 (14)	1926 (16)	2237 (12)

a. Median (minimum-maximum).
b. Calculated after the first (single) dose on Day 1 (not at steady state).
Note: For Study D4280C00010, Day 7 data were not available for Subject [redacted] due to discontinuation on Day 3.

AVI の PK の試験間比較の結果，日本人および中国人治験参加者では，非アジア人治験参加者と比較して $C_{ss,max}$ が 5%～23%高く，$AUC_{ss,tau}$ が 8%～11%高かった（Table 7）。

結論として，日本人および中国人治験参加者の CAZ と AVI の曝露量（$C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,tau}$）は，非アジア人治験参加者と比較して高い値を示したが差はわずかであるため，人種に基づく用量調節は不要と考える。

CAZ-AVI 投与後の AVI の母集団 PK 解析では，人種および地理的地域（アジア人集団）を共変量として含めた。人種およびアジア人部分集団の詳細を 3.4.3.5 項に示す。

Table 7 Avibactam PK parameters (geometric mean [CV%]) for CAZ 2000 mg/AVI 500 mg 2-hour IV infusion q8h in Japanese (Study D4280C00010), Chinese (Study D4280C00020), and non-Asian volunteers (Study D4280C00011 Part A)

PK parameter	Japanese volunteers (Study D4280C00010) (N=7)	Non-Asian volunteers (Study D4280C00011) (N=12)	Chinese volunteers (Study D4280C00020) (N=12)
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	15.0 (21)	14.3 (19)	17.6 (18)
T_{max} (h)[a]	1.97 (1.00-1.97)	2.00 (2.00-2.02)	2.00 (1.50-2.00)
$t_{½}$ (h)[b]	1.73 (22)	2.21 (32)	2.09 (17)
$AUC_{ss,tau}$ (µg•h/mL)	42.2 (14)	39.2 (22)	43.6 (19)
CL (L/h)	11.85 (14)	13.30 (21)	11.46 (19)
CL_r (L/h)[b]	9.41 (18)	13.29 (54)	10.77 (16)
V_{ss} (L)	19.9 (13)	23.0 (19)	19.1 (20)
Ae_{24} (mg)[b]	428 (16)	537 (45)	511 (9)

a. Median (minimum-maximum).
b. Calculated after the first (single) dose on Day 1 (not at steady state).
Note: For Study D4280C00010, Day 7 data were not available for Subject [redacted] due to discontinuation on Day 3.

3.1.2.4. 肝機能障害

軽度または中等度の肝機能障害は，腎機能が正常な場合，CAZ 2 g を 8 時間ごとに 5 日間静脈内投与したときの CAZ の PK に影響を及ぼさなかった [1]。

肝機能障害患者における AVI の PK は得られていない。しかしながら，AVI は肝代謝を受けないと考えられるため，AVI の全身クリアランスは肝機能障害の影響をほとんど受けないと予想される。

CAZ と AVI 両方の PK 特性（すなわち，in vitro で肝代謝は認められず，両化合物の主要な排泄経路は腎排泄であること）から，CAZ-AVI 投与後の CAZ と AVI の PK に及ぼす肝機能障害の影響は軽微であると考えられる。したがって，肝機能障害患者に対する CAZ-AVI の用量調節は不要とした。

3.1.3. 外因性要因の影響

In vitro および臨床試験の結果に基づくと，CAZ-AVI と他の薬剤との薬物動態学的な相互作用の可能性は低いと考えられる。腎トランスポーターの OAT1 および OAT3 の強力な阻害薬と AVI との間で，唯一の潜在的な相互作用の可能性が確認された。薬物相互作用に関する in vitro 試験および臨床試験，ならびに母集団 PK 解析のデータを以下の項に要約する。In vitro 試験の結果については M2.6.4 を参照のこと。

3.1.3.1. In vitro データに基づく相互作用の検討

In vitro 試験に基づくと，P450 分子種を介した機序による CAZ-AVI との薬物相互作用の可能性はごくわずかである。AVI と CAZ はいずれもほとんど代謝を受けない。ヒト肝臓由来ミクロソームおよびヒト肝細胞で AVI の代謝は認められなかったことから，代謝に関与する酵素は特定できなかった。AVI は，in vitro で，臨床曝露量の範囲内で，P450 分子種（CYP1A2, CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 および CYP3A4/5）または UGT1A1 に対する顕著な阻害を示さず，P450 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9,

CYP2E1 および CYP3A4）に対する誘導能も示さなかった。また，ヒト肝細胞試験で，CAZ の CYP1A1/2，CYP2B6 および CYP3A4/5 に対する誘導能は認められなかった。

AVI は MDR1，BCRP，MRP4 および OCT2 の基質ではなかったが，OAT1 および OAT3 の基質であった。CAZ は AVI の OAT1 および OAT3 を介した輸送を阻害しないことが示された。強力な OAT 阻害薬であるプロベネシドは OAT1 および OAT3 による取り込みの 56.1%～70.4%を阻害した。OAT1 および OAT3 を介した相互作用の可能性を 3.1.3.3 項にまとめた。AVI と CAZ のいずれも，in vitro で評価した肝および腎トランスポーター（MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，BSEP，MRP4，OCT1 および OCT2）の阻害薬ではないことが判明した。AVI は OAT1 および OAT3 をわずかに阻害し，IC_{50} は約 1 mmol/L（265 µg/mL）であったが，この濃度は臨床用量での曝露量を大きく上回っていた。

MATE1 および MATE2-K に対する基質性および阻害作用は評価されていないが，OCT2 と MATE の基質の類似性から両薬剤は MATE の基質となる可能性は低いと考えられた。また，臨床では OCT2 の阻害なしに MATE が阻害されるリスクは低いと考えられた（M2.6.4.9 参照）。海外の CAZ-AVI の市販後の臨床使用経験（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から，MATE1 および MATE2-K の基質薬または阻害薬との相互作用に基づくと思われる安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.4.5.3.2 参照）。したがって，CAZ-AVI と MATE1/2-K との薬物相互作用の可能性は低いと考える。

CAZ および AVI のヒト血漿タンパク結合率は低い。したがって，タンパク結合率の高い薬剤との相互作用の可能性は低いと考える。

3.1.3.2. 臨床試験における相互作用の検討

第 1 相試験（D4280C00011 および D4280C00012 試験）において，AVI と他剤との相互作用の可能性を評価した（2.2.3 項）。D4280C00011 試験（パート B）の結果から，AVI と CAZ，D4280C00012 試験の結果から，CAZ-AVI と MTZ との間に薬物相互作用がないことが示された。

3.1.3.3. OAT1 および OAT3 の阻害に関する検討

In vitro 試験では，AVI が OAT1 および OAT3 の基質であることが示され，プロベネシドは AVI の取り込みを阻害することが示された。腎排泄を介した AVI の能動的分泌は約 30%と予測されることから（3.1.1.4 項），OAT 阻害薬によって AVI の能動的腎分泌が完全に阻害された場合でも，メカニズムに基づく静的薬物速度論モデルによる予測から AVI の AUC_{inf} は理論上最大 1.43 倍になると考えられる。プロベネシドは CAZ の PK に影響を及ぼさないが[11]，CAZ-AVI または AVI 単剤とプロベネシドとの薬物相互作用試験は実施されていない。したがって，保守的な措置として，OAT1 および OAT3 両方の最も強力な阻害薬であるプロベネシドと CAZ-AVI との併用投与は避けるよう規定することとした。しかし，能動的分泌により排泄される AVI はごく一部である可能性が高いと考えられたため，他の OAT1 および OAT3 阻害薬の使用は制限しないこととした。

母集団 PK 解析では，OAT1 または OAT3 阻害薬（プロベネシド，シメチジンおよびジクロフェナク）の併用投与が AVI および CAZ の曝露量に及ぼす潜在的な影響を 3.4.3.7 項に記載した。

3.2. CAZ-AVI の薬力学

3.2.1. 腸内細菌叢に対する CAZ-AVI の影響

CAZ-AVI は，健康治験参加者に反復静脈内投与したとき，腸内細菌叢に対して可逆的な影響を及ぼした（D4280C00023 試験）。CAZ-AVI 投与中に *E. coli* 数は顕著に減少し，腸球菌数は増加した。嫌気性菌叢も CAZ-AVI 投与中に減少した。投与終了後は，腸球菌を除き，細菌数は速やかに正常レベルに戻り，第 21 日までにベースラインからの顕著な変化はなかった。これらの所見は，CAZ の単剤投与時に報告された所見と同様であった[12,13]。CAZ-AVI 投与後の治験参加者からは新たな CAZ-AVI 耐性 *Enterobacterales* は分離されなかった。

AVI 単剤または CAZ-AVI の反復投与が腸内細菌叢に及ぼす影響についても，D4280C00010 試験の副次目的として日本人健康治験参加者を対象に評価した。いずれかの投与後に，臨床的に意味のある腸内細菌叢の測定値およびベースラインからの変化は認められなかった。

3.2.2. QT/QTc 間隔に対する CAZ-AVI の影響

QT/QTc 間隔に対する AVI の影響を非臨床試験で評価したところ，QT/QTc 延長の可能性は示唆されなかった（M2.6.2 参照）。さらに，ICH E14 ガイドラインに従い第 1 相試験（D4280C00007 試験）を実施し，CAZ-AVI が QT/QTc 間隔を指標とした心室再分極に及ぼす潜在的影響を評価した。その結果，CAZ-AVI 投与が QT/QTc 間隔を延長する可能性は示されなかった。以下に詳細を示す。

安定的に遺伝子導入した HEK293 細胞を用いた非臨床試験において，AVI は 30～1000 µmol/L（7.95～265 µg/mL）の濃度範囲で試験したとき，hERG カリウムチャネルの電流を阻害しなかった。陽性対照のテルフェナジンは 1 µmol/L で hERG 電流の 96%が抑制された。また，覚醒イヌを用いたテレメトリー試験では，1000 mg/kg までの用量で心拍数，血圧，PR 間隔，QT 間隔および QTc 間隔に実質的な影響は認められず，不整脈や心電図波形の変化も認められなかった。

D4280C00007 試験では，臨床推奨用量を超える AVI（2000 mg）と CAZ（3000 mg）を併用して 30 分間かけて単回投与したときの QT への影響を検討した。陽性対照としてモキシフロキサシン（400 mg）を単回経口投与した。

AVI 2000 mg を投与したときの曝露量は，D4280C00011 試験で AVI 500 mg と CAZ 2000 mg を併用投与したときの約 4 倍であった。CAZ 3000 mg を投与したときの曝露量は，D4280C00011 試験で CAZ 2000 mg と AVI 500 mg を併用投与したときの約 1.6～1.7 倍であった。モキシフロキサシンの曝露量は過去のデータと一致していた。したがって，健康治験参加者での CAZ，AVI およびモキシフロキサシンの適切な曝露が示された。

QTcF は RR 間隔で適切に補正した。モキシフロキサシンとプラセボの投与後 1～4 時間までの ΔΔQTcF の両側 90% CI の下限（7.3 ms）が 5 ms を超えたことから，分析感度が確認された。

AVI 2000 mg /CAZ 3000 mg 投与とプラセボとの QTcF の主要比較では，投与後のいずれの時点においても ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は 10 ms を上回ることはなかった。ΔΔQTcF は投与 1 時間後で最大となり，その両側 90% CI の上限は 5.9 ms であった。QTcF と同様，QTcB の両側 90% CI の上限は，投与後のいずれの時点でも 10 ms を超えなかった。

AVI 2000 mg/CAZ 3000 mg を単回静脈内投与したとき，450 ms を超える QTcF 間隔およびベースラインから 30 ms を超える QTcF 間隔の変化のいずれも認められなかった。心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QT 間隔および QRS 間隔の変化は，プラセボと AVI 2000 mg/CAZ 3000 mg 単回投与との間で一致した。

以上，非臨床試験および QTc 評価試験の結果から，CAZ-AVI が QT/QTc 間隔を延長させる可能性は示されなかった。

3.3. 非臨床試験の PK/PD 指標および目標値

CAZ の抗菌活性を最もよく表している PK/PD 指標は%*f*T>MIC であることが確立されている[14,15,16]。好中球減少症マウス肺感染モデルにおいて，CAZ の約 30% *f*T>MIC が *Enterobacterales* の 24 時間にわたる静菌作用と関連していることを示し，*f*T>MIC の約 50%で 2～3 log10 の殺菌効果が得られた[17]。*P. aeruginosa* については，好中球減少症大腿部感染モデルにおいて，CAZ の約 40% *f*T>MIC で静菌作用が達成された [14]。*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌が検出された VAP を含む NP 患者を対象とした臨床試験において，CAZ 2000 mg を 8 時間ごとに 2 時間静脈内投与したときの CAZ の血漿中曝露量は臨床および微生物学的効果を予測し，%*f*T>MIC が 45%以上であれば好ましい結果が得られると結論付けた[18]。グラム陰性桿菌による VAP 患者を対象とした過去の試験において，CAZ およびセフェピムのレトロスペクティブな曝露－反応解析で，同様な結果が得られた[19]。CAZ またはセフェピムの *f*T>MIC が 53%以上で VAP 患者の治療において微生物学的効果と関連していた。CAZ およびその他のセファロスポリン系抗菌薬の 50% *f*T>MIC は，有効性およびブレイクポイントの設定に関連した確立された目標であるため[20,21,22]，これを CAZ の血漿中曝露量の目標値として用いた。国際サーベイランスデータによると，*Enterobacterales* および *P. aeruginosa* の臨床分離株の 90%以上で CAZ-AVI の MIC が 8 mg/L 以下であったため，これを推定上のブレイクポイントとし，用量設定の目標として選択した。

Hollow-fiber モデルを用いた in vitro 試験および感染動物モデルを用いた in vivo 試験のいずれにおいても，AVI の適切な PK/PD 指標は%*f*T>C_T であることが示された（M2.6.2.2.5.1 参照）。CAZ 耐性 *Enterobacterales* を用いた Hollow-fiber モデルでは，最低 C_T である AVI 0.5 mg/L が CAZ の活性を回復するのに十分であることが示された。好中球減少症マウス大腿部 *P. aeruginosa* 感染モデルでは，AVI の C_T が 1 mg/L の場合，平均%*f*T>C_T 40%で静菌作用が認められ，平均%*f*T>C_T 50%で 1-log 殺菌作用が認められた。さらに，好中球減少症マウス肺 *P. aeruginosa* 感染モデルでは，静菌作用，1-log 殺菌，2-log 殺菌作用時の C_T 1 mg/L に対する平均%*f*T>C_T は，それぞれ 20%，24%および 30%であった。これらの結果から，CAZ-AVI の PTA を推定するための保守的な目標値として AVI の C_T を 1 mg/L（in vivo 試験から *P. aeruginosa* に対して最も適切とされる値）とした。AVI の役割は CAZ を保護することであるため，%*f*T>C_T は，β-ラクタム系抗菌薬濃度が MIC を上回る必要がある期間をカバーする必要がある。

したがって，CAZ-AVI の全体的な PK/PD 目標値は，CAZ では 50% *f*T>MIC，AVI では 50% *f*T>C_T 1 mg/L を同時に達成することである。

3.4. CAZ-AVI の母集団 PK および PK/PD 解析

CAZ および AVI の母集団 PK 解析を，以下の目的のために実施した。

- CAZ および AVI の母集団 PK モデルを構築し，cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者における CAZ と AVI の血漿中濃度推移の特徴を明らかにした。

- CL_{cr}，体重，年齢，人種，性別，患者集団，OAT1 または OAT3 阻害薬の併用投与（AVI のみ），人工呼吸器装着（NP 患者の場合）など，CAZ と AVI の PK に影響を及ぼす可能性がある共変量を評価した。

- CAZ および AVI の濃度推移における母集団平均 PK パラメータの個体間変動および残差変動を算出した。

CAZ および AVI の母集団 PK モデルは，以下の目的でも用いた。

- cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者を対象とした PK/PD（曝露－反応）モデリング用の個々の曝露量を推定した（3.4.2 項，3.4.3 項）

- PTA のシミュレーションを行い，cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者を対象とした第 3 相試験用の CAZ-AVI の用法・用量，ならびに臨床推奨用量の妥当性を確認した（3.5 項）

- MIC のブレイクポイントの裏付け（3.6 項）

母集団 PK 解析は，開発プログラム全体にわたり実施した。5 つの主要な母集団 PK 解析の他，日本人 cIAI 患者を対象とした第 3 相試験（C3591036 試験）のデータを用いた母集団 PK/PD 解析（PMAR-1290）を実施した。その一覧を Table 8 に示す。その他の母集団解析は M5.3.5.3 (G-CTD Appendix 2.7.2 - Additional Tables and Figures Table 6)を参照のこと。

本項では，最終母集団 PK 報告書（CAZ-MS-09）ならびに PMAR-1290（3.4.3.5.1 項）の解析結果を要約した。

Table 8. Summary of population PK analyses conducted during CAZ-AVI development

Report[a]	Studies included in analysis[b]	Module 5 Location
AZ-MS-01	4 Phase 1 studies: NXL104-1001, NXL104-1002, NXL104/1003, NXL104/1004 1 Phase 1 study from CXL program: CXL-PK-01 1 Phase 2 study in patients with cIAI: Study 2002	M5.3.3.5
CAZ-MS-05	Studies included in CAZ-MS-01 and the following added studies: 2 Phase 1 studies from CAZ-AVI program: D4280C00010, D4280C00011 4 Phase 1 studies from CXL program: CXL-PK-01, CXL-PK-03, CXL-PK-04, CXL-PK-06 1 Phase 2 study in patients with cUTI: Study 2001	M5.3.4.2
CAZ-MS-06	Studies included in CAZ-MS-05 and the following added studies: 1 Phase 1 study from CAZ-AVI program in Chinese healthy volunteers: D4280C00020 2 Phase 3 studies: RECLAIM (in patients with cIAI; completed study) and REPRISE ([first Data cut-off]; in patients infected with resistant pathogens)	NA
CAZ-MS-07	Studies included in CAZ-MS-06, with final data from REPRISE, and the following added CAZ-AVI studies: 3 Phase 3 studies: RECAPTURE (in patients with cUTI), RECLAIM3 (in patients in Asia with cIAI), and REPROVE (blinded interim data only; in patients with NP, including VAP)	NA
CAZ-MS-09[c]	Studies included in CAZ-MS-07 and the following added study: REPROVE (completed study; in patients with NP, including VAP)	M5.3.4.2
PMAR-1290	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis for Ceftazidime-Avivactam following Intravenous Administrations to Japanese Patients with Intra-Abodominal Infection from Study C3591036	M5.3.4.2

a. These reports include information from additional reports generated during the course of the CAZ-AVI development program. The 6 reports discussed in Module 2.7.2 include all the information generated through the individual reports. See Table 6 in Module 5.3.5.3, G-CTD Appendix 2.7.2 Additional Tables and Figures, for a list of all of the individual modeling and simulation reports that supported the CAZ-AVI development program (except PMAR-1290).
b. A summary of the Phase 1 clinical studies included in the analyses can be found in Appendix 1.
c. PMAR-EQDD-C359n-Other-1699 (PMAR-1699) was prepared as an addendum of CAZ-MS-09 and archived in M5.3.4.2.

最初の 2 回の母集団 PK 解析（CAZ-MS-01 および CAZ-MS-05）には，第 1 相および第 2 相試験の PK データを含めた。これらの解析の母集団 PK モデルは，cIAI および cUTI 患者を対象とする第 3 相試験用の CAZ-AVI 用量を選択するための PTA シミュレーションに用いた。その後の母集団 PK 解析（CAZ-MS-06）では，EMA への初回申請時に得られた cIAI および cUTI 患者のすべての第 3 相試験データを前回の解析に併合した。EMA 対応のために実施した母集団 PK 解析（CAZ-MS-07）には，cIAI 患者（RECLAIM3 試験）および cUTI 患者（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験）を対象とした完了済みの第 3 相試験から得られた追加データ，ならびに NP 患者（REPROVE 試験）から得られた盲検下での中間データを含めた。最終の母集団 PK 解析（CAZ-MS-09）では，REPROVE 試験の NP 患者に関する最終の PK データを追加し，cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者の最も包括的な解析データセットを用いた。PMAR-1290 解析は，日本人 cIAI 患者を対象とした第 3 相試験（C3591036 試験）のデータを用い，CAZ-MS-09 解析の最終 PK モデルより曝露量を推定し PTA を評価した PK/PD 解析であった。

3.4.1. 母集団 PK 解析の結果

CAZ-AVI 最終の母集団 PK 解析（CAZ-MS-09）において，CAZ の解析用データセットには，1975 例の治験参加者から得られた 9155 の濃度データが含まれた。治験参加者の内訳は，健康治験参加者 86 例（4.4%），cIAI 患者 781 例（39.5%），cUTI 患者 696 例（35.2%）および NP 患者 412 例（20.9%）であった。AVI の解析用データセットには，2249 例の治験参加者から得られた 13,735 の濃度データが含まれた。治験参加者の内訳は，健康治験参加者 345 例（15.3%），cIAI 患者 786 例（34.9%），cUTI 患者 705 例（31.3%）および NP 患者 413 例（18.4%）であった。適応症の NP を VAP と非 VAP に分け，人工呼吸器の装着が CAZ および AVI の PK に及ぼす影響を評価した。なお，本解析には日本人健康成人 7 例，日本人 cUTI 患者 32 例および NP 患者 13 例が含まれた。

CAZ および AVI の PK データは，一次消失過程を伴う 2 コンパートメント PK モデルによって適切に説明可能であった。様々な共変量（CL_{cr}，年齢，性別，体重，人種，適応症，地理的地域など）が CAZ および AVI の PK に及ぼす影響を評価した。CAZ および AVI の母集団 CL の推定値（個体間変動）はそれぞれ 6.95 L/h（42.3%）および 10.2 L/h（59.1%）で，V_c の推定値（個体間変動）はそれぞれ 10.5 L（105%）および 11.1 L（107%）であった。CL_{cr} は，CAZ および AVI 両方の CL を予測する主要な共変量であった。第 3 相試験の治験参加者における AVI の CL に対するその他の臨床的に意味のある影響（±20%超）は，APACHE II スコア 10 超（20%低下）のみであった。CAZ の CL に対する臨床的に意味のある影響（±20%超）は他にみられなかった。CAZ および AVI のモデルについて，V_c に影響を及ぼす多くの臨床的に意味のある共変量が特定された。これには，アジア人（CAZ のみ，-27%），人工呼吸器の装着（CAZ のみ，- 29.7%），適応症（AVI のみ，健康治験参加者と比較して cIAI/NP で最大+33%，cUTI で最大+43%）などが含まれた。さらに，体重は両薬剤の V_c に対する臨床的に意味のある共変量であることが確認された。CAZ では，体重の 10 パーセンタイル（50 kg）および 90 パーセンタイル（94 kg）の治験参加者の V_c は，標準体重（中央値の 70 kg）の治験参加者のそれぞれ 76%および 126%と予測され，AVI では，10 パーセンタイル（51 kg）および 90 パーセンタイル（95 kg）の治験参加者の V_c は，標準体重（中央値の 70 kg）の治験参加者のそれぞれ 71%および 139%と推定された。

評価した共変量のうち，CL_{cr} のみが用量調節が必要な程度の影響を及ぼした。CAZ と AVI の CL はいずれも CL_{cr} と相関しており，この関係は CL_{cr} がそれぞれ 100 mL/min 未満と 80 mL/min 未満でほぼ比例していた。これらの値を超えると，CL_{cr} の上昇に伴う CL の上昇は緩徐になり，100 mL/min の CL_{cr} の上昇による CAZ および AVI の CL の上昇がそれぞれ 12.5%および 27.9%と推測された。AVI の ESRD 患者における CL は透析中で 20.8 L/h，非透析中で 0.692 L/h と推定された。したがって，CL_{cr} が 50 mL/min 以下で，CL が大幅に低下した場合のみ，CAZ と AVI の用量調節が必要である。

臨床的に意義のある閾値（±20%）には達しなかったが，CAZ の CL に対する共変量として cIAI（+16%），中国人/日本人以外のアジア人（-16.1%）および中国人（-8.6%），V_c に対する共変量として cIAI/NP（+14%），腎盂腎炎（-18.5%）が最終モデルに組み込まれた。AVI の CL に対する共変量として APACHE II スコア 10 超（-19.7%），中国人/日本人以外のアジア人（- 8.7%），V_c に対する共変量として PK 用検体採取日の人工呼吸器装着（+17.5%）が最終モデルに組み込み，これらの共変量の影響を評価した（3.4.3 項）。

3.4.2. 曝露－反応解析および用量設定の PK/PD 目標値

曝露－反応解析を実施し，CAZ については%*f*T>CAZ-AVI MIC，AVI については%*f*T>C_T の観点から，患者ごとの微生物学的効果と曝露量との関連性を探索的に検討した。

母集団 PK 解析と同様に，曝露－反応解析についても，開発プログラム全体にわたり実施した。まず，最初の母集団 PK 解析（CAZ-MS-01，3.4 項）で構築した母集団 PK モデルを用いて，第 2 相試験の個々の cIAI 患者における CAZ および AVI の曝露量を推定し，cIAI 患者における曝露－反応関係を評価した（CAZ-MS-02）。その後，cUTI 患者を対象とした第 2 相試験完了後に再度解析を行った（CAZ-MS-05）。第 3 相の RECLAIM 試験および REPRISE 試験（初回データカットオフ）は，母集団 PK モデル（CAZ-MS-06）を用いて評価した。cIAI 患者および cUTI 患者を対象とした完了済みの試験（RECLAIM，RECLAIM3，RECAPTURE および REPRISE 試験）から得られた第 3 相試験データの追加解析（CAZ-MS-07）を実施し，最後の解析には REPROVE 試験の NP 患者から得られたデータを含めた（CAZ-MS-09）。

図式による探索的ロジスティック回帰分析によって，CAZ の%*f*T>CAZ-AVI MIC または AVI の%*f*T>C_T 1.0 mg/L［またはより高い閾値（2 mg/L および 4 mg/L）を用いた探索的解析において］と微生物学的効果（「有効」または「無効」）との間に，統計的に有意な関係は認められなかった。その理由について，以下のことが考えられた：

- cIAI および cUTI を対象とした試験では，微生物学的効果が「無効」の集団にほとんど患者がいなかった。NP を対象とした試験では，気管内吸引による検体の培養が困難であったため，曝露－反応解析用のデータセットは小さかった。
- 高い PTA を示す用量を第 3 相試験の用量として選択したため，十分な血漿中曝露量が得られない患者はほとんどいないと考えられた。

要約すると，CAZ と AVI の曝露量と微生物学的効果との間に臨床的曝露－反応関係は確認できなかった。

cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者を対象とした第 2 相試験および第 3 相試験の曝露－反応解析では PK/PD の目標値を特定できなかったため，非臨床の PK/PD 解析に基づく PK/PD の目標値（3.3 項参照）を用いて PTA をシミュレーションした。保守的な目標として，PTA シミュレーションに以下の厳格な目標値を使用し，CAZ-AVI の臨床開発を通じた CAZ-AVI の用法・用量を評価した。

- CAZ 50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L および AVI 50% *f*T>C_T 1 mg/L

3.4.3. 母集団 PK/PD 解析による内因性および外因性要因の評価

母集団 PK の最終モデルを用いて，第 3 相試験の個々の治験参加者の PK プロファイルをシミュレーションし，CAZ-AVI 反復投与後の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,0-24}$，ならびに PK/PD 目標値（CAZ 50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L および AVI 50% *f*T>C_T 1 mg/L）（3.4.2 項）を達成した治験参加者の割合（PTA）を算出し，異なる部分集団間で比較した。なお，シミュレーションでは，PK 採血日（3 日目）に最も近い CL_{cr} の実測値に基づき腎機能分類を行い，3.5.3.3 項に示した推奨用法・用量を投与したときの曝露量を推定した。

最終の母集団 PK 解析において，適応症，疾患重症度（ベースライン時の APACHE II スコア，白血球数，およびベースライン時の菌血症，SIRS，または発熱の有無），年齢，性別，肥満，人種，OAT1/OAT3 阻害薬の併用および腎機能（CL_{cr}）が曝露量に及ぼす影響を評価し，以下で考察する。

3.4.3.1. 適応症間の曝露量の比較

CAZ および AVI の曝露量（$AUC_{ss,0-24}$ および $C_{ss,max}$）の推定値（幾何平均値）は適応症間で概ね同程度であり（Table 9），cUTI 患者，cIAI 患者および NP 患者における曝露量の軽微な差は，臨床的に意味はないと考えた。

Table 9. Estimated $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$ for Phase 3 patients with cIAI, cUTI, or NP

	Ceftazidime		Avibactam		%Target attainment (95% CI)
Phase 3 population	$C_{ss,max}$ (µg/mL)	$AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	$C_{ss,max}$ (µg/mL)	$AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	
cIAI (N=703)	66.9 (39)	749 (44)	12.8 (68)	132 (66)	98.6 (97.7, 99.5)
cUTI (N=648)	77.9 (44)	979 (47)	12.1 (72)	138 (73)	98.5 (97.5, 99.4)
NP (N=413)	72.9 (50)	950 (53)	14.2 (74)	169 (76)	99.0 (98.1, 100.0)
Non-VAP (N=275)	79 (47)	1016 (48)	15.5 (75)	183 (76)	99.6 (98.9, 100.0)
VAP (N=138)	61.9 (51)	830 (60)	12 (69)	146 (72)	97.8 (95.4, 100.0)

Note: Geometric mean (%CV) are reported for $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$.
Target attainment rates are reported as the observed percentage (95% CI) of patients who achieved the joint target of 50% *f*T>MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% *f*T>1.0 mg/L for avibactam.
Source: PMAR-1699 (CAZ-MS-09-Addendum), Table 1.

CAZ に関して，曝露量が最も低い cIAI 患者の曝露量は最も高い cUTI 患者と比べ，$C_{ss,max}$ は約 15%低下し，$AUC_{ss,0-24}$ は約 25%減少した。これは，cUTI 患者では軽度の腎機能障害を有する患者の割合が高く，腎機能が概して低いことを反映している。同様に，AVI に関しては，曝露量が最も高い NP 患者と最も低い cUTI/cIAI 患者との曝露量の差は，$C_{ss,max}$ が約 15%，$AUC_{ss,0-24}$ が約 20%であった。すべての適応症を通して，CAZ および AVI の曝露量（$C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,0-24}$）は非 VAP 患者で最も高かったが，cIAI 患者では両薬剤の $AUC_{ss,0-24}$ が最も低く，VAP 患者では両薬剤の $C_{ss,max}$ が最も低かった。このような曝露量の差は認められたが，第 3 相試験患者での推定目標達成確率はすべての適応症で 98%～99%であった。

NP 患者では，VAP 患者における CAZ および AVI の曝露量（$AUC_{ss,0-24}$ および $C_{ss,max}$）は，非 VAP 患者に比べて約 20%低いことが示され，これは VAP 患者では CL_{cr} がより高く，V_c が増加したことと一致している。目標達成確率はいずれの NP 患者部分集団でも 97%を超え，NP 患者に十分な用量であることが確認された。

結論として，CAZ および AVI の曝露量は適応症間で概ね同程度であり，観察された差が軽微であったことを踏まえると用量調節は不要である。

3.4.3.2. 疾患重症度

疾患重症度を表す様々な指標であるベースライン時の APACHE II スコア（≤10 または>10），白血球数（≤12,000/µL または>12,000/µL），ならびに菌血症，SIRS または発熱の有無による曝露量および PK/PD 目標達成確率への影響を評価した。

APACHE II スコアを除き，これらの指標全体の曝露量は同程度であり，目標達成確率はすべてを通じて 98%超であった。APACHE II スコアが 10 以下の患者と比較して 10 超の患者における CAZ および AVI の $AUC_{ss,0-24}$ がそれぞれ 25%および 30%高かったが，各 APACHE II 群の目標達成確率は 98%を上回っていた。

したがって，疾患重症度が高くなっても，CAZ と AVI の曝露量，ならびに PK/PD 目標達成率に影響を及ぼさないと考えられた。

3.4.3.3. 年齢および性別

PK データセットには，65 歳超 89 歳以下の第 3 相試験患者 572 例が含まれた。年齢で層別した第 3 相試験患者における血漿中曝露量および PK/PD 目標達成確率を推定した（Table 10）。

Table 10. Comparison of ceftazidime and avibactam exposure and rate of target attainment in Phase 3 patients stratified across different age groups

Covariate Category: Age (y)	n	CAZ $C_{ss,max}$ (µg/mL)	CAZ $AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	AVI $C_{ss,max}$ (µg/mL)	AVI $AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	%Target attainment (95% CI)
18 to 65	1192	70 (43)	800 (49)	12.5 (75)	131 (75)	98.4 (97.7, 99.1)
>65 to 75	284	77.1 (41)	997 (40)	13.2 (46)	156 (46)	99.6 (99.0, 100.0)
>75 to 89	288	76.8 (47)	1102 (47)	14 (76)	180 (73)	98.6 (97.3, 100.0)

Note: Geometric mean (%CV) are reported for $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$.
Target attainment rates are reported as the observed percentage (95% CI) of patients who achieved the joint target of 50% $fT>$ MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% $fT>$1.0 mg/L for avibactam.
Source: PMAR-1699 (CAZ-MS-09-Addendum), Table 1.

65 歳以下の年齢群と比較して，65 歳超 75 歳以下および 75 歳超 89 歳以下の年齢群では CAZ および AVI の $AUC_{ss,0-24}$ の幾何平均値に軽微な増加が認められた（65 歳超 75 歳以下でそれぞれ 25%および 19%増加，75 歳超 89 歳以下でそれぞれ 38%および 37%増加）。目標達成率はすべての年齢群で 98%を上回っていた。

年齢は，CAZ および AVI のいずれの最終モデルにおいても有意な共変量ではなかった。腎機能と糸球体濾過率は加齢とともに低下し，CL_{cr} は一般的に 40 歳以上では年齢あたり約 1 mL/min 低下する。したがって，加齢に伴う曝露量の変化は腎機能低下によるものと考えられ，Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{cr}（この式では年齢の影響を含む）により適切に反映されたと考えられる。

75 歳を超える高齢患者の曝露量（Table 10）は，軽度の腎機能障害を有する患者の曝露量（Table 11）と同程度であった。軽度の腎機能障害を有する患者における CAZ-AVI の忍容性は良好であり，用量調節は必要ない（3.5.3.3 項）。したがって，程度の異なる腎機能障害に対して特定の用量調節が必要とされているが（3.5.3 項），年齢のみが曝露量に及ぼす影響は用量調節を必要とするほどの影響ではないと考えられる。

年齢と同様に，性別は CAZ および AVI のいずれの最終モデルにおいても臨床的に意味のある共変量ではなかった。したがって，性別が曝露量に及ぼす影響は用量調節を必要とするほどの影響ではないと考えられる。

3.4.3.4. 腎機能

母集団 PK 解析では，CAZ と AVI 両方の CL と CL_{cr} との間に相関関係が認められ，この関係は CL_{cr} がそれぞれ 100 mL/min 未満および 80 mL/min 未満の場合にほぼ比例性を示すことが確認された。中等度および重度の腎機能障害患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）に対する用量調節が推奨されており，この用量調節は，曝露量および PTA シミュレーションによって裏付けられている。第 3 相試験の腎機能障害を有する治験参加者に推奨の用法・用量（3.5.3.3 項）を投与したときの推定曝露量および PTA の結果を Table 11 に示す。

CAZ および AVI の PK に及ぼす CL_{cr} 高値の影響も評価した（Table 11）。第 3 相試験の治験参加者に CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごと投与したとき，CAZ および AVI の $AUC_{ss,0-24}$ は，CL_{cr} が正常の第 3 相試験の治験参加者と比較して，CL_{cr} が 150 超～180 mL/min の治験参加者でそれぞれ約 20%および 25%減少し，CL_{cr} が 180 超～610 mL/min の治験参加者でそれぞれ約 35%および 25%減少した。CL_{cr} が 100 mL/min を超えると CAZ と AVI の CL の上昇は緩徐になるため，CL_{cr} が大幅に上昇したときの CAZ と AVI の AUC に対する影響は小さい。CL_{cr} が 150 超～180 mL/min および 180 超～610 mL/min の治験参加者では，平均 PTA はそれぞれ 98.4%および 95.7%であった。これらの結果から，CL_{cr} 高値の患者に対する用量調節は不要であることが確認された。

Table 11. Comparison of ceftazidime and avibactam exposure and target attainment in Phase 3 patients with normal renal function, renal impairment, and augmented renal clearance

Covariate category: CL_{cr} closest to Day 3 (mL/min)	n	CAZ $C_{ss,max}$ (µg/mL)	CAZ $AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	AVI $C_{ss,max}$ (µg/mL)	AVI $AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	%Target attainment (95% CI)
8 to 15	4	34.3 (79)	551 (48)	6.29 (171)	86.3 (109)	75.0 (32.6, 100.0)
>15 to 30	20	50.4 (58)	789 (45)	10.9 (79)	155 (61)	100.0 (NA)
>30 to 50	128	58.8 (47)	938 (49)	10.2 (63)	148 (66)	98.4 (96.3, 100.0)
>50 to 80	418	90 (40)	1213 (42)	15.3 (60)	186 (61)	99.0 (98.1, 100.0)
>80 to 150	955	72.9 (39)	828 (43)	13.2 (74)	138 (73)	99.0 (98.3, 99.6)
>150 to 180	123	58.5 (32)	652 (43)	9.86 (50)	103 (57)	98.4 (96.1, 100.0)
>180 to 610	116	51.2 (41)	542 (40)	9.93 (78)	96.4 (68)	95.7 (92.0, 99.4)

Note: For patients with CL_{cr} ≤50 mL/min, exposure and target attainment were calculated based on the proposed dosing regimen for each renal impairment category (Section 3.5.3.3).
Note: Geometric mean (%CV) are reported for $C_{max,\ ss}$ and $AUC_{ss,0-24}$.
Target attainment rates are reported as the observed percentage (95% CI) of patients who achieved the joint target of 50% *f*T >CAZ-AVI MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% *f*T >1.0 mg/L for avibactam.
Source: PMAR-1699 (CAZ-MS-09-Addendum), Table 1.

CL_{cr} が 8 超～15 mL/min のカテゴリーにおける PTA は 75%であり，4 例中 3 例が PK/PD の目標値を達していた。他の腎機能障害群における PTA はいずれも 98%超で，腎機能障害患者における用量調節（3.5.3.3 項）の妥当性が示された。

したがって，用量調節は中等度および重度の腎機能障害患者，ならびに ESRD 患者に対してのみ必要と考えられた。

3.4.3.5. 人種

母集団 PK の最終モデルでは，CL に対し人種に関連した臨床的に意味のある共変量は認められなかったが，異なる人種の部分集団間の曝露量を比較できるよう，CAZ と AVI の最終モデルに特定の人種の共変量を残した（CAZ-MS-09）。曝露量を人種間で比較した結果，日本人における曝露量は最も高く，白人/その他の併合人種と比較して日本人の $C_{ss,max}$ は約 32%～35%高く，$AUC_{ss,0-24}$ は約 21%高かった（Table 12）。中国人および中国人/日本人以外のアジア人の曝露量も白人/その他の併合人種より高い傾向であった。しかし，部分集団間における曝露量の差は軽微であり，全体として人種間の推定曝露量は概ね同程度であった。

すべての人種を通じて，第 3 相試験治験参加者における全体の PK/PD 目標達成確率は 98%を超えていることから，人種に基づく用量調節は不要であるという結論が裏付けられた。

Table 12. Comparison of ceftazidime and avibactam exposure and target attainment in Phase 3 patients stratified across different races

Covariate Category: Race	n	CAZ $C_{ss,max}$ (µg/mL)	CAZ $AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	AVI $C_{ss,max}$ (µg/mL)	AVI $AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	%Target attainment (95% CI)
Caucasian/Other	1209	68.6 (43)	848 (50)	12 (70)	135 (71)	98.3 (97.6, 99.1)
Asian non-Chinese/ non-Japanese	248	82.2 (46)	968 (48)	14.9 (74)	166 (77)	99.6 (98.8, 100.0)
Chinese & Taiwanese	262	77.6 (43)	884 (47)	14.7 (67)	151 (68)	98.9 (97.6, 100.0)
Japanese	45	90.4 (26)	1021 (33)	16.1 (55)	164 (53)	100 (NA)
Japanese cUTI	32	96.5 (19)	1060 (22)	16.9 (59)	166 (51)	100 (NA)
Japanese NP	13	76.9 (35)	935 (53)	14.4 (46)	160 (60)	100 (NA)

Note: Geometric mean (%CV) are reported for $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$. Target attainment rates are reported as the observed percentage (95% CI) of patients who achieved the joint target of 50% *f*T>CAZ-AVI MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% *f*T >1.0 mg/L for avibactam.
Source: PMAR-1699 (CAZ-MS-09-Addendum), Table 1.

3.4.3.5.1. 日本人 cIAI 患者を対象とした母集団 PK/PD 解析

日本人 cIAI 患者（C3591036 試験）における CAZ および AVI の曝露量を推定するため，母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）を用い，個々の日本人 cIAI 患者における CAZ および AVI の PK パラメータのベイズ値を推定し，曝露量を算出した（Table 13）。なお，日本人 cIAI 患者の血漿中濃度データが母集団 PK の最終モデルにより十分表現できることをモデルの診断プロットおよび visual predict check により確認した（PMAR-1290 6.3.2 項および 6.3.3 項）。

Table 13. Comparison of ceftazidime and avibactam exposure and target attainment in Japanese and non-Japanese Phase 3 patients with cIAI

Covariate Category: Race	n	CAZ $C_{ss,max}$ (µg/mL)	CAZ $AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	AVI $C_{ss,max}$ (µg/mL)	AVI $AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	%Target attainment (95% CI)
Japanese cIAI	58	76.9 (22)	797 (29)	13.3 (27)	123 (34)	100 (NA)
Non-Japanese cIAI	703	66.9 (39)	749 (44)	12.8 (68)	132 (66)	98.6 (97.7, 99.5)

Note: Geometric mean (%CV) are reported for $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$.
Target attainment rates are reported as the observed percentage (95% CI) of patients who achieved the joint target of 50% *f*T >CAZ-AVI MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% *f*T >1.0 mg/L for avibactam.
Source: PMAR-1699 (CAZ-MS-09-Addendum), Table 1. PMAR-1290, Table 3.

推定した日本人 cIAI 患者における CAZ および AVI の曝露量は非日本人 cIAI 患者の推定値と類似していた（Table 13）。日本人 cIAI 患者における曝露量は CAZ-MS-09 解析から推定した日本人患者（cUTI 患者 32 例，NP 患者 13 例）の曝露量（Table 12）より最大 25%低かったが，これは各適応症において cIAI 患者における両薬剤の $AUC_{ss,0-24}$ が最も低いことと一致していた（3.4.3.1 項）。

日本人 cUTI および NP 患者と同様に，日本人 cIAI 患者の PTA も 100%と推定された。C3591036 試験における治癒判定時の臨床効果は 90.0%（cIAI の M2.7.3.2.3）であった結果と併せて，人種に基づく用量調節は不要であるという結論を裏付けた。

3.4.3.6. 肥満

母集団 PK 解析（CAZ-MS-09）では，CAZ と AVI の最終モデルに V_c に対する体重の影響が含まれ，その臨床的影響として $t_{½}$が延長し，$C_{ss,max}$ が低下した。CAZ および AVI について，正常体重の治験参加者と比較して肥満 3 度（BMI ≥39.9 kg/m^2）の治験参加者の $C_{ss,max}$ がそれぞれ約 12%および 26%低下し，$AUC_{ss,0-24}$ がそれぞれ約 8%および 20%減少した。$t_{½}$の延長により両薬剤の濃度がより長期にわたり適切な閾値を上回って維持された結果，PTA の平均値は肥満 2 度（34.9 ≤ BMI < 39.9 kg/m^2）および 3 度では 100%，肥満 1 度（29.9 ≤ BMI < 34.9 kg/m^2）では 97%超となった。

したがって，設定した用法・用量は肥満 1 度，2 度および 3 度の患者に対する感染症治療として適切であると考えられた。

3.4.3.7. OAT1/OAT3 阻害薬

母集団 PK 解析用のデータセットには，OAT1 または OAT3 の阻害薬を併用投与した第 3 相試験の治験参加者 133 例が含まれていた。しかし，これらの阻害薬の用量および投与時期に関する情報は含まれていなかった。OAT1/OAT3 阻害薬の併用投与を受けた治験参加者における AVI の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,0-24}$ の平均値（それぞれ 13.7 µg/mL および 150 µg•h/mL）は，OAT1/OAT3 阻害薬の併用投与を受けなかった治験参加者（それぞれ 12.8 µg/mL および 142 µg.h/mL）と同程度であった。CAZ の $C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,0-24}$ も，OAT1/OAT3 阻害薬の併用投与を受けた治験参加者（それぞれ 78.5 µg/mL および 934 µg•h/mL）と受けなかった治験参加者（それぞれ 71.7 µg/mL および 869 µg•h/mL）で同程度であった。両群の目標達成確率は 98%を上回った（CAZ-MS-09，Table 13）。

以上のことから，OAT1 または OAT3 の阻害薬との併用は CAZ および AVI の曝露量，ならびに CAZ-AVI の目標達成確率にほとんど影響を及ぼさないと考えられたが，保守的な方策として，OAT1 および OAT3 両方の最も強力な阻害薬であるプロベネシドと CAZ-AVI との併用投与は避けることとした。

3.5. 第 3 相試験の用量選択および PTA 解析に基づく推奨用量の確認

第 1 相および第 2 相試験データを用いて構築した初期の母集団 PK モデル（CAZ-MS-01 および CAZ-MS-05）を用いてモンテカルロシミュレーションにより第 3 相試験の用量選択を裏付けた。最終の母集団 PK モデル（CAZ-MS-09）により，cIAI，cUTI および NP 全体において，第 3

相試験の治験参加者集団に臨床推奨用量を投与したときの曝露量の推定値から，97%超の治験参加者において PK/PD 目標値を上回ることが示された（Table 9）。

母集団 PK の最終モデルを用いて，仮想患者（各適応症 5000 例）におけるモンテカルロシミュレーションによる PTA 解析の結果，腎機能が正常な cIAI 患者，cUTI 患者または NP 患者に対して選択した申請用法・用量（CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分間点滴静注）では，集団の 90%超で PK/PD 目標値を超える十分な曝露量が得られることが確認された（3.5.2 項）。PTA 解析は，腎機能障害を有する患者に対して推奨される用量調節の選択にも使用された。詳細は 3.5.3 項を参照のこと。

3.5.1. 第 2 相試験から第 3 相試験への用法・用量の変更（cIAI および cUTI）

cIAI 患者を対象とした第 2 相試験（2002 試験）で用いた CAZ-AVI の用法・用量は，腎機能が正常な治験参加者（CL_{cr} が 80 mL/min 超）に対して CAZ 2000 mg /AVI 500 mg の 8 時間ごとに 30 分間点滴静注であった。この第 2 相試験データを含めた最初の母集団 PK 解析（CAZ-MS-01，3.4 項）から得られた母集団 PK モデルを用いて，PTA シミュレーションした結果，この用法・用量では，多くのサーベイランスでの *P. aeruginosa*（CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L）に対する PTA が不十分（90%未満）であった。CAZ と AVI の活性が時間依存的であることを考慮し，静脈内投与時間を 120 分に延長したところ，CAZ-AVI MIC 8 mg/L に対する PTA が 90%超に上昇することが示された。そのため，cIAI 患者を対象とした第 3 相試験の用法・用量を変更し，静脈内投与時間を 30 分から 120 分とした。

cUTI 患者を対象とした第 2 相試験（2001 試験）での用法・用量は，CAZ 500 mg /AVI 125 mg の 8 時間ごとに 30 分間点滴静注であった。この用量は，CAZ の添付文書の用量と，その時点で得られている動物モデル試験から決定した CAZ と AVI の用量の配合比率（4：1），また両薬剤は主に腎から排泄されるため，尿中濃度が高くなるとの仮定に基づいて設定した。この用法・用量は尿中細菌の大部分を十分にカバーできると考えられたが，尿以外の部位における適切な薬物濃度の重要性は考慮しなかった。cUTI 患者には，関連する菌血症，腎盂腎炎，腎実質膿瘍および腎周囲膿瘍が認められる場合がある。このような尿外病変は，最初は明らかでない場合があり，十分な組織濃度および血漿中濃度を得るために十分な用量の投与が重要であると考えられる[23]。cIAI 患者は cUTI 患者に比べて重症度が高いことから，cUTI 患者を対象とした第 3 相試験では cIAI 患者を対象とした第 3 相試験と同じ用法・用量を選択した。

RECLAIM 試験では腎機能障害患者の組み入れを CL_{cr} が 30 mL/min 超の患者に限定し，REPRISE 試験では CL_{cr} が 6 mL/min 超の患者に限定した。腎機能障害患者に対する用量調節およびこれらの設定根拠については，3.5.3 項に記載する。

3.5.2. モンテカルロシミュレーションによる PTA 評価

最終の母集団 PK 解析（CAZ-MS-09，3.4 項）では，各適応症の仮想患者 5000 例を作成し，曝露量と PTA のシミュレーションを実施し，cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者の治療を目的として選択した用量が，90%超の集団で PK/PD の目標値（3.4.2 項）を上回る十分な曝露量を達成することを確認した。シミュレーションは，NP 全体集団だけでなく，VAP および非 VAP の部分集団でも実施した。さらに，VAP には人工呼吸器を装着しているすべての患者が含まれるわ

けではないため，PK 検体採取日に人工呼吸器を装着している NP 患者からなる追加のカテゴリーを評価した（NPv と表示）。

また，母集団 PK モデルを用いて，腎機能正常または様々な程度の腎機能障害を有する仮想患者 5000 例に，それぞれの腎機能に適した臨床推奨用量（3.5.3.3 項）を投与し，両薬剤の濃度－時間プロファイルをシミュレーションした。可能な限り保守的にするため，患者集団の PK パラメータの分布を，実際に得られた分布よりも広く設定した。腎機能が正常な患者における PTA を本項に，腎機能障害患者における PTA および用量調節は 3.5.3 項に示す。

適応症ごとにシミュレーションした 5000 例からなるデータセットにおいて，cIAI，cUTI および NP に対する推定曝露量は概ね同程度であり（Table 14），cIAI 患者，cUTI 患者および NP 患者を対象とした第 3 相試験の小規模な集団から得られた曝露データと一致した（3.4.3.1 項）。シミュレーションした VAP 患者および NPv 患者における予測曝露量は，非 VAP 患者に比べてわずかに低かった（Table 15）が，両患者集団における 8 mg/L 以下の MIC 値では PTA は 96%超であった（Table 16）。

Table 14. Predicted $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$ in 5000 simulated patients with cIAI, cUTI, and NP and normal renal function

	cIAI	cUTI	NP
PK parameter	**Geomean (CV)**	**Geomean (CV)**	**Geomean (CV)**
Ceftazidime			
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	61.1 (44)	73.0 (47)	65.4 (53)
$AUC_{ss,0-24}$ (µg·h/mL)	683 (45)	880 (49)	805 (55)
Avibactam			
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	11.5 (83)	11.2 (87)	12.8 (94)
$AUC_{ss,0-24}$ (µg·h/mL)	121 (72)	126 (82)	147 (89)

Source: CAZ-MS-09, Table 22.

Table 15. Predicted $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,0-24}$ in 5000 simulated patients with NP, NPv, VAP, or non-VAP and normal renal function

	NP Overall	NPv	VAP	Non-VAP
PK parameter	**Geomean (CV)**	**Geomean (CV)**	**Geomean (CV)**	**Geomean (CV)**
Ceftazidime				
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	65.4 (53)	56.8 (51)	55.1 (59)	75.7 (43)
$AUC_{ss,0-24}$ (µg·h/mL)	805 (55)	723 (56)	719 (64)	894 (48)
Avibactam				
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	12.8 (94)	11.2 (82)	10.7 (85)	14.7 (92)
$AUC_{ss,0-24}$ (µg·h/mL)	147 (89)	131 (75)	129 (79)	164 (93)

Source: CAZ-MS-09, Table 22.

PTA 解析の結果から，すべての適応症において腎機能が正常な患者に対して CAZ-AVI（CAZ 2000 mg + AVI 500 mg）を 8 時間ごとに 120 分かけて点滴静注する用法・用量を適用すると，PK/PD の目標値の PTA は 94.9%以上となることが示された。

Table 16. Percentage of 5000 simulated patients with cIAI, cUTI, or NP and normal renal function achieving the PK/PD target (50% *f*T>CAZ-AVI MIC for ceftazidime and 50% *f*T>C_T of 1 mg/L for avibactam) following repeated administration of 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam, q8h as a 120-min IV infusion

	Joint PTA (percentage of simulated patients)					
MIC CAZ-AVI	**cIAI**	**cUTI**	**NP**	**NPv**	**VAP**	**Non-VAP**
4 mg/L	96.8	97.4	98.7	97.9	96.9	100
8 mg/L	94.9	95.2	98.3	97.2	96.1	100
16 mg/L	67.0	84.0	83.0	75.8	71.2	91.8
32 mg/L	13.6	31.6	26.7	24.8	26.6	28.0

Source: CAZ-MS-09, Table 23.

したがって，PTA シミュレーションにより臨床推奨用量の妥当性が裏付けられた。cIAI，cUTI および NP 患者を対象とした第 3 相試験で検証された有効性（cIAI の M2.7.3.4，cUTI の M2.7.3.4 および NP の M2.7.3.4）および安全性（M2.7.4）の結果と合わせ，申請用法・用量の妥当性が示された。

3.5.3. 腎機能障害患者に対する用量調節

3.5.3.1. 第 3 相試験の腎機能障害患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）に適用された当初の用量調節

CAZ および AVI は，いずれもほとんどが腎排泄によって消失する。いずれの曝露量も腎機能の低下に伴い同程度増加するため，CL_{cr} が 50 mL/min 以下の患者では用量調節が必要である。

第 3 相試験における腎機能障害を有する患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）に対する用量は，CAZ については既承認の CAZ 単剤の用量調節に基づき，AVI の用量は CAZ 用量の 1/4 に維持した（Table 17）。第 3 相試験の予定用量および腎機能カテゴリーは，腎機能が一定であることを前提にしたものであった。

Table 17. Original dosage recommendation based on renal function in Phase 3 studies

Renal function	**CrCL (mL/min)[a]**	**Dose CAZ[b]/AVI**	**Frequency**	**Duration**
NORM	>80	2000 mg/500 mg	q8h	120 分
MILD	51–80			
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q12h	
SEV1	16–30	1000 mg/250 mg	q24h	
SEV2	6–15	500 mg/125 mg	q24h	
ESRD	<6	500 mg/125 mg	q48h	

a. Estimated based on Cockcroft-Gault equation.
b. Ceftazidime approved dosage.

PTA 解析を用いて，選択した用量が PK/PD 目標値を上回る十分な曝露量を達成することを確認した。各腎機能群について，5000 例の人口統計学的共変量および CL_{cr} をシミュレーションし

た。モデル構築に用いた集団では腎機能障害の部分集団が十分に表されていなかったため，CL_{cr}値は関心のある特定の範囲内で一様分布からサンプリングした。CAZ と AVI の母集団 PK モデル（CAZ-MS-05）を用いて，PK/PD 目標値（CAZ では 50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L，AVI では 50% *f*T>C_T 1.0 mg/L）の PTA をシミュレーションした。PK/PD 目標値に対する PTA が 90%を超えることに基づいて用量を選択したが，一方で血漿中曝露量が，CAZ-AVI の標準用量を投与した腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者（CL_{cr}が 51 mL/min 以上 80 mL/min 以下）で得られる曝露量を大きく超えないようにした。

PTA 解析の結果，異なる腎機能カテゴリーに対して上述（Table 17）の用量調節を行ったところ，SEV1（86%）を除き，事前に規定した閾値である 90%超の PTA が達成された。SEV1 のシミュレーションでは AVI ではなく CAZ が達成の制限因子であることが示された。既承認の用量調節方法で腎機能障害患者に対して CAZ が長期間使用されてきたことを考慮すると，SEV1 に対して提案された用量調節は適切であると考えられた。

RECLAIM 試験ではCL_{cr}が 30 mL/min 超の患者に組み入れを制限し，中等度の腎機能障害患者（CL_{cr}が 31 mL/min 以上 50 mL/min 以下）には CAZ 1000 mg/AVI 250 mg を 12 時間ごとに静脈内投与した。RECLAIM 試験完了後，有効性の部分集団解析のデータから，ベースライン時に中等度の腎機能障害（MRIB）を有する患者集団において，CAZ-AVI/MTZ 群はメロペネム群と比較して臨床効果が低いことが示された［それぞれ 41 例中 20 例（48.8%），43 例中 32 例（74.4%）］。これらの患者を検討したところ，ベースライン時の推定CL_{cr}が 50 mL/min 以下であった患者の大部分で治療開始後に推定CL_{cr}の急速な上昇が認められた。ほとんどの場合腎機能の改善に基づき CAZ-AVI の投与量は適切に調節されたが，臨床現場では血清クレアチニンの測定およびCL_{cr}の推定に限界があるため，腎機能改善に合わせた正確な調節のタイミングは不明である。したがって，腎機能が改善したこれらの患者における過少投与期間が，MRIB 患者における臨床効果の低下の所見に寄与した可能性がある（3.5.3.2 項）。

REPRISE 試験ではCL_{cr}が 6 mL/min 超の患者に組み入れを制限し，用量調節は上述の方法に従った。RECLAIM 試験の結果が確認された時点で患者が既に登録されていたため，RECLAIM3 試験および RECAPTURE 試験でも RECLAIM 試験および REPRISE 試験と同様の用量調節を行った。REPROVE 試験では，RECLAIM 試験の結果を受けて試験途中で用法・用量を変更し（3.5.3.2 項），MRIB 患者に対して 2 種類の用法・用量を検討した。その結果，REPROVE 試験の MRIB 患者には，他の第 3 相試験で用いられた当初の用法・用量で投与を受けた患者集団と，変更後の用法・用量（臨床推奨用法・用量）で投与を受けた患者集団が含まれた。RECLAIM 試験以外の他の第 3 相試験では，各試験の MRIB 部分集団の患者数は少なかったが，MRIB 部分集団解析の結果は全体の結果と大きな違いはなかった（cIAI の M2.7.3.4，cUTI の M2.7.3.4 および NP の M2.7.3.4 参照）。

3.5.3.2. 腎機能障害患者に対する用量調節の再検討

中等度の腎機能障害患者に当初設定した用法・用量（CAZ 1000 mg/AVI 250 mg q12h）を投与した場合の PTA は 95.7%であった。しかし，腎機能が軽度の腎機能障害，または正常な腎機能に急速に改善した場合，当初設定した用量では，CAZ および AVI の曝露量は減少し，PTA がそれぞれ 63.2%および 17.2%と推定された（Table 18）。したがって，腎機能が改善した患者におけ

る過少投与期間が，中等度の腎機能障害患者における臨床効果低下の所見に関与した可能性が考えられた（3.5.3.1 項）。

Table 18. Joint PTA, $C_{ss,max}$, and $AUC_{ss,0-24}$ in simulated patients with cIAI and normal renal function, mild, or moderate renal impairment receiving the original (1000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam, q12h) and revised (1000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam, q12h) CAZ-AVI dose regimen for moderate renal impairment given as a 120-minute IV infusion

Renal function	Original and revised dose regimen for moderate renal impairment	Joint PTA at CAZ-AVI MIC of 8 mg/L (%)	Ceftazidime				Avibactam			
			$C_{ss,max}$ (µg/mL)		$AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)		$C_{ss,max}$ (µg/mL)		$AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	
			Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)
NORM	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q12h	17.2	28.4	45.6	228	45.3	5.37	87.4	40.2	71.9
	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q8h	65.6	30.5	43.6	342	45.2	5.75	83.1	60.3	72
MILD	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q12h	63.2	35.1	45.5	359	44.7	6.44	89	57.4	71.1
	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q8h	94.5	39.8	43.8	538	44.7	7.14	84.1	86.2	71.1
MODE	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q12h	95.7	44.8	46	581	45.2	8.36	91.7	95.2	71.8
	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q8h	99.3	54.2	44.8	871	45.2	9.82	86.3	143	71.8

A total of 5000 patients are simulated for each dose group.
Renal function groups are defined as follows: NORM Normal renal function (CL_{cr} >80 mL/min); MILD Mild renal impairment (51 mL/min ≤ CL_{cr} ≤80 mL/min); and MODE Moderate renal impairment (31 mL/min ≤CL_{cr} ≤50 mL/min).
Source: CAZ-MS-09, Table 25.

この所見に基づき，CL_{cr} が急速に改善する患者における過少投与の潜在的なリスクを対処するため，各腎機能障害群に対して改定した用法・用量を設定し，その妥当性を PTA 解析により検討した。改定した用法・用量では，投与頻度または用量を増やし，当初の用量調節と比較して 1 日投与量を 50%増加した。この用量選択の目的は，腎機能が急速に改善している治験参加者が不適当な用量を投与された場合でも，より良好な曝露量をカバーすることである。例えば，中等度の腎機能障害患者には CAZ 1000 mg/AVI 250 mg の 8 時間ごと投与という改定した用量を投与した場合，中等度の腎機能障害患者，軽度の腎機能障害患者，腎機能正常な患者における PTA がそれぞれ 99.3%，94.5%および 65.6%と予測され，当初に設定した用量よりも，軽度の腎機能障害および正常な腎機能を有する患者における PTA が有意に改善した（Table 19）。またこの改定した用量で投与後の CAZ および AVI の曝露量（$AUC_{ss,0-24}$ および $C_{ss,max}$）は腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者の間で同程度である。

cIAI 患者で，改定した中等度，SEV1 および SEV2 の腎機能障害患者または ESRD 患者に対する改訂した用法・用量を含むすべての用法用量で予測される，PK/PD 目標値に対する PTA および CAZ と AVI の曝露量（$C_{ss,max}$ および $AUC_{ss,0-24}$ の幾何平均値）を Table 19 に示す。

Table 19. Joint PTA, $C_{ss,max}$, and $AUC_{ss,0-24}$ in simulated patients with cIAI by renal function receiving the revised dose regimens (moderate, severe 1, severe 2 renal impairment, and ESRD) and original dose regimen (normal renal function and mild renal impairment) with CAZ-AVI given as a 120-minute IV infusion

Renal function	Revised dose regimen	Joint PTA at CAZ-AVI MIC of 8 mg/L (%)	Ceftazidime				Avibactam			
			$C_{ss,max}$ (µg/mL)		$AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)		$C_{ss,max}$ (µg/mL)		$AUC_{ss,0-24}$ (µg•h/mL)	
			Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)
NORM	2000 mg CAZ + 500 mg AVI q8h	94.9	61.1	44	683	45	11.5	83	121	72
MILD	2000 mg CAZ + 500 mg AVI q8h	99	79.6	44	1080	45	14.3	84	172	71
MODE	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q8h	99.3	54.2	45	871	45	9.82	86	143	72
SEV1	750 mg CAZ + 187.5 mg AVI q12h	99	47.6	46	768	47	8.88	92	130	73
SEV2	750 mg CAZ + 187.5 mg AVI q24h	99.3	53.7	49	860	50	10.4	100	151	76
ESRD	750 mg CAZ + 187.5 mg AVI q48h	99.6	85	59	1570	65	9.65	105	127	70

A total of 5000 patients are simulated for each dose group.
Renal function groups are defined as follows: NORM Normal renal function (CL_{cr} >80 mL/min); MILD Mild renal impairment (51 mL/min ≤ CL_{cr} ≤80 mL/min); MODE Moderate renal impairment (31 mL/min ≤CL_{cr} ≤50 mL/min); SEV1 Severe renal impairment (at the upper portion of the CL_{cr} interval: 16 mL/min ≤ CL_{cr} ≤30 mL/min); SEV2 Severe renal impairment (at the lower portion of the CL_{cr} interval: 6 mL/min ≤ CL_{cr} ≤15 mL/min); ESRD End-stage renal disease (CL_{cr} <6 mL/min).
Source: CAZ-MS-09, Tables 32 and 33.

これらの各用量調節案について，ESRD 患者を除き，曝露量は標準用量を投与した腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者と概ね同程度であった。ESRD 患者では軽度の腎機能障害患者に比べて $AUC_{ss,0-24}$ が約 50%増加した。ESRD 患者は通常，週 2～3 回の血液透析下にあり，蓄積した CAZ と AVI の一部は血液透析中に除去されることから，CAZ の $AUC_{ss,0-24}$ が約 50%増加したことは許容可能と考えられる（3.1.2.2 項）。

これらの申請用量では，腎機能が一定の cIAI 患者，cUTI 患者または NP 患者において，PK/PD 目標値（CAZ では 50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L，AVI では 50% *f*T>C_T 1 mg/L）の PTA が 94.9%以上になると予測される。また，中等度の腎機能障害患者に対する申請用量では，腎機能が正常レベルまで速やかに改善したときの用量調節が行われない場合の PTA は 65.6%であると予測される。

したがって，中等度および重度の腎機能障害患者，ならびに ESRD 患者に対しては，用量調節の見直しによって，腎機能の急速な改善がみられて過少投与となっている可能性のある患者に対する PTA の改善が得られる。また，これらの腎機能障害患者に対して CAZ-AVI の 2021 年の SmPC[1] では CL_{cr} の綿密なモニタリングが推奨されており，「腎機能障害患者には CL_{cr} の綿密な

モニタリングが推奨される。一部の患者では血清クレアチニンから推定した CL_{cr} が急速に変化する可能性があり，特に感染症の治療過程の早期に変化する可能性がある。」としている。

3.5.3.3. 腎機能障害患者に対する申請用法・用量

3.5.3.2 項に記載した解析結果に基づき，軽度の腎機能障害では用量調節の必要はなく，腎機能正常と同じ用法・用量（CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分間点滴静注）を用いる。CL_{cr} が 50 mL/min 未満の腎機能障害について，Table 20 に示すように用法・用量を設定した[1,24,25]。

Table 20. Recommended dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min)

Renal function categories	CL_{cr} (mL/min)[a]	Dose CAZ/AVI[b]	Frequency	Duration
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q8h	120 min
SEV1	16–30	750 mg/187.5 mg	q12h	
SEV2	6–15		q24h	
ESRD[c]	<6		q48h	

a. CL_{cr} calculated using the Cockcroft-Gault formula
b. Dose recommendations are based on PK modelling.
c. CAZ-AVI should be administered after haemodialysis on haemodialysis day.

この用法・用量により，CAZ-AVI が最もベネフィットをもたらす病原菌である *Enterobacterales* および *P. aeruginosa* の分離株の 90%以上に対して有効性を示すことができると考えられる。

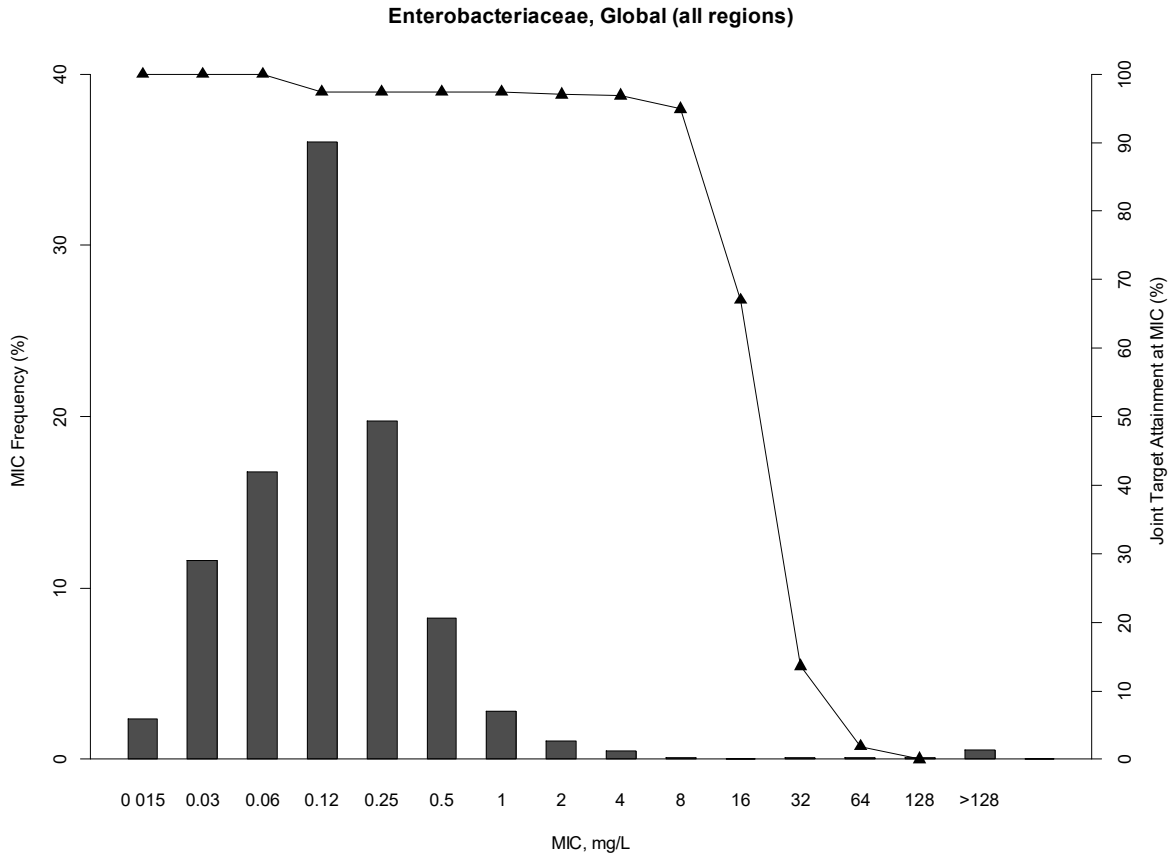
3.6. ブレイクポイントを裏付ける PTA シミュレーション

3.6.1. *Enterobacterales* および *P. aeruginosa* のブレイクポイント

腎機能が正常な cIAI 患者に CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与したときの CAZ-AVI MIC に応じた PK/PD 目標値（CAZ では 50% *f*T>CAZ-AVI MIC，AVI では 50% *f*T>C_T 1.0 mg/L）の PTA を，CAZ-AVI の 2015 年国際サーベイランスで観察された *Enterobacterales* および *P. aeruginosa* の CAZ-AVI MIC の頻度分布と重ねてそれぞれ Figure 2 および Figure 3 に示す。CAZ-AVI MIC のカットオフ値を 8 mg/L とした場合，PTA がいずれも 95%であったことから，CAZ-AVI のブレイクポイントを 8 mg/L と設定することが妥当と考えた。*Enterobacterales* および *P. aeruginosa* について，8 mg/L のブレイクポイントで 2015 年の国際サーベイランスで検出したすべての菌株のそれぞれ 99.2%および 91.4%がカバーされていた。また，2021 年に調査したアジア/太平洋地域のサーベイランス（M5.3.5.4）の結果では，2015 年と同様な結果が得られた（カバーされた菌株はそれぞれ 95.8%および 91.3%であった）。

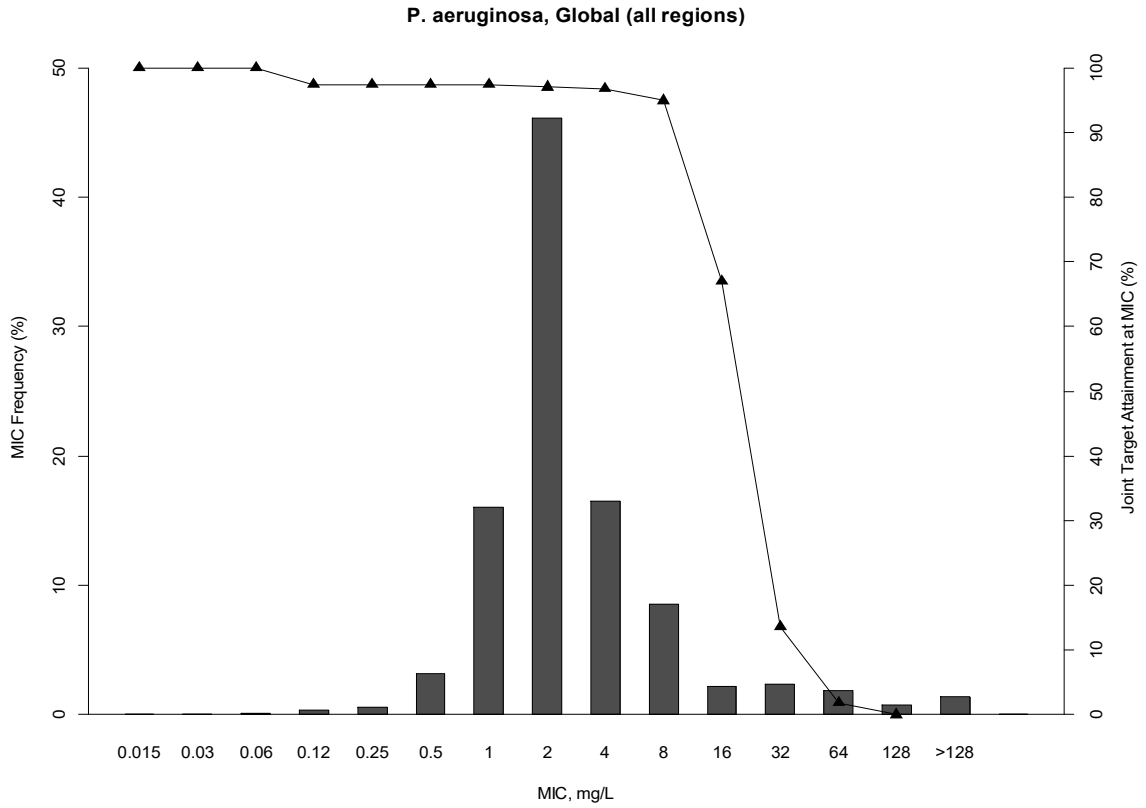
CAZ と AVI の曝露量が適応症間で同程度であり，NP 患者におけるプロットも同様な傾向がみとめられた（CAZ-MS-09 参照）。

Figure 2. Plot of joint PTAs for patients with cIAI and normal renal function as a function of CAZ-AVI MIC overlaid with the frequency distribution of observed MICs for *Enterobacterales* (n=13086) from the 2015 CAZ-AVI surveillance study



Joint PTA for the PK/PD target (50% *f*T>MIC for ceftazidime and 50% *f*T>C_T of 1.0 mg/L for avibactam) for patients with cIAI and normal renal function after receiving 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam as a 120-minute IV infusion, q8h, plotted as a function of CAZ-AVI MIC, and overlaid with the frequency distribution of observed CAZ-AVI MICs for *Enterobacterales* from the 2015 CAZ-AVI surveillance study.
Source: CAZ-MS-09, Figure 24.

Figure 3. Joint PTAs for patients with cIAI and normal renal function as a function of CAZ-AVI MIC overlaid with the frequency distribution of observed MICs for *P. aeruginosa* (n=3832) from the 2015 CAZ-AVI surveillance study



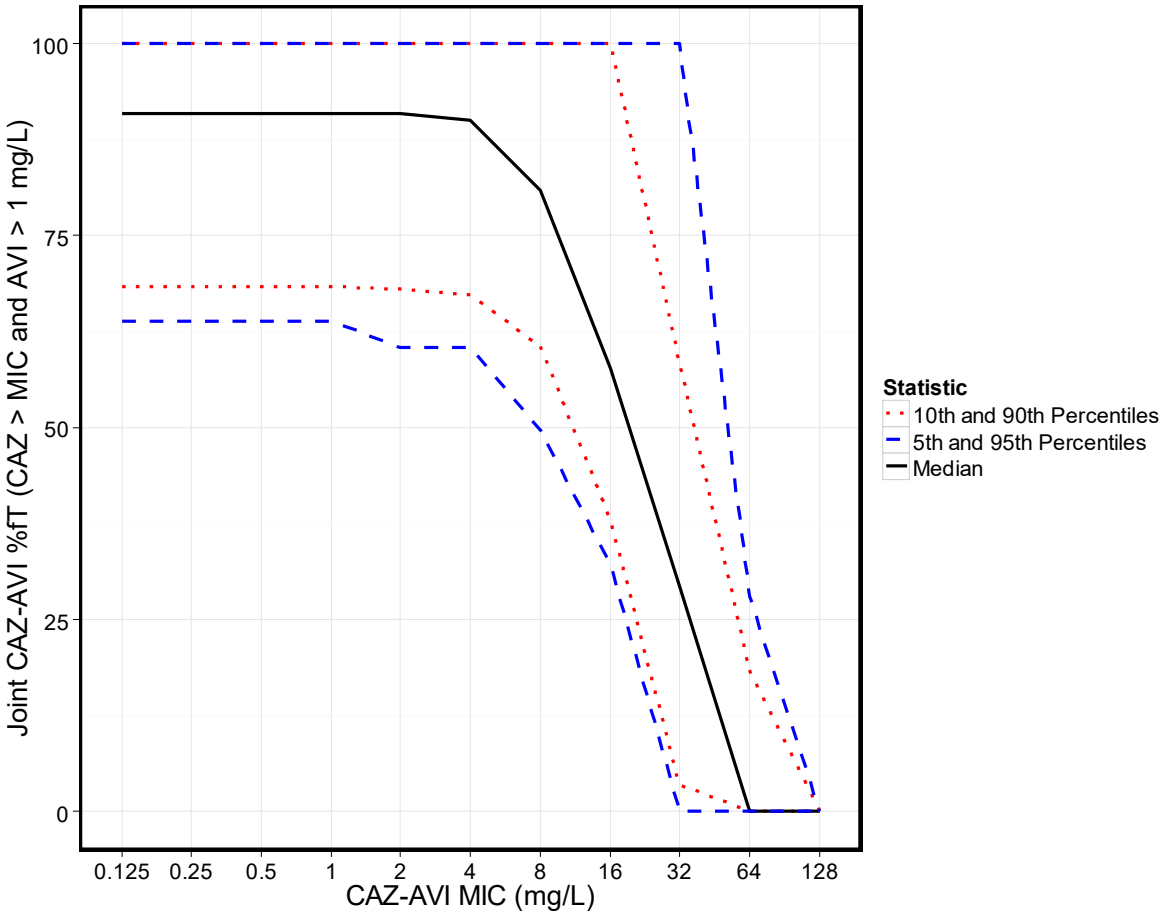
Joint PTA for the PK/PD target (50% *f*T>MIC for ceftazidime and 50% *f*T>C_T of 1.0 mg/L for avibactam) for patients with cIAI and normal renal function after receiving 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam as a 120-minute IV infusion, q8h, plotted as a function of ceftazidime MIC, and overlaid with the frequency distribution of observed CAZ-AVI MICs for *P. aeruginosa* from the 2015 CAZ-AVI surveillance study.
Source: CAZ-MS-09, Figure 25.

3.6.2. 目標値を上回る%*f*T と CAZ-AVI MIC との関係

cIAI 患者 5000 例に CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与時のシミュレートした PK/PD 目標値（セフタジジムでは%*f*T>MIC，アビバクタムでは%*f*T>C_T 1 mg/L）を上回る%*f*T の 95%，90%，50%，10%および 5%の PTA 曲線を CAZ-AVI MIC に対してプロットした結果を Figure 4 に示す。このプロットから，PK/PD ブレイクポイントの 8 mg/L が，CAZ では≤60% *f*T>MIC，AVI では≤60% *f*T>C_T 1.0 mg/mL でのあらゆる PK/PD 目標値によって裏付けられることが示された。

cIAI は他の適応症と比較して曝露量および PTA がわずかに低いと予想されたため，Figure 4 は PK/PD 目標値を上回る%*f*T に関する保守的なケースを示しており，cUTI，NP，NPv，VAP および非 VAP の適応症の結果（CAZ-MS-09 の付録 16.3 参照）は，程度は異なるが cIAI よりも良好であり，同じブレイクポイントを支持していた。

Figure 4. %*f*T above joint targets achieved as a function of CAZ-AVI MIC in Phase 3 patients with cIAI



The vertical axis shows the joint PK/PD target of 0%-100% *f*T>CAZ-AVI MIC for ceftazidime and the same percent of 0%-100% *f*T>C_T of 1 mg/L for avibactam; the horizontal axis shows the CAZ-AVI MIC from 0.125 to 128 mg/L in double dilution. The individual curves from left to right (bottom to top) show 95% PTA, 90% PTA, 50% PTA, 10% PTA, and 5% PTA (equivalent to 5th, 10th, median, 90th, and 95th percentiles) of simulated 5000 patients with cIAI with normal renal function and receiving 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam as a 120-minute IV infusion, q8h.
Source: CAZ-MS-09, Figure 28.

4. 特別な試験

該当なし

5. 付録

Appendix 1. Summary of human pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of CAZ-AVI and avibactam

Table 21. Summary of human pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of CAZ-AVI and avibactam in healthy participants

Study report no. (report year) Study Description	**Objective(s)**	**Design**	**No. of subjects Male/female Mean age (range)**	**Dosage**	**Report location**
NXL104-1001 (20[redacted]); NXL104-1001 Errata List (20[redacted]) Single ascending dose study	To investigate the safety, tolerability, and PK of escalating single IV doses of avibactam administered alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of single ascending dose	70 healthy male volunteers 29.6 y (18-45 y)	Single 30-min IV infusion of avibactam alone (escalating doses of 50, 100, 250, 500, 1000, 1500, and 2000 mg) or placebo; CAZ-AVI (avibactam + ceftazidime [250 mg + 1000 mg or 500 mg + 2000 mg]) or placebo (7-day washout period)	5.3.3.1
NXL104-1002 (20[redacted]); NXL104-1002 Errata List (20[redacted]) Multiple ascending dose study and bioavailability study	To investigate the safety, tolerability, and PK of avibactam administered alone for 5 days or in combination with ceftazidime for 10 days in healthy male volunteers To make preliminary evaluation of absolute bioavailability of avibactam administered orally compared with IV	Part A: Randomized, double-blind, placebo-controlled study of multiple ascending doses Part B: Open-label, randomized, crossover study of bioavailability	Part A: 41 healthy male volunteers 30.2 y (18-45 y) Part B: 8 healthy male volunteers 28.9 y (19-43 y)	Part A: Multiple 30-min IV infusions q8h of avibactam alone (500, 750, and 1000 mg), CAZ-AVI (500 mg avibactam + 2000 mg ceftazidime), or placebo Part B: Single dose of avibactam 500 mg 30-min IV infusion versus 500 mg oral solution	5.3.3.1
D4280C00008 (2012); D4280C00008 Errata List (2012) Mass balance study	To determine the mass balance and routes of metabolism and excretion of [^{14}C]-avibactam To estimate the whole blood/ plasma partitioning of total radioactivity To determine the urine and fecal recovery of radioactivity To assess PK, safety, and tolerability and to identify and characterize metabolites in plasma, blood, and feces	Open-label, non-randomized study of a single [^{14}C]-avibactam dose	6 healthy male volunteers 48.0 y (36-63 y)	Single 60-min IV infusion of [^{14}C]-avibactam 500 mg (≤300 μCi [11.1 MBq])	5.3.3.1

Table 21. Summary of human pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of CAZ-AVI and avibactam in healthy participants

Study report no. (report year) Study Description	Objective(s)	Design	No. of subjects Male/female Mean age (range)	Dosage	Report location
D4280C00009 (20[redacted]) ELF and plasma concentration study	To measure and compare the concentration of ceftazidime and avibactam in bronchial ELF and plasma, following administration of at least 2 different dosing regimens in healthy volunteers To assess safety and tolerability	2-part, open-label, randomized study of repeat doses of CAZ-AVI	Part 1: 2 healthy male volunteers 25 y (23-27 y) Part 2: 43 healthy male volunteers 32 y (18-50 y)	Part 1: No administration of study drug Part 2: Cohort A: 500 mg avibactam + 2000 mg ceftazidime IV 2-h infusion q8h for 3 days; Cohort B: 1000 mg avibactam + 3000 mg ceftazidime IV 2-h infusion q8h for 3 days; Cohort C (optional): was not used (9 doses)	5.3.3.1
D4280C00011 (2013) PK and DDI study between avibactam and ceftazidim	Part A: To investigate the single- and multiple-dose PK of avibactam and ceftazidime Part B: To investigate the effect on the PK of co-admi-nistering CAZ-AVI compared with administration of the individual components To assess safety and tolerability	2-part study Part A: Open-label, randomized study of single and repeated doses of CAZ-AVI Part B: Multiple-dose, open-label, 3-way crossover DDI study of ceftazidime and avibactam	Part A: 16 healthy male volunteers 32 y (22-46 y) Part B: 27 healthy male volunteers 32 y (20-50 y)	Part A: 2-h IV infusions of 500 mg avibactam + 2000 mg ceftazidime on Days 1 to 11 (29 doses) Part B: 2-h IV infusions of 500 mg avibactam (Tx A), 2000 mg ceftazidime (Tx B), and 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam (Tx C) (8 doses)	5.3.3.4
NXL104/1004 (20[redacted]); NXL104/1004 Errata List (20[redacted]) Effect of age and gender study	To characterize the PK, safety, and tolerability of avibactam administered as single dose in young men, elderly men, elderly women, and young women	Open-label	17 young volunteers (9M/8F) M: 28.7 y (20-37 y) F: 30.9 y (23-44 y) 16 elderly volunteers (8M/8F) M: 68.8 y (65-74 y) F: 69.1 y (65-76 y)	Single 30-min IV infusion of 500 mg avibactam	5.3.3.3
NXL104/1003 (20[redacted]); NXL104/1003 Errata List (20[redacted]); NXL104/1003 Errata List 2 (20[redacted]) Renal impairment study	To characterize the PK, safety, and tolerability of avibactam in normal volunteers and patients with varying degrees of renal impairment	Open-label, randomized, parallel-group study of single IV dose of avibactam in a stratified design	31 normal volunteers or renally impaired patients (28M/3F) 48 y (SD of ±14)	Single 30-min IV infusion of 100 mg avibactam	5.3.3.3

Table 21. Summary of human pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of CAZ-AVI and avibactam in healthy participants

Study report no. (report year) Study Description	Objective(s)	Design	No. of subjects Male/female Mean age (range)	Dosage	Report location
D4280C00010 (2011); D4280C00010 Errata List (2014); D4280C00010 Addendum (2014) Japanese single and multiple dose study	To investigate the safety, tolerability, and PK of avibactam alone or in combination with ceftazidime administered as single and repeated IV infusions in healthy Japanese volunteers	Double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomized study of single and multiple doses of avibactam and CAZ-AVI	16 healthy male Japanese volunteers 28.8 y (22-43 y)	Single and multiple (q8h) 120-min IV infusions of 500 mg avibactam, 500 mg avibactam + 2000 mg ceftazidime, or placebo	5.3.3.3
D4280C00020 (2014) Chinese single and multiple dose study	To investigate the safety, tolerability, and PK of CAZ-AVI administered in single and repeated IV infusions in healthy Chinese volunteers	Randomized, double-blind, placebo-controlled	16 healthy male Chinese volunteers 24.0 y (19-29 y)	Single 120-min infusion on Day 1 followed by 2-h infusions q8h for 7 days and a single dose (2-h) on Day 9 500 mg avibactam + 2000 mg ceftazidime or matched placebo	5.3.3.3
D4280C00012 (2013) DDI study between CAZ-AVI and metronidazole	To investigate the effect on the PK of ceftazidime, avibactam, and MTZ when administering CAZ-AVI plus MTZ in combination compared with administration of the individual components To investigate safety and tolerability	Multiple-dose, open-label, 3-way crossover study of DDI between CAZ-AVI and MTZ	28 healthy male volunteers 31 y (21-49 y)	Tx A: 2-h IV infusion of 500 mg avibactam + 2000 mg ceftazidime on Days 1-4 (8 doses) Tx B: 1-h IV infusion of 500 mg MTZ on Days 1-4 (8 doses) Tx C: 1-h IV infusion of 500 mg MTZ followed by 2-h infusion of 500 mg avibactam + 2000 mg ceftazidime on Days 1-4 (16 doses total)	5.3.3.4
D4280C00023 (2015) CAZ-AVI effect on the intestinal flora	To investigate the effect of CAZ-AVI and CXL on intestinal flora in healthy volunteers To investigate the safety, tolerability, and PK of CAZ-AVI and CXL; to measure CAZ-AVI plasma and fecal concentrations using bioactivity techniques; to describe in vitro susceptibility of new colonizing bacteria	Open-label	Cohort 1 (CAZ-AVI): 13 healthy volunteers (7M/6F) 25 y (20-38y) Cohort 2 (CXL): 12 healthy volunteers (6M/6F)	2-h infusion q8h on Days 1-6 and single dose on Day 7 (19 doses) Cohort 1: IV dose of 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam Cohort 2: 600 mg ceftaroline fosamil + 600 mg avibactam	5.3.4.1

Table 21. Summary of human pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of CAZ-AVI and avibactam in healthy participants

Study report no. (report year) Study Description	**Objective(s)**	**Design**	**No. of subjects Male/female Mean age (range)**	**Dosage**	**Report location**
D4280C00007 (2012); D4280C00007 Errata List (2013)	To investigate the effect of supra-therapeutic doses of CAZ-AVI or CXL on the QT interval and on additional ECG variables To assess the PK, safety, and tolerability	Randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-period crossover, thorough QT study	51 healthy male volunteers 28.2 y (18-45 y)	Tx A: 60-min IV infusion 2000 mg avibactam + 1500 mg ceftaroline fosamil Tx B: 30-min IV infusion 2000 mg avibactam + 3000 mg ceftazidime Tx C: 400 mg moxifloxacin, oral tablet Tx D: 60-min IV infusion of placebo	5.3.4.1

Appendix 2. Summary of pharmacokinetic parameters in single- and multiple-dose studies

Table 22. Summary (geometric mean [%CV]) of avibactam pharmacokinetic parameters in single- and multiple-dose studies in healthy participants

Study report no.	Route of administration	Avibactam dose (Days for repeated doses)	No. of subjects (M/F); Mean age (range)	C_{max} or $C_{ss,max}$ (µg/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} or AUC_{tau} or $AUC_{ss,tau}$ (µg•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	V_{ss} (L)
NXL104-1001; NXL104-1001 Errata List	IV infusion over 30 min	50 mg AVI	70 healthy male volunteers 29.6 y (18-45 y)	2.65 (14)	0.50 (0.50-0.50)	3.70 (11)	1.45 (24)	13.5 (13)	12.3 (14)	21.0 (16)
		100 mg AVI		4.89 (33)	0.50 (0.50-0.67)	8.21 (20)	1.77 (20)	12.2 (20)	11.1 (22)	23.6 (26)
		250 mg AVI		11.9 (20)	0.50 (0.50-0.67)	19.5 (11)	1.69 (11)	12.8 (11)	15.7 (16)	22.8 (12)
		250 mg AVI (+ 1000 mg CAZ)		12.9 (29)	0.50 (0.50-0.67)	20.8 (15)	1.79 (10)	12.0 (18)	11.9 (31)	21.1 (32)
		500 mg AVI		26.2 (58)	0.50 (0.50-0.67)	37.3 (27)	1.82 (13)	13.4 (25)	12.7 (27)	22.7 (37)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ)		23.3 (26)	0.50 (0.50-0.67)	37.4 (22)	1.99 (53)	13.4 (19)	12.7 (22)	25.4 (26)
		1000 mg AVI		48.5 (22)	0.50 (0.50-1.00)	86.0 (16)	2.10 (28)	11.6 (17)	11.2 (18)	22.0 (12)
		1500 mg AVI		99.1 (21)	0.50 (0.50-0.67)	145 (10)	2.65 (6)	10.3 (10)	8.53 (21)	19.4 (14)
		2000 mg AVI		120 (23)	0.50 (0.50-1.00)	184 (15)	2.70 (5)	10.9 (14)	10.6 (21)	20.8 (20)
NXL104-1002; NXL104-1002 Errata List	IV infusion over 30 min	500 mg AVI	Part A: 41 healthy male volunteers 30.2 y (18-45 y) Part B: 8 healthy male volunteers 28.9 y (19-43 y)	37.3 (70)	0.50 (0.50-0.50)	53.1 (28)	1.44 (9)	9.41 (19)	NR	15.2 (24)
		500 mg AVI q8h, 5 d		36.3 (111)	0.50 (0.50-0.75)	50.6 (32)	1.66 (11)	9.88 (21)	NR	16.6 (28)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ)		29.7 (42)	0.50 (0.50-1.50)	48.5 (29)	1.47 (17)	10.3 (57)	NR	18.0 (97)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ) q8h, 5 d		26.5 (32)	0.50 (0.50-0.75)	43.1 (24)	1.53 (34)	11.6 (37)	NR	20.5 (73)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ) q8h, 10 d		22.1 (15)	0.50 (0.25-0.75)	35.9 (14)	1.48 (21)	13.9 (16)	NR	24.2 (19)
		750 mg AVI		40.8 (36)	0.50 (0.50-0.75)	61.5 (18)	1.37 (8)	12.2 (18)	NR	20.0 (23)
		750 mg AVI q8h, 5 d		44.4 (26)	0.50 (0.50-4.00)	68.1 (23)	1.34 (23)	11.0 (21)	NR	19.2 (19)

Table 22. Summary (geometric mean [%CV]) of avibactam pharmacokinetic parameters in single- and multiple-dose studies in healthy participants

Study report no.	Route of administration	Avibactam dose (Days for repeated doses)	No. of subjects (M/F); Mean age (range)	C_{max} or $C_{ss,max}$ (µg/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} or AUC_{tau} or $AUC_{ss,tau}$ (µg•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	V_{ss} (L)
		1000 mg AVI		57.5 (20)	0.50 (0.50-0.50)	82.8 (23)	1.37 (15)	12.1 (23)	NR	20.1 (38)
		1000 mg AVI q8h, 5 d		50.9 (41)	0.50 (0.50-0.75)	82.1 (21)	1.47 (6)	12.2 (19)	NR	20.9 (32)
	IV	500 mg AVI		28.9 (27)	0.50 (0.50-0.50)	44.9 (15)	1.88 (13)	NR	NR	NR
	Oral[b]	500 mg AVI		0.630 (33)	1.75 (0.50-4.00)	2.95 (24)	4.96 (68)	NR	NR	NR
D4280C00008	IV infusion over 60 min	500 mg AVI	6 healthy male volunteers 48.0 y (36-63 y)	23.1 (11)	1.00 (1.00-1.00)	47.2 (20)	2.73 (20)	11.2 (19)	9.48 (21)	21.2 (11)
D4280C00009	IV infusion over 2 h	500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ) q8h 3 d	Part 2: 43 healthy male volunteers 32 y (18-50 y)	14.5 (10)	2.00 (1.97-2.02)	39.2 (10)	3.19 (26)	12.7 (10)	NR	24.8 (11)
		1000 mg AVI (+ 3000 mg CAZ) q8h 3 d		28.5 (10)	2.00 (1.97-2.03)	77.6 (10)	3.58 (14)	12.9 (10)	NR	25.2 (11)
D4280C00011, Part A	IV infusion over 2 h	500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ)	Part A: 16 healthy male volunteers 32 y (22-46 y)	15.2 (14)	2.00 (2.00-2.02)	42.1 (16)	2.22 (31)	11.9 (16)	12.8 (46)	23.2 (23)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ) q8h 4 d		14.8 (16)	2.00 (2.00-2.02)	39.9 (18)	1.55 (8)	12.5 (18)	NR	22.3 (14)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ) q8h 11 d		14.6 (17)	2.00 (2.00-2.02)	38.2 (19)	2.71 (25)	13.1 (19)	13.7 (27)	22.2 (18)
D4280C00010; D4280C00010 Errata List; D4280C00010 Addendum	IV infusion over 120 min	500 mg AVI	16 healthy male Japanese volunteers 28.8 y (22-43 y)	15.1 (9)	1.97 (1.97-1.97)	43.1 (12)	1.36 (8)	11.6 (12)	7.41 (92)	19.7 (16)
		500 mg AVI q8h 7 d		14.8 (12)	1.97 (1.97-1.97)	41.5 (10)	1.36 (13)	12.1 (10)	NR	21.3 (13)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ)		15.9 (14)	1.97 (1.97-1.97)	45.5 (12)	1.35 (9)	11.0 (12)	9.4 (18)	18.3 (15)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ) q8h 7 d		15.0 (21)	1.97 (1.00-1.97)	42.2 (14)	1.37 (9)	11.9 (14)	NR	19.9 (13)

Table 22. Summary (geometric mean [%CV]) of avibactam pharmacokinetic parameters in single- and multiple-dose studies in healthy participants

Study report no.	Route of administration	Avibactam dose (Days for repeated doses)	No. of subjects (M/F); Mean age (range)	C_{max} or $C_{ss,max}$ (µg/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} or AUC_{tau} or $AUC_{ss,tau}$ (µg•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	V_{ss} (L)
D4280C00020	IV infusion over 120 min	500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ)	16 healthy male Chinese volunteers 24.0 y (19-29 y)	18.2 (16)	2.00	47.6 (18)	2.09 (17)	10.5 (18)	10.8 (16)	20.4 (20)
		500 mg AVI (+ 2000 mg CAZ) q8h 7 d		17.6 (18)	2.00	43.6 (19)	2.80 (31)	11.5 (19)	12.3 (22)	19.1 (20)
D4280C00007; D4280C00007 Errata List	IV infusion over 30 min	2000 mg AVI (+ 3000 mg CAZ)	51 healthy male volunteers 28.2 y (18-45 y)	92.3 (18)	0.55 (0.45-0.75)	162 (20)	2.23 (21)	12.3 (20)	NR	25.3 (17)

a. Median (minimum-maximum).
b. Geometric mean oral bioavailability=6.58% (CV=32%).

Table 23. Summary (geometric mean [%CV]) of ceftazidime pharmacokinetic parameters in single- and multiple-dose studies in healthy participants

Study report no.	Ceftazidime dose (Days for repeated doses)	No. of subjects (M/F) Mean age (range)	C_{max} or $C_{ss,max}$ (µg/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} or AUC_{tau} or $AUC_{ss,tau}$ (µg•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	V_{ss} (L)
NXL104-1001; NXL104-1001 Errata List	1000 mg CAZ (+ 250 mg AVI)	70 healthy male volunteers 29.6 y (18-45 y)	57.4 (24)	0.50 (0.50-0.67)	129 (15)	1.78 (26)	7.74 (18)	6.63 (20)	18.9 (23)
	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI)		93.2 (31)	0.50 (0.50-1.00)	199 (26)	2.71 (66)	10.1 (23)	9.70 (26)	28.2 (33)
NXL104-1002; NXL104-1002 Errata List	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI)	8 healthy male volunteers	128 (44)	0.50 (0.25-0.50)	253 (32)	1.67 (33)	7.53 (45)	NR	18.0 (78)
	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI) q8h, 5 d		124 (26)	0.50 (0.50-0.75)	251 (31)	1.92 (26)	7.95 (40)	NR	20.4 (57)
	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI) q8h, 10 d		115 (28)	0.50 (0.25-0.75)	246 (23)	1.88 (19)	8.14 (27)	NR	20.0 (25)
	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI) q8h 3 d		90.1 (13)	2.00 (1.97-2.02)	295 (13)	2.84 (10)	6.77 (13)	NR	17.9 (16)

Table 23. Summary (geometric mean [%CV]) of ceftazidime pharmacokinetic parameters in single- and multiple-dose studies in healthy participants

Study report no.	Ceftazidime dose (Days for repeated doses)	No. of subjects (M/F) Mean age (range)	C_{max} or $C_{ss,max}$ (µg/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} or AUC_{tau} or $AUC_{ss,tau}$ (µg•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	V_{ss} (L)
D4280C00009	3000 mg CAZ (+ 1000 mg AVI) q8h 3 days	Part 2: 43 healthy male volunteers 32 y (18-50 y)	140 (10)	2.00 (1.97-2.03)	454 (9)	2.92 (12)	6.61 (9)	NR	17.5 (11)
D4280C00011, Part A	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI)	Part A: 16 healthy male volunteers 32 y (22-46 y)	88.1 (14)	2.00 (2.00-2.02)	289 (15)	3.27 (33)	6.93 (15)	6.89 (25)	18.1 (20)
	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI) q8h 4 d		92.0 (16)	2.00 (2.00-2.02)	294 (16)	1.89 (9)	6.80 (16)	NR	16.5 (13)
	2000 mg CAZ + 500 mg AVI) q8h 11 d		90.4 (16)	2.00 (1.50-2.02)	291 (15)	2.76 (7)	6.86 (15)	7.01 (20)	17.0 (16)
D4280C00010; D4280C00010 Errata List; D4280C00010 Adden-dum	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI)	16 healthy male Japanese volunteers 28.8 y (22-43 y)	110 (14)	1.97 (1.97-2.25)	354 (13)	1.68 (9)	5.60 (13)	5.78 (14)	12.4 (14)
	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI) q8h 7 d		113 (15)	1.97 (1.97-1.97)	348 (17)	1.68 (5)	5.74 (17)	NR	13.3 (20)
D4280C00020	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI)	16 healthy male Chinese volunteers 24.0 y (19-29 y)	101 (15)	2.00	306 (14)	2.14 (13)	6.53 (14)	7.32 (9)	15.8 (13)
	2000 mg CAZ (+ 500 mg AVI) q8h 7 d		111 (15)	2.00	322 (15)	2.51 (13)	6.22 (15)	7.40 (22)	14.0 (16)
D4280C00007; D4280C00007 Errata List	3000 mg CAZ (+ 2000 mg AVI)	51 healthy male volunteers 28.2 y (18-45 y)	212 (23)	0.55 (0.48-0.62)	446 (18)	2.75 (9)	6.73 (18)	NR	17.5 (17)

a. Median (minimum-maximum).

Table 24. Summary (geometric mean [%CV]) of avibactam pharmacokinetic parameters in special populations

Study report no.	Route of admini-stration	Avibactam dose (Days for repeated doses)	No. of subjects (M/F) Mean age (range)	C_{max} or $C_{ss,max}$ (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{inf} or AUC_{tau} or $AUC_{ss,tau}$ (µg•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	V_{ss} (L)
NXL104 /1003; NXL104/ 1003 Errata List 2	IV infusion over 30 min	100 mg Group 1 (normal)	31 (28/3) normal volunteers or renally impaired patients 48 y (SD of ±14)	4.65 (8)	0.50 (0.50-0.58)	6.68 (8)	1.76 (18)	15.0 (8)	11.9[c] (14)	NR
		100 mg Group 2 (mild)		5.61 (25)	0.50 (0.50-1.00)	17.5 (32)	4.00 (103)	5.70 (28)	4.56[c] (49)	NR
		100 mg Group 3 (moderate)		5.67 (45)	0.5 (0.50-0.52)	25.6 (18)	5.23 (33)	3.90 (15)	2.96[c] (26)	NR
		100 mg Group 4 (severe)		6.65 (27)	0.50 (0.50-0.75)	47.1 (52)	7.66 (20)	2.12 (39)	1.28[c] (44)	NR
		100 mg Group 5 (ESRD)		6.53 (28)	0.50 (0.50-2.00)	131 (55)	22.8 (52)	0.770 (82)	NR	NR
NXL104/ 1004; NXL104/ 1004 Errata List	IV infusion over 30 min	500 mg	9 young males 28.7 y (20-37 y)	33.6 (13)	0.52 (0.50-0.75)	49.5 (13)	2.02 (30)	10.1 (12)	8.12 (44)	16.7 (15)
		500 mg	8 elderly males 68.8 y (65-74 y	25.9 (22)	0.50 (0.50-1.00)	51.7 (18)	3.12 (21)	9.68 (18)	6.30 (52)	23.8 (24)
		500 mg	8 young females 30.9 y (23-44 y)	35.9 (25)	0.50 (0.50-0.75)	49.0 (18)	1.71 (5)	10.2 (18)	8.50 (18)	14.9 (24)
		500 mg	8 elderly females 69.1 y (65-76 y)	36.2 (40)	0.50 (0.50-0.53)	64.6 (23)	2.39 (19)	7.74 (28)	4.25 (40)	16.3 (26)

a. Median (minimum-maximum).
b. n=10 for mean PK parameter calculations. One patient did not meet ARC criteria and one patient was missing 2 key PK samples. Both patients were excluded from mean calculations.
c. Arithmetic mean.
d. n=7 for mean PK parameter calculations. One patient with severe renal impairment received an incorrect dose of avibactam and was excluded from mean calculations.

Table 25. Summary (geometric mean [%CV]) of pharmacokinetic parameters in drug-drug interaction studies

Study report no.	No. of subjects (M/F) Mean age (range)	Ana-lyte	Dose and route of administration	C_{max} or $C_{ss,max}$ (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{inf} or AUC_{tau} or $AUC_{ss,tau}$ (µg•h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	V_{ss} (L)
D4280C 00011 (Part B)	27 healthy male volunteers 32 y (20-50 y)	AVI	500 mg AVI, 2-h infusion	13.9 (16)	2.00 (2.00-2.07)	39.0 (17)	2.41 (40)	12.8 (17)	14.1 (16)	23.7 (20)
			500 mg AVI, 2-h infusion, q8h 4 d	14.0 (17)	2.00 (1.50-2.05)	38.5 (18)	2.83 (23)	13.0 (18)	14.7 (23)	23.7 (16)
			500 mg AVI + 2000 mg CAZ, 2-h infusion	14.2 (17)	2.00 (1.50-2.10)	39.8 (17)	2.47 (42)	12.6 (17)	14.2 (20)	23.5 (24)
			500 mg AVI + 2000 mg CAZ, 2-h infusion, q8h 4 d	13.9 (16)	2.00 (2.00-2.02)	37.8 (18)	2.68 (23)	13.2 (18)	14.9 (21)	23.6 (20)
		CAZ	2000 mg CAZ, 2-h infusion	94.4 (19)	2.00 (2.00-2.08)	308 (18)	2.68 (19)	6.49 (18)	7.27 (21)	17.0 (25)
			2000 mg CAZ, 2-h infusion, q8h 4 d	99.4 (16)	2.00 (1.50-2.03)	307 (18)	2.79 (5)	6.52 (18)	7.47 (19)	16.1 (17)
			500 mg AVI + 2000 mg CAZ, 2-h infusion	93.6 (16)	2.00 (2.00-2.10)	307 (19)	2.77 (17)	6.52 (19)	7.47 (21)	16.6 (19)
			500 mg AVI + 2000 mg CAZ, 2-h infusion, q8h 4 d	98.3 (21)	2.00 (1.50-2.02)	310 (21)	2.90 (16)	6.45 (21)	7.59 (21)	16.6 (22)
D4280C 00012	28 healthy male volunteers 31 y (21-49 y)	AVI	500 mg AVI (+CAZ)	12.8 (13)	1.50 (1.50-2.00)	37.7 (16)	1.90 (23)	13.3 (16)	12.7 (20)	24.4 (21)
			500 mg AVI (+CAZ) q8h 4 d	13.0 (14)	1.50 (1.50-2.02)	36.5 (12)	2.57 (25)	13.7 (12)	13.1 (22)	23.7 (18)
			500 mg (+CAZ+ MTZ)	13.4 (13)	1.97 (1.45-2.00)	39.5 (15)	1.94 (26)	12.7 (15)	12.1 (27)	22.5 (15)
			500 mg (+CAZ+ MTZ) q8h 4 d	13.2 (14)	1.98 (1.48-2.03)	37.8 (14)	2.52 (25)	13.2 (14)	12.7 (15)	23.6 (15)
		CAZ	2000 mg CAZ (+AVI)	74.1 (15)	2.00 (1.50-2.00)	253 (15)	2.46 (11)	7.89 (15)	7.46 (19)	19.2 (14)
			2000 mg CAZ (+AVI) q8h 4 d	78.4 (15)	2.00 (1.50-2.02)	260 (14)	2.69 (5)	7.70 (14)	7.40 (23)	18.3 (17)
			2000 mg CAZ (+AVI+ MTZ)	74.9 (13)	1.98 (1.45-2.00)	254 (14)	2.36 (15)	7.88 (14)	7.21 (24)	18.4 (14)
			2000 mg CAZ (+AVI+ MTZ) q8h 4 d	77.3 (15)	1.98 (1.48-2.03)	250 (13)	2.65 (5)	8.00 (13)	7.79 (18)	19.1 (15)
		MTZ	500 mg MTZ	11.6 (18)	1.00 (0.98-1.02)	106 (15)	9.29 (14)	4.73 (15)	NR	59.6 (13)
			500 mg MTZ q8h 4 d	21.0 (20)	1.00 (1.00-1.50)	115 (19)	8.25 (17)	4.36 (19)	NR	50.4 (20)
			500 mg MTZ (+CAZ-AVI)	11.0 (22)	1.00 (0.98-2.00)	104 (16)	8.84 (12)	4.80 (16)	NR	59.7 (14)
			500 mg MTZ (+CAZ-AVI) q8h 4 d	21.4 (17)	1.00 (1.00-2.50)	121 (19)	8.89 (16)	4.13 (19)	NR	52.1 (20)

a. Median (minimum-maximum).

6. 参考文献

1 Fortum® (ceftazidime) summary of product characteristics. Available from: https://www.pharmaline.co.il/wp-content/uploads/2022/02/Fortum-12gram-9.2D.pdf. Published: Jan 2022. Accessed: 19 Dec 2022.

2 Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1985;29:105-61.

3 Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. Clin Infect Dis. 2007;44:79-86.

4 Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. Intensive Care Med. 2004;30:989-91.

5 US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. January 2020.

6 Sommers DK, Walters L, Van Wyk M, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in male and female volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1983;23(6):892-6.

7 Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. Clin Pharmacokinet. 2010;49(1):1-16.

8 Pea F. Plasma pharmacokinetics of antimicrobial agents in critically ill patients. Curr Clin Pharmacol. 2013;8:5-12.

9 Ambrose PG, Bhavnani SM, Ellis-Grosse EJ, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! Clin Infect Dis. 2010;51(Suppl 1):S103-10.

10 Gwilt PR, Perrier D. Plasma protein binding and distribution characteristics of drugs as indices of their hemodialyzability. Clin Pharmacol Ther. 1978;24:154-61.

11 Fortaz® USPI. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/050578s062lbl.pdf. Published: 02 Dec 2020. Accessed: 19 Dec 2022.

12 Kemmerich B, Warns H, Lode H, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ceftazidime and its influence on fecal flora. Antimicrob Agents Chemother. 1983;24(3):333-8.

13 Knothe H, Dette GA, Shah PM. Impact of injectable cephalosporins on the gastrointestinal microflora: observations in healthy volunteers and hospitalized patients. Infection. 1985;13(Suppl 1):S129-33.

14 Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β-lactams, glycopeptides, and linezolid. Infect Dis Clin North Am. 2003;17:479-501.

[15] Craig WA. Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications. In: Nightingale et al, editors. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 2nd ed. New York: Informa Healthcare. 2007:129-46.

[16] Tozuka Z, Murakawa T. β-Lactam pharmacodynamics. In: Nightingale et al, editors. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 2nd ed. New York: Informa Healthcare. 2007:129-46.

[17] Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. Int J Antimicrob Agents 2002;19:261-8.

[18] Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2013 Apr;68(4):900-6.

[19] MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(3):1359-64.

[20] Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. J Antimicrob Chemother. 2008;61:621-8.

[21] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Ceftazidime. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftazidime_Rationale_Document_1.0_2010Nov.pdf. Published: 26 Sep 2010. Accessed: 23 Dec 2022.

[22] Dudley MN, Ambrose PG, Bhavnani SM, et al. Background and rationale for revised clinical and laboratory standards institute interpretive criteria (breakpoints) for Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: I. cephalosporins and aztreonam. Clin Infect Dis. 2013;56:1301-9.

[23] Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2009:957.

[24] Zavicefta (ceftazidime-avibactam). EU summary of product characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 04 Nov 2022.

[25] Avycaz (ceftazidime and avibactam) US Prescribing information [package insert]. Allergan USA, Inc.; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/206494s011lbl.pdf. Published: 20 Dec 2022. Accessed: 23 Dec 2022.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 7
用語の説明 9
1. 背景および概観 10
1.1. 臨床的有効性の背景および概要 10
1.2. 臨床開発プログラムの概要 10
1.2.1. 主要な第 3 相試験のデザインの要約 13
1.2.2. 主要な第 3 相試験のデザインの比較 15
1.2.2.1. 対象疾患 15
1.2.2.2. 主な評価項目および評価時点 15
1.2.2.3. 用法・用量 16
1.2.2.4. 解析対象集団 18
1.2.2.5. 有効性の判定基準 19
1.2.2.6. 統計解析 24
1.2.3. Study 2002 試験（参考資料）のデザインの要約 25
1.2.4. REPRISE 試験（評価資料）のデザインの要約 25
2. 個々の試験結果の要約 26
2.1. RECLAIM 試験（第 3 相試験，欧米人，評価資料） 26
2.2. RECLAIM3 試験［第 3 相試験，アジア人（日本人は含まず），評価資料］ 29
2.3. C3591036 試験（第 3 相試験，日本人，評価資料） 32
2.4. Study 2002 試験（第 2 相試験，参考資料） 34
2.5. REPRISE 試験（第 3 相試験，評価資料） 36
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 42
3.1. 試験対象集団 42
3.1.1. 試験対象集団の要約：RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験 42
3.1.1.1. 解析対象集団の比較 43
3.1.1.2. 治験参加者の内訳の比較 46
3.1.1.3. 試験実施地域の比較 47
3.1.1.4. 人口統計学的特性の比較 49

3.1.1.5. その他のベースライン特性および疾患特性の比較 52
3.1.1.6. ベースライン時における cIAI の一次診断の比較 58
3.1.1.7. 前治療抗菌薬および併用抗菌薬の比較 60
3.1.1.8. ベースライン時の微生物学的評価の比較 65
3.1.1.9. 治療の遵守状況 70
3.1.2. 試験対象集団の要約：Study 2002 試験 71
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 71
3.2.1. 有効性の結果の要約 72
3.2.2. 主要評価項目—TOC 時点の臨床効果 72
3.2.3. 副次評価項目—ベースライン時の原因菌別の臨床効果および微生物学的効果 74
3.2.4. その他の副次評価項目 81
3.2.4.1. 異なる時点および解析対象集団での臨床効果 81
3.2.4.2. 感度分析：RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験 85
3.2.4.3. ベースライン時の原因菌および ESBL 表現型ごとの TOC 時点の臨床効果および微生物学的効果：RECLAIM 試験 85
3.2.5. 有効性の結果の要約：Study 2002 試験 85
3.3. 部分集団における結果の比較 87
3.3.1. 部分集団解析：RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験 87
3.3.1.1. MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果：RECLAIM 試験 87
3.3.1.2. MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果：RECLAIM3 試験 91
3.3.1.3. ベースライン時の疾患特性別の TOC 時点の臨床効果：RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験 92
3.3.1.4. 前治療抗菌薬の使用状況別の TOC 時点の臨床効果：RECLAIM 試験および C3591036 試験 96
3.3.2. 部分集団解析：Study 2002 試験 98
3.3.3. セフタジジム耐性菌による感染症に対する有効性：併合解析および各試験の結果 98
3.3.3.1. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の臨床効果 98
3.3.3.2. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の微生物学的効果 103
3.3.4. 薬剤耐性に関する検討 105
3.3.4.1. REPRISE 試験：β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果 105

3.4. 有効性の結論 105
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 106
4.1. 用法・用量の設定根拠 106
4.2. 腎機能障害患者での用量調節 107
5. 効果の持続，耐薬性 109
6. 付録 111
6.1. Susceptibility Profiles of Baseline Pathogens to Study Therapy: RECLAIM and RECLAIM3 114
6.2. Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Pathogens: RECLAIM and RECLAIM3 116
6.3. ESBL-Producing Baseline Gram-Negative Aerobic Pathogens: RECLAIM Only 122
6.4. Summary of microbiological responses associated with pathogens in cIAI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; REPRISE) 123

LIST OF TABLES

Table 1. Overview of Phase 2/3 Studies in the Clinical Development Program for CAZ-AVI in Patients With cIAI 12
Table 2. 臨床効果の主要評価項目および主な副次評価項目（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，C3591036 試験） 16
Table 3. 微生物的効果の主な副次評価項目（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，C3591036 試験） 16
Table 4. Dose Regimens for Patients Whose Estimated CL_{cr} Fell Below 31 mL/min While on IV Study Therapy (RECLAIM and RECLAIM3) 17
Table 5. Dose Regimens and Infusion Times for Patients Whose Estimated CL_{cr} Dropped Below 50 mL/min While on IV Study Intervention (C3591036) 18
Table 6. Definitions of Clinical Response at the EOT, TOC, and LFU Visits 20
Table 7. Microbiological Response Categories for Each Pathogen 23
Table 8. Definition of emergent infections (RECLAIM and RECLAIM3) 24
Table 9. Definition of emergent infections (C3591036) 24
Table 10. Patient Disposition (All Patients) (RECLAIM) 28
Table 11. Patient Disposition (All Patients) (RECLAIM3) 31
Table 12. Patient Disposition (All Patients) (Protocol C3591036) 33
Table 13. Patient Disposition (All Patients) (Study 2002) 36
Table 14. Patient Disposition (All Patients) (REPRISE) 40

Table 15. Analysis Sets: RECLAIM and RECLAIM3 44
Table 16. Analysis Sets (All Patients) (Protocol C3591036) 46
Table 17. Patient Recruitment by Region and Country: RECLAIM (Randomized Patients) 48
Table 18. Patient Recruitment by Region and Country: RECLAIM3 (Randomized Patients) 48
Table 19. Key Demographic Characteristics: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set) 50
Table 20. PF-06947386 Protocol C3591036 Demographic Characteristics (MITT Analysis Set) 51
Table 21. Disease Characteristics at Baseline: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set) 54
Table 22. Disease Characteristics at Baseline (MITT Analysis Set) (Protocol C3591036) 56
Table 23. Primary Diagnosis of Infection at Baseline: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set) 59
Table 24. Patients With Prior Systemic Antibiotic Regimens: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set) 61
Table 25. Concomitant Systemic Antibiotic Medications: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set) 63
Table 26. Concomitant Systemic Antibiotic Medications: RECLAIM and RECLAIM3 (CE at TOC Analysis Set) 64
Table 27. Common (Combined Frequency of ≥10) Pathogens Identified at Baseline – Intra-Abdominal Site and Blood: RECLAIM and RECLAIM3 (mMITT Analysis Set) 67
Table 28. Common Pathogen (Combined Frequency of >= 2) Identified at Baseline (mMITT Analysis Set) (Protocol C3591036) 69
Table 29. Overview of Efficacy Results Presented in This Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) 72
Table 30. Primary Analysis: Clinical Response at TOC: RECLAIM and RECLAIM3 (CE and MITT Analysis Sets) 73
Table 31. Clinical Response by Visit (CE Analysis Set) (Protocol C3591036) 74
Table 32. Clinical Response at TOC by Baseline Pathogen: Pooled Analysis (mMITT Analysis Set) 76
Table 33. Clinical Response at TOC by Baseline Common Pathogen (Combined Frequency of >= 2) (mMITT Analysis Set) (Protocol C3591036) 78
Table 34. Favorable Sponsor-Verified Clinical Response by Treatment Group and Visit: Study 2002 (ME Population) 86
Table 35. Summary of Clinical Cure Rate at TOC by Baseline Renal Function Subgroup: RECLAIM (MITT Analysis Set) 88
Table 36. Predicted PTA for Patients With CL_{cr} >80 mL/min Who Received CAZ-AVI or Meropenem Dose Adjusted for Moderate Renal Impairment 89

Table 37. CAZ-AVI Recommended Dose for Patients With Renal Impairment 91
Table 38. Clinical Cure Rate at TOC by Prior Antibiotic Subgroup: RECLAIM (MITT Analysis Set) 97
Table 39. Clinical Response at TOC by Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Baseline Pathogen: Pooled Analysis (mMITT Analysis Set) 100
Table 40. Clinical Response at TOC by Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen: Pooled Analysis (mMITT Analysis Set) 102
Table 41. Per-Patient Microbiological Response at TOC in Patients Infected With Ceftazidime-Resistant Pathogens: RECLAIM3 (mMITT, ME and eME Analysis Sets) 104
Table 42. Susceptibility interpretive criteria for CAZ-AVI 106
Table 43. Original dosage recommendation based on renal function in Phase 3 studies 108
Table 44. Revised dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min) 109
Table 45. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies for cIAI 111
Table 46. CAZ-AVI MIC of Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Baseline Pathogens: RECLAIM (mMITT Analysis Set) 119
Table 47. CAZ-AVI MIC of Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Baseline Pathogens: RECLAIM3 (mMITT Analysis Set) 121
Table 48 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cIAI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; REPRISE) 123

LIST OF FIGURES

Figure 1. Flow Chart of Study Design (RECLAIM) 27
Figure 2. Flow Chart of Study Design (RECLAIM3) 30
Figure 3. Flow Chart of Study Design (C3591036) 32
Figure 4. Flow Chart of Study Design (Study 2002) 35
Figure 5. Flow Chart of Study Design (REPRISE) 38
Figure 6. Differences in Clinical Responses at EOT, TOC, and LFU in the MITT, mMITT, CE, ME and eME Analysis Sets: RECLAIM 82
Figure 7. Differences in Clinical Responses at EOT, TOC, and LFU in the MITT, mMITT, CE, ME and eME Analysis Sets: RECLAIM3 83
Figure 8. Comparison of PTA With the Phase 3 Original MRIB Dose and the Revised MRIB Dose in Mild Renal Impairment and Normal Renal Function 90
Figure 9. Difference in Clinical Cure at TOC by Baseline Disease Characteristics: RECLAIM (MITT Analysis Set) 94

Figure 10. Difference in Clinical Cure at TOC by Baseline Disease Characteristics: RECLAIM3 (CE at TOC Analysis Set) 95

Figure 11. Clinical Cure Rate at EOT, TOC, and LFU by Baseline Disease Characteristic Subgroup (CE at TOC Analysis Set) 96

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BAT	best available therapy：利用可能な最善の治療法
BMI	body mass index：肥満指数
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム／アビバクタム
CE	clinically evaluable
CI	confidence interval：信頼区間
cIAI	complicated intra-abdominal infection：複雑性腹腔内感染症
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute：臨床・検査標準協会
CSR	clinical study report：治験総括報告書
C_T	threshold concentration：閾値濃度
cUTI	complicated urinary tract infection：複雑性尿路感染症
DIVT	discontinuation of intravenous therapy：静脈内投与中止
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
eME	extended microbiologically evaluable
EOT	end-of-treatment：治験薬最終投与
ESBL	extended spectrum β-lactamase：基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
IV	intravenous：静脈内の
IVR	interventional radiology：画像下治療
IVRS	Interactive Voice Response System：音声自動応答システム
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase：*Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ
LFU	late follow-up：後期フォローアップ
ME	microbiologically evaluable
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{90}	minimum inhibitory concentration required to inhibit growth of 90% of isolates：90%の菌株の発育を阻止した MIC
MITT	modified intent-to-treat
mMITT	microbiological modified intent-to-treat
MRIB	moderate renal impairment at baseline：ベースライン時の中等度の腎機能障害
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MTZ	metronidazole
NP	nosocomial pneumonia：院内肺炎
PD	pharmacodynamic：薬力学
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
PTA	probability of target attainment：目標達成確率
q8h	every 8 hours
q12h	every 12 hours
RECAPTURE	Studies D4280C00002 and D4280C00004 (Phase 3 cUTI)
RECLAIM	Studies D4280C00001 and D4280C00005 (Phase 3 cIAI)
RECLAIM3	Study D4280C00018 (Phase 3 cIAI)
REPRISE	Study D4280C00006 (Phase 3 cUTI and cIAI)
REPROVE	Study D4281C00001 (Phase 3 NP)

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ROW	Rest of the World：その他の地域
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SD	standard deviation：標準偏差
SRP	surgical review panel：外科的介入判定委員会
Study 2002	Study NXL104/2002 (Phase 2 cIAI)
TOC	test-of-cure：治癒判定
vs	versus
%*f*T>CAZ-AVI MIC	percent of time that free drug concentrations are above the minimum inhibitory concentration of ceftazidime-avibactam over a dose interval：1 投与間隔で非結合型薬物濃度がセフタジジム／アビバクタムの最小発育阻止濃度を超える時間の割合
%*f*T>C_T	percent of time that free drug concentrations that are above a threshold concentration over a dose interval：1 投与間隔で非結合型薬物濃度が閾値濃度を超える時間の割合

用語の説明

アビバクタム：

開発開始当初，アビバクタムは NXL104，配合剤である CAZ-AVI は CAZ104 と命名された。治験総括報告書および治験実施計画書の標題ではこれらの旧称が用いられている場合がある。

セフタジジム耐性：

CLSI の手法を用いたセフタジジムに対する感受性検査で中間または耐性と判定された菌株［*Enterobacterales*（腸内細菌目細菌）および *Pseudomonas aeruginosa* に対するセフタジジムの MIC がそれぞれ 8 µg/mL 以上および 16 µg/mL 以上）］。

ESBL：

Ambler の分類でクラス A に属し，セフタジジムおよびその他の広域スペクトルのセファロスポリンに対して耐性をもたらすβ-ラクタマーゼ。CTX-M-15 および TEM-1 や SHV-1 などの初期に同定されたプラスミド性β-ラクタマーゼに由来する近年の変異型が，大腸菌である *Escherichia coli* や肺炎桿菌である *Klebsiella pneumoniae* などの臨床的に重要な菌種を含む腸内細菌目細菌で特に多く認められている。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験：

RECLAIM 試験は，同じ内容の 2 つの治験実施計画書［RECLAIM1 試験（D4280C00001 試験）および RECLAIM2 試験（D4280C00005 試験）］に基づいて実施され，のちに単一のデータベースに併合された。RECLAIM 試験は主に欧米人の患者を対象として実施された。RECLAIM3 試験は RECLAIM 試験とほぼ同一のデザインであったが，アジア地域の患者を対象に実施された。

1. 背景および概観

1.1. 臨床的有効性の背景および概要

M2.5.1 参照。

本資料では cIAI に対する臨床的有効性について記載した。

1.2. 臨床開発プログラムの概要

cIAI に対する CAZ-AVI の有効性は，第 3 相試験 4 試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，REPRISE 試験および C3591036 試験）および第 2 相試験 1 試験（Study 2002 試験）の合計 5 試験で評価した。

RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，REPRISE 試験および C3591036 試験を評価資料とし，Study 2002 試験を参考資料とした。これら 5 試験の概要を Table 1 に示した。

RECLAIM 試験は，cIAI の成人入院患者を対象に CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性，安全性および忍容性をメロペネムと比較した大規模，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験であった。本治験には，セフタジジム耐性グラム陰性菌による cIAI の部分集団が含まれた。RECLAIM 試験に組み入れられたのは，主に欧米人の患者であった。

RECLAIM3 試験も，cIAI の成人入院患者を対象に CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性，安全性および忍容性をメロペネムと比較した無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験であった。試験デザインは RECLAIM 試験とほぼ同一であったが，RECLAIM3 試験はアジア地域で実施された。

C3591036 試験は，日本人の cIAI 成人入院患者を対象に CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性および安全性を評価した多施設共同，非盲検，単群試験であった。本治験は cIAI 患者を対象とした国際共同試験では日本人が含まれていなかったため，日本人 cIAI 患者における CAZ-AVI の有効性および安全性に関する一定の評価を行うために実施した。

cIAI に対する CAZ-AVI の臨床的有効性を支持する追加エビデンスとして，第 2 相試験である Study 2002 試験の結果も示した。Study 2002 試験は，cIAI の成人入院患者を対象に CAZ-AVI＋メトロニダゾールの安全性，忍容性および有効性をメロペネムと比較評価した多施設共同，二重盲検，無作為化，比較試験であった。本治験の有効性および安全性データにより，開発段階の第 3 相試験への移行が支持され，PPK モデルおよび非臨床試験に基づいて設定した PK/PD 目標値に対する PTA 評価により第 3 相試験での用法・用量を決定した。

さらに，第 3 相試験である REPRISE 試験の結果も示した。REPRISE 試験は，セフタジジム耐性グラム陰性菌による cIAI または cUTI に対する CAZ-AVI および BAT の有効性，安全性および忍容性を比較した非盲検，無作為化，多施設共同試験であった。ただし，cIAI の治験参加者数が少なかったため，cIAI に対する結論は限定的であった。

いずれの試験でも，CLSI の手法を用いたセフタジジムに対する感受性検査で中間または耐性と判定された菌株をセフタジジム耐性菌と定義した。REPRISE 試験では，各治験実施医療機関で

の感受性検査の結果を用いて適格な治験参加者を組み入れたが，mMITT 集団に含める治験参加者の適格性の判定には中央検査機関での感受性検査の結果を用いた。

Table 1. Overview of Phase 2/3 Studies in the Clinical Development Program for CAZ-AVI in Patients With cIAI

Study Code	Study Design
Phase 2	
NXL104/2002 (Study 2002) （参考資料）	Multicenter, double-blind, randomized, comparative study to estimate the safety, tolerability and efficacy of CAZ-AVI plus MTZ versus meropenem in hospitalized adult patients with cIAIs CAZ-AVI: ceftazidime 2000 mg plus avibactam 500 mg q8h as a 30 min IV infusion followed by MTZ 500 mg as a 60 min IV infusion. Meropenem: 1000 mg q8h as a 30 min IV infusion. CAZ-AVI plus MTZ: N=102, mMITT=85, CE=87, ME=68 Meropenem: N=102, mMITT=89, CE=90, ME=76
Phase 3	
D4280C00001 and D4280C00005 (RECLAIM) （評価資料）	Multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of CAZ-AVI plus MTZ versus meropenem in the treatment of hospitalized adults with cIAIs CAZ-AVI: ceftazidime 2000 mg plus avibactam 500 mg q8h as a 120 min IV infusion followed by MTZ 500 mg as a 60 min IV infusion. Meropenem: 1000 mg q8h as a 30 min IV infusion. CAZ-AVI plus MTZ: N=532, MITT=520, CE at TOC=410, mMITT=413, eME at TOC=270, ME at TOC=265 Meropenem: N=534, MITT=523, CE at TOC=416, mMITT=410, eME at TOC=294, ME at TOC=287
D4280C00018 (RECLAIM3) （評価資料）	Multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of CAZ-AVI plus MTZ versus meropenem in the treatment of hospitalized adults with cIAIs CAZ-AVI: ceftazidime 2000 mg plus avibactam 500 mg avibactam q8h as a 120 min IV infusion followed by MTZ 500 mg as a 60 min IV infusion. Meropenem: 1000 mg q8h as a 30 min IV infusion. CAZ-AVI plus MTZ: N=219, MITT=214, CE at TOC=177, mMITT=143, eME at TOC=100, ME at TOC=99 Meropenem: N=222, MITT=217, CE at TOC=184, mMITT=152, eME at TOC=119, ME at TOC=113
D4280C00006 (REPRISE) （評価資料）	Multicenter, open-label, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of CAZ-AVI and BAT in the treatment of hospitalized adults with cIAIs or cUTIs caused by cefatazidime-resistant Gram-negative pathogens CAZ-AVI: ceftazidime 2000 mg plus avibactam 500 mg q8h as a 120 min IV infusion followd by MTZ 500 mg as a 60 min IV infusion. <u>cIAI and cUTI patients total:</u> CAZ-AVI plus MTZ: N=165, mMITT=154, eME at TOC=139 BAT: N=168, mMITT=148, eME at TOC=129 <u>cIAI patients only (in this Module 2.7.3)</u> CAZ-AVI plus MTZ: N=12, mMITT=10, eME at TOC=8 BAT: N=15, mMITT=11, eME at TOC=5

Table 1. Overview of Phase 2/3 Studies in the Clinical Development Program for CAZ-AVI in Patients With cIAI

Study Code	Study Design
C3591036 （評価資料）	Multicenter, open-label, single-arm study to assess the efficacy and safety of CAZ-AVI plus MTZ in Japanese hospitalized adult patients with cIAI CAZ-AVI: ceftazidime 2000 mg plus avibactam 500 mg q8h as a 120 min IV infusion followed by MTZ 500 mg as a 60 min IV infusion. CAZ-AVI plus MTZ: N=60, MITT=59, mMITT=42, CE at TOC=40, eME at TOC =36, ME at TOC=35

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE clinically evaluable; cIAI = complicated intra abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; eME = extended microbiologically evaluable; IV = intravenous; ME = microbiologically evaluable; min = minute; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; q8h = every 8 hours; TOC = test-of-cure.

1.2.1. 主要な第 3 相試験のデザインの要約

RECLAIM 試験（欧米人）および RECLAIM3 試験（アジア人，ただし日本人は含まれない）：評価資料

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験のデザインはほぼ同一であり，いずれの試験でも対象は成人 cIAI 患者であった。cIAI の定義は，外科的介入を要する穿孔性の腹腔内感染症とした。

いずれの試験も二重盲検試験としてデザインされ，治験担当医師による臨床効果および安全性関連事象の評価に際する潜在的なバイアスの最小化が図られた。治験参加者へのリスクおよび対象疾患の重症度を考慮し，プラセボ対照試験は倫理的に不適切と判断された。

RECLAIM 試験では，同内容の 2 つの治験実施計画書［RECLAIM1 試験（D4280C00001 試験）および RECLAIM2 試験（D4280C00005 試験）］に，EMA を含む各規制当局（ROW）および FDA のそれぞれの要求事項を満たす主要目的の解析集団をいずれの試験にも設定した。その後，EMA および FDA 両規制当局と協議した結果，これらの 2 試験で無作為化された合計 1066 例を単一のデータベースに併合し，単一の試験として解析した。本資料では以降，ROW での解析手法および解析結果を示した。この併合解析対象集団は，世界の主要地域における cIAI の患者集団の特性をおおむね反映していた。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験のいずれの試験でも，静脈内投与による治験薬の投与期間は最短で 5 日間［腎機能が正常な治験参加者および軽度の腎機能障害を有する治験参加者では合計 15 回の投与（術前また術中の投与も含む）］，最長で 14 日間とした。治験参加者は，LFU 時点を含め，約 7 週間以内に治験を完了することとした。いずれの試験でも総治験期間は約 24～26 ヵ月であった。治験参加者は入院中に治験薬の静脈内投与を受け，退院後，予定されたすべての来院日に再来院することとした。

いずれの試験でも，地域（RECLAIM 試験）または国（RECLAIM3 試験）に基づいて治験参加者を層別した。さらに，cIAI の重症度が投与群間で均衡するよう，APACHE II スコアに基づく層別も行った。

いずれの試験でも，cIAI を対象とした臨床試験および SRP について豊富な経験を有する委員長を含む外科手術および IVR の専門家から成る SRP を設け，不十分な感染源制御に関連する交絡を最小化した。SRP は，治験薬投与に関しては盲検下で，治験依頼者や治験実施チームのその他のメンバーと関与することなく独立してレビューした。また，いずれの試験でも，層別因子には加えなかったものの，虫垂穿孔または虫垂膿瘍を有する治験参加者を全体集団の約 40%に限定した。各層内で適格な治験参加者に無作為化コードを厳密に順次割り付けた。

前治療抗菌薬の使用は許容したが，治験実施計画書で規定された数種類の方法により治療効果への潜在的な交絡を最小化した。抗菌薬治療を 72 時間以上受け，前治療抗菌薬が無効であった場合を除き，前治療抗菌薬の使用は 24 時間に限定した。外科的処置後に無作為化された治験参加者については，術後抗菌薬治療を外科的処置後 6 時間以内に限定した。主要評価項目に対する前治療抗菌薬の影響を評価するため，感度分析を計画した。治験薬の投与期間中，治験参加者は入院することとし，外来治療および経口薬への切り替えは許容しなかった。

重度の敗血症の治療に要した処置の影響を除外して治験薬の効果を評価することは難しいため，APACHE II スコアが 30 超の治験参加者および治験担当医師により差し迫った死亡のリスクが高いと判断された患者は除外した。

カルバペネム耐性グラム陰性菌に起因することが疑われるまたは判明している cIAI 患者は除外した。メロペネムはカルバペネム耐性菌に対して効果を示さないため，メロペネムと別の抗菌薬の併用が必要となり，CAZ-AVI とメロペネムを直接比較することが難しくなると考えられた。このように，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験ではベースライン時にカルバペネム耐性菌に起因することが疑われるまたは判明している cIAI 患者を除外する必要があり，これが REPRISE 試験の実施理由の 1 つであった。REPRISE 試験では，セフタジジム耐性グラム陰性菌による cIAI 患者または cUTI 患者に限定して治験に組み入れ，カルバペネム耐性グラム陰性菌による cIAI 患者または cUTI 患者を除外しなかった。

CAZ-AVI は腸球菌属（*Enterococcus* 属）に対して効果が不十分であり，いずれの治験薬も MRSA およびバンコマイシン耐性 *Enterococcus* 属に対して効果が不十分であるため，MRSA または *Enterococcus* 属の感染が判明しているまたは疑われる場合は，治験担当医師の裁量により，グラム陽性菌に対する狭域スペクトル抗菌薬（バンコマイシン，ダプトマイシンまたはリネゾリド）の使用を許容した。cIAI がしばしば複数菌感染に起因し，グラム陽性菌が認められる可能性があることを踏まえると，狭域スペクトル抗菌薬の使用を許容する必要があった。ただし，MRSA または *Enterococcus* 属の感染が認められない多くの治験参加者を潜在毒性のある不必要な治療に曝露する恐れがあるため，狭域スペクトル抗菌薬の使用をすべての治験参加者に許容することはしなかった。このようなグラム陽性菌に対する狭域スペクトル抗菌薬の限定的な使用は，グラム陰性菌には効果を示さないため，グラム陰性菌感染における CAZ-AVI の有効性評価には影響を及ぼさないと考えられた。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の有効性の主要目的は，TOC 時点の臨床効果を用いて CAZ-AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性を検証することであった。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験のいずれの試験でも，有効性評価は EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で行った。EOT 時点は治験薬最終投与後 24 時間以内，TOC 時点は無作為化後 28～35 日，LFU 時点は無作為化後 42～49 日と定義した。

C3591036 試験（日本人）：評価資料

C3591036 試験は日本人の cIAI 成人患者を対象とした第 3 相試験であった。

静脈内投与による治験薬の投与期間は 5～14 日間とした。治験期間は約 6 週間であった。抗菌薬治療を 72 時間以上受け，前治療抗菌薬が無効であった場合を除き，前治療抗菌薬の使用は 24 時間以内に限定した。外科的処置後に登録された治験参加者については，術後抗菌薬治療を外科的処置後 6 時間以内に限定した。

Enterococcus 属または MRSA が病原菌の 1 つとして疑われるまたは分離され，治験担当医師により特定の治療法が必要であると判断された場合は，治験担当医師の通常の手順に従って，バンコマイシン，リネゾリドまたはダプトマイシンの投与を治験薬投与に追加することを許容した。MRSA または *Enterococcus* 属を対象として，バンコマイシン，リネゾリドまたはダプトマイシンの投与を経験的治療として開始し，最終的な培養で MRSA または *Enterococcus* 属を分離できなかった場合，治験担当医師は経験的治療として追加したグラム陽性菌に効果のある薬剤の使用を中止することとした。有効性の評価は，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で行った。EOT 時点は治験薬最終投与後 24 時間以内，TOC 時点は治験薬初回投与日を起点として第 28～35 日，LFU 時点は第 42～49 日と定義した。

有効性の主要評価項目は，CE 集団での TOC 時点の臨床効果とした。本治験は対照薬群を設けない単群試験であり，正式な仮説検定は実施しなかった。

1.2.2. 主要な第 3 相試験のデザインの比較

第 3 相試験 3 試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験）について，試験デザインの比較を以下に示した。

1.2.2.1. 対象疾患

いずれの試験でも，cIAI の成人入院患者を対象とした。RECLAIM 試験では主に欧米人の患者を対象とし，RECLAIM3 試験ではアジア地域（日本は含まず）の患者を対象とした。C3591036 試験では日本人の患者を対象とした。

1.2.2.2. 主な評価項目および評価時点

臨床効果

いずれの試験でも，TOC 時点の臨床効果を主要評価項目とした。主要評価項目の解析対象集団は，RECLAIM 試験では MITT 集団および CE 集団，RECLAIM3 試験および C3591036 試験では CE 集団であった。

臨床効果に関する主要評価項目および主な副次評価項目を Table 2 に示した。解析対象集団の詳細は 1.2.2.4 項参照。

Table 2. 臨床効果の主要評価項目および主な副次評価項目（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，C3591036 試験）

	MITT	mMITT	ME	eME	CE
TOC 時点の臨床評価					
RECLAIM 試験	√[a]	√	√	√	√[a]
RECLAIM3 試験	-[b]	√	√	√	√[a]
C3591036 試験	√	√	√	√	√[a]
その他の時点の臨床評価					
RECLAIM 試験（EOT 時点および LFU 時点）	√	√	√	√	√
RECLAIM3 試験（EOT 時点および LFU 時点）	-[b]	√	√	√	√
C3591036 試験（EOT 時点および LFU 時点）	√	√	√	√	√

Abbreviations: eME = extended microbiologically evaluable; CE = clinically evaluable; EOT = end-of-treatment; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.
a. primay endpoint
b. not including secondary endpoint but analised.

微生物学的効果

微生物学的項目の主な副次評価項目を Table 3 に示した。

Table 3. 微生物的効果の主な副次評価項目（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，C3591036 試験）

	mMITT	ME	eME
患者ごとの微生物学的効果（EOT，TOC および LFU 時点）			
RECLAIM 試験	√	√	√
RECLAIM3 試験	√	√	√
C3591036 試験	√	√	√
原因菌別の微生物学的効果（EOT，TOC および LFU 時点）			
RECLAIM 試験	√	√	√
RECLAIM3 試験	√	√	√
C3591036 試験	√	√	√

Abbreviations: eME = extended microbiologically evaluable; EOT = end-of-treatment; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.

1.2.2.3. 用法・用量

RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験のいずれの試験でも，腎機能が正常な治験参加者および軽度の腎機能障害を有する治験参加者に対し，セフタジジム 2.0 g＋アビバクタム 0.5 g を 8 時間（±30 分）ごとに 120 分かけて一定の速度で静脈内投与した。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，治験参加者が中等度の腎機能障害（CL_{cr}：31～50 mL/min）を有する場合，セフタジジム 1.0 g＋アビバクタム 0.25 g を 12 時間（±30 分）ごとに 120 分かけて一定の速度で静脈内投与した。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験における，治験薬投与期間中に CL_{cr} が 31 mL/min 未満に低下した治験参加者での用量調節方法を Table 4 に示した。

C3591036 試験における，治験薬投与期間中に CL_{cr} が 50 mL/min 以下に低下した治験参加者での用量調節方法を Table 5 に示した。

Table 4. Dose Regimens for Patients Whose Estimated CL_{cr} Fell Below 31 mL/min While on IV Study Therapy (RECLAIM and RECLAIM3)

Estimated CL_{cr} (mL/min)	Investigational Product	Dose, Interval, Duration
26 to 30	CAZ-AVI	1 g ceftazidime/ 0.25 g avibactam every 24 hours over 120 minutes at a constant rate of infusion
	Metronidazole	Metronidazole 0.5 g q8h over 60 minutes at a constant rate of infusion
	Meropenem	Meropenem 1 g q12h over 30 minutes at a constant rate of infusion
16 to 25	CAZ-AVI	1 g ceftazidime/ 0.25 g avibactam every 24 hours over 120 minutes at a constant rate of infusion
	Metronidazole	Metronidazole 0.5 g q8h over 60 minutes at a constant rate of infusion
	Meropenem	Meropenem 0.5 g q12h over 30 minutes at a constant rate of infusion
10 to 15	CAZ-AVI	0.5 g ceftazidime/ 0.125 g avibactam every 24 hours over 120 minutes at a constant rate of infusion
	Metronidazole	Metronidazole 0.5 g q8h over 60 minutes at a constant rate of infusion
	Meropenem	Meropenem 0.5 g q12h over 30 minutes at a constant rate of infusion
6 to 9	CAZ-AVI	0.5 g ceftazidime/ 0.125 g avibactam every 24 hours over 120 minutes at a constant rate of infusion
	Metronidazole	Metronidazole 0.5 g q8h over 60 minutes at a constant rate of infusion
	Meropenem	Meropenem 0.5 g every 24 hours over 30 minutes at a constant rate of infusion

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; h = hour; IV = intravenous; q8h = every 8 hours; q12h = every 12 hours.
Note: Meropenem infusion time = 30 min; CAZ-AVI infusion time = 120 min; Metronidazole infusion time = 60 min.
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 5, D4280C00018 試験総括報告書 Table 4.

Table 5. Dose Regimens and Infusion Times for Patients Whose Estimated CL_{cr} Dropped Below 50 mL/min While on IV Study Intervention (C3591036)

CL_{cr} (mL/min)[a, b]	Investigational Product	Dose, Interval, Duration
31 to 50	CAZ-AVI	1 g ceftazidime/ 0.25 g avibactam q8h ±30 minutes over 120 minutes ±10 minutes at a constant rate of infusion
	Metronidazole	Metronidazole 0.5 g q8h ±30 minutes over 60 minutes ±5 minutes at a constant rate of infusion
16 to 30	CAZ-AVI	0.75 g ceftazidime/ 0.1875 g avibactam every 12 hours ±30 minutes over 120 minutes ±10 minutes at a constant rate of infusion
	Metronidazole	Metronidazole 0.5 g q8h ±30 minutes over 60 minutes ±5 minutes at a constant rate of infusion
6 to 15	CAZ-AVI	0.75 g ceftazidime/ 0.1875 g avibactam every 24 hours ±30 minutes over 120 minutes ±10 minutes at a constant rate of infusion
	Metronidazole	Metronidazole 0.5 g q8h ±30 minutes over 60 minutes ±5 minutes at a constant rate of infusion
<6	CAZ-AVI	0.75 g ceftazidime/ 0.1875 g avibactam every 48 hours ±30 minutes over 120 minutes ±10 minutes at a constant rate of infusion
	Metronidazole	Metronidazole 0.5 g q8h ±30 minutes over 60 minutes ±5 minutes at a constant rate of infusion

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; IV = intravenous; q8h = every 8 hours.

a. Estimated CL_{cr} using Cockcroft-Gault formula.

b. CAZ-AVI and metronidazole were removed by hemodialysis. Dosing of CAZ-AVI and metronidazole on hemodialysis days were to occur after completion of hemodialysis. In cases where hemodialysis was needed but scheduling the dosing of CAZ-AVI and metronidazole after completion of hemodialysis was not feasible, or if the investigator had concerns for the participant to continue with dosing, discontinuation from study treatment could be considered, as needed.

Source: C3591036 試験総括報告書 Table 4.

1.2.2.4. 解析対象集団

主要評価項目の解析に用いた解析対象集団は，RECLAIM 試験では MITT 集団および CE 集団，RECLAIM3 試験および C3591036 試験では CE 集団であった。

RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験で用いた有効性解析対象集団の定義を以下に示した。

CE 集団

CE 集団は，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で個別に設定した。CE 集団には，cIAI と適切に診断されたすべての治験参加者を含めた。ただし，*Acinetobacter* 属や *Stenotrophomonas* 属など，治験薬（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では CAZ-AVI およびメロペネムの両薬剤）に反応しないと考えられる細菌種を有する治験参加者は除外した。さらに，CE 集団の治験

参加者は，治験薬の投与を 48 時間以上受けた（有害事象により治験薬の投与を中止した場合を除く），予定投与量の 80%超が投与された，感染源制御が十分である，前治療抗菌薬に関する除外基準に違反していない，該当する時点で臨床効果が「治癒」または「治癒せず」と判定され，ベースライン時の原因菌に対して有効と考えられる併用抗菌薬の使用がなく，有効性評価に影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱がない者などの基準を満たさなければならないこととした（D4280C00001/5 試験総括報告書 5.7.2 項，D4280C00018 試験総括報告書 5.7.2 項，C3591036 試験総括報告書 3.7.1 項）。

MITT 集団

cIAI の疾患定義を満たし，投与量にかかわらず治験薬を投与された，すべての治験参加者と定義した。RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，CAZ-AVI およびメロペネムの両薬剤の投与を受けた治験参加者を除外した。

mMITT 集団

cIAI の疾患定義を満たし，分離株の感受性やグラム陽性／陰性にかかわらず組み入れ時に 1 種類以上の原因菌が検出されたすべての治験参加者と定義した。ただし，*Acinetobacter* 属や *Stenotrophomonas* 属など，治験薬（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では CAZ-AVI およびメロペネムの両薬剤）に反応しないと考えられる細菌種に感染した治験参加者は除外した。

ME 集団

ME 集団は，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で個別に設定した。CE 集団の治験参加者のうち，初回または治験開始前の培養で治験薬（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では CAZ-AVI およびメロペネムの両薬剤）に感受性を示すグラム陰性菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

eME 集団

eME 集団は，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で個別に設定した。CE 集団の治験参加者のうち，治験薬に対する感受性の有無を問わず，初回または治験開始前の培養でグラム陰性菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。ただし，感受性データがない治験参加者は除外した。

1.2.2.5. 有効性の判定基準

臨床効果

RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験での臨床効果判定の定義を Table 6 に示した。

いずれの試験でも，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の臨床効果を「治癒」，「治癒せず」および「判定不能」で判定した。

cIAI の症状・徴候が完全に消失または大幅に改善し，追加の抗菌薬治療，ドレナージまたは外科的介入が不要である場合を「治癒」とした。「治癒せず」は以下に該当した場合に判定した。

- 腹腔内感染症により死亡した場合，
- 外科的もしくは経皮的な再介入によって腹腔内の感染症が存続もしくは再燃していることが確認された場合，
- 追加の抗菌薬治療もしくは通常の範囲を超える処置を要する，化膿性滲出液，紅斑もしくは温熱感などの局所感染の徴候を伴う開放創傷と定義される術後創傷感染が確認された場合，
- 症状・徴候が存続し，腹腔内の感染症に対して追加の抗菌薬治療を行った場合（cIAI のために追加の抗菌薬治療を受け，有害事象のために試験を早期中止した場合も含む）
- 過去に治癒せずの基準を満たした場合。

理由にかかわらず，有効性評価のためのデータがない場合を「判定不能」とした。

Table 6. Definitions of Clinical Response at the EOT, TOC, and LFU Visits

Clinical Response	Definition
Cure	Complete resolution or significant improvement of signs and symptoms of the index infection such that no further antibacterial therapy, drainage, or surgical intervention was necessary. Note: Patients who received coverage for MRSA or *Enterococcus* spp., as allowed per protocol, could still have a response definition of cure.
Failure	Patients who met any 1 of the criteria below were considered a treatment failure: • Death related to intra-abdominal infection • Persisting or recurrent infection within the abdomen documented by the findings at re-intervention either percutaneously or operatively • Postsurgical wound infections defined as an open wound with signs of local infection such as purulent exudates, erythema, or warmth that required additional antibiotics and/or nonroutine wound care • Patients who received treatment with additional antibiotics for ongoing symptoms of intra-abdominal infection (including patients prematurely discontinued from study drug due to an AE who required additional antibiotics for cIAI) • Patient previously met criteria for failure
Indeterminate	Study data were not available for evaluation of efficacy for any reason, including: • Patient lost to follow-up or assessment not undertaken such that a determination of clinical response could not be made • Death where cIAI was clearly noncontributory • Circumstances that precluded classification as a cure or failure

Abbreviations: AE = adverse event; cIAI = complicated intra-abdominal infection; EOT = end-of-treatment; LFU = late follow-up; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; TOC = test-of-cure.
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 7, D4280C00018 試験総括報告書 Table 7, C3591036 治験実施計画書 Table 7.

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，cIAI 以外の感染症に対する抗菌薬の使用や感染源制御方法の妥当性またはそれに伴う合併症などの潜在的な交絡を考慮せずに，治験担当医師が独立して臨床効果を評価した。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の SRP は，外科医および IVR 専門家から構成され，治験担当医師により「治癒せず」と判定されたすべての治験参加者をレビューし，スクリーニング時の外科的感染源制御の妥当性を評価した。SRP により感染源制御が不十分と判定された場合は，当該治験参加者の臨床効果の最終判定を「判定不能」とした。

さらに，SRP は，治験担当医師により TOC 時点または LFU 時点で「治癒」と判定され，「治癒」の基準を満たすことを確認するために追加の手順を要したすべての治験参加者をレビューした。当該治験参加者が「治癒せず」の定義を満たすと SRP が判断した場合は，次に感染源制御が十分であったかを評価した。スクリーニング時の感染源制御が十分と判定された場合は，当該治験参加者の臨床効果の最終判定を「治癒せず」とした。感染源制御が不十分と判定された場合は，最終判定を「判定不能」とした。データクリーニング後，臨床効果判定に不一致が存在した場合には，SRP による判定が優先された。SRP は，治験薬投与の内容を知ることなく臨床効果の評価を実施した。「判定不能」の治験参加者は，CE 集団，ME 集団および eME 集団から除外した。

C3591036 試験では，2 名の外部感染症専門医（特に腹腔内感染症専門医）によって構成される判定委員会を設けた。判定委員会は，治験における評価の一貫性を確保するため，収集されたデータ（入手可能であれば画像検査，腹腔内感染症の徴候および症状，創傷検査，体温，白血球，CRP および微生物学的データ，手術・処置の記録，治験担当医師による症例要約，手術記録，退院サマリー）に基づいて，治験担当医師の臨床評価をレビューした。バイアスを避けるため，治験実施医療機関および治験担当医師の情報をマスキングしてデータをレビューした。判定委員会は，必要に応じて治験担当医師にその他の情報の提供を依頼した。データクリーニング後に不一致を確認した場合には，判定委員会による評価を優先した。さらに，判定委員会によって初期感染源制御が不十分と判定された患者については，「判定不能」に再分類し，CE 集団，ME 集団および eME 集団から除外することとした。

微生物学的効果

RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験のいずれの試験でも，mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の患者ごとの微生物学的効果および原因菌別の微生物学的効果を副次評価項目として評価した。RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，各評価項目について CAZ-AVI＋メトロニダゾールとメロペネムを比較した。

微生物学的効果は，以下の評価方法に基づき，原因菌別および患者ごとに評価した。

- 原因菌別の微生物学的評価

Table 7 の定義を用いて微生物学的効果をベースライン時の原因菌別に個別に評価した。「判定不能」以外の微生物学的効果は，「Favorable（有効）」または「Unfavorable（無効）」に分類した。RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，微生物学的効果の「有効」判定は「消失」

および「推定消失」とした。C3591036 試験では，「消失」および「推定消失」に加えて「定着（治療により感染症の明らかな症状・徴候が消失したが，当初の原因菌が同じ部位から検出された場合）」も微生物学的効果の「有効」判定に含めることとした。いずれの試験でも，臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者で，培養検査が再実施されなかった場合または再実施が臨床的に必要でないと判断された場合を「推定消失」とした。微生物学的効果の「無効」判定は，「存続」，「MIC 上昇を伴う存続」および「推定存続」とした（血中原因菌に対する微生物学的効果は，Table 7 に示したベースライン時の原因菌の分類と同様に分類した）。臨床効果が「治癒せず」と判定された治験参加者で，培養検査が再実施されなかった場合または再実施が臨床的に必要でないと判断された場合を「推定存続」とした。

ベースライン時の原因菌には，cIAI の原因菌として妥当と考えられる，腹腔内感染部位の培養検査または血液培養のいずれかで分離されたすべての細菌を含めた。例外として，*Stenotrophomonas* 属や *Acinetobacter* 属など，経験的治療として治験薬を選択することが不適切と考えられる細菌はベースライン時の原因菌に含めなかった。同じ治験参加者から同じ原因菌が複数検出された場合は，1 件とカウントした。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，Evaluability and Clinical Microbiology Assessment 計画書（D4280C00001/5 試験総括報告書 Appendix 12.1.18）の記載に従って，メディカルレビューチームがベースライン時の原因菌の分類を実施した。C3591036 試験では，Adjudication Committee Charter（C3591036 試験総括報告書 Appendix 16.1.13）の記載に従って，判定委員会がベースライン時の原因菌の分類を実施した。

微生物学的効果が「判定不能」の治験参加者は ME 集団および eME 集団では評価不能とみなした。

Table 7. Microbiological Response Categories for Each Pathogen

Microbiological Response	Definition
Eradication	Absence of causative pathogen from appropriately obtained specimens at the site of infection
Presumed eradication	Repeat cultures were not performed/clinically indicated in a patient who had a clinical response of cure.
Persistence	Causative organism still present at or beyond the EOT visit from a culture of intra-abdominal abscess, peritonitis, or surgical wound infection
Persistence with increasing MIC	Continued presence of the causative organism in a culture of the intra-abdominal abscess, peritonitis, or surgical wound infection obtained at or after completion of treatment with IV study therapy that displayed a ≥4-fold higher MIC to IV study therapy after treatment with IV study therapy.
Presumed persistence	Patient was previously assessed as a clinical failure and repeat cultures were not performed/clinically indicated
Indeterminate microbiological response	Study data were not available for evaluation of efficacy, for any reason including: • Patient lost to follow-up such that a determination of microbiological response cannot be made • Death where cIAI is clearly noncontributory • Circumstances that preclude classification[a] as eradication, presumed eradication, persistence, persistence with increasing MIC, and presumed persistence • Patient with no pathogen isolated from a cIAI culture obtained at baseline or for whom a culture was not obtained.

Abbreviations: cIAI = complicated intra-abdominal infection; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; MIC = minimum inhibitory concentration; SRP = surgical review panel.

a. Circumstances that preclude classification include cases where the clinical response was changed to be indeterminate due to an SRP assessment of inadequate source control.

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 8, D4280C00018 試験総括報告書 Table 8, C3591036 試験治験実施計画書 Table 8.

- 患者ごと（全体）の微生物学的効果判定

患者ごとの微生物学的効果の評価方法は，原因菌別の微生物学的効果の評価方法と同様であった。各治験参加者について，全体的な微生物学的効果を「有効」または「無効」として評価した。原因菌が 1 種類のみ検出された治験参加者については，その原因菌に対する微生物学的効果の判定に基づき，全体的な微生物学的効果を判定した。

ベースライン時に複数の原因菌が検出された治験参加者については，ベースライン時に検出されたすべての原因菌に対する微生物学的効果が「有効」であった場合にのみ，全体的な微生物学的効果を「有効」とした。

治験薬投与開始後に新たに認められた感染

Table 8 および Table 9 の定義に基づき，ベースライン後に新たに病原菌を治験薬投与中に発現した場合を重複感染，投与終了後に発現した場合を新規感染とした。

Table 8. Definition of emergent infections (RECLAIM and RECLAIM3)

Emergent infections	Definition
Superinfection	Isolation of a new pathogen or pathogens (other than the original Baseline pathogen[s]) from intra-abdominal cultures which was accompanied by signs and symptoms of infection requiring alternative antimicrobial therapy during the period up to and including EOT
New infection	Isolation of a new pathogen or pathogens (other than the original Baseline pathogen[s]) from intra-abdominal cultures which was accompanied by signs and symptoms of infection requiring alternative antimicrobial therapy in the time period after EOT

Abbreviations: EOT = end-of-treatment.

Table 9. Definition of emergent infections (C3591036)

Emergent infections	Definition
Superinfection	Emergence of new pathogen during treatment with IV study intervention, either at the site of infection or at a distant site with emergence or worsening of signs and symptoms of infection.
New infection	Emergence of new pathogen after completion of treatment with IV study intervention, either at the site of infection or at a distant site with emergence or worsening of signs and symptoms of infection.

Abbreviations: IV = intravenous.

1.2.2.6. 統計解析

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，CAZ-AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性を検証することを主要目的とし，TOC 時点の臨床効果を主要評価項目とした。解析対象集団は，RECLAIM 試験では MITT 集団および CE 集団を用い，RECLAIM3 試験では CE 集団を用いた。同評価項目について，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群とメロペネム群の「治癒」と

判定された治験参加者の割合の差の両側 95% CI（片側 97.5% CI に相当）の下限が-12.5%を上回る場合に，CAZ-AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が検証されることとした。

C3591036 試験では，CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性を評価することを主要目的とし，CE 集団での TOC 時点の臨床効果を主要評価項目とした。同評価項目について，「治癒」と判定された治験参加者の割合および 95% CI を算出した。C3591036 試験は単群試験であり，正式な仮説検定は実施しなかった。有効性評価の基準として，「治癒」と判定された治験参加者の割合の点推定値が 78%以上であることを確認した。RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験と異なり，mMITT 集団の原因菌別および患者ごとの微生物学的効果ではいずれも分母に「判定不能」は含めなかった（ME 集団および eME 集団では元々「判定不能」は評価対象外）。

1.2.3. Study 2002 試験（参考資料）のデザインの要約

Study 2002 試験は，cIAI の成人患者を対象に CAZ-AVI＋メトロニダゾールの安全性，忍容性および有効性をメロペネムと比較する多施設共同，二重盲検，無作為化試験であった。

CAZ-AVI＋メトロニダゾール群では，セフタジジム 2.0 g＋アビバクタム 0.5 g およびメトロニダゾール 0.5 g を 8 時間ごとに投与した。CAZ-AVI およびメトロニダゾールの 1 回当たりの投与時間はそれぞれ 30 分および 1 時間であった。実薬対照薬群では，標準的な用法・用量に従い，メロペネム 1.0 g を 8 時間ごとに 30 分かけて投与した。メロペネムは cIAI の治療薬として承認され，幅広く用いられており，ESBL 産生グラム陰性菌にはカルバペネム系抗菌薬が選択されることから，cIAI で検出されたグラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌に対して優れた有効性を示すメロペネムを実薬対照として選択した。cIAI を対象とした過去の臨床試験と同様に，治療期間は 5～14 日間であった。

有効性の主要目的は，cIAI の治験参加者を対象に，ME 集団での TOC 時点（治験薬最終投与後 2 週間）の臨床効果をメロペネムと比較することであった。臨床効果は，「治癒」，「治癒せず」および「判定不能」で判定した。臨床効果が「判定不能」の治験参加者は，主要解析対象集団である ME 集団では評価不能とみなした。cIAI と適切に診断されているが原因菌が検出されなかった治験参加者は，主解析では評価不能とみなした。

1.2.4. REPRISE 試験（評価資料）のデザインの要約

REPRISE 試験は，セフタジジム耐性グラム陰性菌による cIAI または cUTI の治療について CAZ-AVI と BAT を比較する非盲検，無作為化，多施設共同，第 3 相試験であった。本治験は，セフタジジム耐性グラム陰性菌について追加の情報を得るためにデザインされた。また，本治験では，対照薬に耐性を有する原因菌による感染症の患者や複数の合併症を有する患者など，主要な第 3 相試験では通常除外される患者または募集されない患者を評価する機会が得られた。

発熱やその他の症状・徴候（局所的な改善および全身性の改善を明らかに裏付ける）に基づき，治験担当医師が適切と判断した場合は，治験薬（CAZ-AVI または BAT）の静脈内投与を 5～21 日間継続した。各投与群への無作為割り付け前に治験担当医師が適切な BAT を決定および選択した。BAT 群に割り付けられた治験参加者には，治験担当医師の標準治療および治験実施地域の添付文書に基づいた用量で治験薬を投与した。cIAI に対する望ましい BAT は，メロペ

ネム，イミペネム，ドリペネム，チゲサイクリンおよびコリスチンとした。代替の単剤療法および併用療法も許容した。CAZ-AVI の用法・用量は RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験と同様であった（1.2.2.3 項）。

適格な治験参加者を IVRS/Interactive Web Response System を用いて無作為化した。適格な治験参加者を疾患および地域により層別し，1：1 の比で CAZ-AVI 群（cIAI の治験参加者にはメトロニダゾールを併用）または BAT 群に無作為化した。

本治験の主要目的は，セフタジジム耐性グラム陰性菌による重度の感染症に対する CAZ-AVI および BAT の患者ごとの臨床効果を TOC 時点で評価することであった。

副次目的は，他の時点および部分集団での CAZ-AVI および BAT の臨床効果，セフタジジム耐性グラム陰性菌による重度の感染症に対する CAZ-AVI および BAT の微生物学的効果，治療の変更または中止の理由，第 28 日の全死亡，安全性，忍容性ならびに PK を評価することであった。

2. 個々の試験結果の要約

cIAI を対象とした臨床的有効性試験の結果の要約を Table 45 に示した。

2.1. RECLAIM 試験（第 3 相試験，欧米人，評価資料）

複雑性腹腔内感染症（cIAI）の成人入院患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（CAZ-AVI）＋メトロニダゾールの有効性，安全性および忍容性をメロペネムと比較検討する第 3 相，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験（D4280C00001/5 試験総括報告書，M5.3.5.1）

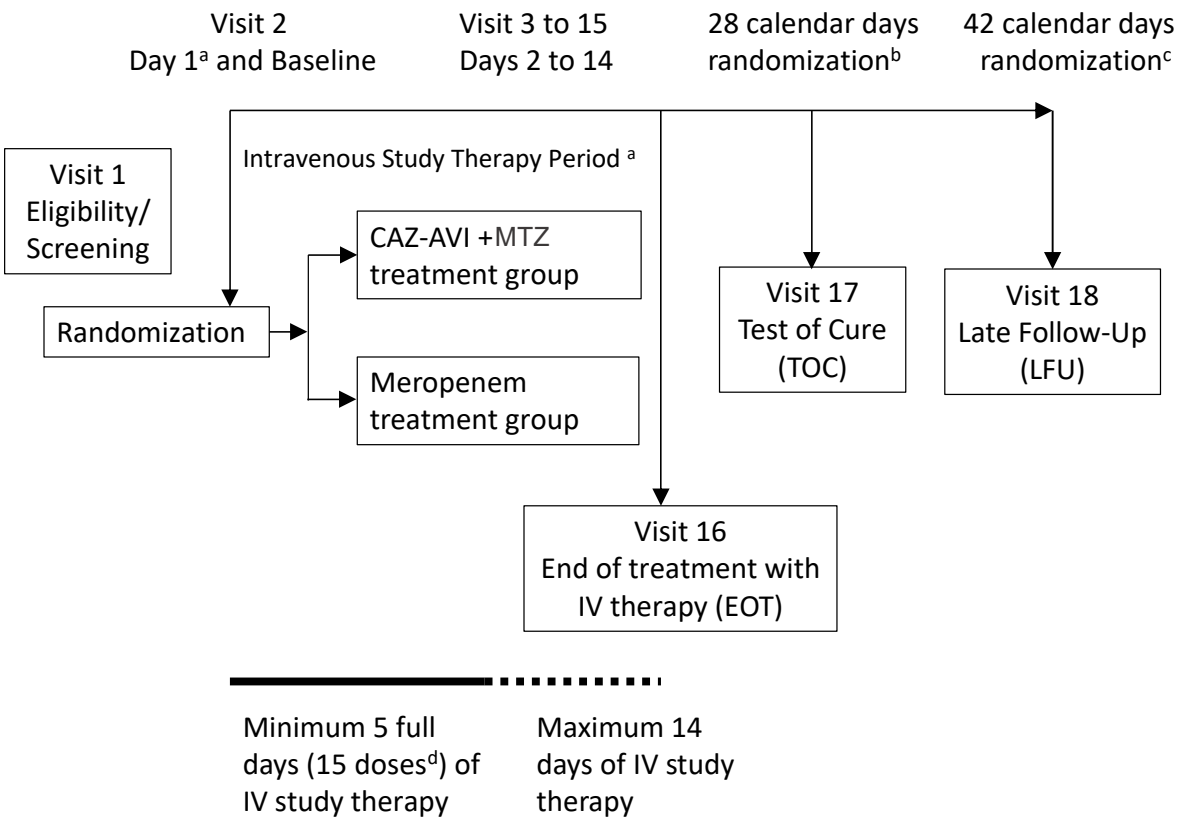
有効性の結論

MITT 集団および CE 集団で CAZ-AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が検証され，本治験の主要目的が達成された。

試験デザイン

Figure 1 に示した。

Figure 1. Flow Chart of Study Design (RECLAIM)



Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; MTZ = metronidazole; TOC = test-of-cure.

a. Administration of the first dose of IV study therapy marked the beginning of study Day 1. Subsequent study days were based on 24-hour periods from the start time of the first infusion.
b. If it was not possible to perform the TOC visit 28 calendar days from randomization (eg, the patient was on holiday), the allowed visit window was 28 to 35 calendar days from randomization.
c. If it was not possible to perform the LFU visit 42 calendar days from randomization (eg, the patient was on holiday), the allowed visit window was 42 to 49 calendar days from randomization.
d. For patients with normal renal function and patients with mild renal impairment.

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 10 に示した。

治験参加者の内訳および解析対象集団から除外した理由は投与群間で同様であった。

Table 10. Patient Disposition (All Patients) (RECLAIM)

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI + Metronidazole	Meropenem	Total
Patients enrolled[a]			1149
Patients who were not randomized			83
Patients randomized	532	534	1066
Patients who received treatment	529 (99.4)	529 (99.1)	1058 (99.2)
Patients who did not receive treatment	3 (0.6)	5 (0.9)	8 (0.8)
Eligibility criteria not fulfilled	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)
Subject decision	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Other	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Patients who completed treatment	474 (89.1)	494 (92.5)	968 (90.8)
Patients who discontinued treatment[b]	55 (10.3)	35 (6.6)	90 (8.4)
Subject decision	22 (4.1)	15 (2.8)	37 (3.5)
Adverse event	14 (2.6)	7 (1.3)	21 (2.0)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0
Lack of therapeutic response	7 (1.3)	8 (1.5)	15 (1.4)
Condition under investigation improved/ subject recovered	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Subject lost to follow-up	0	0	0
Other	11 (2.1)	5 (0.9)	16 (1.5)
Patients who completed TOC visit	477 (89.7)	490 (91.8)	967 (90.7)
Patients who completed study (LFU visit)	476 (89.5)	477 (89.3)	953 (89.4)
Patients who discontinued study	56 (10.5)	57 (10.7)	113 (10.6)
Subject decision	21 (3.9)	14 (2.6)	35 (3.3)
Eligibility criteria not fulfilled	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)
Death	12 (2.3)	8 (1.5)	20 (1.9)
Subject lost to follow-up	14 (2.6)	23 (4.3)	37 (3.5)
Other	6 (1.1)	9 (1.7)	15 (1.4)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.

a. Informed consent provided.

b. The patient stopped study treatment before receiving the minimum 5 days of treatment for any reason or treatment was stopped at any time and for any reason before the cIAI was considered resolved or cured and a non-study antibiotic was required to complete treatment.

All percentages were calculated from the number of patients randomized.

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 13.

治験参加者の 58.9%が東欧（SAP で規定された地域）で，16.6%が北米および西欧で，24.5%がその他の地域で無作為化された。人口統計学的特性および疾患特性は投与群間で同様であり，cIAI の患者集団の特性とおおむね一致していた。ベースライン時に検出された原因菌のプロファイルは，cIAI で想定されるプロファイルと一致しており，投与群間で同様であった。

mMITT 集団（823 例）では，111 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 47 例，メロペネム群 64 例）で好気性セフタジジム耐性グラム陰性菌が分離された。セフタジジム耐性分離株の MIC 分布は CAZ-AVI でセフタジジムより低濃度側に分布していた。ほぼすべての分離株で，CAZ-AVI の MIC は 8 μg/mL 以下（感受性ありと想定される範囲内）であった。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は D4280C00001/5 試験総括報告書に示した。

2.2. RECLAIM3 試験［第 3 相試験，アジア人（日本人は含まず），評価資料］

複雑性腹腔内感染症（cIAI）の成人入院患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（CAZ-AVI）＋メトロニダゾールの有効性，安全性および忍容性をメロペネムと比較検討する第 3 相，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験（D4280C00018 試験総括報告書，M5.3.5.1）

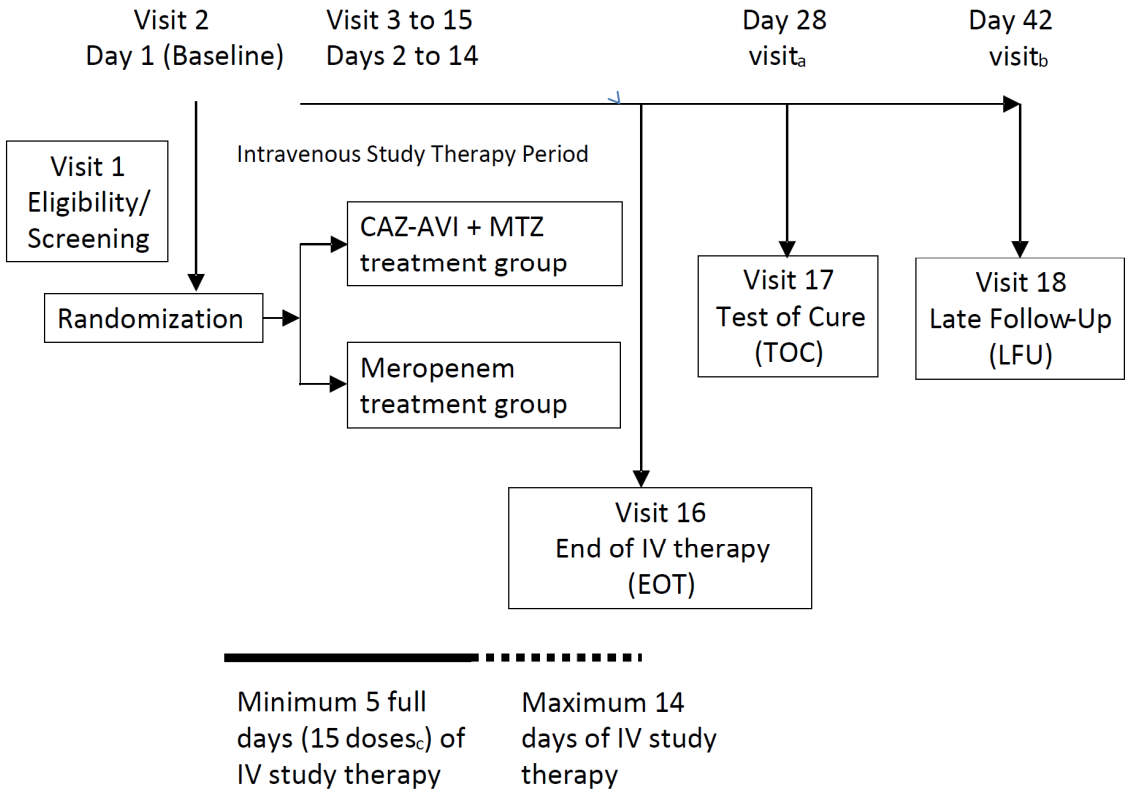
有効性の結論

CE 集団で CAZ-AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が検証され，本治験の主要目的が達成された。

試験デザイン

Figure 2 に示した。

Figure 2. Flow Chart of Study Design (RECLAIM3)



Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; MTZ = metronidazole; TOC = test-of-cure.

a. If it was not possible to perform the TOC visit on study Day 28 (eg, the patient is on holiday), the allowed visit window was Day 28 to 35.
b. If it was not possible to perform the LFU visit on study Day 42 (eg, the patient is on holiday), the allowed visit window was Day 42 to 49.
c. For patients with normal renal function and patients with mild renal impairment.

Source: D4280C00018 試験総括報告書 Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 11 に示した。

治験参加者の内訳および解析対象集団から除外した理由は投与群間で同様であった。

Table 11. Patient Disposition (All Patients) (RECLAIM3)

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI + Metronidazole	Meropenem	Total
Patients enrolled[a]			486
Patients who were not randomized			45
Patients randomized	219	222	441
Patients who received treatment	215 (98.2)	217 (97.7)	432 (98.0)
Patients who did not receive treatment[b]	4 (1.8)	5 (2.3)	9 (2.0)
Eligibility criteria not fulfilled	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (1.1)
Withdrawal by subject	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
Other	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Patients who completed treatment	196 (89.5)	202 (91.0)	398 (90.2)
Patients who discontinued treatment[c]	19 (8.7)	15 (6.8)	34 (7.7)
Subject decision	9 (4.1)	5 (2.3)	14 (3.2)
Adverse event	7 (3.2)	3 (1.4)	10 (2.3)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0
Lack of therapeutic response	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
Condition under investigation improved/ subject recovered	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Subject lost to follow-up	0	0	0
Other	0	3 (1.4)	3 (0.7)
Patients who completed TOC visit	197 (90.0)	202 (91.0)	399 (90.5)
Patients who completed study (LFU visit)	190 (86.8)	196 (88.3)	386 (87.5)
Patients who discontinued study	29 (13.2)	26 (11.7)	55 (12.5)
Subject decision	16 (7.3)	8 (3.6)	24 (5.4)
Eligibility criteria not fulfilled	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (1.1)
Death	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Subject lost to follow-up	5 (2.3)	10 (4.5)	15 (3.4)
Other	5 (2.3)	4 (1.8)	9 (2.0)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.

a. Informed consent provided.

b. Reasons patients did not receive treatment were taken from the study termination electronic case report form.

c. The patient stopped study treatment before receiving the minimum 5 days of treatment for any reason or treatment was stopped at any time and for any reason before the complicated intra-abdominal infection was considered resolved or cured and a non-study antibiotic was required to complete treatment.

Source: D4280C00018 試験総括報告書 Table 14.

治験参加者の 61.2%が中国で，23.8%が韓国で，15.0%がベトナムで無作為化された。人口統計学的特性および疾患特性は投与群間で同様であり，cIAI の患者集団の特性とおおむね一致していた。ベースライン時に検出された原因菌のプロファイルは，cIAI で想定されるプロファイルと一致しており，投与群間で同様であった。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は D4280C00018 試験総括報告書に示した。

2.3. C3591036 試験（第 3 相試験，日本人，評価資料）

入院を要する日本人成人の複雑性腹腔内感染症患者を対象として PF-06947386（セフタジジム／アビバクタム）に加えてメトロニダゾールを併用したときの有効性および安全性を評価する，多施設共同，非盲検，単群，第 3 相試験（C3591036 試験総括報告書，M5.3.5.2）

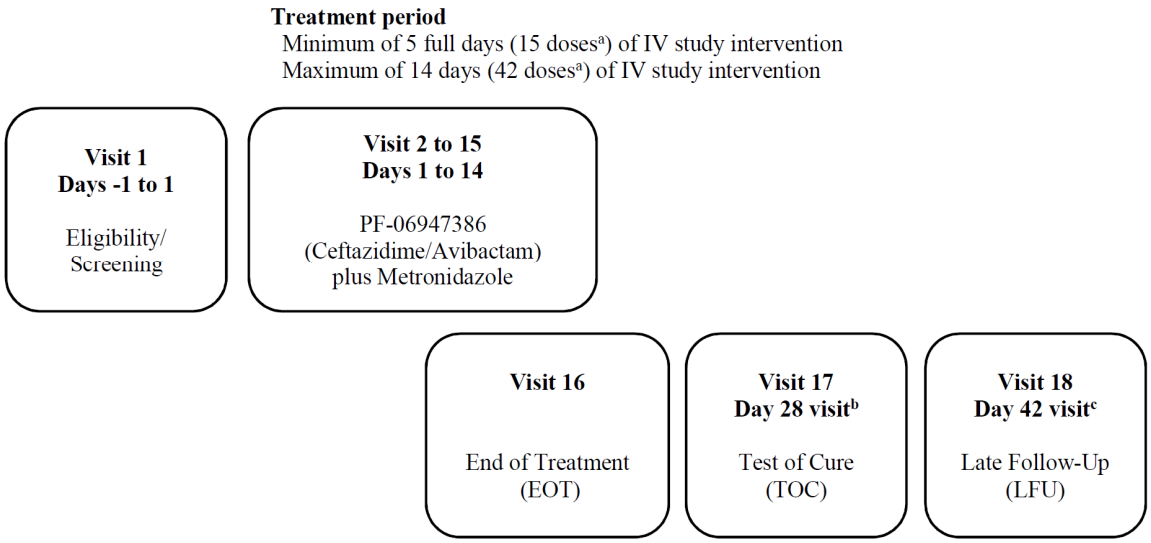
有効性の結論

主要評価項目である TOC 時点の臨床効果は主解析の CE 集団で 90.0%（95% CI: 76.3, 97.2）であり，点推定値が事前に規定した閾値 78%以上であった。

試験デザイン

Figure 3 に示した。

Figure 3. Flow Chart of Study Design (C3591036)



Abbreviations: EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.
a. For patients with normal renal function and patients with mild renal impairment.
b. If it was not possible to perform the TOC visit on study Day 28 (eg, the patient is on holiday), the allowed visit window was Day 28 to 35.
c. If it was not possible to perform the LFU visit on study Day 42 (eg, the patient is on holiday), the allowed visit window was Day 42 to 49.
Source: C3591036 試験総括報告書 Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 12 に示した。

Table 12. Patient Disposition (All Patients) (Protocol C3591036)

Number (%) of Participants	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=60) n (%)
Patients enrolled : 60	
Patients who received treatment	60 (100.0)
Patients who did not receive treatment	0
Patients who completed treatment	59 (98.3)
Patients who discontinued treatment	1 (1.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (1.7)
Patients who completed TOC visit	57 (95.0)
Patients who completed study (LFU visit)	56 (93.3)
Patients who discontinued study	4 (6.7)
ADVERSE EVENT	1 (1.7)
DEATH	1 (1.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (1.7)
OTHER	1 (1.7)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2022 (11:27) Source Data: adds Table Generation: 11JAN2023 (11:52)
(Database snapshot date : 07DEC2022) Output File: ./csr6/C3591036/adds_s901
Table 14.1.1.2.1 PF-06947386 is for Pfizer internal use.

MITT 集団では男性（57.6%）が女性（42.4%）よりわずかに多く，年齢の平均値は 57.0 歳（範囲：20～90 歳）で，75 歳以上の治験参加者の割合は 18.6%であった。治験参加者の単数菌感染が 10.2%で認められ，複数菌感染が 61.0%で認められた。APACHE II スコアが 10 以下であった治験参加者の割合は 72.9%であった。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は C3591036 試験総括報告書に示した。

2.4. Study 2002 試験（第 2 相試験，参考資料）

複雑性腹腔内感染症の成人入院患者を対象に CAZ-AVI＋メトロニダゾールの安全性，忍容性および有効性をメロペネムと比較する前向き，多施設共同，二重盲検，無作為化，比較試験（NXL104/2002 試験総括報告書，M5.3.5.1）

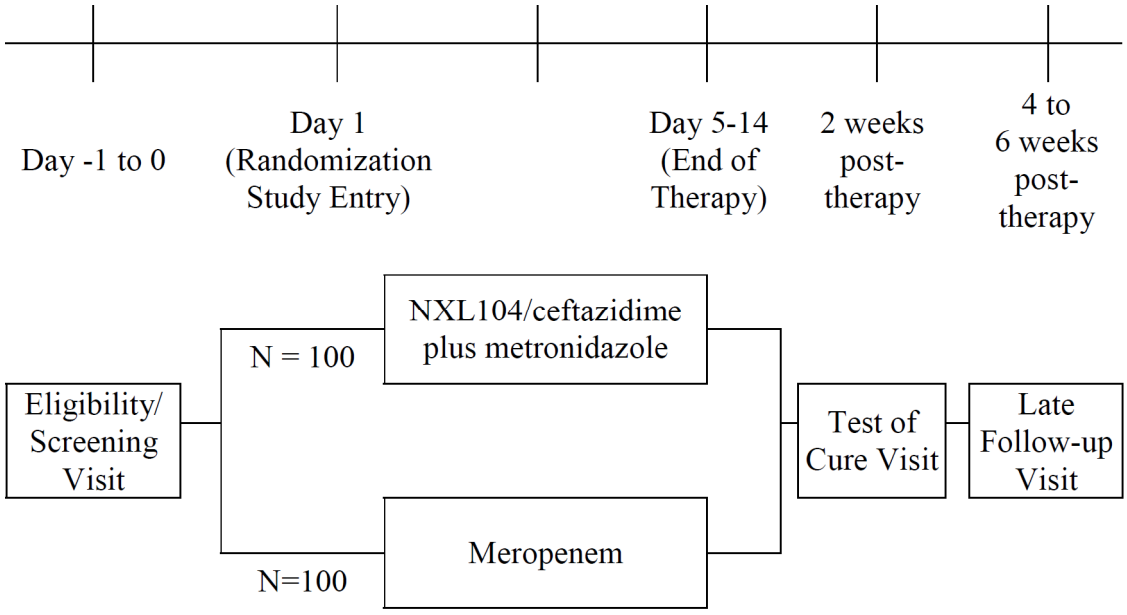
有効性の結論

ME 集団を用いて TOC 時点で評価したとき，CAZ-AVI＋メトロニダゾールは，セフタジジム感受性原因菌による cIAI に対しメロペネムと同程度の臨床的有効性を示した。また，評価した株数は限られるが，CAZ-AVI＋メトロニダゾールは，セフタジジム耐性グラム陰性菌に対してセフタジジム感受性分離株に対する効果と同程度の効果を示した。

試験デザイン

Figure 4 に示した。

Figure 4. Flow Chart of Study Design (Study 2002)



Abbreviation: NXL104 = avibactam.
Source: NXL104/2002 試験総括報告書 Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 13 に示した。

各投与群に 102 例ずつ無作為に割り付けられた。治験参加者は 8 ヵ国の 33 施設で無作為化され，大部分は米国以外で無作為化された。治験参加者の大部分（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 90.1%，メロペネム群 94.1%）が本治験を完了した。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例は治験薬投与開始前に中止したため，安全性解析対象集団から除外された。ME 集団には，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 68 例（66.7%）およびメロペネム群の 76 例（74.5%）が含まれた。

Table 13. Patient Disposition (All Patients) (Study 2002)

Patient Disposition/Withdrawal Reason	Number (%)[a] of Patients CAZ-AVI + Metronidazole N=101	Meropenem N=102	Total N=203
Screened			216
Safety Population	101 (100.0)	102 (100.0)	203 (100.0)
Completed Study[b]	91 (90.1)	96 (94.1)	187 (92.1)
Withdrew from Study	10 (9.9)	6 (5.9)	16 (7.9)
Did not meet inclusion/exclusion criteria	0	0	0
Clinical failure	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Microbiological failure	0	0	0
Discontinued due to AE	2 (2.0)	0	2 (1.0)
Discontinued due to SAE	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (3.0)
Investigator decision	0	0	0
Protocol deviaition	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Withdrew consent	0	0	0
Lost to follow-up	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Other	3 (3.0)	0	3 (1.5)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; SAE = serious adverse event.
a. Percentages for the analysis Populations are calculated using the number of patients in the safety Population as the denominator and the other percentages are calculated using the number of patients in the corresponding Population as the denominator
b. Study completion is defined as completion of late follow up
Source: NXL104/2002 試験総括報告書 Table 7.

感染症の種類，感染部位および手術方法は投与群間で同様であった。人種，性別，年齢，APACHE II スコアおよび BMI は投与群間でおおむね同様であった。

いずれの投与群でも治験参加者の約半数が前治療抗菌薬の投与を受けていた。前治療抗菌薬の投与を 24 時間超受けていた治験参加者は 4 例のみで，いずれの治験参加者でも前治療抗菌薬が無効であった。腹腔内感染部位から検出された原因菌として *E. coli* が最も多く，全体の 72.9%に認められた。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は NXL104/2002 試験総括報告書に示した。

2.5. REPRISE 試験（第 3 相試験，評価資料）

セフタジジム耐性グラム陰性菌による複数の感染症を対象にセフタジジム／アビバクタム（CAZ-AVI）および利用可能な最善の治療法を評価する非盲検，無作為化，多施設共同，第 3 相試験（D4280C00006 試験総括報告書，M5.3.5.1）

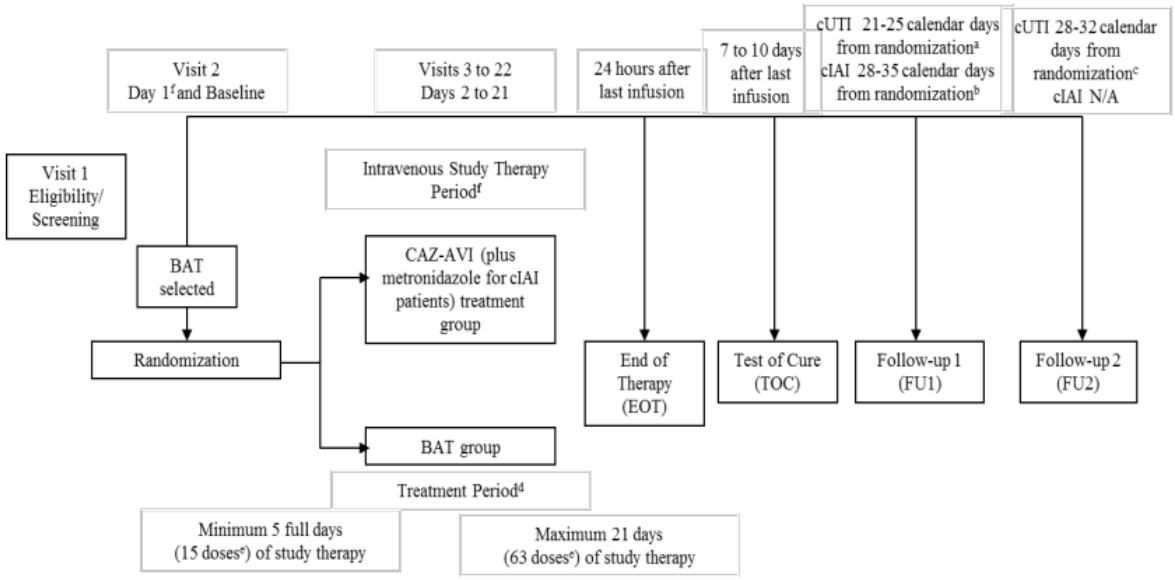
有効性の結論

cUTI に対する CAZ-AVI の有効性が支持された。一方，cIAI の治験参加者数は少なく（無作為化された治験参加者は 27 例のみ），治療効果について大まかな傾向しか確認できなかった。

試験デザイン

Figure 5 に示した。

Figure 5. Flow Chart of Study Design (REPRISE)



Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI= complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; IV = intravenous; N/A = not applicable; TOC = test-of-cure.

a. The designated windows for the TOC (7 to 10 days after last dose of study therapy) and FU1 (21 to 25 calendar days from randomization) visits could have overlapped depending upon the number of days the cUTI patient received study therapy. In those instances, the TOC and FU1 visits were combined on the same day. Depending on the duration of study therapy and the timing of the TOC and FU1 visits, it was possible that the FU1 visit could have occurred prior to the TOC visit.
b. The designated windows for the TOC (7 to 10 days after last dose of study therapy) and FU1 (28 to 35 calendar days from randomization) visits could have overlapped depending upon the number of days the cIAI patient received study therapy. In those instances, the TOC and FU1 visits were combined on the same day. Depending on the duration of study therapy and the timing of the TOC and FU1 visits, it was possible that the FU1 visit could have occurred prior to the TOC visit.
c. The designated windows for the TOC (7 to 10 days after last dose of study therapy) and FU2 (28 to 32 calendar days from randomization) visits could have overlapped depending upon the number of days the cIAI patient received study therapy. In those instances, the TOC and FU2 visits were combined on the same day.
d. Treatment Period doses were only for patients randomized to CAZ-AVI. Dosing intervals for BAT were per the local standard of care.
e. For patients with creatinine clearance >50 mL/min.
f. Administration of the first dose of IV study therapy marked the beginning of study Day 1. Subsequent study days were based on 24-hour periods from the time of the first infusion.

Source: D4280C00006 試験総括報告書 Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 14 に示した。

約 400 例を本治験に組み入れる予定であったが，幅広い病原菌に感染した治験参加者を十分登録できたため，登録を早期に終了した。

16 ヵ国の 53 施設で，合計 345 例が組み入れられ，333 例が無作為化された。このうち，165 例（cUTI 治験参加者 153 例，cIAI 治験参加者 12 例）が CAZ-AVI 群に，168 例（cUTI 治験参加者 153 例，cIAI 治験参加者 15 例）が BAT 群に割り付けられた。

ほぼすべての治験参加者（CAZ-AVI 群 97.6%，BAT 群 95.8%）が治験薬の投与を完了した。合計 10 例が治験薬の投与を早期に中止した。BAT 群で治験薬の投与を中止した治験参加者は 7 例（cUTI 治験参加者 3 例，cIAI 治験参加者 4 例）で，投与中止理由の内訳は，治験参加者の判断が 3 例，有害事象が 2 例，治療効果欠如が 1 例，その他が 1 例であった。CAZ-AVI 群で治験薬の投与を中止した治験参加者は 3 例（いずれも cUTI 治験参加者）で，投与中止理由の内訳は，治験参加者の判断，有害事象およびその他が各 1 例であった。

Table 14. Patient Disposition (All Patients) (REPRISE)

	Number (%) of Patients						
	cIAI		cUTI		cIAI+cUTI		
	CAZ-AVI +MTZ	BAT	CAZ-AVI	BAT	CAZ-AVI[a]	BAT	Total
Patients enrolled[b]							345
Patients who were not randomized							12
Patients randomized	12	15	153	153	165	168	333
Patients who received treatment	12 (100)	15 (100)	152 (99.3)	153 (100)	164 (99.4)	168 (100)	332 (99.7)
Patients who did not receive treatment	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Withdrawal by patient	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Patients who completed treatment	12 (100)	11 (73.3)	149 (97.4)	150 (98.0)	161 (97.6)	161 (95.8)	322 (96.7)
Patients who discontinued treatment[c]	0	4 (26.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.8)	7 (4.2)	10 (3.0)
Patient decision	0	1 (6.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Adverse event	0	1 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0	0	0	0	0
Lack of therapeutic response	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Condition under investigation improved/patient recovered	0	0	0	0	0	0	0
Patient lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	1 (6.7)	1 (0.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Patients who completed the TOC visit	12 (100)	13 (86.7)	145 (94.8)	150 (98.0)	157 (95.2)	163 (97.0)	320 (96.1)
Patients who completed study (FU1 visit)	11 (91.7)	13 (86.7)	135 (88.2)	140 (91.5)	146 (88.5)	153 (91.1)	299 (89.8)
Patients who completed study (FU2 visit)	NA	NA	144 (94.1)	148 (96.7)	144 (87.3)	148 (88.1)	292 (87.7)
Patients who completed study	12 (100)	13 (86.7)	143 (93.5)	148 (96.7)	155 (93.9)	161 (95.8)	316 (94.9)
Patients who discontinued study	0	2 (13.3)	10 (6.5)	5 (3.3)	10 (6.1)	7 (4.2)	17 (5.1)
Patient decision	0	1 (6.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Eligibility criteria not fulfilled	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	1 (6.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.8)	4 (2.4)	7 (2.1)
Patient lost to follow-up	0	0	4 (2.6)	0	4 (2.4)	0	4 (1.2)
Other	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; MTZ = metronidazole; NA = not applicable; TOC = test-of-cure.

a. CAZ-AVI includes metronidazole for cIAI patients.
b. Informed consent received.
c. The patient stopped study treatment before receiving the minimum 5 days of treatment for any reason or treatment was stopped at any time and for any reason before the entry diagnosis was considered resolved or cured and a non-study antibiotic was required to complete treatment.

Table 14. Patient Disposition (All Patients) (REPRISE)

All percentages are calculated from number of patients randomized in the entry diagnosis category within treatment group (N).
Source: D4280C00006 試験総括報告書 Table 13.

cUTI および治験参加者数が少ない cIAI のいずれでも，ベースライン時の人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。治験参加者の大部分は白人で，男性が 54.2%，年齢の中央値は 65 歳であった。ベースライン時の疾患特性も投与群間でおおむね同様であり，cUTI および cIAI の特性と一致していた。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は D4280C00006 試験総括報告書に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，cIAI に対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性エビデンスに寄与する臨床試験として，cIAI での有効性を検証した主要な第 3 相試験である RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験ならびに日本人を対象とした第 3 相試験である C3591036 試験の結果を相互に比較しながら順に示し，次に CAZ-AVI の臨床的有効性を支持する第 2 相試験の Study 2002 試験からの追加データを示した。REPRISE 試験については，cIAI の治験参加者数が少なかったため（無作為化された治験参加者は 27 例のみ），cIAI での有効性の結果は本項には示さなかった。

また，頑健性のある有効性解析を実施するために，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験ならびに Study 2002 試験の有効性データを原因菌別に併合し，原因菌別の臨床効果および微生物学的効果をすべての原因菌およびセフタジジム耐性菌の両方について評価した。これらの併合データには，REPRISE 試験で無作為化された 27 例の cIAI の治験参加者から得られた限定的なデータも含め，3.2.3 項および 3.3.3 項に示した。

3.1. 試験対象集団

本項では，RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，C3591036 試験および Study 2002 試験での試験対象集団について記載した。主要な第 3 相試験である RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験ならびに日本人を対象とした第 3 相試験である C3591036 試験での結果は 3.1.1 項に示した。Study 2002 試験の試験対象集団については 3.1.2 項に示した。RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および Study 2002 試験の試験対象集団の特性は試験間で同様であった。RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では Study 2002 試験より治験参加者の年齢が高く，術前に組み入れられた治験参加者が多かったなど，第 3 相試験と第 2 相試験でわずかな相違点が認められた。C3591036 試験での試験対象集団の特性は，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験に比べ，組み入れ前 3 日間以内に前治療全身性抗菌薬の投与を受けた治験参加者の割合および複数菌感染の治験参加者の割合が高かったが，おおむね cIAI の患者集団の特性と一致していた。

3.1.1. 試験対象集団の要約：RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験

RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験では，cIAI の入院患者を組み入れた。本項では，解析対象集団，治験参加者の内訳，人口統計学的特性，疾患特性および治験薬治療の遵守状況に関する情報を示した。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，対象とする患者集団が地理的地域ごとに適切に組み入れられた。いずれの試験でも治験参加者の内訳および解析対象集団から除外した理由は投与群間で同様であった。人口統計学的特性も投与群間で同様であり，cIAI の患者集団の特性と

一致していた。疾患特性も投与群間で同様であった。試験対象集団における治験参加者の診断名は cIAI の代表的な疾患であった。

いずれの試験でも，ベースライン時に検出された原因菌のプロファイルは，cIAI で想定されるプロファイルと一致しており，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では投与群間で同様であった。グラム陰性菌，グラム陽性菌および嫌気性原因菌の分布は想定通りであり，いずれの試験でも *E. coli* が多かった。

3.1.1.1. 解析対象集団の比較

有効性評価に用いた解析対象集団の定義は 1.2.2.4 項に示した。RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験での TOC 時点の解析対象集団の内訳を Table 15 に，C3591036 試験の解析対象集団の内訳を Table 16 に示した。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験ともに，後述する有効性評価に用いた解析集団に含まれる治験参加者の割合は各群で同様であった。有効性の結果は解析対象集団間で同様であり，結果の頑健性に影響のある問題は認められなかった。各解析対象集団から除外された治験参加者数および除外理由の詳細については，D4280C00001/5 試験総括報告書 6.3 項，D4280C00018 試験総括報告書 6.3 項および C3591036 試験総括報告書 4.3 項に示した。

TOC 時点の CE 集団

無作為化された治験参加者（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験）または組み入れられた治験参加者（C3591036 試験）のうち，それぞれ 77.5%，81.9%，66.7%の治験参加者が TOC 時点の CE 集団に含まれた。

MITT 集団

無作為化された治験参加者（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験）または組み入れられた治験参加者（C3591036 試験）の大部分が MITT 集団に含まれ，その割合はそれぞれ 97.8%，97.7%，98.3%であった。

mMITT 集団

無作為化された治験参加者（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験）または組み入れられた治験参加者（C3591036 試験）のうち，それぞれ 77.2%， 66.9%，70.0%の治験参加者が mMITT 集団に含まれた。

TOC 時点の ME 集団および eME 集団

無作為化された治験参加者（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験）または組み入れられた治験参加者（C3591036 試験）のうち，それぞれ 52.9%，49.7%，60.0%の治験参加者が TOC 時点の eME 集団に含まれた。ME 集団に含まれた割合はそれぞれ 51.8%，48.1%，58.3%であった。

Table 15. Analysis Sets: RECLAIM and RECLAIM3

	RECLAIM Number of Patients (%)			RECLAIM3 Number of Patients (%)		
	CAZ-AVI + MTZ (N=532)	Meropenem (N=534)	Total (N=1066)	CAZ-AVI + MTZ (N=219)	Meropenem (N=222)	Total (N=441)
Patients included in the safety analysis set	529 (99.4)	529 (99.1)	1058 (99.2)	215 (98.2)	217 (97.7)	432 (98.0)
Patients included in the MITT analysis set	520 (97.7)	523 (97.9)	1043 (97.8)	214 (97.7)	217 (97.7)	431 (97.7)
Patients excluded from the MITT analysis set[a]	12 (2.3)	11 (2.1)	23 (2.2)	5 (2.3)	5 (2.3)	10 (2.3)
Did not receive treatment	3 (0.6)	5 (0.9)	8 (0.8)	4 (1.8)	5 (2.3)	9 (2.0)
Minimum disease criteria not met	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (1.6)	0	2 (0.9)	2 (0.5)
Received both treatments	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Patients included in the mMITT analysis set	413 (77.6)	410 (76.8)	823 (77.2)	143 (65.3)	152 (68.5)	295 (66.9)
Patients excluded from the mMITT analysis set[a]	119 (22.4)	124 (23.2)	243 (22.8)	76 (34.7)	70 (31.5)	146 (33.1)
Minimum disease criteria not met	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (1.6)	0	2 (0.9)	2 (0.5)
No eligible baseline pathogen	113 (21.2)	119 (22.3)	232 (21.8)	75 (34.2)	69 (31.1)	144 (32.7)
Had bacterial species not expected to respond to both study drugs	7 (1.3)	5 (0.9)	12 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Patients included in the CE at TOC analysis set	410 (77.1)	416 (77.9)	826 (77.5)	177 (80.8)	184 (82.9)	361 (81.9)
Patients excluded from the CE at TOC analysis set[a]	122 (22.9)	118 (22.1)	240 (22.5)	42 (19.2)	38 (17.1)	80 (18.1)
Minimum disease criteria not met	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (1.6)	0	2 (0.9)	2 (0.5)
Had bacterial species not expected to respond to both study drugs	7 (1.3)	5 (0.9)	12 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Treatment compliance criteria not met	16 (3.0)	14 (2.6)	30 (2.8)	11 (5.0)	9 (4.1)	20 (4.5)
Inclusion/exclusion not met	8 (1.5)	11 (2.1)	19 (1.8)	5 (2.3)	5 (2.3)	10 (2.3)
Had other important protocol deviation post-baseline up to TOC[b]	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Prior antibiotics deviation	8 (1.5)	10 (1.9)	18 (1.7)	5 (2.3)	4 (1.8)	9 (2.0)
Received potentially effective concomitant antibiotics up to TOC[c]	17 (3.2)	19 (3.6)	36 (3.4)	7 (3.2)	7 (3.2)	14 (3.2)
Did not have a clinical response of cure or failure at TOC	48 (9.0)	45 (8.4)	93 (8.7)	25 (11.4)	23 (10.4)	48 (10.9)
Inadequate source control[d]	13 (2.4)	15 (2.8)	28 (2.6)	5 (2.3)	2 (0.9)	7 (1.6)
Outside of the protocol defined TOC visit window[e]	34 (6.4)	34 (6.4)	68 (6.4)	5 (2.3)	5 (2.3)	10 (2.3)
Patients included in the extended ME at TOC analysis set	270 (50.8)	294 (55.1)	564 (52.9)	100 (45.7)	119 (53.6)	219 (49.7)

Table 15. Analysis Sets: RECLAIM and RECLAIM3

	RECLAIM Number of Patients (%)			RECLAIM3 Number of Patients (%)		
	CAZ-AVI + MTZ (N=532)	Meropenem (N=534)	Total (N=1066)	CAZ-AVI + MTZ (N=219)	Meropenem (N=222)	Total (N=441)
Patients excluded from the extended ME at TOC analysis set[a]	262 (49.2)	240 (44.9)	502 (47.1)	119 (54.3)	103 (46.4)	222 (50.3)
Not in CE at TOC	122 (22.9)	118 (22.1)	240 (22.5)	42 (19.2)	38 (17.1)	80 (18.1)
No Gram-negative pathogen	183 (34.4)	161 (30.1)	344 (32.3)	96 (43.8)	87 (39.2)	183 (41.5)
Patients included in the ME at TOC analysis set	265 (49.8)	287 (53.7)	552 (51.8)	99 (45.2)	113 (50.9)	212 (48.1)
Patients excluded from the ME at TOC analysis set[a]	267 (50.2)	247 (46.3)	514 (48.2)	120 (54.8)	109 (49.1)	229 (51.9)
Not in CE at TOC	122 (22.9)	118 (22.1)	240 (22.5)	42 (19.2)	38 (17.1)	80 (18.1)
No Gram-negative pathogen	183 (34.4)	161 (30.1)	344 (32.3)	96 (43.8)	87 (39.2)	183 (41.5)
All baseline Gram-negative pathogen(s) nonsusceptible to either study treatments	11 (2.1)	11 (2.1)	22 (2.1)	2 (0.9)	7 (3.2)	9 (2.0)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT= microbiological modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; TOC = test-of-cure.

a. An individual patient could have been excluded for more than 1 reason. Each reason was counted for every patient.
b. Included deviations not already counted in other categories as a reason for exclusion from CE at the given timepoint.
c. Received at least 1 antibiotic that was not given due to study drug failure but had potential to treat baseline aerobic pathogen(s) based on in vitro susceptibility results.
d. As determined by Surgical Review Panel.
e. Twenty-eight to 35 calendar days from randomization.

Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.4, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.4.

Table 16. Analysis Sets (All Patients) (Protocol C3591036)

	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=60) n (%)
Patients included in the Safety analysis set	60 (100.0)
Patients included in the MITT analysis set	59 (98.3)
Patients included in the mMITT analysis set	42 (70.0)
Patients included in the CE at EOT analysis set	42 (70.0)
Patients included in the CE at TOC analysis set	40 (66.7)
Patients included in the CE at LFU analysis set	40 (66.7)
Patients included in the Extended ME at EOT analysis set	37 (61.7)
Patients included in the Extended ME at TOC analysis set	36 (60.0)
Patients included in the Extended ME at LFU analysis set	36 (60.0)
Patients included in the ME at EOT analysis set	36 (60.0)
Patients included in the ME at TOC analysis set	35 (58.3)
Patients included in the ME at LFU analysis set	35 (58.3)
Patients included in the PK analysis set	59 (98.3)
Patients included in the Sepsis patients subset	2 (3.3)
Patients included in the Sepsis evaluable patients subset	1 (1.7)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22DEC2022 (09:00) Source Data: adsl Table Generation: 23JAN2023 (13:21)
(Database snapshot date : 19DEC2022) Output File: ./csr6/C3591036_PK/adsl_s901
Table 14.1.1.2.3 PF-06947386 is for Pfizer internal use.

3.1.1.2. 治験参加者の内訳の比較

RECLAIM 試験では，合計 1149 例が組み入れられ，1066 例が CAZ-AVI＋メトロニダゾール群またはメロペネム群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。ほぼすべての治験参加者（99.2%）が治験薬の投与を 1 回以上受け，90.8%が治験薬の投与を完了した。治験薬の投与を中止した治験参加者の割合（8.4%）は低かった。無作為化された治験参加者のうち，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 55 例（10.3%）およびメロペネム群の 35 例（6.6%）が治験薬の投与を

早期（最低投与期間の 5 日間が経過する前または cIAI が回復したと判断される前）に中止した。多く認められた投与中止の理由は「治験参加者の判断」［CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 22 例（4.1%），メロペネム群 15 例（2.8%）］および「有害事象」［CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 14 例（2.6%），メロペネム群 7 例（1.3%）］であった。

RECLAIM3 試験では，合計 486 例が組み入れられ，441 例が無作為化された。このうち 432 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 215 例，メロペネム群 217 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。治験参加者の大部分［CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 196 例（89.5%），メロペネム群 202 例（91.0%）］が治験薬の投与を完了した。無作為化された治験参加者のうち，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 19 例（8.7%）およびメロペネム群の 15 例（6.8%）が治験薬の投与を早期（最低投与期間の 5 日間が経過する前または cIAI が回復したと判断される前）に中止した。多く認められた投与中止の理由は「治験参加者の判断」［CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 9 例（4.1%），メロペネム群 5 例（2.3%）］および「有害事象」［CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 7 例（3.2%），メロペネム群 3 例（1.4%）］であった。

C3591036 試験では，合計 60 例が組み入れられ，全例が治験薬（CAZ AVI＋メトロニダゾール）の投与を 1 回以上受けた。治験参加者の大部分［59 例（98.3%）］が治験薬の投与を完了した。投与中止例は「治験参加者の判断」の 1 例（1.7%）であった。

いずれの試験でも，治験参加者の大部分（約 90%）が TOC 時点および LFU 時点まで治験を完了した。最も多かった治験中止の理由は「治験参加者の判断」であった。治験参加者の内訳の詳細は，D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.1，D4280C00018 試験総括報告書 Table 1.1.1 および Table 12 に示した。

3.1.1.3. 試験実施地域の比較

RECLAIM 試験での地域別の治験参加者の組み入れ状況を Table 17 に示した。

RECLAIM 試験では，30 ヵ国の 136 施設で治験参加者を無作為化した（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.2.5）。この国際共同試験に組み入れられた治験参加者の参加地域はさまざまであり，その分布は投与群間で同様であった。ロシアで組み入れられた治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群では 32 例（6.0%），メロペネム群では 17 例（3.2%）であり，投与群間で若干の不均衡が認められた。ロシアを除くと，各国での組み入れ状況は投与群間でおおむね同様であった。

Table 17. Patient Recruitment by Region and Country: RECLAIM (Randomized Patients)

	Number (%) of Patients		
Region (SAP)	**CAZ-AVI + MTZ (N=532)**	**Meropenem (N=534)**	**Total (N=1066)**
Eastern Europe	320 (60.2)	308 (57.7)	628 (58.9)
North America and Western Europe	88 (16.5)	89 (16.7)	177 (16.6)
Others	124 (23.3)	137 (25.7)	261 (24.5)
Countries recruiting >5% of total			
Czech Republic	122 (22.9)	121 (22.7)	243 (22.8)
Romania	70 (13.2)	74 (13.9)	144 (13.5)
India	62 (11.7)	63 (11.8)	125 (11.7)
Ukraine	51 (9.6)	48 (9.0)	99 (9.3)
United States	43 (8.1)	42 (7.9)	85 (8.0)
Bulgaria	30 (5.6)	36 (6.7)	66 (6.2)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; IVRS = interactive voice response system; MTZ = metronidazole; SAP = statistical analysis plan.
The Russian Federation was pre-defined as part of the Eastern European region, but IVRS erroneously stratified patients into the “Others” category.
Source of region and country was the electronic case report form.
Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.2.1.

RECLAIM3 試験での地域別の治験参加者の組み入れ状況を Table 18 に示した。

RECLAIM3 試験では，3 ヵ国の 43 施設で治験参加者を無作為化した。国別の組み入れ状況は投与群間で同様であった。

Table 18. Patient Recruitment by Region and Country: RECLAIM3 (Randomized Patients)

	Number (%) of Patients		
Region (SAP)	**CAZ-AVI + MTZ (N=219)**	**Meropenem (N=222)**	**Total (N=441)**
China	134 (61.2)	136 (61.3)	270 (61.2)
Republic of Korea	55 (25.1)	50 (22.5)	105 (23.8)
Vietnam	30 (13.7)	36 (16.2)	66 (15.0)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MTZ = metronidazole; SAP = statistical analysis plan.
Source: D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.2.1.

MITT 集団，mMITT 集団および TOC 時点の CE 集団でも，無作為化されたすべての治験参加者集団と同様の結果が認められ，地域別の組み入れ状況は投与群間で同様であった。RECLAIM 試験では，いずれの解析対象集団でも全体の 59.8%～64.9%が東欧で組み入れられた。RECLAIM3 試験では，いずれの解析対象集団でも全体の 56.3%～61.5%が中国で組み入れられた（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.2.2，Table 11.1.2.3 および Table 11.1.2.4，D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.2.2，Table 11.1.2.3 および Table 11.1.2.4）。

C3591036 試験は日本 1 ヵ国のみで実施したため，地域別の比較は行わなかった。

3.1.1.4. 人口統計学的特性の比較

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の MITT 集団での人口統計学的特性を Table 19 に示した。

人口統計学的特性について，投与群間で臨床的に意義のある差は認められず，cIAI の患者集団の特性とおおむね一致していた。人種の分布は各試験の参加国を反映していた。

MITT 集団の治験参加者は，RECLAIM 試験では大部分が白人，RECLAIM3 試験では全例がアジア人であった。いずれの試験でも，男性の治験参加者の割合が高かった。年齢の平均値は，RECLAIM 試験では 50 歳（範囲：18～90 歳），RECLAIM3 試験では 49 歳（範囲：18～82 歳）であった。治験参加者はすべての年齢層に分布していた。75 歳超の治験参加者の割合は，RECLAIM 試験では 10.1%，RECLAIM3 試験では 7.2%であった。mMITT 集団および TOC 時点の CE 集団でも，MITT 集団と同様の結果が認められた（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.2 および Table 11.1.5.1.3, D4280C000018 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.2 および Table 11.1.5.1.3）。

Table 19. Key Demographic Characteristics: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set)

		RECLAIM			RECLAIM3		
		CAZ-AVI + MTZ (N=520)	Meropenem (N=523)	Total (N=1043)	CAZ-AVI + MTZ (N=214)	Meropenem (N=217)	Total (N=431)
Age (years)	Mean	49.8	50.3	50.0	48.5	48.5	48.5
	SD	17.48	18.29	17.88	16.83	17.43	17.11
	Median	50.0	51.0	50.0	50.0	48.0	49.0
	Minimum	18	18	18	18	18	18
	Maximum	90	89	90	82	82	82
Age group, (years) n (%)	≥18 to 45	224 (43.1)	218 (41.7)	442 (42.4)	89 (41.6)	96 (44.2)	185 (42.9)
	46 to 64	177 (34.0)	182 (34.8)	359 (34.4)	85 (39.7)	72 (33.2)	157 (36.4)
	65 to 74	72 (13.8)	65 (12.4)	137 (13.1)	28 (13.1)	30 (13.8)	58 (13.5)
	≥75 to ≤90	47 (9.0)	58 (11.1)	105 (10.1)	12 (5.6)	19 (8.8)	31 (7.2)
Sex, n (%)	Female	194 (37.3)	191 (36.5)	385 (36.9)	73 (34.1)	64 (29.5)	137 (31.8)
	Male	326 (62.7)	332 (63.5)	658 (63.1)	141 (65.9)	153 (70.5)	294 (68.2)
Race, n (%)	White	403 (77.5)	396 (75.7)	799 (76.6)	0	0	0
	Black or African American	5 (1.0)	2 (0.4)	7 (0.7)	0	0	0
	Asian	78 (15.0)	89 (17.0)	167 (16.0)	214 (100.0)	217 (100.0)	431 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	5 (1.0)	6 (1.1)	11 (1.1)	0	0	0
	Other	27 (5.2)	30 (5.7)	57 (5.5)	0	0	0
	Missing	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0	0	0

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MITT = modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; n = number of patients in category or analysis; SD = standard deviation.
Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.1, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.1.

C3591036 試験の MITT 集団での人口統計学的特性を Table 20 に示した。

人口統計学的特性については cIAI の患者集団の特性とおおむね一致していた。

MITT 集団の治験参加者は全例がアジア人（日本人）であった。男性の治験参加者の割合が高かった。年齢の平均値は 57.0 歳（範囲：20～90 歳）であった。治験参加者はすべての年齢層に分布していた。75 歳以上の治験参加者の割合は 18.6%であった。

Table 20. PF-06947386 Protocol C3591036 Demographic Characteristics (MITT Analysis Set)

	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=59)
Age (Years), n (%)	
>= 20 - 45	15 (25.4)
46 - 64	21 (35.6)
65 - 74	12 (20.3)
>=75	11 (18.6)
Mean (SD)	57.0 (17.63)
Median (range)	59.0 (20, 90)
Gender, n (%)	
Male	34 (57.6)
Female	25 (42.4)
Race, n (%)	
Asian	59 (100.0)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	59 (100.0)

Age at Screening (years) = (date of given informed consent - date of birth + 1)/365.25.
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the MITT analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2022 (11:27) Source Data: adsl Table Generation: 11JAN2023 (11:53)
(Database snapshot date : 07DEC2022) Output File: ./csr6/C3591036/adsl_s001_1
Table 14.1.2.1.1 is for Pfizer internal use.

3.1.1.5. その他のベースライン特性および疾患特性の比較

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，いずれの主要解析対象集団でも，その他のベースライン特性は投与群間で同様であり，cIAI の患者集団の特性とおおむね一致していた。RECLAIM 試験の MITT 集団では，BMI の平均値は 26.2 kg/m^2（範囲：14.2～45.0 kg/m^2）であり，BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者の割合は 21.0%であった。RECLAIM3 試験の MITT 集団では，治験参加者の体重は全体的に軽く，BMI の平均値は 22.5 kg/m^2（範囲：14.2～38.1 kg/m^2）であり，BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者の割合は 1.6%であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.5.2.1，D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.5.2.1）。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の MITT 集団でのベースライン時の疾患特性を Table 21 に示した。

MITT 集団，mMITT 集団および TOC 時点の CE 集団のいずれの解析対象集団でも，ベースライン時の疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。いずれの主要解析対象集団でも，感染症の種類，感染部位および手術方法は投与群間で同様であり，cIAI の患者集団の特性と一致していた。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の MITT 集団では，いずれの投与群でも治験参加者の約半数が術前に組み入れられていた。

RECLAIM 試験では，いずれの投与群でも治験参加者の約 62%が無作為化前 72 時間以内に前治療全身性抗菌薬の投与を受けていた。このうち，全身性抗菌薬の投与時間が 24 時間を超えていた治験参加者の割合は 6%未満であった。RECLAIM3 試験では，無作為化前 72 時間以内に全身性抗菌薬を投与されていた治験参加者の割合は RECLAIM 試験より高く，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群では 77.6%，メロペネム群では 79.3%であった。このうち，全身性抗菌薬の投与時間が 24 時間を超えていた治験参加者の割合は 13%であった。

RECLAIM 試験では，いずれの投与群でも治験参加者の約 6%で前治療が無効であった。治験開始前の腹部手術による合併症が認められた治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 6.2%，メロペネム群で 3.8%であり，投与群間で若干の不均衡が認められた。ベースライン時に菌血症が認められた治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 4.2%，メロペネム群で 2.7%であった。RECLAIM3 試験では，いずれの投与群でも治験参加者の約 12%で前治療が無効であり，治験開始前の腹部手術による合併症が認められた治験参加者の割合は約 4%であった。ベースライン時に菌血症が認められた治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 2.3%，メロペネム群で 4.6%であり，全体的に少なかった。

RECLAIM 試験では，いずれの投与群でも治験参加者の約 40%で単数菌感染が認められ，約 40%で複数菌感染が認められた。残りの約 20%では，本治験の規定を満たす原因菌が検出されなかった。RECLAIM3 試験では，単数菌感染が認められた治験参加者の割合は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 39.3%，メロペネム群で 46.5%であった。複数菌感染が認められた治験参加者の割合は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 27.1%，メロペネム群で 24.0%であった。残りのそれぞれ 33.6%および 29.5%では，本治験の規定を満たす原因菌が検出されなかった。

MRIB（CL_{cr}：30 mL/min 超 50 mL/min 以下）が認められた治験参加者の割合は，RECLAIM 試験では 8.1%，RECLAIM3 試験では 6.7%であった。

APACHE II スコアは組み入れ時に治験担当医師が算出し，10 以下または 10 超 30 未満に分類して IVRS に入力した。このデータは主要評価項目の層別解析に用いた。また，APACHE II スコアのプログラム計算に必要なすべての情報は，ベースライン時に eCRF 上で収集した。
RECLAIM 試験の MITT 集団では，eCRF 由来の APACHE II スコアが 10 以下であった治験参加者の割合は 83.5%であった。同様に，RECLAIM3 試験では，eCRF 由来の APACHE II スコアが 10 以下であった治験参加者の割合は 93.3%であった。いずれの試験でも，APACHE II スコアは IVRS と eCRF で同程度であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.1, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.1）。

mMITT 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.2, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.2）および TOC 時の CE 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.3, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.3）でのベースライン時の疾患特性は，MITT 集団での結果と同様であった。

Table 21. Disease Characteristics at Baseline: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set)

		RECLAIM			RECLAIM3		
		CAZ-AVI + MTZ (N=520)	Meropenem (N=523)	Total (N=1043)	CAZ-AVI + MTZ (N=214)	Meropenem (N=217)	Total (N=431)
APACHE II score from eCRF[a]	n	514	514	1028	214	217	431
	Mean	6.5	6.5	6.5	4.8	5.2	5.0
	SD	4.40	4.42	4.41	3.49	3.50	3.50
	Median	6.0	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0
	Minimum	0	0	0	0	0	0
	Maximum	32	27	32	25	16	25
APACHE II from eCRF, n (%)	≤10	437 (84.0)	434 (83.0)	871 (83.5)	201 (93.9)	201 (92.6)	402 (93.3)
	>10 to ≤30	76 (14.6)	80 (15.3)	156 (15.0)	13 (6.1)	16 (7.4)	29 (6.7)
	>30	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0
	Missing	6 (1.2)	9 (1.7)	15 (1.4)	0	0	0
Prior treatment failure, n (%)	Yes	29 (5.6)	31 (5.9)	60 (5.8)	26 (12.1)	27 (12.4)	53 (12.3)
	No	491 (94.4)	492 (94.1)	983 (94.2)	188 (87.9)	190 (87.6)	378 (87.7)
Prior systemic antibiotics use in the previous 72 h before randomization, n (%)	Yes	324 (62.3)	325 (62.1)	649 (62.2)	166 (77.6)	172 (79.3)	338 (78.4)
	≤24 h	295 (56.7)	294 (56.2)	589 (56.5)	138 (64.5)	143 (65.9)	281 (65.2)
	>24 h	29 (5.6)	31 (5.9)	60 (5.8)	28 (13.1)	29 (13.4)	57 (13.2)
	No	196 (37.7)	198 (37.9)	394 (37.8)	48 (22.4)	45 (20.7)	93 (21.6)
Complication of a previous abdominal surgery[b], n (%)	Yes	32 (6.2)	20 (3.8)	52 (5.0)	8 (3.7)	8 (3.7)	16 (3.7)
	No	488 (93.8)	503 (96.2)	991 (95.0)	206 (96.3)	209 (96.3)	415 (96.3)
Estimated CL_{cr} (mL/min)[c]	n	518	522	1040	214	217	431
	Mean	101.0	102.4	101.7	97.2	95.2	96.2
	SD	42.24	40.85	41.54	36.42	36.96	36.66
	Median	98.2	100.2	99.3	93.1	90.0	91.6
	Minimum	30	20	20	32	31	31
	Maximum	329	259	329	224	223	224

Table 21. Disease Characteristics at Baseline: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set)

		RECLAIM			RECLAIM3		
		CAZ-AVI + MTZ (N=520)	Meropenem (N=523)	Total (N=1043)	CAZ-AVI + MTZ (N=214)	Meropenem (N=217)	Total (N=431)
Renal status, n (%)	Normal renal function/mild impairment (CL_{cr} >50 mL/min)	476 (91.5)	478 (91.4)	954 (91.5)	201 (93.9)	201 (92.6)	402 (93.3)
	Moderate impairment (CL_{cr} >30 to≤50 mL/min)	41 (7.9)	43 (8.2)	84 (8.1)	13 (6.1)	16 (7.4)	29 (6.7)
	Missing	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	0	0	0
Timing of enrolment, n (%)	Pre-operative	252 (48.5)	260 (49.7)	512 (49.1)	105 (49.1)	95 (43.8)	200 (46.4)
	Post-operative/Intra-operative	268 (51.5)	263 (50.3)	531 (50.9)	109 (50.9)	122 (56.2)	231 (53.6)
Bacteremia, n (%)	Yes	22 (4.2)	14 (2.7)	36 (3.5)	5 (2.3)	10 (4.6)	15 (3.5)
	No	498 (95.8)	509 (97.3)	1007 (96.5)	209 (97.7)	207 (95.4)	416 (96.5)
Infection type, n (%)	Monomicrobial	209 (40.2)	205 (39.2)	414 (39.7)	84 (39.3)	101 (46.5)	185 (42.9)
	Polymicrobial	208 (40.0)	209 (40.0)	417 (40.0)	58 (27.1)	52 (24.0)	110 (25.5)
	2 pathogens	82 (15.8)	85 (16.3)	167 (16.0)	39 (18.2)	35 (16.1)	74 (17.2)
	3 pathogens	55 (10.6)	52 (9.9)	107 (10.3)	14 (6.5)	12 (5.5)	26 (6.0)
	4 pathogens	42 (8.1)	38 (7.3)	80 (7.7)	3 (1.4)	4 (1.8)	7 (1.6)
	≥5 pathogens	29 (5.6)	34 (6.5)	63 (6.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
	No study qualifying pathogen identified	103 (19.8)	109 (20.8)	212 (20.3)	72 (33.6)	64 (29.5)	136 (31.6)

Abbreviations: APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; eCRF = electronic case report form; MITT = modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; n = number of patients in category or analysis; SD = standard deviation.

a. APACHE II score was calculated programmatically using data obtained at the site and reported in the eCRF.

b. Qualifying infection was a complication of a previous abdominal surgery.

c. As reported by the site using the Cockcroft Gault method based on local laboratory data.

Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).

Two patients from RECLAIM had baseline CL_{cr} <31 mL/min. These 2 patients had a missing renal status and were not included in renal status subgroup analyses.

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.1, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.1, errata.

C3591036 試験のその他のベースライン特性は cIAI の患者集団の特性とおおむね一致していた。MITT 集団の BMI の平均値は 23.018 kg/m^2（範囲：15.54～32.65 kg/m^2）であり，BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者の割合は 5.1%であった（C3591036 試験総括報告書 Table 10）。

MITT 集団でのベースライン時の疾患特性は cIAI の患者集団の特性と一致していた（Table 22）。治験参加者の約 95%が組み入れ前 3 日間以内（組み入れ日も含まれるので最大 4 日投与可能）に前治療全身性抗菌薬の投与を受けており，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験に比べ，その割合は高かった。

治験参加者の単数菌感染が 10.2%で認められ，複数菌感染が 61.0%で認められた。

なお，CL_{cr} の平均値は 95.707 mL/min であった。CL_{cr}50 mL/min 以下を除外基準としていため，本基準に該当する患者は本治験には含まれなかった。

APACHE II スコアは CRF から入手した。APACHE II スコアが 10 以下であった治験参加者の割合は 72.9%であった。

C0351036 試験のその他のベースライン特性は，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験に比べ，組み入れ前 3 日間以内に前治療全身性抗菌薬の投与を受けた治験参加者の割合および複数菌感染の治験参加者の割合が高かったこと以外はおおむね同様であった。

Table 22. Disease Characteristics at Baseline (MITT Analysis Set) (Protocol C3591036)

	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=59)
APACHE II score	
<= 10	43 (72.9)
> 10 - <= 30	16 (27.1)
> 30	0
Missing	0
Mean (SD)	8.2 (5.25)
Median (range)	7.0 (0, 26)
Heart rate (beats/min)	
Mean (SD)	81.0 (12.54)
Median (range)	79.0 (60, 109)

Table 22. Disease Characteristics at Baseline (MITT Analysis Set) (Protocol C3591036)

	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=59)
Prior systemic antibiotic use in the previous 3 days before enrollment including the day of enrollment (%)	
Yes	56 (94.9)
1 day	30 (50.8)
2 days	19 (32.2)
3 days	3 (5.1)
4 days	4 (6.8)
No	3 (5.1)
Estimated CLcr (mL/min)	
Mean (SD)	95.707 (34.7248)
Median (range)	83.900 (50.60, 209.33)
Primary diagnosis (%)	
complicated intra-abdominal infection	59 (100.0)
Secondary diagnosis (%)	
cholecystitis	9 (15.3)
duodenal perforation	1 (1.7)
gastric perforation	1 (1.7)
intra-abdominal abscess	43 (72.9)
perforated appendicitis	26 (44.1)
perforated diverticulitis	2 (3.4)
secondary peritonitis	59 (100.0)
sepsis	3 (5.1)
Infection type (%)	
monomicrobial	6 (10.2)
polymicrobial	36 (61.0)
Study qualifying procedure (%)	

Table 22. Disease Characteristics at Baseline (MITT Analysis Set) (Protocol C3591036)

	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=59)
Laparotomy	16 (27.1)
Percutaneous drainage of an abscess	12 (20.3)
Laparoscopic surgery	31 (52.5)

For Primary diagnosis and Secondary diagnosis, if a discrepancy exists between the adjudication committee and investigators, the assessment by the adjudication committee is prevailed.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2022 (11:27) Source Data: adsl Table Generation: 11JAN2023 (11:53)
(Database snapshot date : 07DEC2022) Output File: ./csr6/C3591036/adsl_s902_mitt
Table 14.1.2.3.1 PF-06947386 is for Pfizer internal use.

3.1.1.6. ベースライン時における cIAI の一次診断の比較

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の MITT 集団でのベースライン時における cIAI の一次診断を Table 23 に示した。

いずれの試験でも，治験参加者の診断名は cIAI の代表的な疾患が適切に含まれていた。

RECLAIM 試験の MITT 集団で多く認められた cIAI の一次診断は，虫垂穿孔または虫垂周囲膿瘍（431 例，41.3%），急性胃穿孔および十二指腸穿孔（195 例，18.7%）ならびに胆嚢炎（164 例，15.7%）であった。また，一次診断が腹腔内膿瘍であった治験参加者は 80 例（7.7%）で，腹腔内膿瘍のうち肝膿瘍が 12 例（CAZ-AVI+MTZ 群 5 例，メロペネム群 7 例）含まれていた（M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Lisitng 12.1.1.l）。

RECLAIM3 試験の MITT 集団で多く認められた cIAI の一次診断は，虫垂穿孔または虫垂周囲膿瘍（162 例，37.6%），二次性腹膜炎（74 例，17.2%）および胆嚢炎（60 例，13.9%）であった。また，一次診断が腹腔内膿瘍であった治験参加者は 46 例（10.7%）で，腹腔内膿瘍のうち肝膿瘍が 16 例（CAZ-AVI+MTZ 群 6 例，メロペネム群 10 例）含まれていた（M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Lisitng 12.1.2.l）。

Table 23. Primary Diagnosis of Infection at Baseline: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set)

	RECLAIM Number of Patients (%)			RECLAIM3 Number of Patients (%)		
	CAZ-AVI + MTZ (N=520)	Meropenem (N=523)	Total (N=1043)	CAZ-AVI + MTZ (N=214)	Meropenem (N=217)	Total (N=431)
Cholecystitis	87 (16.7)	77 (14.7)	164 (15.7)	33 (15.4)	27 (12.4)	60 (13.9)
Diverticular disease	35 (6.7)	52 (9.9)	87 (8.3)	5 (2.3)	9 (4.1)	14 (3.2)
Appendiceal perforation or periappendiceal abscess	218 (41.9)	213 (40.7)	431 (41.3)	83 (38.8)	79 (36.4)	162 (37.6)
Acute gastric and duodenal perforations	96 (18.5)	99 (18.9)	195 (18.7)	22 (10.3)	23 (10.6)	45 (10.4)
Traumatic perforation	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (1.6)	13 (6.1)	17 (7.8)	30 (7.0)
Secondary peritonitis	36 (6.9)	33 (6.3)	69 (6.6)	36 (16.8)	38 (17.5)	74 (17.2)
Intra-abdominal abscess	39 (7.5)	41 (7.8)	80 (7.7)	22 (10.3)	24 (11.1)	46 (10.7)
Single abscess	32 (6.2)	35 (6.7)	67 (6.4)	18 (8.4)	22 (10.1)	40 (9.3)
Multiple abscess	7 (1.3)	6 (1.1)	13 (1.2)	4 (1.9)	2 (0.9)	6 (1.4)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MITT = modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; n number of patients in category or analysis.
Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.1, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.1.

C3591036 試験も治験参加者の診断名は cIAI の代表的な疾患が適切に含まれていた。MITT 集団で多く認められた疾患は二次性腹膜炎（59 例，100%），腹腔内膿瘍（43 例，72.9%），穿孔性虫垂炎（26 例，44.1%），胆嚢炎（9 例，15.3%）であった（Table 22）。

3.1.1.7. 前治療抗菌薬および併用抗菌薬の比較

3.1.1.7.1. 前治療抗菌薬の比較

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の MITT 集団での前治療薬としての全身性抗菌薬の使用状況を Table 24 に示した。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，無作為化前 2 週間以内に投与された前治療抗菌薬を記録し，無作為化前 72 時間以内に投与された抗菌薬を投与時間に基づいて要約した。

いずれの試験でも，前治療薬として全身性抗菌薬を投与された治験参加者の割合に投与群間で顕著な差は認められなかった。

MITT 集団で最も多く使用された前治療薬としての全身性抗菌薬は，いずれの投与群でもメトロニダゾールであり，RECLAIM 試験では CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 23.5%およびメロペネム群の 25.2%の治験参加者で使用され，RECLAIM3 試験では CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 22.9%およびメロペネム群の 22.6%の治験参加者で使用された（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.10.1.1 および D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.10.1.1）。

RECLAIM 試験では，mMITT 集団および TOC 時点の CE 集団でも，前治療抗菌薬の使用状況について MITT 集団と同様の結果が認められた（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.10.2.2 および Table 11.1.10.2.3）。RECLAIM3 試験でも，mMITT 集団および TOC 時点の CE 集団と MITT 集団で同様の結果が認められたが，mMITT 集団では前治療抗菌薬の投与時間について投与群間で若干の不均衡が認められた。mMITT 集団では，前治療抗菌薬を 72 時間以上投与された治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 15 例（13.3%），メロペネム群で 24 例（19.4%）であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.10.2.2）。

Table 24. Patients With Prior Systemic Antibiotic Regimens: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set)

	RECLAIM Number of Patients (%)			RECLAIM3 Number of Patients (%)		
	CAZ-AVI + MTZ (N=520)	Meropenem (N=523)	Total (N=1043)	CAZ-AVI + MTZ (N=214)	Meropenem (N=217)	Total (N=431)
No prior systemic antibiotic use	192 (36.9)	194 (37.1)	386 (37.0)	48 (22.4)	44 (20.3)	92 (21.3)
Any prior systemic antibiotic use	328 (63.1)	329 (62.9)	657 (63.0)	166 (77.6)	173 (79.7)	339 (78.7)
Prior systemic antibiotic use in the previous 72 h before randomization (N1)	324 (62.3)	325 (62.1)	649 (62.2)	166 (77.6)	172 (79.3)	338 (78.4)
≤24 h	295 (91.0)	294 (90.5)	589 (90.8)	138 (83.1)	143 (83.1)	281 (83.1)
Violation of post-surgical antibiotic timing	1 (0.3)	5 (1.5)	6 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
No violation of post-surgical antibiotic timing	294 (90.7)	289 (88.9)	583 (89.8)	137 (82.5)	142 (82.6)	279 (82.5)
>24 to <72 h	5 (1.5)	4 (1.2)	9 (1.4)	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.5)
≥72 h	24 (7.4)	27 (8.3)	51 (7.9)	25 (15.1)	27 (15.7)	52 (15.4)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MITT = modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole.
A patient taking the same medication multiple times was only counted once. Prior antibiotics included any antibiotic taken in the 2 weeks prior to randomization. An antibiotic medication could have been both prior and concomitant if taken before and after randomization. Only antibacterials were summarized here, see the RECLAIM CSR Section 6.5.2 for other concomitant medications for antifungals, antivirals and antiparasitics.
Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N) and subgroup (N1).
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.10.2.1, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.10.2.1.

C3591036 試験では，初回静脈内投与前 30 日間以内に投与された前治療薬としての全身性抗菌薬を記録した。MITT 集団で最も多く使用された前治療薬としての全身性抗菌薬は，セフメタゾールナトリウムであり，26 例（44.1%）の治験参加者に使用された（C3591036 試験総括報告書 Table 14.1.4.1.1）。

3.1.1.7.2. 併用抗菌薬の比較

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験での併用薬としての全身性抗菌薬の使用状況について，MITT 集団での結果を Table 25 に，TOC 時点の CE 集団での結果を Table 26 に示した。

治験実施計画書の規定により，*Enterococcus* 属および MRSA を原因菌として想定して併用抗菌薬の治験期間中の使用が許容され，これらの併用抗菌薬の投与を受けた治験参加者を CE 集団から除外しなかった。同様に，治験薬が無効となり，追加の抗菌薬治療を要した治験参加者も CE 集団から除外しなかった。外用の抗菌薬および抗真菌薬の使用を許容したが，手術部位には投与しないこととした。

併用抗菌薬が両試験の結論に影響を与えないよう，治験参加者の有効性評価に影響を与え得る抗菌薬の投与を受けた治験参加者を CE 集団から除外し，除外基準に該当したかに基づいて併用薬としての全身性抗菌薬の使用状況を評価した。併用抗菌薬は以下の 3 カテゴリに分類した。

- cIAI に対して治験薬が無効であったわけではなく，その他の理由で，ベースライン時の原因菌に対して有効と考えられる全身性抗菌薬の併用投与（レスキュー治療を目的としない投与）を 1 回以上受けた治験参加者は，初回投与以降のすべての時点の CE 集団から除外した。このカテゴリの例として，遠隔部位での感染症（有害事象）の発現を含めた。

- cIAI に対して治験薬が無効であったわけではなく，その他の理由で，ベースライン時の原因菌に対して有効性が期待できない全身性抗菌薬の併用投与（レスキュー治療を目的としない投与）を受けた治験参加者は，CE 集団から除外しなかった。このカテゴリには，有害事象の治療のために抗菌薬の投与を受けた治験参加者および治験実施計画書で許容されたグラム陽性菌に対する抗菌薬（バンコマイシン，リネゾリドおよびダプトマイシン）の投与を受けた治験参加者を含めた。

- cIAI に対して治験薬が無効であったという理由で，全身性抗菌薬の併用投与を受けた治験参加者は CE 集団から除外しなかった。

Table 25. Concomitant Systemic Antibiotic Medications: RECLAIM and RECLAIM3 (MITT Analysis Set)

	RECLAIM Number (%) of Patients			RECLAIM3 Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI + MTZ (N=520)	Meropenem (N=523)	Total (N=1043)	CAZ-AVI + MTZ (N=214)	Meropenem (N=217)	Total (N=431)
Patients receiving no concomitant antibiotic medication[a]	443 (85.2)	446 (85.3)	889 (85.2)	184 (86.0)	182 (83.9)	366 (84.9)
Patients receiving concomitant antibiotic medication[a]	77 (14.8)	77 (14.7)	154 (14.8)	30 (14.0)	35 (16.1)	65 (15.1)
Patients excluded from CE analysis set(s) due to receiving concomitant antibiotic medications[b,c]	20 (26.0)	23 (29.9)	43 (27.9)	7 (23.3)	7 (20.0)	14 (21.5)
Patients not excluded from CE analysis set(s)						
Antibiotic(s) not given for cIAI after failure of study therapy[b,d]	23 (29.9)	19 (24.7)	42 (27.3)	9 (30.0)	18 (51.4)	27 (41.5)
Antibiotic(s) given for cIAI after failure of study therapy[b,e]	34 (44.2)	35 (45.5)	69 (44.8)	14 (46.7)	10 (28.6)	24 (36.9)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cIAI = complicated intra-abdominal infection; MITT = modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole.

a. Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).
b. Percentages were based on the total number of patients receiving concomitant antibiotic medication.
c. Antibiotic was not given due to study drug failure but had potential to treat baseline aerobic pathogen(s) based on in vitro susceptibility results.
d. All concomitant antibiotics were given for reasons other than study drug failure, and did not have potential to treat baseline aerobic pathogen(s) based on in vitro susceptibility results. No antibiotics were given for cIAI after failure of study therapy. Per protocol, 3 antibiotic medications were allowed which were not considered in the list of antibiotics with potential activity: open-label vancomycin, linezolid or daptomycin.
e. Patients in this category may or may not have also received other concomitant antibiotics not given for cIAI after failure of study therapy that did not exclude from CE analysis set (s).

A patient taking the same medication multiple times was only counted once. An antibiotic medication could have been both prior and concomitant if taken before and after randomization. Only antibacterials were summarized here, see RECLAIM CSR Section 6.5.2 for other concomitant medications for antifungals, antivirals and antiparasitics.
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.11.2.1, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.11.2.1.

Table 26. Concomitant Systemic Antibiotic Medications: RECLAIM and RECLAIM3 (CE at TOC Analysis Set)

	RECLAIM Number (%) of Patients			RECLAIM3 Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI + MTZ (N=410)	Meropenem (N=416)	Total (N=826)	CAZ-AVI + MTZ (N=177)	Meropenem (N=184)	Total (N=361)
Patients receiving no concomitant antibiotic medication[a]	372 (90.7)	378 (90.9)	750 (90.8)	159 (89.8)	159 (86.4)	318 (88.1)
Patients receiving concomitant antibiotic medication[a]	38 (9.3)	38 (9.1)	76 (9.2)	18 (10.2)	25 (13.6)	43 (11.9)
Patients excluded from CE analysis set(s) due to receiving concomitant antibiotic medications[b,c]	3 (7.9)	3 (7.9)	6 (7.9)	0	0	0
Patients not excluded from CE analysis set(s)						
Antibiotic(s) not given for cIAI after failure of study therapy[b,d]	15 (39.5)	15 (39.5)	30 (39.5)	8 (44.4)	16 (64.0)	24 (55.8)
Antibiotic(s) given for cIAI after failure of study therapy[b,e]	20 (52.6)	20 (52.6)	40 (52.6)	10 (55.6)	9 (36.0)	19 (44.2)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cIAI = complicated intra-abdominal infection; MTZ = metronidazole; TOC = test-of-cure.

a. Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).
b. Percentages were based on the total number of patients receiving concomitant antibiotic medication.
c. Antibiotic was not given due to study drug failure but had potential to treat baseline aerobic pathogen(s) based on in vitro susceptibility results.
d. All concomitant antibiotics were given for reasons other than study drug failure, and did not have potential to treat baseline aerobic pathogen(s) based on in vitro susceptibility results. No antibiotics were given for cIAI after failure of study therapy. Per protocol, 3 antibiotic medications were allowed which were not considered in the list of antibiotics with potential activity: open-label vancomycin, linezolid or daptomycin.
e. Patients in this category may or may not have also received other concomitant antibiotics not given for cIAI after failure of study therapy that did not exclude from CE analysis set (s).

A patient taking the same medication multiple times was only counted once. An antibiotic medication could have been both prior and concomitant if taken before and after randomization. Only antibacterials were summarized here, see RECLAIM CSR Section 6.5.2 for other concomitant medications for antifungals, antivirals and antiparasitics.
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.11.2.3, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.11.2.3.

C3591036 試験では CE 集団に含まれる治験参加者の併用薬の基準として，初回治験薬投与の時点から該当する時点の培養までの間に，治験実施計画書で許容されている抗菌薬以外のベースライン時に認められた好気性菌に対して活性を示す可能性のある抗菌薬を併用していないこととした。併用薬として全身性抗菌薬が投与された MITT 集団の治験参加者は 2 例であった。このうち全身性抗菌薬としてリネゾリドが投与された治験参加者は *Enterococcus* 属が病原菌の 1 つであったため，治験実施計画書で許容されており CE 集団からは除外されなかった。他の 1 例は重篤な有害事象（腎盂腎炎）の治療として全身性抗菌薬であるセフメタゾールナトリウムが第 8 日目以降に投与され，治験も中止されたため TOC 時点や LFU 時点の評価は判定不能となった（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.5.2.2 および Appendix 16.1.13 Analysis Population Review Meeting Minutes）。

3.1.1.8. ベースライン時の微生物学的評価の比較

ベースライン時の主な原因菌

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，ベースライン時に検出された原因菌プロファイルは cIAI で想定されるプロファイルと一致しており，投与群間で同様であった。グラム陰性菌，グラム陽性菌および嫌気性菌の分布は想定通りであり，*E. coli* が多かった。ベースライン時に腹腔内および血中から検出された主な原因菌および菌血症の治験参加者から検出された主な原因菌を以下に示した。

ベースライン時に腹腔内または血中から検出された主な原因菌

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の mMITT 集団でベースライン時に腹腔内または血中から検出された主な原因菌を Table 27 に示した。

RECLAIM 試験の mMITT 集団で，1 種類以上の腸内細菌目細菌が検出された治験参加者の割合はいずれの群でも 80%以上と高く，投与群間で同程度であった。RECLAIM3 試験でも同様の結果が認められた。いずれの試験でも最も多く認められた腸内細菌目細菌は *E. coli* であった。各試験で両投与群合わせて 10 例以上の治験参加者に認められたその他の腸内細菌目細菌には，*Klebsiella oxytoca* および *K. pneumoniae* が含まれた。RECLAIM 試験で両投与群合わせて 10 例以上の治験参加者に認められたその他の腸内細菌目細菌は，*Citrobacter freundii* complex，*Enterobacter aerogenes*，*Enterobacter cloacae* および *Proteus mirabilis* であった。

いずれの試験も腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌が検出された治験参加者の割合も投与群間で同程度であった。最も多く認められた腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌は *P. aeruginosa* であり，RECLAIM 試験の 71 例（8.6%）および RECLAIM3 試験の 37 例（12.5%）で検出された。

RECLAIM 試験では，いずれの投与群でも 38.0%の治験参加者で好気性グラム陽性菌が認められた。最も多く認められた好気性グラム陽性菌は *Streptococcus anginosus* group［133 例（16.2%）］であった。RECLAIM3 試験では，好気性グラム陽性菌が検出された治験参加者の割合は RECLAIM 試験より低く，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 37 例（25.9%），メロペネム群で 36 例（23.7%）であった。RECLAIM3 試験でも，最も多く認められた好気性グラム陽性菌は *S. anginosus* group であったが，その割合［15 例（5.1%）］は RECLAIM 試験より低かった。

RECLAIM 試験では，1 種類以上の嫌気性菌が検出された治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 134 例（32.4%），メロペネム群で 126 例（30.7%）であり，割合は投与群間で同程度であった。最も多く認められた嫌気性菌は *Bacteroides fragilis*［99 例（12.0%）］であった。RECLAIM3 試験では，31 例（10.5%）で 1 種類以上の嫌気性菌が検出された。両投与群合わせて 10 例以上の治験参加者に認められた嫌気性菌はなかった。

同様の結果が TOC 時点の ME 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.3.3 および D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.3.3）および TOC 時点の eME 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.3.2 および D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.3.2）でも認められた。

Table 27. Common (Combined Frequency of ≥10) Pathogens Identified at Baseline – Intra-Abdominal Site and Blood: RECLAIM and RECLAIM3 (mMITT Analysis Set)

		RECLAIM Number (%) of Patients			RECLAIM3 Number (%) of Patients		
	Baseline Pathogen	**CAZ-AVI + MTZ (N=413)**	**Meropenem (N=410)**	**Total (N=823)**	**CAZ-AVI + MTZ (N=143)**	**Meropenem (N=152)**	**Total (N=295)**
Enterobacterales		334 (80.9)	353 (86.1)	687 (83.5)	115 (80.4)	124 (81.6)	239 (81.0)
	Citrobacter freundii complex[a]	18 (4.4)	12 (2.9)	30 (3.6)	0	0	0
	Enterobacter aerogenes	5 (1.2)	5 (1.2)	10 (1.2)	0	0	0
	Enterobacter cloacae	13 (3.1)	19 (4.6)	32 (3.9)	0	0	0
	Escherichia coli	271 (65.6)	285 (69.5)	556 (67.6)	84 (58.7)	89 (58.6)	173 (58.6)
	Klebsiella oxytoca	18 (4.4)	15 (3.7)	33 (4.0)	5 (3.5)	5 (3.3)	10 (3.4)
	Klebsiella pneumoniae	51 (12.3)	49 (12.0)	100 (12.2)	28 (19.6)	35 (23.0)	63 (21.4)
	Proteus mirabilis	8 (1.9)	9 (2.2)	17 (2.1)	0	0	0
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*		42 (10.2)	51 (12.4)	93 (11.3)	23 (16.1)	24 (15.8)	47 (15.9)
	Pseudomonas aeruginosa	35 (8.5)	36 (8.8)	71 (8.6)	17 (11.9)	20 (13.2)	37 (12.5)
Gram-positive aerobes		157 (38.0)	156 (38.0)	313 (38.0)	37 (25.9)	36 (23.7)	73 (24.7)
	Enterococcus avium	8 (1.9)	15 (3.7)	23 (2.8)	0	0	0
	Enterococcus faecalis	31 (7.5)	28 (6.8)	59 (7.2)	6 (4.2)	6 (3.9)	12 (4.1)
	Enterococcus faecium	16 (3.9)	22 (5.4)	38 (4.6)	4 (2.8)	7 (4.6)	11 (3.7)
	Staphylococcus aureus	18 (4.4)	14 (3.4)	32 (3.9)	0	0	0
	Streptococcus anginosus group	72 (17.4)	61 (14.9)	133 (16.2)	8 (5.6)	7 (4.6)	15 (5.1)
	Streptococcus bovis group	3 (0.7)	7 (1.7)	10 (1.2)	0	0	0
	Streptococcus mitis group	15 (3.6)	11 (2.7)	26 (3.2)	6 (4.2)	5 (3.3)	11 (3.7)
Anaerobes		134 (32.4)	126 (30.7)	260 (31.6)	16 (11.2)	15 (9.9)	31 (10.5)
	Bacteroides fragilis	52 (12.6)	47 (11.5)	99 (12.0)	5 (3.5)	3 (2.0)	8 (2.7)
	Bacteroides ovatus	22 (5.3)	20 (4.9)	42 (5.1)	0	0	0
	Bacteroides stercoris	10 (2.4)	1 (0.2)	11 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Bacteroides thetaiotaomicron[b]	22 (5.3)	25 (6.1)	47 (5.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
	Bacteroides uniformis	7 (1.7)	7 (1.7)	14 (1.7)	2 (1.4)	0	2 (0.7)
	Bacteroides vulgatus	8 (1.9)	9(2.2)	17(2.1)	2 (1.4)	0	2 (0.7)
	Clostridium perfringens	10 (2.4)	4 (1.0)	14 (1.7)	4 (2.8)	2 (1.3)	6 (2.0)
	Eggerthella lenta	6 (1.5)	8 (2.0)	14 (1.7)	0	1 (0.7)	1 (0.3)
	Parabacteroides distasonis	16 (3.9)	13 (3.2)	29 (3.5)	0	0	0
	Parvimonas micra	7 (1.7)	10 (2.4)	17 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)

Table 27. Common (Combined Frequency of ≥10) Pathogens Identified at Baseline – Intra-Abdominal Site and Blood: RECLAIM and RECLAIM3 (mMITT Analysis Set)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole.

a. There was an additional *Citrobacter freundii* pathogen in the meropenem group (RECLAIM) that was not coded to *Citrobacter freundii* complex.

b. In the RECLAIM database, these data were recorded as *Bacteroides thetaiotamicron*. A further 2 patients (in the meropenem group) were recorded in the database with the correct spelling, *Bacteroides thetaiotaomicron*; these 2 patients were not included here but were included in the source table (RECLAIM CSR Table 11.1.6.1.3.1).

Pathogens included in this table were collected from intra-abdominal site and blood. A patient could have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient were counted only once, regardless of source (intra-abdominal or blood). Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.3.1, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.3.1.

ベースライン時の原因菌の治験薬に対する感受性プロファイルの比較の詳細は 6.1 項，セフタジジム耐性好気性グラム陰性菌の比較の詳細は 6.2 項およびベースライン時の ESBL 産生グラム陰性好気性菌の比較の詳細は 6.3 項に示した。

C3591036 試験の mMITT 集団でベースライン時に検出された主な原因菌は cIAI で想定される原因菌と一致しており，グラム陰性菌，グラム陽性菌および嫌気性菌の分布は想定通りであり，腸内細菌目細菌が検出された治験参加者の割合は 81.0%で，最も多く認められた原因菌は *E. coli*（31 例，73.8%）であった（Table 28）。

Table 28. Common Pathogen (Combined Frequency of >= 2) Identified at Baseline (mMITT Analysis Set) (Protocol C3591036)

	Baseline pathogen	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=42) n (%)
Enterobacterales		34 (81.0)
	ENTEROBACTER AEROGENES	2 (4.8)
	ESCHERICHIA COLI	31 (73.8)
	KLEBSIELLA PNEUMONIAE	5 (11.9)
	RAOULTELLA PLANTICOLA	2 (4.8)
Gram negative pathogens other than Enterobacterales		10 (23.8)
	PSEUDOMONAS AERUGINOSA	6 (14.3)
Gram positive pathogens		23 (54.8)
	EGGERTHELLA LENTA	3 (7.1)
	ENTEROCOCCUS FAECALIS	2 (4.8)
	ENTEROCOCCUS FAECIUM	2 (4.8)
	ENTEROCOCCUS GALLINARUM	4 (9.5)
	STREPTOCOCCUS ALPHA-HEMOLYTIC	2 (4.8)
	STREPTOCOCCUS ANGINOSUS	4 (9.5)
	STREPTOCOCCUS CONSTELLATUS	4 (9.5)
	STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS SUBSP PASTEURIANUS	2 (4.8)
Anaerobes		26 (61.9)
	ANAEROBIC GRAM-NEGATIVE BACILLUS	4 (9.5)

Table 28. Common Pathogen (Combined Frequency of >= 2) Identified at Baseline (mMITT Analysis Set) (Protocol C3591036)

Baseline pathogen	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=42) n (%)
ANAEROBIC GRAM-POSITIVE BACILLUS	5 (11.9)
BACTEROIDES	4 (9.5)
BACTEROIDES FRAGILIS	8 (19.0)
BACTEROIDES THETAIOTAOMICRON	4 (9.5)
BACTEROIDES UNIFORMIS	3 (7.1)
BACTEROIDES VULGATUS	3 (7.1)
PARVIMONAS MICRA	3 (7.1)
VEILLONELLA	2 (4.8)

Pathogens included in this table are collected from intra-abdominal site and blood.
A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once, regardless of source (intra-abdominal or blood).
Percentages are based on the total number of patients in the analysis set (N).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2022 (11:40) Source Data: admb Table Generation: 11JAN2023 (11:52)
(Database snapshot date : 07DEC2022) Output File: ./csr6/C3591036/admb_s902_mmitt_2
Table 14.1.2.5.3 PF-06947386 is for Pfizer internal use.

3.1.1.9. 治療の遵守状況

RECLAIM 試験の MITT 集団では，いずれの投与群でも 99%の治験参加者が予定投与量の 80%～120%を投与された（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.3.1.3.2）。RECLAIM3 試験の MITT 集団では，いずれの投与群でも 100%の治験参加者が予定投与量の 80%～120%を投与された（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.3.1.3.2）。

同様の結果が TOC 時点の CE 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.3.1.3.4 および D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.3.1.3.4）および mMITT 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.3.1.3.3 および D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.3.1.3.3）でも認められた。

C3591036 試験の MITT 集団では，全例が予定していた投与を完了した（C3591036 試験総括報告書 Table 14.4.1.2.2）。TOC 時点の CE 集団も全例が予定していた投与を完了した（C3591036 試験総括報告書 Table 14.4.1.2.3）。

3.1.2. 試験対象集団の要約：Study 2002 試験

Study 2002 試験の治験参加者に関する詳細は NXL104/2002 試験総括報告書（M5.3.5.1）に示した。

Study 2002 試験では，各投与群に 102 例ずつ無作為に割り付けられた。無作為化された治験参加者は，米国が 19 例，ブルガリアが 16 例，フランスが 3 例，ポーランドが 1 例，ルーマニアが 57 例，ロシアが 23 例，インドが 80 例，レバノンが 4 例であった。安全性解析対象集団に含まれた治験参加者の大部分（いずれの投与群でも約 90%）が本治験を完了した。

有効性解析対象集団は，ME 集団，CE 集団および mMITT 集団であり，これらの解析対象集団は RECLAIM 試験とおおむね同様であった。本治験を中止した治験参加者の中止理由は投与群間で同様であり，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 4 例およびメロペネム群の 2 例が追跡不能とカウントされた。

治験参加者の人種，性別，年齢，APACHE II スコアおよび BMI は投与群間でおおむね同様であった。65 歳以上の治験参加者の割合は，メロペネム群（13.7%）で CAZ-AVI＋メトロニダゾール群（7.0%）より高かった。組み入れられた治験参加者の大部分（83%）で APACHE II スコアが 10 以下であり，いずれの投与群でも約半数が 5 以下であった。APACHE II スコアが 15 超の治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群でメロペネム群より多かった。

いずれの投与群でも治験参加者の約半数で組み入れ時に虫垂炎が認められた。ほぼすべての治験参加者に術前感染症が認められ，90%が初回の外科的介入として開腹手術（オープン法）を受けていた。治験参加者の多くは限局性または汎発性腹膜炎を有していた。感染症の種類，感染部位および手術方法は投与群間で同様であった。

mMITT 集団には，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 85 例（83.3%）およびメロペネム群の 89 例（87.3%）が含まれた。CE 集団には，それぞれ 87 例（85.3%）および 90 例（88.2%）が含まれた。治験依頼者により検証された ME 集団には，それぞれ 68 例（66.7%）および 76 例（74.5%）が含まれた。Study 2002 試験では MITT 集団を設定しなかった。

腹腔内感染部位から検出された原因菌で多く認められたのは，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*Staphylococcus aureus*，*P. aeruginosa*，*B. fragilis* および *Enterococcus faecium* であった。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 10 例超で検出された原因菌は *E. coli* のみであった。ME 集団で，ベースライン時にセフタジジム耐性菌が分離された治験参加者は 43 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 26 例，メロペネム群 17 例）であり，このうち 1 例では 2 種類のセフタジジム耐性菌が分離された。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，第 2 相試験および第 3 相試験の有効性の結果を比較した。3.1 項と同様に，本項でも，主要な第 3 相試験である RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験ならびに日本人を対象とした第 3 相試験である C3591036 試験での結果を中心に記載した。主な有効性解析結果の参照先を Table 29 に示した。

RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，Study 2002 試験および REPRISE 試験の併合データに基づく，個々のセフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌に対する臨床効果および微生物学的効果の要約は 3.3.3 項に示した。なお，C3591036 試験ではセフタジジム耐性菌が原因菌であった治験参加者は認められなかった。

Table 29. Overview of Efficacy Results Presented in This Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy)

Efficacy Analysis Variable	
Overall efficacy summary	Section 3.2.1
Primary efficacy variable (RECLAIM，RECLAIM3 and C3591036)	Section 3.2.2
Secondary efficacy variable: Clinical and microbiological response by baseline pathogen (pooled analysis and C3591036)	Section 3.2.3
Other secondary efficacy variables	Section 3.2.4
Clinical response at different timepoints and different analysis sets (RECLAIM，RECLAIM3 and C3591036)	Section 3.2.4.1
Sensitivity analyses (RECLAIM and RECLAIM3)	Section 3.2.4.2
Clinical and microbiological responses at TOC by baseline pathogen and ESBL phenotype status (RECLAIM)	Section 3.2.4.3
Efficacy results (Study 2002)	Section 3.2.5

Abbreviations: ESBL = extended-spectrum β-lactamase; TOC = test-of-cure.

3.2.1. 有効性の結果の要約

主要な第 3 相試験である RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験のいずれの試験でも，TOC 時点の臨床効果について，CAZ-AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が検証された。TOC 時点の臨床効果について，感度分析および副次解析対象集団を用いた解析でも一貫した結果が得られた。副次評価項目（ベースライン時の原因菌別の臨床効果および微生物学的効果ならびにその他の時点での臨床効果）については，非劣性マージンを用いた正式な解析は実施しなかったが，RECLAIM3 試験の mMITT 集団（MITT 集団および CE 集団より治験参加者が少なかった）を除き，両試験のいずれの評価項目についても TOC 時点および LFU 時点での 95% CI の下限が-12.5%を数値的に上回った。

腸内細菌目細菌に対する臨床効果は，RECLAIM 試験で 80%超，RECLAIM3 試験で 90%超であった。

ほぼすべての治験参加者で，臨床効果から想定される微生物学的効果が得られ，患者ごとの微生物学的効果は臨床効果を反映することが示された。CAZ-AVI＋メトロニダゾールは，セフタジジム耐性グラム陰性菌による感染症に対しても有効であり，セフタジジム感受性菌に対する効果と同程度の臨床効果および微生物学的効果を示した。

C3591036 試験の有効性の結果は RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の結果を支持するものであった。Study 2002 試験の有効性の結果も同様であった。

3.2.2. 主要評価項目—TOC 時点の臨床効果

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の主要評価項目（TOC 時点の臨床効果）の結果を Table 30 に示した。

いずれの試験でも，TOC 時点の臨床効果について，群間差の 95% CI の下限と事前に規定した非劣性マージン-12.5%との比較により，CAZ-AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が検証された。これは，RECLAIM 試験では MITT 集団および CE 集団で検証され，RECLAIM3 試験では TOC 時点の CE 集団で検証された。TOC 時点の臨床効果について，感度分析および副次解析対象集団を用いた解析でも一貫した結果が得られた。

いずれの試験でも，投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。RECLAIM 試験の MITT 集団では数値的に違いが認められた。これは MRIB の治験参加者で急激に腎機能が改善した場合に CAZ-AVI の過少投与が生じた可能性が考えられ，結果的に全体の有効性が低下したことが考察された。部分集団解析でこれらの治験参加者を解析対象集団から除外した場合，臨床効果は同程度であった。これらの知見に基づき，MRIB の患者での推奨用法・用量を変更した。詳細は 3.3.1.1 項に示した。

Table 30. Primary Analysis: Clinical Response at TOC: RECLAIM and RECLAIM3 (CE and MITT Analysis Sets)

Analysis Set	Number (%) of Patients		
Response	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference[a] (%) 95% CI[b]
RECLAIM			
MITT	N=520	N=523	
Clinical cure	429 (82.5)	444 (84.9)	-2.4 (-6.90, 2.10)
Clinical failure	47 (9.0)	39 (7.5)	
Indeterminate	44 (8.5)	40 (7.6)	
CE	N=410	N=416	
Clinical cure	376 (91.7)	385 (92.5)	-0.8 (-4.61, 2.89)
Clinical failure	34 (8.3)	31 (7.5)	
RECLAIM3			
CE	N=177	N=184	
Clinical cure	166 (93.8)	173 (94.0)	-0.2 (-5.53, 4.97)
Clinical failure	11 (6.2)	11 (6.0)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; MITT = modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; ROW = Rest of the World; SAP = statistical analysis plan; SRP = surgical review panel; TOC = test-of-cure.

a. Difference = difference in clinical cure rates (CAZ-AVI + metronidazole treatment group minus meropenem treatment group).

b. The CI for the difference was calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.

The MITT and CE analysis sets were the co-primary analysis sets for the ROW. Consistent with the SAP, the Sponsor concluded noninferiority if the lower limit of the 95% CI (corresponding to a 97.5% 1-sided lower bound) was greater than -12.5% for both the MITT and CE analysis sets.

For patients reviewed by the SRP, the clinical response was based on the surgical review evaluation if it was different from the investigator's assessment.

Percentages were based on total number of patients in the treatment group (N).

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.1.1.1, Table 11.2.1.1.3, D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.1.1.3.

副次評価項目である mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果については，詳細を 3.2.4.1 項に示した。

C3591036 試験では，主要評価項目である TOC 時点の臨床効果は主解析の CE 集団で 90.0%（95% CI: 76.3, 97.2）であり，点推定値が事前に規定した閾値 78%以上であった。（Table 31）。

Table 31. Clinical Response by Visit (CE Analysis Set) (Protocol C3591036)

Analysis Visit	Response	Summary Statistics	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE
End of Treatment (N=42)	CLINICAL CURE	n (%)	38 (90.5)
		95% CI	77.4, 97.3
	CLINICAL FAILURE	n (%)	4 (9.5)
	INDETERMINATE	n (%)	0
Test of Cure (N=40)	CLINICAL CURE	n (%)	36 (90.0)
		95% CI	76.3, 97.2
	CLINICAL FAILURE	n (%)	4 (10.0)
	INDETERMINATE	n (%)	0
Late Follow-Up (N=40)	CLINICAL CURE	n (%)	36 (90.0)
		95% CI	76.3, 97.2
	CLINICAL FAILURE	n (%)	4 (10.0)
	INDETERMINATE	n (%)	0

Percentages are based on the total number of patients in the analysis set (N).
Assessment results at early termination are imputed to the nearest scheduled assessment.
In the case of non-responders, assessment results for all subsequent visits are handled as non-responders. And in the case of indeterminate or responders (cure or favorable) at the last visit in which clinical/microbiological response is evaluated, assessment results for all subsequent visits are handled as indeterminate.
Patients who completed EOT visit are analyzed at analysis visit "End of Treatment", patients who completed TOC visit are analyzed at analysis visit "Test of Cure", and patients who completed LFU visit are analyzed at analysis visit "Late Follow-Up".
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2022 (11:40) Source Data: adfa Table Generation: 11JAN2023 (11:52)
(Database snapshot date : 07DEC2022) Output File: ./csr6/C3591036/adfa_s901_cr_ce
Table 14.2.1.3 PF-06947386 is for Pfizer internal use.

3.2.3. 副次評価項目―ベースライン時の原因菌別の臨床効果および微生物学的効果

ベースライン時の原因菌別の臨床効果の比較

mMITT 集団の個々の原因菌別の臨床効果について，RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，Study 2002 試験および REPRISE 試験の結果ならびにこれら第 2 相試験および第 3 試験の併合解析の結果を Table 32 に示した。Table 32 の併合データには，mMITT 集団および ME 集団で両投与群合

わせて 10 例以上の治験参加者に認められた原因菌のみを含めた。すべての原因菌についての併合データは M5.3.5.3 SCE cIAI Table E. 58.1.1.1 に示した。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験のいずれの試験でも，mMITT 集団でのすべての原因菌に対する TOC 時点の臨床効果は，いずれの投与群でも 80%を上回っていた。腸内細菌目細菌の *E. coli* および *K. pneumoniae*，さらに腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌である *P. aeruginosa* に対する臨床効果はいずれの投与群でも 75%を上回っていた。

RECLAIM 試験において，*E. coli* に感染し，臨床効果が「治癒せず」と判定された CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の治験参加者では，CAZ-AVI の MIC が低かった（主に 0.06～0.12 µg/mL）（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.6.4.7）。このことから，これらの「治癒せず」の判定は *E. coli* に対する抗菌作用の欠如によるものではないことが示唆された。RECLAIM3 試験では，原因菌の MIC 値別の臨床効果を精査したところ，いずれの解析対象集団でも特段の傾向は認められなかった。*E. coli* などの主要な原因菌に対する臨床効果について，MIC の上昇に伴って臨床効果が低下する傾向は認められなかった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.4.7）。同様の結果がメロペネムの原因菌の MIC 値別の臨床効果についても認められた。

Study 2002 試験および REPRISE 試験のデータを加えた併合解析でも傾向は変わらず，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験と同様に高い臨床効果が認められた。

Table 32. Clinical Response at TOC by Baseline Pathogen: Pooled Analysis (mMITT Analysis Set)

	RECLAIM		RECLAIM3		Study 2002		REPRISE		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI + MTZ (N=413) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=410) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=143) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=152) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=85) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=89) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=10) (Cures/n) Cure Rate (%)	BAT (N=11) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=651) (Cures/n) Cure Rate (%)	Compar-ator (N=662) (Cures/n) Cure Rate (%)
All	**(337/413) 81.6**	**(349/410) 85.1**	**(119/143) 83.2**	**(135/152) 88.8**	**(70/85) 82.4**	**(78/88) 88.6**	**(8/10) 80.0**	**(6/11) 54.5**	**(534/651) 82.0**	**(568/661) 85.9**
Enterobacterales	**(272/334) 81.4**	**(305/353) 86.4**	**(93/115) 80.9**	**(115/124) 92.7**	**(57/70) 81.4**	**(64/74) 86.5**	**(7/9) 77.8**	**(6/11) 54.5**	**(429/528) 81.3**	**(490/562) 87.2**
Citrobacter freundii complex	(14/18) 77.8	(9/12) 75.0	(5/8) 62.5	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100	(19/26) 73.1	(11/14) 78.6
Enterobacter aerogenes	(4/5) 80.0	(5/5) 100	(0/1) 0.0	(4/4) 100	(0/0)	(0/1) 0.0	(0/0)	(0/0)	(4/6) 66.7	(9/10) 90.0
Enterobacter cloacae	(11/13) 84.6	(16/19) 84.2	(5/5) 100	(2/3) 66.7	(1/1) 100	(4/5) 80.0	(2/3) 66.7	(0/1) 0.0	(19/22) 86.4	(22/28) 78.6
Escherichia coli	(218/271) 80.4	(248/285) 87.0	(70/84) 83.3	(84/89) 94.4	(49/60) 81.7	(55/62) 88.7	(3/4) 75.0	(2/6) 33.3	(340/419) 81.1	(389/442) 88.0
Klebsiella oxytoca	(14/18) 77.8	(12/15) 80.0	(5/5) 100	(5/5) 100	(2/2) 100	(2/2) 100	(0/0)	(0/0)	(21/25) 84.0	(19/22) 86.4
Klebsiella pneumoniae	(40/51) 78.4	(37/49) 75.5	(23/28) 82.1	(31/35) 88.6	(6/8) 75.0	(11/13) 84.6	(3/5) 60.0	(2/3) 66.7	(72/92) 78.3	(81/100) 81.0
Proteus mirabilis	(5/8) 62.5	(7/9) 77.8	(2/3) 66.7	(5/5) 100	(1/2) 50.0	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(8/13) 61.5	(13/15) 86.7
Proteus vulgaris group	(3/4) 75.0	(2/3) 66.7	(3/3) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(6/7) 85.7	(2/3) 66.7
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	**(36/42) 85.7**	**(49/51) 96.1**	**(20/23) 87.0**	**(20/24) 83.3**	**(8/9) 88.9**	**(8/8) 100**	**(1/1) 100**	**(1/1) 100**	**(65/75) 86.7**	**(78/84) 92.9**
Comamonas testosteroni	(3/3) 100	(6/6) 100	(2/2) 100	(1/1) 100	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(5/5) 100	(8/8) 100
Pseudomonas aeruginosa	(30/35) 85.7	(34/36) 94.4	(14/17) 82.4	(17/20) 85.0	(6/6) 100	(5/5) 100	(1/1) 100	(1/1) 100	(51/59) 86.4	(57/62) 91.9
Gram-positive aerobes	**(125/156) 80.1**	**(124/156) 79.5**	**(36/37) 97.3**	**(30/36) 83.3**	**(21/23) 91.3**	**(18/19) 94.7**	**(3/3) 100**	**(3/4) 75.0**	**(185/219) 84.5**	**(175/215) 81.4**
Enterococcus avium	(8/8) 100	(10/15) 66.7	(2/2) 100	(2/2) 100	(1/2) 50.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(11/12) 91.7	(12/17) 70.6
Enterococcus faecalis	(22/31) 71.0	(23/28) 82.1	(6/6) 100	(4/6) 66.7	(5/5) 100	(3/3) 100	(0/0)	(3/3) 100	(33/42) 78.6	(33/40) 82.5
Enterococcus faecium	(13/16) 81.3	(18/22) 81.8	(4/4) 100	(5/7) 71.4	(3/4) 75.0	(4/4) 100	(0/0)	(0/1) 0.0	(20/24) 83.3	(27/34) 79.4
Staphylococcus aureus	(17/18) 94.4	(14/14) 100	(4/4) 100	(2/2) 100	(5/5) 100	(8/8) 100	(0/0)	(0/0)	(26/27) 96.3	(24/24) 100
Streptococcus anginosus group	(59/72) 81.9	(49/61) 80.3	(7/8) 87.5	(5/7) 71.4	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100	(0/0)	(68/82) 82.9	(54/68) 79.4
Streptococcus bovis group	(2/3) 66.7	(6/7) 85.7	(2/2) 100	(2/2) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(4/5) 80.0	(8/9) 88.9

Table 32. Clinical Response at TOC by Baseline Pathogen: Pooled Analysis (mMITT Analysis Set)

	RECLAIM		RECLAIM3		Study 2002		REPRISE		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI + MTZ (N=413) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=410) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=143) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=152) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=85) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=89) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=10) (Cures/n) Cure Rate (%)	BAT (N=11) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=651) (Cures/n) Cure Rate (%)	Compar-ator (N=662) (Cures/n) Cure Rate (%)
Streptococcus mitis group	(10/15) 66.7	(9/11) 81.8	(6/6) 100	(5/5) 100	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(17/22) 77.3	(14/16) 87.5
Anaerobes	**(107/134) 79.9**	**(102/126) 81.0**	**(14/16) 87.5**	**(14/15) 93.3**	**(10/16) 62.5**	**(10/12) 83.3**	**(2/2) 100**	**(2/2) 100**	**(133/168) 79.2**	**(128/155) 82.6**
Bacteroides fragilis	(45/52) 86.5	(38/47) 80.9	(4/5) 80.0	(3/3) 100	(3/7) 42.9	(3/4) 75.0	(0/0)	(0/0)	(52/64) 81.3	(44/54) 81.5
Bacteroides ovatus	(17/22) 77.3	(17/20) 85.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(18/23) 78.3	(17/20) 85.0
Bacteroides stercoris	(9/10) 90.0	(1/1) 100	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(9/10) 90.0	(2/2) 100
Bacteroides thetaiotaomicron[b]	(18/22) 81.8	(21/25) 84.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(18/22) 81.8	(21/25) 84.0
Bacteroides uniformis	(4/7) 57.1	(6/7) 85.7	(2/2) 100	(0/0)	(2/2) 100	(1/1) 100	(1/1) 100	(0/0)	(9/12) 75.0	(7/8) 87.5
Bacteroides vulgatus	(6/8) 75.0	(6/9) 66.7	(2/2) 100	(0/0)	(0/0)	(1/2) 50.0	(1/1) 100	(1/1) 100	(9/11) 81.8	(8/12) 66.7
Clostridium perfringens	(7/10) 70.0	(4/4) 100	(3/4) 75.0	(2/2) 100	(2/2) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(12/16) 75.0	(6/6) 100
Clostridium ramosum	(2/3) 66.7	(3/3) 100	(0/0)	(0/0)	(3/3) 100	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(5/6) 83.3	(4/4) 100
Eggerthella lenta	(5/6) 83.3	(7/8) 87.5	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(5/6) 83.3	(9/10) 90.0
Parabacteroides distasonis	(13/16) 81.3	(12/13) 92.3	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(13/16) 81.3	(12/13) 92.3
Parvimonas micra	(7/7) 100	(7/10) 70.0	(1/1) 100	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(8/8) 100	(8/11) 72.7

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; TOC = test-of-cure.

a. REPRISE included only patients with Gram-negative pathogens at baseline from the site of infection and blood combined.

b. In the RECLAIM database, these data were recorded as *Bacteroides thetaiotamicron*. A further 2 patients (in the meropenem group) were recorded in the database with the correct spelling, *Bacteroides thetaiotaomicron*; these 2 patients were not included here but were included in the source table (RECLAIM CSR Table 11.1.6.1.3.1).

A patient could have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species in the same patient were counted only once regardless of source (intra-abdominal or blood) using the isolate with the highest minimum inhibitory concentration to study drug received.

Clinical cure rate for the mMITT analysis set was defined as the number of patients with a clinical response of clinical cure. Clinical response was based on surgical review evaluation if it was different from the investigator's assessment. Percentages were based on the total number of patients in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cIAI Table E.58.1.1.1.

C3591036試験のmMITT集団での主な原因菌に対するTOC時点の臨床効果をTable 33に示した。最も多く認められた原因菌である腸内細菌目細菌の*E. coli*に対する臨床効果は90.3%であった。また，腸内細菌目細菌の*K. pneumoniae*および腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌である*P. aeruginosa*に対する臨床効果はいずれも100%であった。

Table 33. Clinical Response at TOC by Baseline Common Pathogen (Combined Frequency of >= 2) (mMITT Analysis Set) (Protocol C3591036)

		PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=42)		
Analysis Visit	**Baseline pathogen**	**Cure rate (%)**	**Number of clinical cures**	**n**
Test of Cure	Enterobacterales			
	ENTEROBACTER AEROGENES	100.0	2	2
	ESCHERICHIA COLI	90.3	28	31
	KLEBSIELLA PNEUMONIAE	100.0	5	5
	RAOULTELLA PLANTICOLA	0.0	0	2
	Gram negative pathogens other than Enterobacterales			
	PSEUDOMONAS AERUGINOSA	100.0	6	6
	Gram positive pathogens			
	EGGERTHELLA LENTA	100.0	3	3
	ENTEROCOCCUS FAECALIS	100.0	2	2
	ENTEROCOCCUS FAECIUM	50.0	1	2
	ENTEROCOCCUS GALLINARUM	100.0	4	4
	STREPTOCOCCUS ALPHA-HEMOLYTIC	100.0	2	2
	STREPTOCOCCUS ANGINOSUS	100.0	4	4
	STREPTOCOCCUS CONSTELLATUS	100.0	4	4
	STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS SUBSP PASTEURIANUS	100.0	2	2
	Anaerobes			
	ANAEROBIC GRAM-NEGATIVE BACILLUS	100.0	4	4
	ANAEROBIC GRAM-POSITIVE BACILLUS	80.0	4	5

Table 33. Clinical Response at TOC by Baseline Common Pathogen (Combined Frequency of >= 2) (mMITT Analysis Set) (Protocol C3591036)

		PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=42)		
Analysis Visit	Baseline pathogen	Cure rate (%)	Number of clinical cures	n
	BACTEROIDES	75.0	3	4
	BACTEROIDES FRAGILIS	100.0	8	8
	BACTEROIDES THETAIOTAOMICRON	75.0	3	4
	BACTEROIDES UNIFORMIS	66.7	2	3
	BACTEROIDES VULGATUS	100.0	3	3
	PARVIMONAS MICRA	66.7	2	3
	VEILLONELLA	100.0	2	2

Response of baseline pathogens cultured from intra-abdominal site or blood. A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once, regardless of source (intra-abdominal or blood) using the isolate with the highest minimum inhibitory concentration (MIC) to study drug received.
Percentages are based on the total number of patients with the pathogen (n).
Assessment results at early termination are imputed to the nearest scheduled assessment.
In the case of non-responders, assessment results for all subsequent visits are handled as non-responders. And in the case of indeterminate or responders (cure or favorable) at the last visit in which clinical/microbiological response is evaluated, assessment results for all subsequent visits are handled as indeterminate.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2022 (11:40) Source Data: adfa Table Generation: 11JAN2023 (11:52)
(Database snapshot date : 07DEC2022) Output File: ./csr6/C3591036/adfa_s908_cr_mmitt
Table 14.2.4.4.4 PF-06947386 is for Pfizer internal use.

TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果の比較

腹腔内感染部位の培養検査は侵襲性が高い処置を要するため，臨床的に必要な場合のみ実施した。その結果，微生物学的効果の大部分は臨床効果から想定されるもので，患者ごとの微生物学的効果は，臨床効果とほぼ一致していた。

RECLAIM 試験の mMITT 集団で，TOC 時点の微生物学的効果が「有効」と判定された治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 337 例（81.6%），メロペネム群で 349 例（85.1%）であり，群間差は-3.5%（95% CI：-8.64, 1.58）であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.1）。ME 集団および eME 集団でも，各時点の患者ごとの微生物学的効果は mMITT 集

団での結果と同程度であった。患者ごとの微生物学的効果について，いずれの時点でも投与群間および解析対象集団間で臨床的に意義のある差は認められなかった。eME 集団および ME 集団での各時点の微生物学的効果の結果は，それぞれ D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.2 および Table 11.2.5.1.3 に示した。

RECLAIM 試験で，TOC 時点の微生物学的効果が「存続」と判定された治験参加者は 3 例のみで，いずれもメロペネム群の治験参加者であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Appendix 12.2.6.2）。このうち，臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者はいなかった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Appendix 12.2.6.1.1）。

RECLAIM3 試験の eME 集団で，TOC 時点の微生物学的効果が「有効」と判定された治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 93 例（93.0%），メロペネム群で 113 例（95.0%）であり，群間差は-2.0%（95% CI：-9.33, 4.63）であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.2）。ME 集団および eME 集団では，各時点の患者ごとの微生物学的効果は mMITT 集団での結果より高かった。mMITT 集団および ME 集団での各時点の微生物学的効果の結果は，それぞれ D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.1 および Table 11.2.5.1.3 に示した。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験では，患者ごとの微生物学的効果について，いずれの時点でも投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

C3591036 試験の mMITT 集団（42 例）で，TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果が「有効」と判定された治験参加者は 36 例（90.0%）（95%CI：76.3, 97.2）であった（C3591036 試験総括報告書 Table 19）。また，他の解析対象集団も同様の結果で eME 集団（36 例）では 34 例（94.4%）（95%CI：81.3, 99.3），ME 集団（35 例）では 33 例（94.3%）（95%CI：80.8, 99.3）であった（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.2.1.2 および Table 14.2.2.1.3）。EOT 時点および LFU 時点でも，すべての解析対象集団で同様の結果が認められた。なお，C3591036 試験ではいずれの集団でも「判定不能」の治験参加者を分母から除外している（C3591036 試験統計解析計画書 6.2.2 項）。

TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果の比較

患者ごとの微生物学的効果と同様に，原因菌別の微生物学的効果は臨床効果とほぼ一致していた。RECLAIM 試験の mMITT 集団では，TOC 時点の腸内細菌目細菌対する微生物学的効果は，*E. coli* では CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 80.4%，メロペネム群で 87.4%であり，群間差は-6.9%（95% CI：-13.13, -0.83），*K. pneumoniae* では CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 78.4%，メロペネム群で 75.5%であり，群間差は 2.9%（95% CI：-13.77, 19.68）であった。腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌である *P. aeruginosa* では CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 85.7%，メロペネム群で 94.4%であり，群間差は-8.7%（95% CI：-24.88, 6.16）であった。（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.4）。

eME 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.5）および ME 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.6）でも，TOC 時点ごとの微生物学的効果について同様の結果が認められた。また，EOT 時点（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.1，Table 11.2.6.1.2 および Table 11.2.6.1.3）および LFU 時点（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.7，Table 11.2.6.1.8 および Table 11.2.6.1.9）でも，すべての解析対象集団で同様の結果が認められた。

RECLAIM3 試験の eME 集団では，TOC 時点の腸内細菌目細菌に対する微生物学的効果は，*E. coli* では CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 92.9%，メロペネム群で 96.3%であり，群間差は-3.4%（95% CI：-12.43, 4.40），*K. pneumoniae* では CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 95.5%，メロペネム群で 96.7%であり，群間差は-1.2%（95% CI：-19.13, 13.03）であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.5）。ME 集団でも，TOC 時点ごとの微生物学的効果について同様の結果が認められた（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.6）。mMITT 集団ではいずれの時点でも群間差が大きかった。mMITT 集団の有効性の算出には「判定不能」の治験参加者を分母に含めたが，eME 集団および ME 集団では「判定不能」の治験参加者を集団から除外しており，mMITT 集団での群間差が大きかったことの影響の一部は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で「判定不能」の治験参加者が多かったことによるものであった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.4）。すべての解析対象集団での EOT 時点の原因菌別の微生物学的効果の結果は D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.1，Table 11.2.6.1.2 および Table 11.2.6.1.3 に，LFU 時点の原因菌別の微生物学的効果の結果は D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.7，Table 11.2.6.1.8 および Table 11.2.6.1.9 に示した。

原因菌の MIC 値別の微生物学的効果を精査したところ，いずれの解析対象集団でも特段の傾向は認められなかった。*E. coli* などの主要な原因菌に対する微生物学的効果について，MIC の上昇に伴って微生物学的効果が低下する傾向は認められなかった。同様の結果がメロペネムの原因菌の MIC 値別の微生物学的効果についても認められた（D4280C00001/5 試験総括報告書 7.1.4.6 項，D4280C00018 試験総括報告書 7.1.4.7 項）。

C3591036 試験の mMITT 集団（42 例）では，TOC 時点の腸内細菌目細菌に対する微生物学的効果は *E. coli* では「有効」と判定された治験参加者は 28 例（93.3%），*K. pneumoniae* では 5 例（100%），腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌である *P. aeruginosa* では 6 例（100%）であった（C3591036 試験総括報告書 Table 22）。eME 集団（36 例）および ME 集団（35 例）でも，TOC 時点ごとの微生物学的効果について同様の結果が認められた（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.2.4.2 および Table 14.2.2.4.3）。また，EOT 時点（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.2.3.1，Table 14.2.2.3.2 および Table 14.2.2.3.3）および LFU 時点（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.2.3.11，Table 14.2.2.3.12 および Table 14.2.2.3.13）でも，すべての解析対象集団で同様の結果が認められた。なお，C3591036 試験ではいずれの集団でも「判定不能」の治験参加者を分母から除外している（C3591036 試験統計解析計画書 6.2.3 項）。

3.2.4. その他の副次評価項目

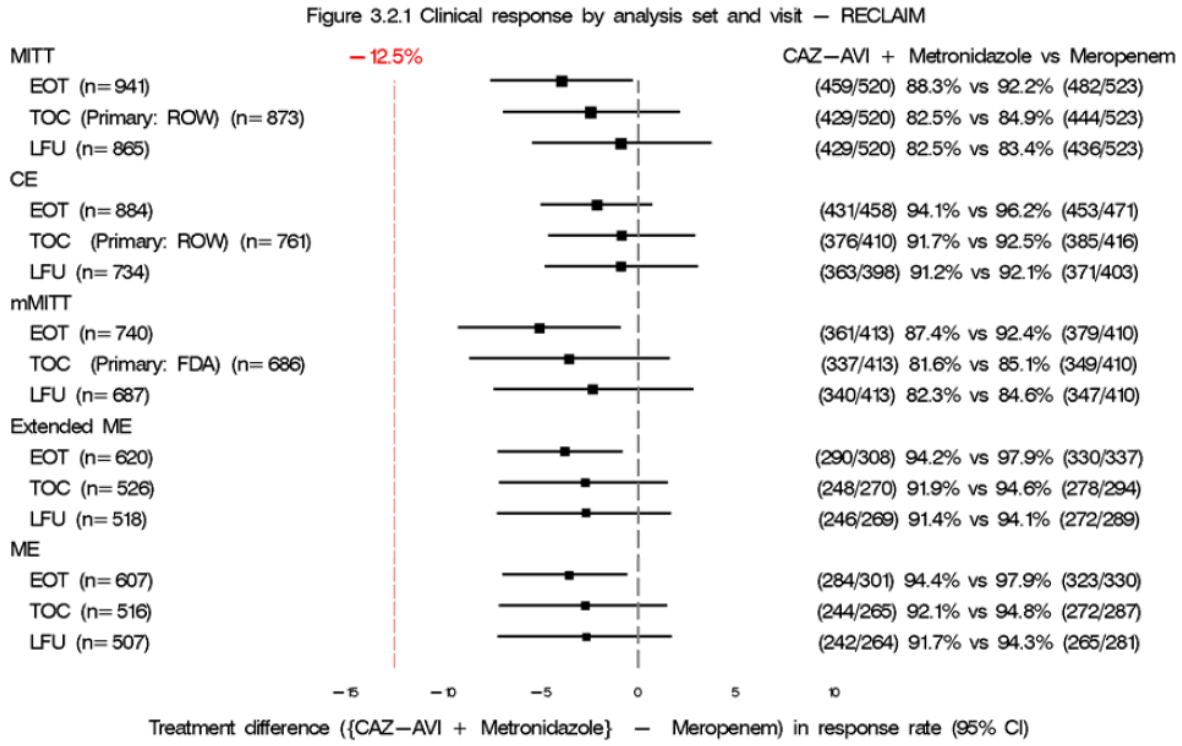
本項では，副次評価項目として，異なる時点および解析対象集団での臨床効果の結果（3.2.4.1 項）および主要評価項目の解析結果を支持する感度分析の結果（3.2.4.2 項）を示した。

3.2.4.1. 異なる時点および解析対象集団での臨床効果

RECLAIM 試験

RECLAIM 試験の MITT 集団，mMITT 集団，CE 集団，ME 集団および eME 集団での EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の臨床効果を Figure 6 に示した。

Figure 6. Differences in Clinical Responses at EOT, TOC, and LFU in the MITT, mMITT, CE, ME and eME Analysis Sets: RECLAIM



Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; eME = extended microbiologically evaluable; EOT = end-of-treatment; FDA = Food and Drug Administration; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; ROW = Rest of the World; TOC = test-of-cure; vs = versus.

主要な解析対象集団である MITT 集団および CE 集団において，TOC 時点の臨床効果について，メロペネムに対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの非劣性が一貫して認められた。また，いずれの解析対象集団でも，TOC 時点の臨床効果の結果は同様であった。副次評価項目については非劣性マージンを用いた正式な解析は実施しなかったが，いずれの解析対象集団でも 95% CI の下限が-12.5%を数値的に上回った。EOT 時点の臨床効果はメロペネム群で数値的に高くなる傾向が認められ，群間差は MITT 集団および mMITT 集団で特に大きかった。これは，MITT 集団および mMITT 集団では臨床効果の算出には分母に「判定不能」が含まれていたことから，「判定不能」の例数に投与群間で不均衡が認められたことの影響が考えられた。

- 副次解析対象集団での TOC 時点の臨床効果

RECLAIM 試験の mMITT 集団，ME 集団および eME 集団でも，TOC 時点の臨床効果は高く，投与群間で同程度であった。

いずれの解析対象集団およびいずれの時点でも，臨床効果について投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

- EOT 時点の臨床効果

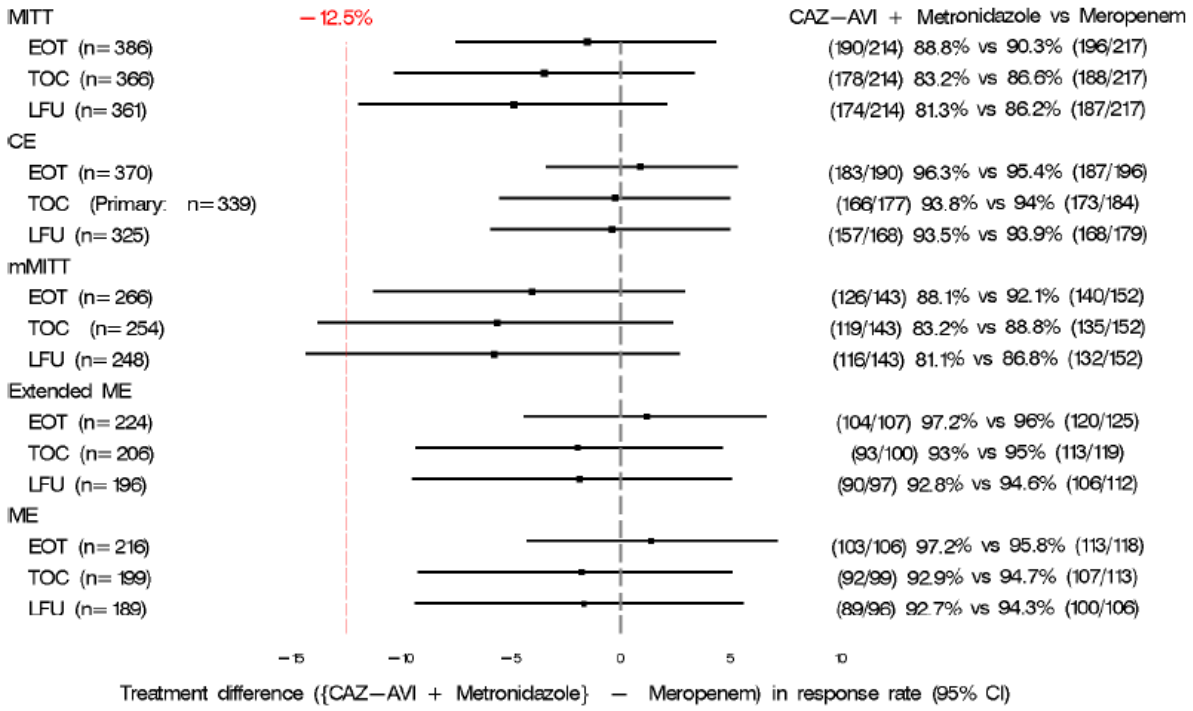
いずれの解析対象集団でも，EOT 時点の臨床効果は一貫して高かった。mMITT 集団および CE 集団でも主解析に用いた MITT 集団と同様の結果が認められた。

なお，ベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 超（正常な腎機能および軽度の腎機能障害）の治験参加者では，mMITT 集団，MITT 集団および CE 集団（TOC 時点）での EOT 時点の臨床効果について，群間差の 95% CI は 0 をまたいでおり，治験参加者全体での TOC 時点の結果と同様の結果が認められた。しかし，MRIB（CL_{cr} が 30 mL/min 超 50 mL/min 以下）の治験参加者では，EOT 時点の臨床効果はメロペネム群で高くなる傾向が認められ，群間差の 95% CI はいずれの解析対象集団でも 0 をまたいでいなかった（3.3.1.1 項）。

RECLAIM3 試験

RECLAIM3 試験の MITT 集団，mMITT 集団，CE 集団，ME 集団および eME 集団での EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の臨床効果を Figure 7 に示した。

Figure 7. Differences in Clinical Responses at EOT, TOC, and LFU in the MITT, mMITT, CE, ME and eME Analysis Sets: RECLAIM3



Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; eME = extended microbiologically evaluable; EOT = end-of-treatment; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure; vs = versus.

主要な解析対象集団である CE 集団において，TOC 時点の臨床効果について，メロペネムに対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの非劣性が認められた。他の解析対象集団では，非劣性マージンを用いた正式な解析は実施しなかったが，おおむね 95% CI の下限が-12.5%を数値的に上回った。「判定不能」の治験参加者の割合は投与群間で同程度であった。

mMITT 集団の臨床効果の群間差（絶対値）は，ME 集団および eME 集団よりも大きかった。これは，mMITT 集団の臨床効果の算出には分母に「判定不能」が含まれたため，「判定不能」の治験参加者の割合が CAZ-AVI＋メトロニダゾール群でメロペネム群より高かったことの影響が考えられた。

- EOT 時点および LFU 時点の臨床効果

EOT 時点および LFU 時点の臨床効果の結果は，D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.4.1.1（MITT 集団），Table 11.2.4.1.2（mMITT 集団）および Table 11.2.4.1.3（CE 集団）に示した。これらの副次評価項目の結果は，主解析（CE 集団での TOC 時点の臨床効果）の結果と同様であった。MITT 集団，mMITT 集団および CE 集団での臨床効果は，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点のいずれの時点でも投与群間で同程度であった。

- EOT 時点の解析集団別の臨床効果

mMITT 集団での EOT 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 88.1%，メロペネム群で 92.1%であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.4.1.2）。CE 集団での EOT 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 96.3%，メロペネム群で 95.4%であり，mMITT 集団での結果より高かった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.4.1.3）。MITT 集団でも同程度の臨床効果が認められ，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 88.8%，メロペネム群で 90.3%であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.4.1.1）。

EOT 時点の臨床効果の群間差は，CE 集団（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.4.1.3）では 0.9%（95% CI：-3.40, 5.29）に対し，mMITT 集団（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.4.1.2）では-4.0%（95% CI：-11.24, 2.91）であった。このように mMITT 集団で大きな群間差が認められたのは，mMITT 集団の臨床効果の算出には分母に「判定不能」が含まれたため，「判定不能」の治験参加者の例数の不均衡の影響が考えられた。同様の不均衡が mMITT 集団の TOC 時点でも認められた。EOT 時点での群間差の 95% CI の下限は，いずれの解析対象集団でも-12.5%を上回った。全体として，「治癒せず」と判定された治験参加者の割合は低く（7%未満），いずれの解析対象集団でも同程度であった。

C3591036 試験

C3591036 試験では主要評価項目である TOC 時点の臨床効果は主解析の CE 集団では 90.0%（Table 31）であった。他の解析集団も同様の結果で MITT 集団が 88.1%，mMITT 集団が 85.7%，ME 集団が 94.3%および eME 集団が 94.4%であった（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.1.1，Table 14.2.1.2，Table 14.2.1.4 および Table 14.2.1.5）。

- EOT 時点および LFU 時点の臨床効果

CE 集団の EOT 時点および LFU 時点の臨床効果の結果は，主解析（CE 集団での TOC 時点の臨床効果）の結果と同様であった（Table 31）。さらに，MITT 集団，mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での臨床効果は，EOT 時点および LFU 時点のいずれの時点でも同様の結果であった（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.1.1，Table 14.2.1.2，　Table 14.2.1.4 および Table 14.2.1.5）。

3.2.4.2. 感度分析：RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験

RECLAIM 試験では，主要評価項目について，事前に規定した層別因子で調整した感度分析を実施した。層別因子は，試験（D4280C00001 試験および D4280C00005 試験），ベースライン時の cIAI の重症度（APACHE II スコア：10 以下または 10 超 30 以下），地域（北米および西欧，東欧ならびにその他）とした。感度分析の結果は，いずれの主要解析対象集団でも，主解析と一致していた（D4280C00001/5 試験総括報告書 7.1.2.1 項）。

RECLAIM3 試験では，主要評価項目について，事前に規定した層別因子で調整した感度分析を CE 集団で実施した。層別因子は，ベースライン時の cIAI の重症度（APACHE II スコア：10 以下または 10 超 30 以下）および国（中国および中国以外）とした。層別因子で調節後の感度分析の結果は主解析と一致していた（D4280C00018 試験総括報告書 7.1.2.1 項）。

3.2.4.3. ベースライン時の原因菌および ESBL 表現型ごとの TOC 時点の臨床効果および微生物学的効果：RECLAIM 試験

RECLAIM 試験では，ESBL 表現型を特定するための検査も実施した。ESBL 表現型を特定するための検査方法および定義は 6.3 項に示した。ベースライン時に ESBL 陽性 *E. coli* が検出された治験参加者は 60 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 23 例，メロペネム群 37 例）であり，この治験参加者集団での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 95.7%，メロペネム群で 89.2%であった。ベースライン時に ESBL 陽性 *K. pneumoniae* が検出された治験参加者は少なく，合計 23 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 10 例，メロペネム群 13 例）であった。この治験参加者集団での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 80.0%，メロペネム群で 69.2%であった。以上から ESBL 陽性 *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性が示された（M5.3.5.3 SCE cIAI Table 2.1.19.1.1）。

mMITT 集団での患者ごとおよび原因菌別の微生物学的効果の結果は，臨床効果の結果と一致していた。したがって，ベースライン時の原因菌の ESBL 表現型ごとの臨床効果および微生物学的効果のいずれについても，ESBL 陽性 *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性が示された（M5.3.5.3 SCE cIAI Table 2.1.10.1.1）。同様の結果が ME 集団および eME 集団でも認められた（M5.3.5.3 SCE cIAI Table 2.1.10.1.2 および Table 2.1.10.1.3）。

C3591036 試験では，原因菌が ESBL 陽性であった治験参加者は認められなかった（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.4.5.1）。

3.2.5. 有効性の結果の要約：Study 2002 試験

Study 2002 試験の ME 集団での各時点の臨床効果を Table 34 に示した。

有効性の主解析は，ME 集団を用いて TOC 時点（治験薬最終投与後 2 週間）で実施した。治験薬が投与された治験参加者のうち，TOC 時点の ME 集団には，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群

の 68/101 例（67%）およびメロペネム群の 76/102 例（75%）が含まれた。治験参加者の重症度が投与群間で均衡するよう，組み入れ時に APACHE II スコア（10 以下および 10 超 25 未満）を用いて層別を行った。Study 2002 試験での DIVT 時点は，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験での EOT 時点に相当した。ME 集団での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 91.2%（62/68 例），メロペネム群で 93.4%（71/76 例）であり，群間差は-2.2%［95% CI（Clopper-Pearson 法により算出）：-20.4, 12.2］であった。APACHE II スコア，感染部位の種類，菌血症の有無および年齢に基づく部分集団を含むすべての重要な部分集団で，臨床的な有効性を確認した。

Table 34. Favorable Sponsor-Verified Clinical Response by Treatment Group and Visit: Study 2002 (ME Population)

	Number (%) of Patients		
Favorable Clinical Response n/m, (%)[a]	**CAZ-AVI + MTZ (N=68)**	**Meropenem (N=76)**	**Observed Difference[b] (95% CI)**
DIVT	66/68 (97.1)	74/76 (97.4)	-0.3
95% CI[c]	0.90, 1.00	0.91, 1.00	-17.1, 15.4
TOC/EFU	62/68 (91.2)	71/76 (93.4)	-2.2
95% CI[c]	0.82, 0.97	0.85, 0.98	-20.4, 12.2
LFU	62/68 (91.2)	71/76 (93.4)	-2.2
95% CI[c]	0.82, 0.97	0.85, 0.98	-20.4, 12.2

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; DIVT = discontinuation of IV therapy; EFU = early follow-up; IV = intravenous; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; TOC = test-of-cure.

a. Percentages were calculated using the number of patients with an assessment per visit (m) in the ME Population as the denominator.
b. (NXL104/CAZ/MTZ - Meropenem) = Observed difference. CI was the exact CIs for the difference between 2 proportions.
c. CI was calculated using exact Clopper-Pearson method.

Source: NXL104/2002 試験総括報告書 Table 18.

Study 2002 試験の主解析の結果は，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の有効性の結果と一致しており，両試験での結論を支持するものであった。

Study 2002 試験の副次目的の 1 つは，ME 集団での結果を支持するデータとして，mMITT 集団での臨床効果を評価することであった。mMITT 集団には，治験薬の投与を 1 回以上受け，組み入れ時に腹腔内感染部位から 1 種類以上の原因菌（感受性は問わない）が検出されたすべての治験参加者を含めた。

この解析対象集団では，臨床効果が「判定不能」と判断された治験参加者および臨床効果データが利用不可能な治験参加者を「治癒せず」として有効性評価の分母に含めて集計した。無作為化された治験参加者のうち，mMITT 集団には，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 85/102 例（83%）およびメロペネム群の 89/102 例（87%）が含まれた。mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群でメロペネム群より数値的に低く，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 82.4%（70/85 例），メロペネム群で 88.8%（79/89 例）であった。ただし，「治癒せず」と判定された個々の治験参加者を精査したところ，この差は「判定不能」の治験

参加者の例数について投与群間で不均衡が認められることによるものであり，その分布に特段のパターンや特徴は認められなかった。

腹腔内感染部位または血中から検出されたベースライン時の原因菌別の微生物学的効果を DIVT 時点，TOC 時点および LFU 時点で評価した。TOC 時点の微生物学的効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 91.2%（62/68 例），メロペネム群で 93.4%（71/76 例）であった。

腹腔内感染部位から検出されたベースライン時の原因菌別の微生物学的効果を評価した。腹腔内感染部位から検出された原因菌で多く認められたのは，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*S. aureus*，*P. aeruginosa*，*B. fragilis* および *E. faecium* であった。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 10 例超で検出された原因菌は *E. coli* のみであった。

E. coli に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 90.4%（47/52 例），メロペネム群で 92.5%（49/53 例）であった。その他のすべてのグラム陰性菌に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 100%（17/17 例），メロペネム群で 96.8%（30/31 例）で，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群での内訳は *K. pneumoniae*（6/6 例），*P. aeruginosa*（5/5 例），*K. oxytoca*（2/2 例）であった。

いずれの投与群でも，好気性グラム陽性菌および嫌気性菌に対する高い微生物学的効果が認められた。嫌気性菌に対応するためにメトロニダゾールを併用した CAZ-AVI＋メトロニダゾール群では，*E. faecium* に感染した治験参加者の 4 例中 1 例および *B. fragilis* に感染した治験参加者の 6 例中 3 例で微生物学的効果が「無効」と判定された。メロペネム群では，すべてのグラム陽性菌および嫌気性菌に対し，100%の微生物学的効果が認められた。

3.3. 部分集団における結果の比較

本項では，部分集団での有効性の結果を示した。RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験での部分集団解析の結果を 3.3.1 項に，Study 2002 試験での部分集団解析の結果を 3.3.2 項に示した。セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌に対する臨床効果および微生物学的効果について，併合解析および各試験での結果を 3.3.3 項に示した。

3.3.1. 部分集団解析：RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験

3.3.1.1. MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果：RECLAIM 試験

RECLAIM 試験の MITT 集団での TOC 時点の臨床効果について，ベースライン時の腎機能に基づいた部分集団解析の結果を Table 35 に示した。

MRIB（無作為化前に測定された血清クレアチニン値の直近の結果を用いて治験実施医療機関が算出した CL_{cr} が 30 mL/min 超 50 mL/min 以下）の治験参加者では，MITT 集団および mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果がメロペネム群で CAZ-AVI＋メトロニダゾール群より高くなる傾向が認められた。例数は少ないものの，CE 集団でも，TOC 時点の臨床効果はメロペネム群で数値的に高かった。MITT 集団で，MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 48.8%，メロペネム群で 74.4%であり，群間差は-25.6%（95% CI：-44.53, -4.78）であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.1）。MITT 集団で，腎機能が正常な治験参加者および軽度の腎機能障害を有する治験参加者（CL_{cr}：50 mL/min 超）での TOC 時点の臨床効果は，いずれの投与群でも 86%であった。mMITT 集団で

は，MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 45.2%，メロペネム群で 74.3%であり，群間差は-29.1%（95% CI：-50.05, -5.36）であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.2）。

Table 35. Summary of Clinical Cure Rate at TOC by Baseline Renal Function Subgroup: RECLAIM (MITT Analysis Set)

	Number of Patients With Clinical Cure /Total Number of Patients (%)	
Baseline Renal Function Subgroup	**CAZ-AVI + MTZ**	**Meropenem**
Normal renal function/mild impairment (CL_{cr} >50 mL/min)	407/476 (85.5)	410/478 (85.8)
Moderate impairment at baseline (CL_{cr} >30 to ≤50 mL/min)	20/41 (48.8)	32/43 (74.4)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; MITT = modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; TOC = test-of-cure.
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.1.

MRIB の部分集団で認められた群間差の要因を探索するため，詳細な解析を行った。ただし，例数が少ないため（MITT 集団では，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 41 例，メロペネム群で 43 例），同解析の範囲は限定された。したがって，MRIB の部分集団で認められた群間差は，ランダム効果が要因であった可能性が考えられた。これらの結果に寄与した因子を評価するため，ランダム効果以外の要因を検討し，以下のように考察した。

- RECLAIM 試験で腎機能障害を有する治験参加者に対して行った用量調節は，安定した腎機能から予測された PTA に基づいていた。

- MRIB の治験参加者の大部分は，ベースライン時以降の最初の 72 時間以内に腎機能が改善していた（すなわち，ベースライン時に腎機能が安定していなかった）。cIAI の初期では，重度の感染症および手術に通常伴う血液量減少および体液移動により，一過性に血清クレアチニン値が上昇した結果，CL_{cr} が低く推定されることがある。RECLAIM 試験の MRIB の部分集団のうち，30 例（36%）では CL_{cr} が 24 時間以内に 50 mL/min 超に改善し，20 例（24%）では 24 時間から 48 時間までに 50 mL/min 超に改善した。72 時間までに 68%の治験参加者で腎機能の改善が認められた（D4280C00001/5 試験総括報告書 Appendix 12.1.14）。

- CL_{cr} が 50 mL/min 超に改善した MRIB の治験参加者では，投与量と CL_{cr} に不一致（過少投与）が認められる時間が生じることが避けられない。RECLAIM 試験では，治験担当医師はベースライン時の推奨用法・用量（MRIB の治験参加者では用量調節を行い，セフタジジム 1.0 g＋アビバクタム 0.25 g またはメロペネム 1.0 g を 12 時間ごとに投与）を遵守し，治験薬が臨床用量で投与されるよう，CL_{cr} を綿密に追跡することとした。ベースライン時に MRIB が認められ，その後 CL_{cr} が改善した治験参加者の大部分では，CAZ-AVI もしくはそのプラセボまたはメロペネムもしくはそのプラセボの投与頻度および投与量が適切に上げられた。しかし，MRIB の患者では腎機能が大きく変動すること，実臨床では CL_{cr} の算出は間欠的に行われること，CL_{cr} の推定値はしばしば不正確であること，これらの理由から，新たな CL_{cr} に応じて速やかな用量調節が行われたとしても，投与量が実際の腎機能（既知であるかを問わない）と一致しない時間が生じることが避けられない。CL_{cr} の急速な改善により，治療の

初期（治療効果に影響を与える重要な期間）で CAZ-AVI の過少投与が起き，その結果として血漿中曝露量が不十分となった可能性が考えられる。

- PK 解析用検体の採取は第 3 日に実施された。この時点は，MRIB の治験参加者の大部分で CL_{cr} の改善が認められた期間より後の時点であった。第 3 日では，MRIB を有する CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の治験参加者で曝露量が不十分であったことを示すエビデンスは認められなかった。セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中曝露量はいずれも予想される範囲内であり，ベースライン時に腎機能が正常であった治験参加者および軽度の腎機能障害が認められた治験参加者と同程度であった。しかし，治験参加者の大部分で CL_{cr} が 50 mL/min 超に上昇した期間（第 3 日より前の時点）では PK 測定は行われなかった。そのため，MRIB の治験参加者の一部で，第 3 日より前の時点において CL_{cr} が急速に改善し，曝露量が不十分となっていたかは，PK データからは適切に判断することはできない。

- MRIB の治験参加者のうち，CL_{cr} が改善した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった。しかし，過少投与が PTA に与える影響は，過少投与のリスクがより大きい CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で大きくなることが予想される。中等度の腎機能障害を有する治験参加者での用量調節後の CAZ-AVI の総投与量は，腎機能が正常な治験参加者および軽度の腎機能障害を有する治験参加者での総投与量の 1/3 に相当する［8 時間ごとに 2.0 g（1 日当たり 6.0 g）に対し，12 時間ごとに 1.0 g（1 日当たり 2.0 g）］。一方，メロペネムの総投与量は，腎機能が正常な治験参加者および軽度の腎機能障害を有する治験参加者での総投与量の 2/3 に相当する［8 時間ごとに 1.0 g（1 日当たり 3.0 g）に対し，12 時間ごとに 1.0 g（1 日当たり 2.0 g）］。PK/PD モデリングおよび PTA シミュレーションでは，CL_{cr} が 80 mL/min 超の治験参加者で，中等度の腎機能障害に対する用量調節を受けた場合，CAZ-AVI 投与群でメロペネム投与群より PTA が著しく低くなることが予想された（Table 36）。このことから，メロペネムの用量調節は“曝露量の超過”をもたらし，腎機能の不正確な推定および変化による影響を緩和するが，CAZ-AVI の用量調節はこのような曝露量の超過をもたらさないことが確認された。

Table 36. Predicted PTA for Patients With CL_{cr} >80 mL/min Who Received CAZ-AVI or Meropenem Dose Adjusted for Moderate Renal Impairment

Patient's Actual Renal Function	Treatment/Dose (RECLAIM Dose Adjustments for Moderate Renal Impairment)	CAZ-AVI PTA (%) by MIC[a]		Meropenem PTA (%) by MIC[b]	
		4 µg/mL	8 µg/mL	1 µg/mL	2 µg/mL
Normal function (CL_{cr} >80 mL/min)	ceftazidime 1000 mg/ avibactam 250 mg q12h	26	13.5		
	meropenem 1000 mg q12h			68	41

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; C_T = threshold concentration; MIC = minimum inhibitory concentration; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; PTA = probability of target attainment; q12h = every 12 hours.

a. PTA simulations performed for a proposed CAZ-AVI breakpoint of 8 µg/mL and 1-fold lower dilution for PK/PD target of 50%*f*T>MIC for CAZ-AVI MIC of 8 µg/mL (for ceftazidime) and 50%*f*T>C_T of 1 µg/mL (for avibactam), and for meropenem PK/PD target of 40%*f*T>MIC.

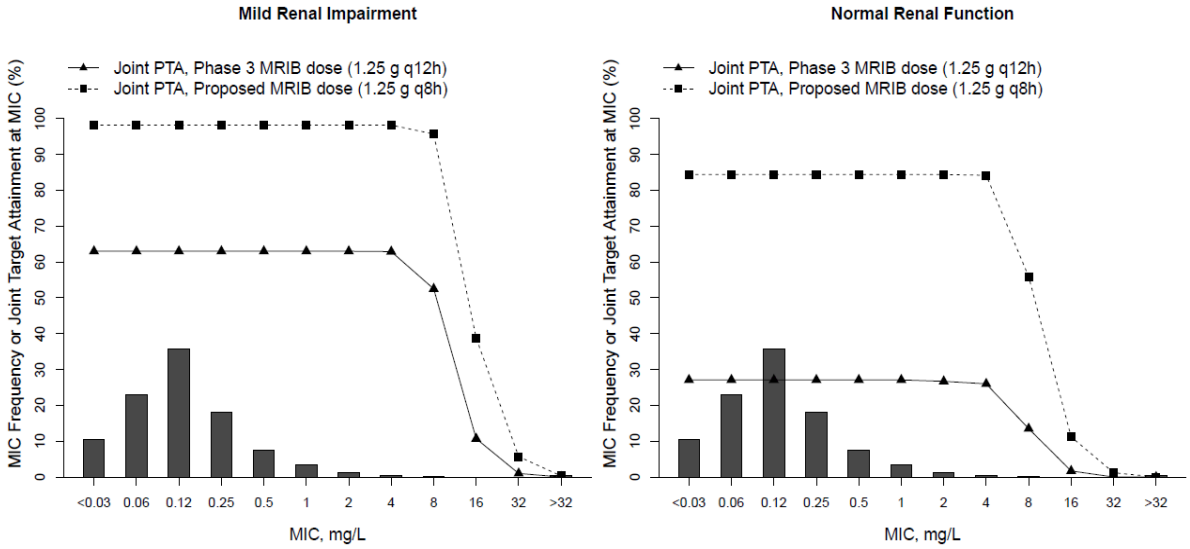
b. PTA comparisons made with breakpoint for meropenem and 1-fold lower dilution.

以上より，治験期間中に腎機能が急速に改善したために治験薬が過少投与されたことが MRIB の部分集団での臨床効果に影響を及ぼした可能性があると結論付けた。

腎機能が急速に改善した患者で過少投与が起こり得る問題を軽減するため，MRIB を含め，腎機能障害を有する患者での推奨用法・用量を変更した。変更後の用法・用量により，腎機能が急速に改善した患者で高い PTA が得られることが判明している。

cIAI 患者 5000 例を対象に CAZ-AVI の MIC に対する PTA の関係をシミュレーションした結果を Figure 8 に示した。このシミュレーションでは，MRIB の患者に対する用量調節方法について，第 3 相試験で当初用いられた用法・用量（12 時間ごとにセフタジジム 1.0 g＋アビバクタム 0.25 g）と変更後の用法・用量（8 時間ごとにセフタジジム 1.0 g＋アビバクタム 0.25 g）を比較し，軽度の腎機能障害を有する患者（Figure 8 左パネル）および腎機能が正常な患者（Figure 8 右パネル）に適用した。比較として，腸内細菌目細菌に対する MIC の分布を調査した 2013 年の CAZ-AVI サーベイランス試験（全地域対象）の結果も PTA-MIC プロット内に重ねて示した。MRIB の患者で，腎機能が MRIB から軽度の腎機能障害に急速に改善した場合，変更後の用法・用量では約 100%の PTA が達成され，2013 年 CAZ-AVI サーベイランス試験で認められた腸内細菌目細菌の 99%に対応することが予測された。また，腎機能が MRIB から正常に急速に改善した場合は，変更後の用法・用量では約 80%の PTA が達成され，2013 年 CAZ-AVI サーベイランス試験で認められた腸内細菌目細菌の 87%に対応することが予測された。

Figure 8. Comparison of PTA With the Phase 3 Original MRIB Dose and the Revised MRIB Dose in Mild Renal Impairment and Normal Renal Function



Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; C_T = threshold concentration; fT = free time; MIC = minimum inhibitory concentration; MRIB = moderate renal impairment at baseline; PK/PD = pharmacokinetics/pharmacodynamics; PTA = probability of target attainment; q8h = every 8 hours; q12h = every 12 hours.
The overlaid MIC frequency for 2013 surveillance study for *Enterobacterales* is shown as a histogram. The simulated joint PTAs was based on the PK/PD target (50%*f*T>CAZ-AVI MIC for ceftazidime and 50%*f*T>C_T of 1.0 µg/mL for avibactam) with MIC from 0.125 to 128 µg/mL in doubling. The y-axis on the left side of the plot is for both the MIC frequency (% total) and the joint PTA.

腎機能障害を有する患者での新たな推奨用法・用量を Table 37 に示した。設定根拠の詳細は M2.7.2.3.5.3.3 に示した。

Table 37. CAZ-AVI Recommended Dose for Patients With Renal Impairment

Estimated CL_{cr} (mL/min)[a]	Recommended Dose Regimen	Infusion Time (Duration)	Frequency of Dosing (Hourly)[b]
31 to 50	1000 mg ceftazidime/ 250 mg avibactam	2 h	8
16 to 30	750 mg ceftazidime/ 187.5 mg avibactam	2 h	12
6 to 15	750 mg ceftazidime/ 187.5 mg avibactam	2 h	24
<6	750 mg ceftazidime/ 187.5 mg avibactam	2 h	48

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance.
a. CL_{cr} was calculated using the Cockcroft-Gault formula.
b. In some patients, especially in the early course of their infection, the estimated CL_{cr} from serum creatinine could change quickly.

RECAPTURE 試験（cUTI M2.7.3 の 3.3.2.2 項）および RECLAIM3 試験（3.3.1.2 項）での腎機能障害を有する部分集団の解析では，MRIB の治験参加者での治験薬の効果は比較的高く，投与群間で同程度であったことから，腎機能障害を有する患者での CAZ-AVI の有効性に影響を及ぼす生理学的な要因はないことが確認された。しかし，RECLAIM 試験の部分集団解析では，腎機能障害を有する患者では過少投与が起こり得るという問題が明らかになった。この問題は，Table 37 に示した推奨用法・用量により軽減されると期待される。

3.3.1.2. MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果：RECLAIM3 試験

RECLAIM3 試験の MITT 集団，mMITT 集団および CE 集団の MRIB（CL_{cr}：30 mL/min 超 50 mL/min 以下）の治験参加者での TOC 時点の臨床効果を D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.1，Table 11.2.3.2.2 および Table 11.2.3.2.3 に示した。

MITT 集団では，MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群（13 例）で 92.3%，メロペネム群（16 例）で 81.3%であり，群間差は 11.1%（95% CI：-18.42, 37.72）であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.1）。

mMITT 集団では，MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群（12 例）で 91.7%，メロペネム群（11 例）で 81.8%であり，群間差は 9.8%（95% CI：-21.91, 42.13）であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.2）。

CE 集団では，MRIB の治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群（11 例）で 90.9%，メロペネム群（12 例）で 91.7%であり，群間差は-0.8%（95% CI：-31.96, 29.06）であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.3）。

MRIB の治験参加者は 29 例（MITT 集団の 6.7%）と少なかったため（Table 21），これらの結果の解釈は限定的であった。

3.3.1.3. ベースライン時の疾患特性別の TOC 時点の臨床効果：RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および C3591036 試験

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験でのベースライン時の疾患特性別の TOC 時点の臨床効果をそれぞれ Figure 9 および Figure 10 に示した。

RECLAIM 試験では，9 種類の cIAI の一次診断について，cIAI に対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの臨床的有効性が示された。最も多く認められた一次診断は虫垂穿孔または虫垂周囲膿瘍であり，MITT 集団で虫垂穿孔または虫垂周囲膿瘍と診断された治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 87.2%，メロペネム群では 89.2%であった。急性胃穿孔および十二指腸穿孔と診断された治験参加者での臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 83.3%，メロペネム群で 88.9%であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.1）。また，MITT 集団で肝膿瘍と診断された治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI+MTZ 群で 60.0%（3/5 例），メロペネム群で 71.4%（5/7 例）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Table 11.2.4.1.1.1.l）。

ただし，すべての解析対象集団で一貫した効果が認められたわけではなく，mMITT 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.2）および TOC 時点の CE 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.3）では，臨床効果の群間差の 95% CI は 0 をまたいでいた。

RECLAIM 試験では，APACHE II スコアが 10 超 30 以下の部分集団での TOC 時点の臨床効果は，CAZ AVI＋メトロニダゾール群でメロペネム群より数値的に低かった。この差はいずれの解析対象集団でも認められたが，mMITT 集団で最も顕著であった（M5.3.5.3 SCE cIAI Table E.56.1.1.2）。この数値的な群間差について詳細に評価するため，APACHE II スコア，人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に基づく部分集団解析を事後的に実施した（M5.3.5.3 SCE cIAI Table E.56.1.1.1～Table E.56.1.4.12）。これらの部分集団の多くでは，例数が極めて少なかったため（各投与群 15 例未満），結果の解釈には注意が必要であるものの，APACHE II スコアが高い治験参加者で特定の人口統計学的特性および疾患特性（腎機能を除く）が臨床効果に関連していることを示唆する一貫した傾向は認められず，APACHE II スコアが 10 超の部分集団で認められた群間差は，MRIB の部分集団での臨床効果に影響を受けた結果であることが示唆された（3.3.1.1 項）。

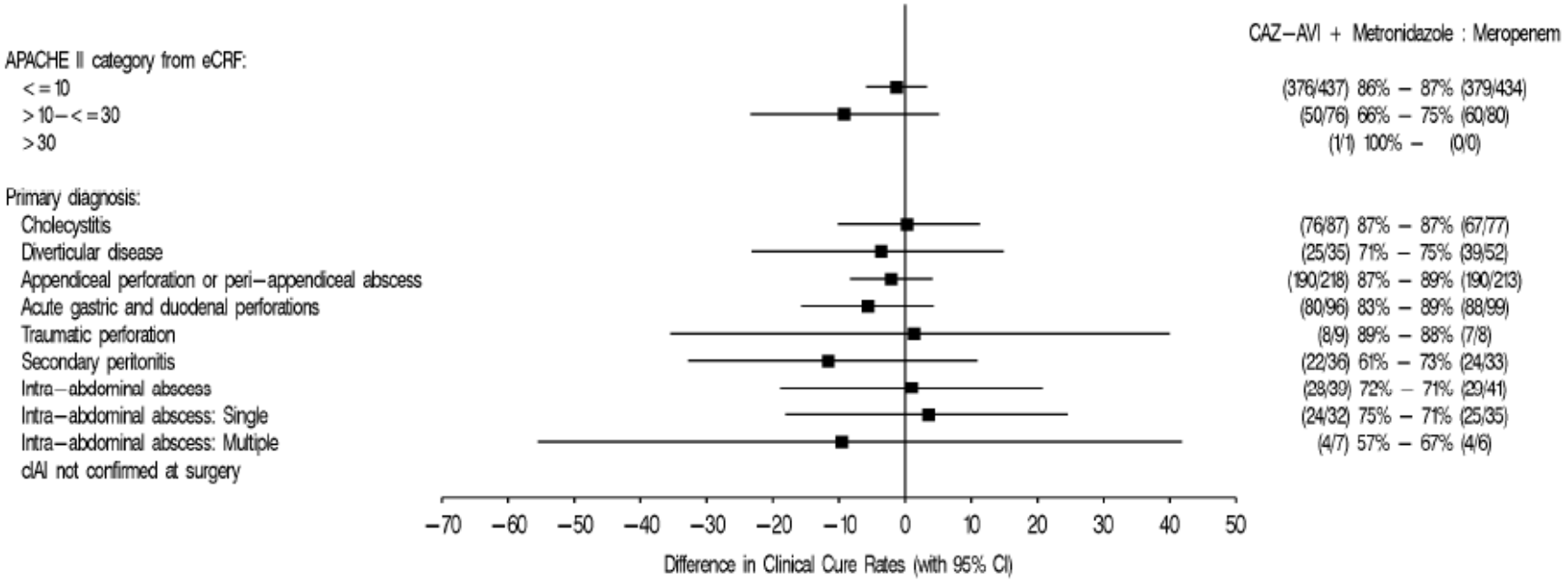
臨床的に重要と当初から考えられていた部分集団（cIAI の診断，前治療抗菌薬の有無および菌血症の有無）および臨床的に重要と事後的に判断された部分集団（ベースライン時の腎機能）の解析結果ついては，M5.3.5.3 SCE cIAI に示した。ただし，これらの部分集団解析では，単なる偶然や各部分集団の例数により治験薬の効果にばらつきが生じることが予想されるため，結果の解釈には注意が必要である。

主な人口統計学的特性［試験（D4280C00001 試験または D4280C00005 試験），年齢カテゴリ，性別，人種および地域］に基づく部分集団での臨床効果は，MITT 集団，TOC 時点の CE 集団および mMITT 集団で実施した主解析の結果とおおむね一致していた。なお，RECLAIM 試験では，北米および西欧の治験参加者で臨床効果が低かったが，投与群間では同程度であった。この傾向は，MITT 集団，TOC 時点の CE 集団および mMITT 集団で一貫して認められた。

RECLAIM3 試験では，一部の部分集団で臨床効果に投与群間で差が認められたが，例数は少なく，群間差の CI が極めて広いことにも反映されているように，結果は限定的であった。また，これらの部分集団で認められた群間差は，すべての解析対象集団で一貫して認められたわけではなく，臨床的に意義のある差ではないと考えられた。原因菌が検出されなかった治験参加者，単数菌感染が認められた治験参加者および複数菌感染が認められた治験参加者のいずれの部分集団でも，CE 集団での臨床効果は 90%を超えていた（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.3.2.3）。また，CE 集団で肝膿瘍と診断された治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI+MTZ 群で 100.0%（5/5 例），メロペネム群で 87.5%（7/8 例）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Table 11.2.4.1.3.2.l）。

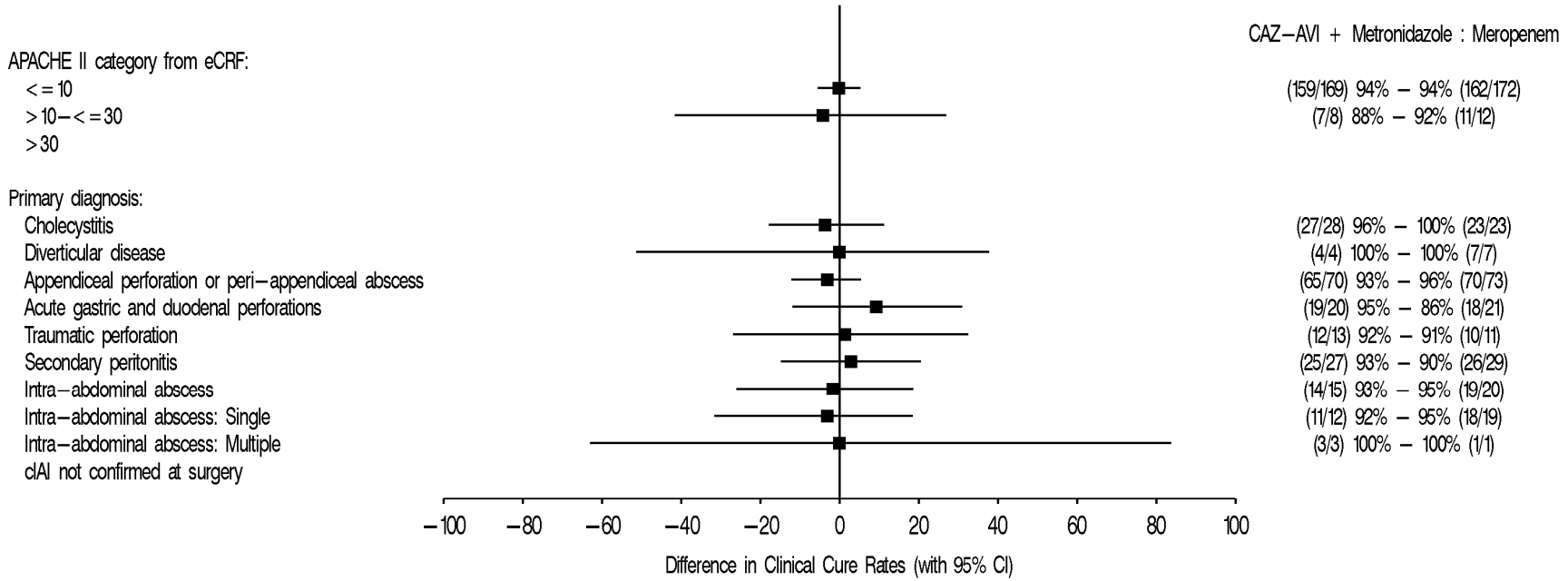
MITT 集団および mMITT 集団でのベースライン時の疾患特性別の TOC 時点の臨床効果は D4280C00018 試験総括報告書 Figure 11.2.1.1.8.1 および Figure 11.2.1.1.8.2 に示した。いずれの解析対象集団でも，部分集団での結果は全体集団での結果と一致していた。

Figure 9. Difference in Clinical Cure at TOC by Baseline Disease Characteristics: RECLAIM (MITT Analysis Set)



Abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; cIAI = complicated intra-abdominal infection; eCRF = electronic case report form; MITT = modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.
Clinical response was based on surgical review evaluation if it was different from the investigator's assessment.
Confidence intervals were calculated using the Miettinen and Nurminen method without adjustments.
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Figure 11.2.1.1.8.1.

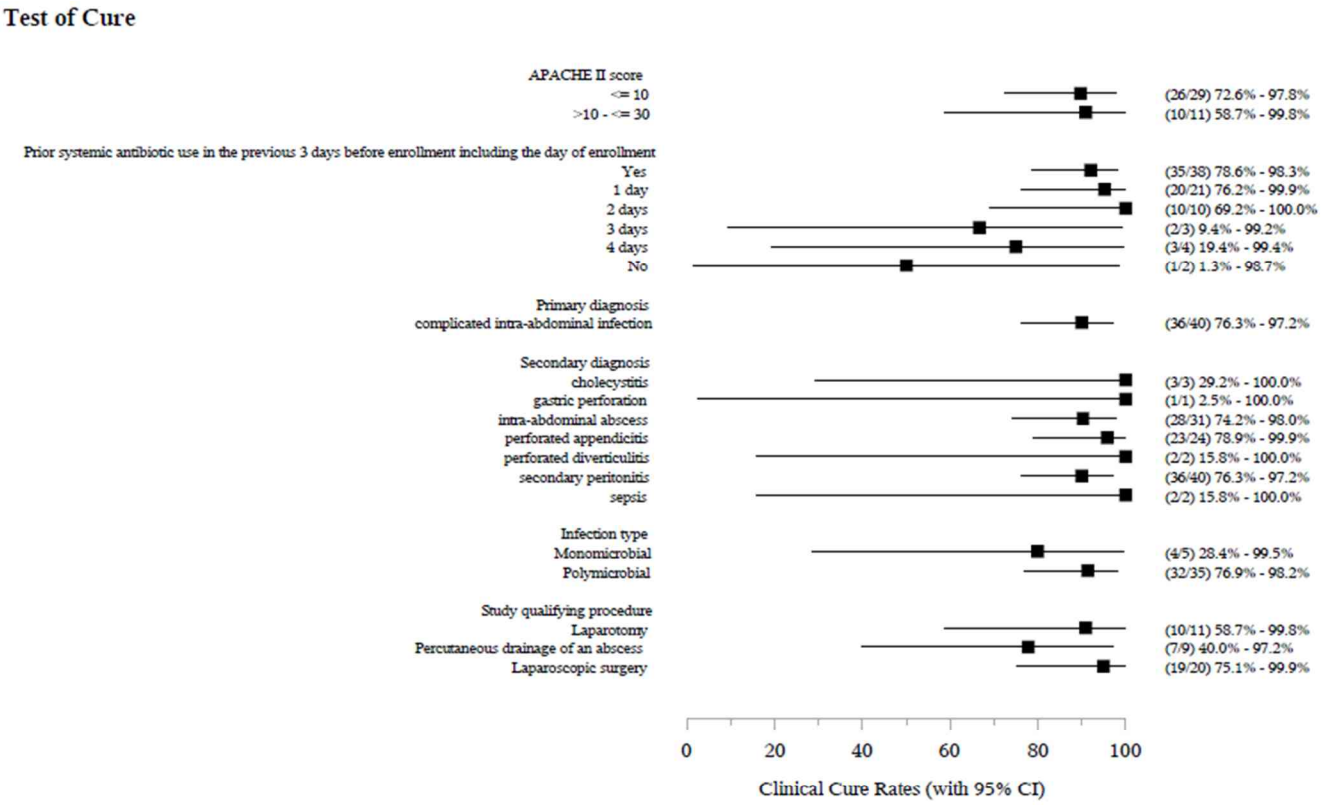
Figure 10. Difference in Clinical Cure at TOC by Baseline Disease Characteristics: RECLAIM3 (CE at TOC Analysis Set)



Abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; cIAI = complicated intra-abdominal infection; eCRF = electronic case report form; TOC = test-of-cure.
Clinical response was based on surgical review evaluation if it was different from the investigator's assessment.
Confidence intervals were calculated using the Miettinen and Nurminen method without adjustments.
Source: D4280C00018 試験総括報告書 Figure 11.2.1.1.8.3.

C3591036 試験では，TOC 時点の臨床効果について，部分集団解析を CE 集団で実施した。層別因子は cIAI の重症度（APACHE II スコア：10 以下または 10 超 30 以下），組み入れ前 3 日間以内の全身性抗菌薬投与，診断，単数／複数菌感染および治験実施計画書で規定した術式とした（Figure 11）。組み入れ前に全身性抗菌薬を投与されなかった治験参加者 2 例の臨床効果は低かったが（50%），例数は少なく，95% CI が極めて広いことにも反映されているように，結果は限定的と考えられた。

Figure 11. Clinical Cure Rate at EOT, TOC, and LFU by Baseline Disease Characteristic Subgroup (CE at TOC Analysis Set)



Source: C3591036 試験総括報告書 Figure 7.

3.3.1.4. 前治療抗菌薬の使用状況別の TOC 時点の臨床効果：RECLAIM 試験および C3591036 試験

RECLAIM 試験の MITT 集団で，無作為化前に最も多く使用された全身性抗菌薬は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群およびメロペネム群のいずれの投与群でもメトロニダゾールであった（3.1.1.7.1 項）。

前治療抗菌薬の使用状況別の，MITT 集団での TOC 時点の臨床効果を Table 38 に示した。

無作為化前 72 時間以内に前治療抗菌薬を投与された治験参加者で，cIAI に対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの臨床効果が示された。非劣性に関して正式な検証は実施しなかったが，MITT 集団では，前治療抗菌薬の使用があった治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群およびメロペネム群で同程度であった。臨床効果の群間差の 95% CI は，過去 72 時間以内の全身性抗菌薬の投与の有無にかかわらず，また，過去 72 時間以内に投与された前治療抗菌薬の投与時間が 24 時間を超えていたかどうかにかかわらず，0 をまたいでいた。

前治療抗菌薬の使用状況別の TOC 時点の臨床効果は，TOC 時点の CE 集団および mMITT 集団（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.3.3.3 および Table 11.2.3.3.2）でも同程度であった。

Table 38. Clinical Cure Rate at TOC by Prior Antibiotic Subgroup: RECLAIM (MITT Analysis Set)

	Number of Patients						
	CAZ-AVI + MTZ (N=520)			Meropenem (N=523)			Comparison Between Groups
Subgroup	Cure Rate (%)	Number of Clinical Cures	n	Cure Rate (%)	Number of Clinical Cures	n	Difference[a] (95% CI)[b]
All patients	82.5	429	520	84.9	444	523	-2.4 (-6.90, 2.10)
Prior systemic antibiotics use in the previous 72 h[c]							
Yes	76.5	248	324	80.6	262	325	-4.1 (-10.40, 2.26)
≤24 h	76.3	225	295	81.6	240	294	-5.4 (-11.95, 1.24)
>24 h	79.3	23	29	71.0	22	31	8.3 (-14.13, 29.93)
No	92.3	181	196	91.9	182	198	0.4 (-5.10, 5.97)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime–avibactam; CI = confidence interval; MITT = modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; TOC = test-of-cure.

a. Difference = Difference in clinical cure rates (CAZ-AVI + MTZ treatment group minus meropenem treatment group).
b. CIs for group differences are calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
c. Duration was censored at the time of randomization. The values of some patients were determined based on the manual review.

Clinical cure rate for the MITT analysis set was defined as the number of patients with a clinical response of clinical cure at the TOC visit divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate. Clinical response was based on surgical review evaluation if it is different from the investigator's assessment. Percentages were based on the number of patients in the subgroup (n).

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.3.3.1.

C3591036 試験の前治療抗菌薬の使用状況別 CE 集団での TOC 時点の臨床効果は 3.3.1.3 項に示した。

3.3.2. 部分集団解析：Study 2002 試験

Study 2002 試験では，ME 集団での結果をベースライン時の APACHE II スコア，感染部位，初回の外科的介入または IVR の種類および複数菌感染の有無別に解析した。一部の部分集団では，ME 集団での臨床効果の評価も行った。これらの部分集団には，感染部位，感染状況の種類（膿瘍，腹膜炎，穿孔，その他），初回の外科的介入の種類，前治療抗菌薬の有無および感染症の種類（複数菌感染または単数菌感染）を含めた。ベースライン時の人口統計学的特性（年齢，性別および人種）ごとの評価も行った。各部分集団での臨床効果に関する考察は，NXL104/2002 試験総括報告書 7.1.1.3 項～7.1.1.8 項に示した。APACHE II スコア，感染部位，菌血症の有無および年齢に基づく主要な部分集団のいずれでも，一貫した臨床効果が認められた。

3.3.3. セフタジジム耐性菌による感染症に対する有効性：併合解析および各試験の結果

3.3.3.1. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の臨床効果

ベースライン時に腹腔内感染部位または血中から検出されたセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する臨床効果について，RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，Study 2002 試験および REPRISE 試験に含まれた cIAI の治験参加者の個々の結果ならびにこれらの併合解析の結果を Table 39 に示した。また，セフタジジム感受性菌に対する臨床効果についても各試験および併合解析の結果を Table 40 に示した。

併合集団で，ベースライン時にセフタジジム耐性グラム陰性菌が分離された治験参加者は，合計 242 例であった。セフタジジム耐性グラム陰性菌の種類は腸内細菌目細菌が最も多く，特に多く認められた原因菌は，*E. coli* および *K. pneumoniae* であった。セフタジジム耐性 *P. aeruginosa* は合計 10 例に認められ，このうち 5 例は併合 CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の治験参加者であった。

セフタジジム耐性菌に対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの臨床効果は高く，セフタジジム感受性グラム陰性菌に感染した治験参加者および治験参加者全体と同程度であった。なお，REPRISE 試験では，ベースライン時に 1 種類以上のセフタジジム耐性菌に感染していることを組み入れ時の選択基準の 1 つとしたため，同試験の cIAI の治験参加者での結果は，セフタジジム感受性菌に対する有効性の併合解析には含まれない。

また，併合解析には mMITT 集団を用いたが，一部の治験参加者は，セフタジジム耐性菌に感染した部分集団およびセフタジジム感受性菌に感染した部分集団のいずれにも分類されなかった。その原因は，グラム陰性菌が分離されなかった（mMITT 集団にのみ影響；ME 集団ではグラム陰性菌が分離された治験参加者を適格としたため影響なし）あるいは感受性データがなく，分類不可能であったためであった。

セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌のいずれの原因菌に対しても同程度の臨床効果が得られたことから，臨床の現場で，セフタジジム耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。具体的には，併合 CAZ-AVI＋メトロニダゾール群でのセフタジジム耐性 *E. coli* に対する臨床効果は 82.6%であり，セフタジジム耐性 *K. pneumoniae* に対する臨床効果は 79.2%であった。セフタジジム耐性 *P. aeruginosa* に感染した 5 例での臨床効果は 100%であっ

た。比較として，セフタジジム感受性菌に対する併合 CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の臨床効果は，*E. coli* に対し 81.3%，*K. pneumoniae* に対し 81.0%，*P. aeruginosa* に対し 91.3%であった。

Table 39. Clinical Response at TOC by Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Baseline Pathogen: Pooled Analysis (mMITT Analysis Set)

	RECLAIM		RECLAIM3		Study 2002		REPRISE[a]		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI + MTZ (n=413) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=410) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=143) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=152) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=85) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=89) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=10) (Cures/n) Cure Rate (%)	BAT (N=11) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=651) (Cures/n) Cure Rate (%)	Compar-ator (N=662) (Cures/n) Cure Rate (%)
All	**(39/47) 83.0**	**(55/64) 85.9**	**(24/29) 82.8**	**(27/29) 93.1**	**(26/29) 89.7**	**(19/23) 82.6**	**(8/10) 80.0**	**(6/11) 54.5**	**(97/115) 84.3**	**(107/127) 84.3**
Enterobacterales	**(36/44) 81.8**	**(53/62) 85.5**	**(22/27) 81.5**	**(26/28) 92.9**	**(25/28) 89.3**	**(18/22) 81.8**	**(7/9) 77.8**	**(6/11) 54.5**	**(90/108) 83.3**	**(103/123) 83.7**
Citrobacter braakii	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100
Citrobacter freundii complex	(1/1) 100	(2/2) 100	(2/3) 66.7	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100	(3/4) 75.0	(4/4) 100
Enterobacter aerogenes	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100
Enterobacter cloacae	(2/3) 66.7	(7/7) 100	(2/2) 100	(0/1) 0.0	(0/0)	(0/1) 0.0	(2/3) 66.7	(0/1) 0.0	(6/8) 75.0	(7/10) 70.0
Escherichia coli	(19/24) 79.2	(31/37) 83.8	(15/19) 78.9	(24/25) 96.0	(20/22) 90.9	(15/17) 88.2	(3/4) 75.0	(2/6) 33.3	(57/69) 82.6	(72/85) 84.7
Klebsiella pneumoniae	(10/13) 76.9	(9/13) 69.2	(3/3) 100	(1/1) 100	(3/4) 75.0	(3/5) 60.0	(3/4) 75.0	(2/3) 66.7	(19/24) 79.2	(15/22) 68.2
Morganella morganii	(1/2) 50.0	(1/1) 100	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/2) 50.0	(2/2) 100
Proteus mirabilis	(2/2) 100	(3/3) 100	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(3/3) 100	(3/3) 100
Providencia stuartii	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)
Serratia marcescens	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)

Table 39. Clinical Response at TOC by Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Baseline Pathogen: Pooled Analysis (mMITT Analysis Set)

	RECLAIM		RECLAIM3		Study 2002		REPRISE[a]		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI + MTZ (n=413) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=410) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=143) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=152) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=85) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=89) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=10) (Cures/n) Cure Rate (%)	BAT (N=11) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=651) (Cures/n) Cure Rate (%)	Compar-ator (N=662) (Cures/n) Cure Rate (%)
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	**(4/4) 100**	**(4/4) 100**	**(2/2) 100**	**(1/1) 100**	**(1/1) 100**	**(1/1) 100**	**(1/1) 100**	**(0/0)**	**(8/8) 100**	**(6/6) 100**
Alcaligenes faecalis	(1/1) 100	(2/2) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(2/2) 100
Comamonas testosteroni	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(1/1) 100
Pseudomonas aeruginosa	(2/2) 100	(4/4) 100	(1/1) 100	(0/0)	(1/1) 100	(1/1) 100	(1/1) 100	(0/0)	(5/5) 100	(5/5) 100

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; mMITT = microbiological intent-to-treat; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; TOC = test-of-cure.

a. REPRISE data were not split by ceftazidime-resistant pathogens given that patients in REPRISE needed at least 1 ceftazidime-resistant Gram-negative pathogen from the site of infection and blood combined, at baseline, for study entry.

A patient could have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species in the same patient were counted only once regardless of source (intra-abdominal or blood) using the isolate with the highest minimum inhibitory concentration to study drug received. Clinical cure rate for the mMITT analysis set was defined as the number of patients with a clinical response of clinical response based on surgical review evaluation if it was different from the investigator's assessment. Percentages were based on the total number of patients in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cIAI Table E.58.1.2.1.

Table 40. Clinical Response at TOC by Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Baseline Pathogen: Pooled Analysis (mMITT Analysis Set)

	RECLAIM		RECLAIM3		Study 2002		REPRISE		Pooled analysis	
	CAZ-AVI + MTZ (n=413) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=410) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=143) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=152) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=85) (Cures/n) Cure Rate (%)	Meropenem (N=89) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=10) (Cures/n) Cure Rate (%)	BAT (N=11) (Cures/n) Cure Rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=651) (Cures/n) Cure Rate (%)	Compar-ator (N=662) (Cures/n) Cure Rate (%)
All	**(237/289) 82.0**	**(256/292) 87.7**	**(76/92) 82.6**	**(90/101) 89.1**	**(33/43) 76.7**	**(47/53) 88.7**	**(0/0)**	**(0/0)**	**(346/424) 81.6**	**(393/446) 88.1**
Enterobacterales	**(229/279) 82.1**	**(245/280) 87.5**	**(70/86) 81.4**	**(84/91) 92.3**	**(32/42) 76.2**	**(44/50) 88.0**	**(0/0)**	**(0/0)**	**(331/407) 81.3**	**(373/421) 88.6**
Citrobacter freundii complex	(13/17) 76.5	(7/10) 70.0	(3/5) 60.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(16/22) 72.7	(7/10) 70.0
Enterobacter aerogenes	(4/5) 80.0	(4/4) 100	(0/1) 0.0	(3/3) 100	(0/0)	(0/1) 0.0	(0/0)	(0/0)	(4/6) 66.7	(7/8) 87.5
Enterobacter cloacae	(7/8) 87.5	(6/8) 75.0	(3/3) 100	(2/2) 100	(1/1) 100	(3/3) 100	(0/0)	(0/0)	(11/12) 91.7	(11/13) 84.6
Escherichia coli	(192/236) 81.4	(210/239) 87.9	(53/63) 84.1	(56/60) 93.3	(28/37) 75.7	(36/41) 87.8	(0/0)	(0/0)	(273/336) 81.3	(302/340) 88.8
Klebsiella pneumoniae	(28/34) 82.4	(27/35) 77.1	(17/21) 81.0	(27/31) 87.1	(2/3) 66.7	(8/8) 100	(0/0)	(0/0)	(47/58) 81.0	(62/74) 83.8
Morganella morganii	(1/3) 33.3	(1/1) 100	(2/2) 100	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(3/5) 60.0	(2/2) 100
Proteus mirabilis	(3/6) 50.0	(4/6) 66.7	(1/2) 50.0	(5/5) 100	(0/1) 0.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(4/9) 44.4	(9/11) 81.8
Serratia marcescens	(1/1) 100	(2/2) 100	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100	(2/2) 100
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	**(31/35) 88.6**	**(41/43) 95.3**	**(16/17) 94.1**	**(14/18) 77.8**	**(5/5) 100**	**(6/6) 100**	**(0/0)**	**(0/0)**	**(52/57) 91.2**	**(61/67) 91.0**
Comamonas testosteroni	(2/2) 100	(6/6) 100	(2/2) 100	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(4/4) 100	(7/7) 100
Pseudomonas aeruginosa	(27/30) 90.0	(30/32) 93.8	(11/12) 91.7	(13/16) 81.3	(4/4) 100	(3/3) 100	(0/0)	(0/0)	(42/46) 91.3	(46/51) 90.2

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; mMITT = microbiological intent-to-treat; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; TOC = test-of-cure.

A patient could have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species in the same patient were counted only once regardless of source (intra-abdominal or blood) using the isolate with the highest minimum inhibitory concentration to study drug received.

Clinical cure rate for the mMITT analysis set was defined as the number of patients with a clinical response of clinical cure based on surgical review evaluation if it was different from the investigator's assessment. Percentages were based on the total number of patients in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cIAI Table E.58.1.3.1.

C3591036 試験ではセフタジジム耐性菌が原因菌であった治験参加者は認められなかった（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.4.6.1，Table 14.2.4.6.2 および Table 14.2.4.6.3）。

3.3.3.2. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の微生物学的効果

セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での原因菌別の微生物学的効果は，治験参加者全体での結果と同程度であり，臨床効果の併合解析結果ともおおむね一致していた。

RECLAIM 試験では，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での臨床効果と患者ごとの微生物学的効果で高い一致性が認められた。これらの結果は，mMITT 集団，ME 集団および eME 集団でもおおむね同様であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.5.2.1，Table 11.2.5.2.2 および Table 11.2.5.2.3）。mMITT 集団，eME 集団および ME 集団でのセフタジジム耐性好気性グラム陰性菌に対する TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果は D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.6.4.1，Table 11.2.6.4.2 および Table 11.2.6.4.3 に示した。

RECLAIM 試験で分離されたセフタジジム耐性腸内細菌目細菌での CAZ-AVI の MIC_{90} は 2 mg/L であり，ほぼすべてのセフタジジム耐性腸内細菌目細菌での CAZ-AVI の MIC が 8 mg/L 以下（感受性のブレイクポイント以下）であった。この結果は，mMITT 集団，eME 集団および ME 集団でおおむね同様であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table11.1.6.2.7.1～Table11.1.6.2.7.3）。

RECLAIM 試験でセフタジジム耐性菌が分離された治験参加者の例数は少なかったが， CAZ-AVI 群ではセフタジジム耐性の腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* に感染した治験参加者で MIC 値別の微生物学的効果は高く，この結果は mMITT 集団，eME 集団および ME 集団でおおむね同様であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.2.6.6.1～Table 11.2.6.6.3）。

RECLAIM3 試験における，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果を Table 41 に示した。

RECLAIM3 試験の eME 集団および ME 集団では，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の微生物学的効果に投与群間でほとんど差がなかった。ただし，治験参加者数が少なかったため，結論付けるのは困難であった。mMITT 集団では，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の微生物学的効果はメロペネム群で CAZ-AVI＋メトロニダゾール群より高かった。これは，mMITT 集団の微生物学的効果の算出では分母に「判定不能」の治験参加者が含まれたため，「判定不能」の治験参加者が CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で多かったことの影響が考えられた。これらの治験参加者を除外した eME 集団および ME 集団では，この投与群間の差は消失した。

Table 41. Per-Patient Microbiological Response at TOC in Patients Infected With Ceftazidime-Resistant Pathogens: RECLAIM3 (mMITT, ME and eME Analysis Sets)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
	Per-Patient Microbiological Response	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference[a] (%) (95% CI)[b]
mMITT		(N=29)	(N=29)	
	Favorable	24 (82.8)	27 (93.1)	-10.3 (-29.10, 7.63)
	Unfavorable	1 (3.4)	1 (3.4)	
	Indeterminate	4 (13.8)	1 (3.4)	
eME		(N=23)	(N=26)	
	Favorable	22 (95.7)	25 (96.2)	-0.5 (-17.93, 15.43)
	Unfavorable	1 (4.3)	1 (3.8)	
ME		(N=23)	(N=24)	
	Favorable	22 (95.7)	23 (95.8)	-0.2 (-17.69, 16.79)
	Unfavorable	1 (4.3)	1 (4.2)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; eME = extended microbiologically evaluable; ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; TOC = test-of-cure.

a. Difference = Difference in favorable response rates (CAZ-AVI + MTZ treatment group minus meropenem treatment group).

b. Confidence intervals are calculated using Miettinen and Nurminen method without adjustments.

Percentages are based on the total number of patients infected with ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens in the treatment group (N).

Source: D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.5.2.1, Table 11.2.5.2.2, Table 11.2.5.2.3.

RECLAIM3 試験の mMITT 集団では，セフタジジム耐性好気性グラム陰性菌に対する原因菌別の微生物学的効果は，臨床効果の結果と一致していた（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.4.1）。CAZ-AVI＋メトロニダゾールのセフタジジム耐性好気性グラム陰性菌に対する高い微生物学的効果が示された。eME 集団での臨床効果は，セフタジジム耐性菌とセフタジジム感受性菌で同程度であり，投与群間でも同程度であった。eME 集団および ME 集団での結果は D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.4.2 および Table 11.2.6.4.3 に示した。

RECLAIM3 試験で分離されたセフタジジム耐性腸内細菌目細菌での CAZ-AVI の MIC_{90} は 1 mg/L であり，すべてのセフタジジム耐性腸内細菌目細菌での CAZ-AVI の MIC が 4 mg/L 以下（感受性のブレイクポイント以下）であった。この結果は，mMITT 集団，eME 集団および ME 集団でもおおむね同様であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table11.1.6.2.7.1～Table11.1.6.2.7.3）。

RECLAIM3 試験でセフタジジム耐性菌が分離された治験参加者の例数は少なかったが，CAZ-AVI 群ではセフタジジム耐性の腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* に感染した治験参加者で MIC 値別の微生物学的効果は高く，この結果は mMITT 集団，eME 集団および ME 集団でおおむね同様であった（D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.2.6.6.1～Table 11.2.6.6.3）。

C3591036 試験ではセフタジジム耐性菌が原因菌であった治験参加者は認められなかった（C3591036 試験総括報告書 Table 14.2.2.1.6，Table 14.2.2.1.7 および Table 14.2.2.1.8）。

Study 2002 試験の ME 集団で，ベースライン時にセフタジジム耐性菌（セフタジジムの MIC が 8 mg/L 超）が分離された治験参加者は 43 例［CAZ-AVI+メトロニダゾール群：26 例，メロペネム群：17 例］でセフタジジム耐性菌に感染した治験参加者の例数は少なかったものの，原因菌別の微生物学的効果はいずれの投与群でも高かった（Study 2002 試験総括報告書 Table 35）。

3.3.4. 薬剤耐性に関する検討

3.3.4.1. REPRISE 試験：β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果

REPRISE 試験で β-ラクタマーゼをコードする遺伝子を有する分離菌を対象に，β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果を 6.4 項 Table 48 に示した。ESBL 産生菌の大部分で，最もよくみられる ESBL である CTX-M-15 β-ラクタマーゼを発現していた。CAZ-AVI 群で CTX-M-15 を発現する分離株（CTX-M-15 単独または他のβ-ラクタマーゼと一緒に発現する場合を含む）の多くで微生物学的効果が認められた。 CAZ-AVI 群の腸内細菌目細菌では KPC およびメタロ β-ラクタマーゼ（MBL）の産生菌は認められなかった。ESBL（PER-1-like）およびクラス D β-ラクタマーゼ（OXA-74）を産生する *P. aeruginosa* が 1 例で認められ，例数は少ないものの，CAZ-AVI 群での微生物学的効果の有効率は 100.0%（1/1 例）であった。

3.4. 有効性の結論

欧米人およびアジア地域（日本は含まず）の cIAI 患者を対象とした第 3 相試験（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験）で，主要評価項目である TOC 時点の臨床効果について，群間差の 95% CI の下限と事前に規定した非劣性マージン-12.5%の比較により，メロペネムに対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの非劣性が統計学的に検証された。有効性の結果は，主に欧米人の cIAI 患者を対象とした RECLAIM 試験とアジア地域の cIAI 患者を対象とした RECLAIM3 試験で同様であった。いずれの試験でも，副次評価項目の結果は主解析の結論と一致しており，MRIB の治験参加者を除き，いずれの部分集団でも頑健性のある結果が得られた。

cIAI を対象としたその他の臨床試験からも，推奨用法・用量での CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性を支持するエビデンスが得られた。いずれの試験でも，セフタジジム感受性菌およびセフタジジム耐性菌の両方に対し，推奨用法・用量での CAZ-AVI＋メトロニダゾールが有効であることが示された。腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* を含む主要な原因菌に対する有効性も示された。また，β-ラクタマーゼの種類の違いにより，微生物学的効果に大きな違いはみられなかった。以上から，セフタジジム耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。

RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験で示された臨床効果から，第 3 相試験で設定された CAZ-AVI の用量の妥当性が支持された。この用量は，事前に規定した PK/PD 目標値を用いて，PPK モデリングおよび PTA シミュレーションに基づいて決定した。RECLAIM 試験の MRIB の治験参加者では，臨床効果が CAZ-AVI＋メトロニダゾール群でメロペネム群より低かった。この部分集団では過少投与が起きていた可能性が考えられたことから，3.3.1.1 項に提示した用量調節方法が推奨される。

日本人を対象とした C3591036 試験でも，臨床効果および微生物学的効果について CAZ-AVI の有効性が示された。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量の設定根拠

第 3 相試験における用法・用量の設定

第 3 相試験での CAZ-AVI の用法・用量は，CAZ と AVI の両方について事前に定めた曝露量の目標値が 90%以上の患者で同時に達成されたことに基づき選択した。この目標値は，臨床分離株の CAZ-AVI の国際サーベイランスのデータおよび非臨床 PK/PD 試験での CAZ-AVI の活性に基づいて設定した。CAZ の曝露量の目標値は，CAZ の非結合型血漿中濃度が投与間隔（投与開始から次回投与までの時間）の 50%以上で 8 mg/L を超えていること（50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L）とした。RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の計画時のサーベイランスで腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L 以下であったため，暫定的に CAZ-AVI のブレイクポイントを 8 mg/L とし，用量設定の目標として選択した（Table 42）。AVI の曝露量の目標値は，非臨床の in vitro および in vivo 試験の結果に基づき，投与間隔の 50%以上の時間で AVI の非結合型血漿中濃度が閾値濃度である 1 mg/L 超となること（50% *f*T>C_T 1 mg/L）とした。検討内容の詳細は M2.7.2.3.3 に記載した。なお，cIAI 患者では複数菌感染していることが多いため，嫌気性菌への感染を考慮し，第 2 相試験および第 3 相試験では CAZ-AVI とメトロニダゾールを併用した。

Table 42. Susceptibility interpretive criteria for CAZ-AVI

Pathogen	Minimum inhibitory concentration (mg/L)	
	Susceptible	Resistant
Enterobacterales	≤8	>8
Pseudomonas aeruginosa	≤8	>8

Abbreviation: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.

臨床試験結果に基づく推奨用法・用量の検討

外国での重篤なグラム陰性菌感染症に対するセフタジジムの承認用法・用量および非臨床試験の結果を考慮し，cIAI 患者を対象とした第 2 相試験（NXL104/2002 試験）での CAZ-AVI の用法・用量として CAZ 2000 mg /AVI 500 mg を 8 時間ごとに 30 分かけて静脈内投与し，5～14 日間投与を行った。有効性の主要評価項目である TOC 時点での臨床効果は，CAZ-AVI 群と対照薬群のメロペネム群で同程度であり，CAZ-AVI の忍容性は良好であることが示された（M2.7.6 NXL104/2002 試験）。しかし，第 1 相および第 2 相試験（NXL104/2002 試験）の PK データを用いた初期の母集団 PK 解析（CAZ-MS-01）の母集団 PK モデルを用いた PTA シミュレーションした結果，第 2 相試験（NXL104/2002 試験）の用法・用量では *P. aeruginosa*（CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L）に対する PTA が不十分（90%未満）であった。CAZ-AVI の静脈内投与時間を 120 分に延長したとき，PTA が 90%超に上昇したため，cIAI 患者を対象とした第 3 相試験では CAZ-AVI の投与時間を延長し，腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者では，CAZ 2000 mg /AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与する用法・用量を選択した（M2.7.2.3.5.1）。

cIAI 患者を対象とする第 3 相試験（RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験）では，いずれの試験でも選択した用法・用量で有効であり，主要評価項目である TOC 時点の臨床効果で CAZ-

AVI＋メトロニダゾールのメロペネムに対する非劣性が検証され，CAZ-AVI の忍容性は良好で，新たな安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.6 D4280C00001/5 試験および D4280C00018 試験）。

母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）により，第 3 相試験の cIAI 患者（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および REPRISE 試験）に推奨用法・用量を投与したときの PK/PD 目標値に対する複合 PTA が 98.6%と算出されたことから，cIAI の治験参加者でこれらの PK/PD 目標値を達成するのに十分な曝露量が得られたことを確認した（M2.7.2.3.4.3.1）。また，母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）を用いて腎機能が異なる仮想の cIAI 患者各 5000 例の曝露量と PTA をシミュレーションしたところ，推奨用法・用量を投与した腎機能正常および軽度の腎機能障害を有する cIAI 患者における PTA は 94.9%以上であり，集団の 90%超で十分な曝露量が得られることを確認した（M5.3.4.2 CAZ-MS-09 Table 33）。

最終の母集団 PK 解析（CAZ-MS-09）において，内因性要因（適応症，疾患重症度，年齢，性別，腎機能，人種，肥満）の影響を検討した結果，腎機能を除いて用量調節の必要はないと考える（M.2.7.2.3.4.3）。腎機能障害患者での用量調節は 4.2 項に記載する。

CAZ-AVI は 2015 年 2 月に米国で，2016 年 6 月に EU で，予定する推奨用法・用量（腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者では CAZ 2000 mg /AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与する）で承認されている。

日本人 cIAI 患者を対象とする第 3 相試験（C3591036 試験）は外国での承認用法・用量を用いて実施され，主要評価項目である CE 集団での TOC 時点の臨床効果は事前規定した有効性基準を上回る良好な有効性を示した。また，CAZ-AVI の忍容性は良好で，新たな安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.6 C3591036 試験）。母集団 PK の最終モデルにより，C3591036 試験の PK/PD 目標値の PTA は 100%と推定された（M2.7.2.3.4.3.5.1）。

2012 年から 2021 年における国際サーベイランス（M5.3.5.4）において腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L 以下であり，CLSI（2022，M100-Ed32）の設定している腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* に対する CAZ-AVI のブレイクポイントは，ともに 8 mg/L 以下であった。これらは，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の計画時に設定した CAZ-AVI の曝露量の目標値および暫定的なブレイクポイントが現時点においても適切であることを示していると考えられ，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験の結果を用いて日本での推奨用法・用量を設定することを支持するものである。また，外国での承認用法・用量で実施した C3591036 試験の結果は，当該用法・用量を日本での推奨用法・用量として設定することが適切であることを裏付けている。

以上のことから，cIAI 患者での推奨用法・用量は，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者では CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与することとした。

4.2. 腎機能障害患者での用量調節

CAZ および AVI は，いずれもほとんどが腎排泄によって消失する。いずれの曝露量も腎機能の低下に伴い同程度増加するため，CL_{cr} が 50 mL/min 以下（中等度以上の腎機能障害）の患者で

は用量調節が必要である。腎機能障害を有する患者での推奨用法・用量の検討の詳細については M2.7.2.3.5.3 に記載した。

第 3 相試験（C3591036 試験を除く）における腎機能障害を有する患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）に対する用量は，CAZ については既承認の CAZ 単剤の用量調節に基づき，AVI については CAZ の用量の 1/4 に維持した（Table 43）。腎機能カテゴリーに基づく第 3 相試験の用法・用量は，腎機能が一定であることを前提にしたものであった。

Table 43. Original dosage recommendation based on renal function in Phase 3 studies

Renal function	CL_{Cr} (mL/min)[a]	Dose CAZ[b]/AVI	Frequency	Duration
NORM	>80	2000 mg/500 mg	q8h	120 min
MILD	51–80			
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q12h	
SEV1	16–30	1000 mg/250 mg	q24h	
SEV2	6–15	500 mg/125 mg	q24h	
ESRD	<6	500 mg/125 mg	q48h	

a. Estimated based on Cockcroft-Gault equation.
b. Ceftazidime approved dosage.

cIAI 患者を対象とした RECLAIM 試験完了後，有効性の部分集団解析のデータから，ベースライン時に MRIB を有する治験参加者集団において，CAZ-AVI+メトロニダゾール群はメロペネム群と比較して臨床効果が低いことが示された。これらの治験参加者を精査したところ，ベースライン時の推定 CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった治験参加者の大部分で治療開始後に推定 CL_{cr} の急速な上昇が認められ，腎機能が改善しており，これらの治験参加者で過少投与であった期間が，MRIB 患者における臨床効果の低下に寄与した可能性が示唆された（M2.7.2.3.5.3.1）。REPRISE 試験では cIAI 患者および cUTI 患者が対象であり，疾患に限らず腎機能障害患者では RECLAIM 試験と同様の用量調節（Table 43）を行ったが，CAZ-AVI 群の cIAI 患者では MRIB の治験参加者はいなかった。RECLAIM 試験の結果が確認された時点で患者が既に登録されていたため，RECLAIM3 試験でも RECLAIM 試験および REPRISE 試験と同様の用量調節を行った。MRIB 部分集団の治験参加者の例数は少なかったが，RECLAIM3 試験でも RECLAIM 試験以外の第 3 相試験と同様に，MRIB 部分集団解析の結果は全体の結果と大きな違いはなかった（3.3.1.2 項）。

この所見に基づき，CL_{cr} が急速に改善する患者での過少投与の潜在的なリスクに対処するため，各腎機能障害群に対して改定した用法・用量（Table 44）を設定し，その妥当性を PTA 解析により検討した。中等度の腎機能障害患者（推定 CL_{cr} が 31～50 mL/min）に対する用量では，中等度の腎機能障害患者，軽度の腎機能障害患者，腎機能が正常な患者での PTA はそれぞれ 99.3%，94.5%および 65.6%であると予測され，当初設定した用法・用量よりも，軽度の腎機能障害および正常な腎機能を有する患者レベルまで回復した場合の PTA が有意に改善した。また，重度の腎機能障害患者および ESRD 患者に対しても，用量調節の見直しにより，腎機能の急速な改善がみられて過少投与となっている可能性のある患者に対する PTA の改善が得られる（M2.7.2.3.5.3.2）。上記の解析結果に基づき，軽度の腎機能障害では用量調節の必要はなく，

CL_{cr} が 50 mL/min 未満の腎機能障害患者について，以下に示す用量調節を行うことを規定した。

Table 44. Revised dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min)

Renal function categories	CL_{cr} (mL/min)[a]	Dose CAZ/AVI[b]	Frequency	Duration
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q8h	120 min
SEV1	16–30	750 mg/187.5 mg	q12h	
SEV2	6–15		q24h	
ESRD[c]	<6		q48h	

a. CL_{cr} calculated using the Cockcroft-Gault formula
b. Dose recommendations are based on PK modelling.
c. CAZ-AVI should be administered after haemodialysis on haemodialysis day.

以上のことから，cIAI に対する CAZ-AVI の推奨用法・用量は，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者に対しては，CAZ 2000 mg /AVI 500 mg を 1 日 3 回 2 時間かけて点滴静注することとし，中等度以上の腎機能障害を有する患者に対しては，Table 44 を参考に用量を調節することとした。

5. 効果の持続，耐薬性

急性 cIAI の治療では CAZ-AVI の短期的使用を想定している。しかし，RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験での TOC 時点（無作為化後 28～35 日）および LFU 時点（無作為化後 42～49 日）の臨床効果を比較したところ，CAZ-AVI の有効性は LFU 時点でも維持され，いずれの解析対象集団でも同様の傾向が認められた。C3591036 試験でも同様の結果であった（3.2.4.1 項）。Study 2002 試験でも，ME 集団および CE 集団での LFU 時点の臨床効果は TOC 時点と同程度であった（3.2.5 項および NXL104/2002 試験総括報告書 7.1.2.2 項）。

抗菌薬治療では，薬剤耐性獲得の可能性も踏まえて耐薬性を評価しなければならない。RECLAIM 試験では，治験薬投与開始後に新たに認められた感染は少なく（mMITT 集団で 5 例），治験参加者の割合は投与群間で同程度であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 7.1.5.1 項）。RECLAIM3 試験では，mMITT 集団，TOC 時点の eME 集団および TOC 時点の ME 集団のいずれの解析対象集団でも，治験薬投与開始後に新たに認められた感染はなかった（D4280C00018 試験総括報告書 7.1.5.1 項）。C3591036 試験でも治験薬投与開始後に新たに認められた感染はなかった（C3591036 試験総括報告書 5.1.7.1 項）。Study 2002 試験では，治験薬投与開始後に新たに認められた感染は 2 種類に分類され，原疾患と同じ感染部位から検出された場合を「重複感染」，異なる部位から検出された場合を「新規感染」とした。重複感染は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例に認められ，新規感染は合計 6 例（各投与群 3 例ずつ）に認められた（NXL104/2002 試験総括報告書 7.1.2.6 項）。REPRISE 試験の mMITT 集団および TOC 時点の eME 集団では，治験薬投与開始後に新たに認められた感染はなかった（D4280C00006 試験総括報告書 7.1.3.1 項）。

なお，REPROVE 試験（NP 患者を対象に CAZ-AVI をメロペネムと比較する第 3 相試験）の 1 例では，ベースライン時に CAZ-AVI 感受性 *K. pneumoniae* の感染が認められたが，臨床効果が

「治癒」と判定されたにもかかわらず，治験薬投与開始 14 日後の検体から CAZ-AVI 耐性菌が分離された（D4281C00001 試験総括報告書 Addendum Typing of Persistent Organisms 3.2.4 項）。

これまでの臨床試験で分離された CAZ-AVI に対する新規耐性の獲得パターンは，非臨床モデルでの結果および in vitro での薬剤耐性菌の低出現率と一致していた（M2.6.2）。

6. 付録

Table 45. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies for cIAI

Study Number	Randomized/Completed	Primary Efficacy Results	Key Secondary Efficacy Results
D4280C00001 and D4280C00005 (RECLAIM) Phase 3	Total: 1066/968 CAZ-AVI plus MTZ: 532/474 Meropenem: 534/494	Noninferiority of CAZ-AVI plus MTZ was demonstrated in the MITT, CE and mMITT populations at the TOC visit Clinical cure rates at TOC MITT CAZ-AVI plus MTZ: 82.5% Meropenem: 84.9% Difference (95% CI) -2.4 (-6.90, 2.10) CE CAZ-AVI plus MTZ: 91.7% Meropenem: 92.5% Difference (95% CI) -0.8 (-4.61, 2.89) mMITT CAZ-AVI plus MTZ: 81.6% Meropenem: 85.1% Difference (95% CI) -3.5 (-8.64, 1.58)	CAZ-AVI plus MTZ was effective in treating infections due to Gram-negative pathogens resistant to ceftazidime with response rates similar to that seen with ceftazidime-susceptible isolates. Response rates were greater than 80% for *Enterobacterales* pathogens across both treatment arms. Microbiological response was presumed from clinical response for nearly all patients and hence per-patient microbiological response mirrored clinical response. Emergent infections were uncommon and balanced across the treatment groups.
D4280C00018 (RECLAIM3) Phase 3	Total: 441/398 CAZ-AVI plus MTZ: 219/196 Meropenem: 222/202	Noninferiority of CAZ-AVI plus MTZ was demonstrated in the CE at TOC analysis set CE CAZ-AVI plus MTZ: 93.8% Meropenem: 94.0% Difference (95% CI) -0.2 (-5.53, 4.97)	CAZ-AVI plus MTZ was effective in treating infections due to Gram-negative pathogens resistant to ceftazidime with response rates similar to that seen with ceftazidime-susceptible isolates. Response rates by pathogen were high at TOC: Response rates were >90% for *Enterobacterales* pathogens and approximately 90% for *P. aeruginosa* across both treatment groups. There were no emergent infections in either treatment group in any analysis set.

Table 45. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies for cIAI

Study Number	Randomized/Completed	Primary Efficacy Results	Key Secondary Efficacy Results
C3591036 Phase 3	CAZ-AVI plus MTZ: 60 (enrolled)/59	Clinical response rate in the CE at TOC analysis set was 90.0% 95% CI (76.3%, 97.2%)	Clinical response rates at EOT and LFU visits are similar to those at TOC across all analysis sets. Microbiological response rates were greater than 90% for *E. coli* pathogen across all analysis sets. Microbiological response was presumed from clinical response for nearly all patients and hence per-patient microbiological response mirrored clinical response. There were no emergent infections in any analysis set.
NXL104/2002 (Study 2002) Phase 2	Total: 204/187 CAZ-AVI plus MTZ: 102/91 Meropenem: 102/96	Similar favorable response rates in the 2 treatment groups. Favorable clinical response at TOC (ME population) CAZ-AVI plus MTZ: 91.2% (62/68) Meropenem: 93.4% (71/76) Difference (95% CI) -2.2% (-20.4%, 12.2%)	In the limited number of isolates identified, CAZ-AVI plus MTZ is effective in treating infections due to Gram-negative pathogens resistant to ceftazidime with response rates similar to that seen with ceftazidime-susceptible isolates. CAZ-AVI plus MTZ is clinically effective in treating infections caused by susceptible pathogens when assessed • in the ME population at the end of IV therapy and at the LFU visit, 4 to 6 weeks post therapy, with efficacy similar to meropenem • in the mMITT and CE population at the end of IV therapy, the TOC visit, 2 weeks post therapy, and the LFU visit, with efficacy similar to meropenem CAZ-AVI plus MTZ is microbiologically effective in treating infections caused by susceptible pathogens when assessed in the ME population at the end of IV therapy, TOC visit, and LFU visit with efficacy similar to meropenem.
D42800C00006 REPRISE Phase 3	(cIAI patients only) 27/23 CAZ-AVI plus MTZ: 12/12 BAT: 15/11	The proportion of cIAI patients with clinical cure at the TOC visit was: CAZ-AVI plus MTZ: 80.0% (8 of 10 patients, 95% CI 49.7, 95.6) BAT: 54.5% (6 of 11 patients, 95% CI 27.0, 80.0). Of note, the number of cIAI patients was small and therefore the CIs were wide.	The majority of patients in this study had cUTI. Given the low number of cIAI patients, only general descriptions of treatment-related trends can be made for these patients Microbiological response was presumed from clinical response for all cIAI patients and hence per-patient microbiological response mirrored clinical response. There were no emergent infections in cIAI patients.

Table 45. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies for cIAI

Study Number	Randomized/Completed	Primary Efficacy Results	Key Secondary Efficacy Results

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; IV = intravenous; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; MTZ = metronidazole; TOC = test-of-cure.
Source: D4280C00001/5 試験総括報告書, D4280C00018 試験総括報告書, C3591036 試験総括報告書, D42800C00006 試験総括報告書, NXL104/2002 試験総括報告書.

6.1. Susceptibility Profiles of Baseline Pathogens to Study Therapy: RECLAIM and RECLAIM3

MIC distributions of study drug against baseline pathogens isolated in RECLAIM and RECLAIM3 were similar to those obtained through surveillance studies.

Frequency distribution of MICs of CAZ-AVI

Distribution of CAZ-AVI MICs (µg/mL) against baseline pathogens (intra-abdominal site and blood) for the mMITT is summarized in RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.4.1.1, and RECLAIM3 CSR Table 11.1.6.2.4.1.1. Corresponding distributions for the ME at TOC and extended ME at TOC analysis sets are summarized in RECLAIM and RECLAIM3 CSRs Table 11.1.6.2.4.1.3 and Table 11.1.6.2.4.1.2, respectively. Distribution of MICs of CAZ-AVI for all cIAI study isolates and surveillance isolates are tabulated in M5.3.5.3 G- CTD 2.7.2. Section 4.4.3.

In the mMITT analysis set in RECLAIM, against all *Enterobacterales* isolates (n=794), the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 to >256 µg/mL with an MIC_{90} of 0.25 µg/mL (RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.1.1). Only 4 isolates (2 from each treatment group) were potentially nonsusceptible to CAZ-AVI with an MIC >32 µg/mL. In the mMITT analysis set in RECLAIM3, against all *Enterobacterales* isolates (n=283), the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 to 4 µg/mL with an MIC_{90} of 0.25 µg/mL (RECLAIM3 CSR Table 11.1.6.2.1.1). No isolates were provisionally nonsusceptible to CAZ-AVI. In both studies, Table 11.1.6.2.4.1.1 is truncated at >32 µg/mL.

In RECLAIM, for 543 *E. coli* isolates, the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 to 4 µg/mL with an MIC_{90} of 0.12 µg/mL (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.1.1). Based on a PK/PD cut-off of ≤8 µg/mL, all *E. coli* isolates were provisionally susceptible (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.4.1.1). For 99 *K. pneumoniae* isolates the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 to >256 µg/mL with an MIC_{90} of 1 µg/mL (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.1.1). Two isolates (1 from each treatment group) were potentially nonsusceptible to CAZ-AVI with an MIC >32 µg/mL (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.4.1.1). For 69 *P. aeruginosa* isolates the CAZ-AVI MIC range was 0.5 to 32 µg/mL with an MIC_{90} of 4 µg/mL (RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.1.1). Four isolates (all from the meropenem group) were potentially nonsusceptible to CAZ-AVI with an MIC of 16 µg/mL (N=2) or 32 µg/mL (N=2) (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.4.1.1).

In RECLAIM3, against 170 *E. coli* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 0.03 to 4 µg/mL with an MIC_{90} of 0.25 µg/mL (RECLAIM3 CSR Table 11.1.6.2.1.1). All *E. coli* isolates were provisionally susceptible (MIC ≤8 µg/mL). Against 62 *K. pneumoniae* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 0.06 to 1 µg/mL with an MIC_{90} of 0.25 µg/mL (RECLAIM3 CSR Table 11.1.6.2.1.1). All *K. pneumoniae* isolates were provisionally susceptible. Against 36 *P. aeruginosa* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 1 to 8 µg/mL with an MIC_{90} of 4 µg/mL (RECLAIM3 CSR Table 11.1.6.2.1.1). All *P. aeruginosa* isolates were provisionally susceptible.

Frequency distribution of MICs of meropenem

Distribution of MICs of meropenem to baseline pathogens (intra-abdominal site and blood) for the mMITT analysis set is summarized in RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.5.1.1 and RECLAIM3 CSR Table

11.1.6.2.5.1.1. Corresponding distributions for the ME at TOC and extended ME at TOC analysis sets are summarized in RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.5.1.3 and Table 11.1.6.2.5.1.2, respectively. Summary statistics for MICs of meropenem for the three microbiological analysis sets are presented in RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Tables 11.1.6.2.2.1 to 11.1.6.2.2.3.

In RECLAIM (mMITT analysis set), against all *Enterobacterales* isolates (n=794), the meropenem MIC range was 0.008 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 0.03 µg/mL (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.2.1). Five isolates (3 from the CAZ-AVI plus MTZ group and 2 from the meropenem group) tested with an MIC of ≥8 µg/mL. All other isolates were susceptible to meropenem (MIC ≤2 µg/mL) (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.5.1.1). In RECLAIM3 (mMITT analysis set), against all *Enterobacterales* isolates (n=283), the meropenem MIC range was 0.015 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 0.06 µg/mL (RECLAIM3 CSR Table 11.1.6.2.2.1).

For 543 *E. coli* isolates in RECLAIM, the meropenem MIC range was 0.008 to 0.5 µg/mL with an MIC_{90} of 0.03 µg/mL (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.2.1). All *E. coli* isolates were susceptible to meropenem (MIC ≤2 µg/mL) (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.5.1.1). Against 170 *E. coli* isolates in RECLAIM3, the meropenem MIC range was 0.015 to 4 µg/mL with an MIC_{90} of 0.06 µg/mL (Table 11.1.6.2.2.1). One isolate had an intermediate MIC of 4 µg/mL. All other isolates were susceptible to meropenem (MIC ≤2 µg/mL).

For 99 *K. pneumoniae* isolates in RECLAIM, the meropenem MIC range was 0.015 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 0.12 µg/mL (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.2.1). Three isolates (2 from the CAZ-AVI plus MTZ group and 1 from the meropenem group) tested with an MIC of 8 µg/mL. All other isolates were susceptible to meropenem (MIC ≤2 µg/mL) (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.5.1.1). Against 62 *K. pneumoniae* isolates in RECLAIM, the meropenem MIC range was 0.015 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 0.06 µg/mL (RECLAIM3 CSR Table 11.1.6.2.2.1). One isolate (MIC >8 µg/mL) was resistant to meropenem. All other isolates were susceptible to meropenem (MIC ≤2 µg/mL).

For 69 *P. aeruginosa* isolates in RECLAIM, the meropenem MIC range was 0.03 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 2 µg/mL (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.2.1). Two isolates (1 from each treatment group) tested with an MIC of ≥8 µg/mL. All other isolates were susceptible to meropenem (MIC ≤2 µg/mL) (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.5.1.1). Against 36 *P. aeruginosa* isolates in RECLAIM3, the meropenem MIC range was 0.06 to 8 µg/mL with an MIC_{90} of 2 µg/mL (RECLAIM3 CSR Table 11.1.6.2.2.1). Three isolates were resistant to meropenem (1 had an MIC of 4 µg/mL and 2 had an MIC of 8 µg/mL). All other isolates were susceptible to meropenem (MIC ≤2 µg/mL).

Similar results were seen in the extended ME at TOC (RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.2.2 and Table 11.6.2.5.1.2), and ME at TOC (RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.2.3, and Table 11.6.2.5.1.3) analysis sets.

In vitro susceptibility among baseline aerobic Gram-negative pathogens

In RECLAIM, 9 baseline aerobic Gram-negative isolates were potentially nonsusceptible to CAZ-AVI; these were *E. cloacae* (n=2: 1 in the CAZ-AVI plus MTZ group; 1 in the meropenem group), *K. pneumoniae* (n=2: 1 in the CAZ-AVI plus MTZ group; 1 in the meropenem group), *C. testosteroni*

(n=1, CAZ-AVI plus MTZ group) and *P. aeruginosa* (n=4, all in the meropenem group). In RECLAIM3, all Gram-negative isolates were provisionally susceptible to CAZ-AVI.

In RECLAIM, 9 baseline aerobic Gram-negative isolates were nonsusceptible to meropenem; these were *E. cloacae* (n=2; 1 in each treatment group), *E. coli* (n=1, CAZ-AVI plus MTZ group), *K. pneumoniae* (n=3; 2 in the CAZ-AVI plus MTZ group; 1 in the meropenem group), *Burkholderia cepacia* complex (n=1, CAZ-AVI plus MTZ group), and *P. aeruginosa* (n=2: 1 in the CAZ-AVI plus MTZ group; 1 in the meropenem group). In RECLAIM3, 5 Gram-negative isolates were nonsusceptible to meropenem in vitro and these were mostly from patients in the meropenem treatment group: *E. coli* (1 patient in the meropenem group); *K. pneumoniae* (1 patient in the meropenem group); *Pseudomonas otitidis* (2 patients; 1 in each treatment group); *P. aeruginosa* (3 patients; 1 in the CAZ-AVI plus MTZ group and 2 in the meropenem group).

6.2. Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Pathogens: RECLAIM and RECLAIM3

For the purpose of this analysis, the definition of CAZ-resistant included both the CLSI-breakpoint-defined resistant and intermediate categories.

For cases when a central microbiology reference laboratory result was present:

- A resistant pathogen with an MIC greater than or equal to the resistant MIC breakpoints for ceftazidime, namely, ≥8 µg/L for *Enterobacterales* and ≥16 µg/L for *P. aeruginosa*

For cases when the local laboratory result was used:

- A resistant pathogen with a disk diffusion diameter (from a 30 µg ceftazidime disk) less than the resistant disk diffusion breakpoints, namely, ≤20 mm for *Enterobacterales* and ≤17 mm for *P. aeruginosa*

Distribution of MICs of ceftazidime for baseline pathogens

The distribution of MICs of ceftazidime for baseline pathogens (intra-abdominal site and blood) is summarized in RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.6.1.1. Corresponding distributions for the ME at TOC and extended ME at TOC analysis sets are summarized in RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.6.1.3 and Table 11.1.6.2.6.1.2. Summary statistics for MICs of ceftazidime for all 3 microbiological analysis sets are presented in RECLAIM CSR Tables 11.1.6.2.3.1 to 11.1.6.2.3.3.

In RECLAIM (mMITT analysis set), against all *Enterobacterales* isolates (n=794), the ceftazidime MIC range was ≤0.03 to >64 µg/mL with an MIC_{90} of 16 µg/mL. A total of 108 *Enterobacterales* isolates were resistant to ceftazidime with an MIC ≥8 µg/mL. In RECLAIM3, (mMITT analysis set), for all *Enterobacterales* isolates (n=283), the ceftazidime MIC range was 0.03 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of 32 µg/mL. A total of 55 *Enterobacterales* isolates were resistant to ceftazidime with an MIC ≥8 µg/mL (see RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.6.1.1).

For 543 *E. coli* isolates in RECLAIM, the ceftazidime MIC range was ≤0.03 to >64 µg/mL with an MIC_{90} of 8 µg/mL. A total of 59 *E. coli* isolates were resistant to ceftazidime with an MIC ≥8 µg/mL. For 170

E. coli isolates in RECLAIM3, the ceftazidime MIC range was 0.03 to 32 µg/mL with an MIC_{90} of 32 µg/mL. A total of 44 *E. coli* isolates were resistant to ceftazidime with an MIC ≥8 µg/mL (see RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.6.1.1).

Against 99 *K. pneumoniae* isolates in RECLAIM, the ceftazidime MIC range was ≤0.03 to >64 µg/mL with an MIC_{90} of >64 µg/mL. A total of 26 *K. pneumoniae* isolates were resistant to ceftazidime with an MIC ≥8 µg/mL. For 62 *K. pneumoniae* isolates in RECLAIM3, the ceftazidime MIC range was 0.06 to 32 µg/mL with an MIC_{90} of 0.5 µg/mL. A total of 4 *K. pneumoniae* isolates were resistant to ceftazidime with an MIC ≥8 µg/mL (see RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.6.1.1).

For 69 *P. aeruginosa* isolates in RECLAIM, the ceftazidime MIC range was 1 to >64 µg/mL with an MIC_{90} of 8 µg/mL. Only 6 isolates were resistant to ceftazidime with an MIC ≥16 µg/mL. For 36 *P. aeruginosa* isolates in RECLAIM3, the ceftazidime MIC range was 0.5 to >64 µg/mL with an MIC_{90} of 4 µg/mL). Only 1 isolate, in the CAZ-AVI plus MTZ group, was resistant to ceftazidime with an MIC ≥16 µg/mL (see RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.3.1).

Similar results were seen in the extended ME at TOC (see RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.3.2 and Table 11.1.6.2.6.1.2) and ME at TOC (RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.3.3 and Table 11.1.6.2.6.1.3) analysis sets.

The distribution of MICs of ceftazidime for baseline pathogens was as expected and consistent with surveillance data (see M5.3.5.3 G- CTD 2.7.2 Section 4.4.3).

Distribution of MICs of CAZ-AVI for CAZ-resistant aerobic Gram-negative baseline pathogens

In RECLAIM (mMITT analysis set, n=823), 111 patients had a CAZ-resistant aerobic Gram-negative pathogen (47 in the CAZ-AVI plus MTZ group and 64 in the meropenem group). In RECLAIM3, of the 295 patients in the mMITT analysis set, 58 had a CAZ-resistant aerobic Gram-negative pathogen (29 in each treatment group), including 55 patients with *Enterobacterales*.

Distribution of CAZ-AVI MICs of CAZ-resistant aerobic Gram-negative baseline pathogens is summarized in RECLAIM and RECLAIM3 CSRs, Table 11.1.6.2.7.1, Table 11.1.6.2.7.3, and Table 11.1.6.2.7.2 for the mMITT, ME at TOC, and extended ME at TOC analysis sets, respectively.

Table 46 shows the CAZ-AVI MIC of predominant CAZ-resistant aerobic Gram-negative baseline pathogens (mMITT analysis set).

In RECLAIM, (mMITT analysis set), for CAZ-resistant *Enterobacterales* isolates (n=108) the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of 2 µg/mL. Four CAZ-resistant *Enterobacterales* isolates were provisionally resistant to CAZ-AVI with an MIC >32 µg/mL (Table 46). In RECLAIM3, (mMITT analysis set), for CAZ-resistant *Enterobacterales* isolates (n=55) the CAZ-AVI MIC range was 0.03 to 4 µg/mL with an MIC_{90} of 1 µg/mL. No CAZ-resistant *Enterobacterales* isolates were provisionally resistant to CAZ-AVI (Table 47).

For 59 CAZ-resistant *E. coli* isolates in RECLAIM, the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 to 4 µg/mL with an MIC_{90} of 2 µg/mL (Table 46). For 44 CAZ-resistant *E. coli* isolates in RECLAIM3, the CAZ-AVI MIC

range was 0.03 to 4 µg/mL with an MIC_{90} of 0.5 µg/mL (Table 47). In both studies, all CAZ-resistant *E. coli* isolates were provisionally susceptible to CAZ-AVI.

For 26 CAZ-resistant *K. pneumoniae* isolates in RECLAIM, the CAZ-AVI MIC range was 0.12 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of 2 µg/mL. Two CAZ-resistant *K. pneumoniae* isolates were provisionally resistant to CAZ-AVI with an MIC >32 µg/mL (Table 46). For 4 CAZ-resistant *K. pneumoniae* isolates in RECLAIM3, the CAZ-AVI MIC range was 0.12 to 1 µg/mL. All CAZ-resistant *K. pneumoniae* isolates in RECLAIM3 were provisionally susceptible to CAZ-AVI (Table 47).

For 6 CAZ-resistant *P. aeruginosa* isolates in RECLAIM, the CAZ-AVI MIC range was 8 to 32 µg/mL. Four of the 6 CAZ-resistant *P. aeruginosa* isolates were resistant to CAZ-AVI (MIC=32 µg/mL) (Table 46). These isolates were from Eastern Europe. In RECLAIM3, there was 1 *P. aeruginosa* CAZ-resistant isolate with a CAZ-AVI MIC of 8 µg/mL (Table 47).

Table 46. CAZ-AVI MIC of Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Baseline Pathogens: RECLAIM (mMITT Analysis Set)

		Number (Cumulative %) of Pathogens													
		CAZ-AVI MICs (µg/mL)													
Baseline Pathogen/ Treatment Group	**No of Path-ogens [a]**	**≤0.008**	**0.015**	**0.03**	**0.06**	**0.12**	**0.25**	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**16**	**32**	**>32**
Enterobacterales															
CAZ-AVI + MTZ (N=413)	44	0	0	1 (2.3)	4 (11.4)	14 (43.2)	8 (61.4)	5 (72.7)	5 (84.1)	4 (93.2)	1 (95.5)	0	0	0	2 (100)
Meropenem (N=410)	64	1 (1.6)	1 (3.1)	0	6 (12.5)	21 (45.3)	13 (65.6)	6 (75.0)	6 (84.4)	5 (92.2)	3 (96.9)	0	0	0	2 (100)
Total (N=823)	108	1 (0.9)	1 (1.9)	1 (2.8)	10 (12.0)	35 (44.4)	21 (63.9)	11 (74.1)	11 (84.3)	9 (92.6)	4 (96.3)	0	0	0	4 (100)
Escherichia coli															
CAZ-AVI + MTZ (N=413)	22	0	0	0	3 (13.6)	9 (54.5)	3 (68.2)	2 (77.3)	0	4 (95.5)	1 (100)	0	0	0	0
Meropenem (N=410)	37	1 (2.7)	0	0	5 (16.2)	18 (64.9)	8 (86.5)	0	1 (89.2)	1 (91.9)	3 (100)	0	0	0	0
Total (N=823)	59	1 (1.7)	0	0	8 (15.3)	27 (61.0)	11 (79.7)	2 (83.1)	1 (84.7)	5 (93.2)	4 (100)	0	0	0	0
Enterobacter cloacae															
CAZ-AVI + MTZ (N=413)	3	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (66.7)	0	0	0	0	0	1 (100)
Meropenem (N=410)	7	0	0	0	0	0	1 (14.3)	2 (42.9)	2 (71.4)	1 (85.7)	0	0	0	0	1 (100)
Total (N=823)	10	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (40.0)	3 (70.0)	1 (80.0)	0	0	0	0	2 (100)
Klebsiella pneumoniae															
CAZ-AVI + MTZ (N=413)	13	0	0	0	0	4 (30.8)	2 (46.2)	2 (61.5)	4 (92.3)	0	0	0	0	0	1 (100)
Meropenem (N=410)	13	0	0	0	0	3 (23.1)	2 (38.5)	3 (61.5)	3 (84.6)	1 (92.3)	0	0	0	0	1 (100)
Total (N=823)	26	0	0	0	0	7 (26.9)	4 (42.3)	5 (61.5)	7 (88.5)	1 (92.3)	0	0	0	0	2 (100)

Table 46. CAZ-AVI MIC of Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Baseline Pathogens: RECLAIM (mMITT Analysis Set)

		Number (Cumulative %) of Pathogens													
		CAZ-AVI MICs (µg/mL)													
Baseline Pathogen/ Treatment Group	**No of Path-ogens [a]**	**≤0.008**	**0.015**	**0.03**	**0.06**	**0.12**	**0.25**	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**16**	**32**	**>32**
Pseudomonas aeruginosa															
CAZ-AVI + MTZ (N=413)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (100)	0	0	0
Meropenem (N=410)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	2 (100)	0
Total (N=823)	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (66.7)	2 (100)	0

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; N = number of patients in the treatment group.

a. Number of ceftazidime-resistant pathogens tested.

Ceftazidime-resistance included both the CLSI (M100-S22) breakpoint-defined resistant and intermediate categories. A patient could have had more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient were counted only once, regardless of source (intra-abdominal or blood) using the isolate with the highest MIC to study drug received.

Percentages were cumulative based on the total number of the specified pathogens in each treatment group or “total” by combining the 2 treatment groups.

Source: D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 11.1.6.2.7.1.

Table 47. CAZ-AVI MIC of Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Baseline Pathogens: RECLAIM3 (mMITT Analysis Set)

		Number (Cumulative %) of Pathogens CAZ-AVI MICs (µg/mL)													
Baseline Pathogen/ Treatment Group	**No of Path-ogens[a]**	**≤0.008**	**0.015**	**0.03**	**0.06**	**0.12**	**0.25**	**0.5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**16**	**32**	**>32**
Enterobacterales															
CAZ-AVI + MTZ (N=143)	27	0	0	1 (3.7)	2 (11.1)	9 (44.4)	7 (70.4)	5 (88.9)	2 (96.3)	0	1 (100)	0	0	0	0
Meropenem (N=152)	28	0	0	0	3 (10.7)	10 (46.4)	10 (82.1)	1 (85.7)	3 (96.4)	0	1 (100)	0	0	0	0
Total (N=295)	55	0	0	1 (1.8)	5 (10.9)	19 (45.5)	17 (76.4)	6 (87.3)	5 (96.4)	0	2 (100)	0	0	0	0
Escherichia coli															
CAZ-AVI + MTZ (N=143)	19	0	0	1 (5.3)	2 (15.8)	7 (52.6)	7 (89.5)	1 (94.7)	0	0	1 (100)	0	0	0	0
Meropenem (N=152)	25	0	0	0	3 (12.0)	9 (48.0)	10 (88.0)	1 (92.0)	2 (100)	0	0	0	0	0	0
Total (N=295)	44	0	0	1 (2.3)	5 (13.6)	16 (50.0)	17 (88.6)	2 (93.2)	2 (97.7)	0	1 (100)	0	0	0	0
Klebsiella pneumoniae															
CAZ-AVI + MTZ (N=143)	3	0	0	0	0	2 (66.7)	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=152)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0
Total (N=295)	4	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (75.0)	1 (100)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; IP = investigational product; MTZ = metronidazole; mMITT = microbiological modified intent to treat; MIC = minimum inhibitory concentration; N = number of patients in the treatment group.
Ceftazidime resistance includes both the CLSI (M100-S22) breakpoint-defined resistant and intermediate categories. A patient could have had more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient were counted only once, regardless of source (intra-abdominal or blood), using the isolate with the highest MIC to IP received.
Percentages are cumulative based on the total number of the specified pathogens in each treatment group or "total" by combining the 2 treatment groups.
Source: D4280C00018 試験総括報告書 Table 11.1.6.2.7.1.

Among CAZ-resistant isolates, the CAZ-AVI MIC was generally lower than the ceftazidime MIC, as evidenced by the left-shifted distribution of CAZ-AVI MICs, relative to ceftazidime MICs (see RECLAIM CSR Table 11.1.6.2.6.1.1). One hundred and four/108 CAZ-resistant *Enterobacterales* had CAZ-AVI MICs of ≤8 µg/mL (ie, within the provisionally susceptible range). Thus, the avibactam component of CAZ-AVI extended the activity of ceftazidime to CAZ-resistant isolates.

6.3. ESBL-Producing Baseline Gram-Negative Aerobic Pathogens: RECLAIM Only

The RECLAIM study also included ESBL phenotype testing. ESBL-producing Gram-negative aerobic pathogens (*E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*) were identified using a CLSI algorithm. The CLSI algorithm was a 2-part test comprising a screening step that applied an MIC cut-off for any 1 of several different β-lactams, and a confirmation step using ceftazidime and cefotaxime in the presence of 4 µg/mL clavulanate. A 3-dilution decrease in MIC in the presence of clavulanate was positive for an ESBL.

All organisms that were screening test negative were considered to be ESBL negative. All organisms that were screening test positive and confirmatory test positive were considered to be ESBL positive. All organisms that were screening test positive and confirmatory test negative were considered in a new category called ESBL indeterminate that is not a category defined by CLSI. This category was noted to identify isolates with elevated β-lactam MICs that may not carry ESBL enzymes but carry other β-lactamase enzymes or possess other resistance mechanisms.

Clinical and microbiological responses at TOC by ESBL status are provided for RECLAIM in Section 3.2.4.3.

6.4. Summary of microbiological responses associated with pathogens in cIAI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; REPRISE)

Table 48 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cIAI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; REPRISE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
1	*C. freundii complex*					↑ AmpC			1/1 (100)
	E. cloacae					↑ AmpC		0/1 (0.0)	
	E. coli		CTX-M-15-like					1/1 (100)	
			CTX-M-32						1/1 (100)
2	*E. cloacae*		CTX-M-15-like				OXA-1/30		0/1 (0.0)
	E. coli		CTX-M-15-like				OXA-1/30		0/3 (0.0)
		TEM-1	CTX-M-15-like					0/1 (0.0)	
	K. pneumoniae		SHV-18				OXA-2		0/1 (0.0)
	P. aeruginosa		PER-1-like				OXA-74	1/1 (100)	

Table 48 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cIAI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; REPRISE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
3	*E. coli*	TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30		1/1 (100)
	K. pneumoniae	SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like					2/2 (100)	
		SHV-11 TEM-1		KPC-3					1/1 (100)
		SHV-11 TEM-1					OXA-9-like		1/1 (100)
4	*C. freundii complex*	TEM-1	CTX-M-15-like			↑ AmpC	OXA-1/30		1/1 (100)
	E. cloacae	TEM-1	CTX-M-15-like			↑ AmpC	OXA-1/30	1/1 (100)	
	E. coli	TEM-1	CTX-M-15-like CTX-M-27				OXA-1/30	1/1 (100)	
	K. pneumoniae	SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	1/1 (100)	

Table 48 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cIAI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; REPRISE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
		SHV-1-like TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	0/1 (0.0)	

[a] OSBL Original spectrum β-lactamase.
[b] Cp'ase Carbapenemase.
[c] ↑ AmpC; upregulated.
Percentages are calculated as n/m.
CAZ-AVI includes metronidazole for cIAI patients.
BAT Best available therapy; cIAI Complicated intra-abdominal infection; ESBL Extended spectrum β-lactamase; m Number of isolates with the specified combination of beta-lactamase genes; mMITT Microbiological modified intent-to-treat; n Number of isolates with favorable per-pathogen microbiological response at TOC; TOC Test of cure.
Source: CSR D4280C00006 Appendix 12.1.17 MLST Report, Table 11.2.1.1.1.2 and Table 11.2.1.1.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 6
略号および用語の定義一覧 7
用語の説明 9
1. 背景および概観 10
1.1. 臨床的有効性の背景および概要 10
1.2. 臨床開発プログラムの概要 10
1.2.1. 第 3 相試験のデザインの要約 11
1.2.2. 第 3 相試験のデザインの比較 14
1.2.2.1. 対象疾患 14
1.2.2.2. 主な評価項目および評価時点 14
1.2.2.3. 用法・用量 15
1.2.2.4. 解析対象集団 16
1.2.2.5. 有効性の判定基準 17
1.2.2.6. 統計解析 22
1.2.3. 第 2 相試験（Study 2001 試験：参考資料）のデザインの要約 22
2. 個々の試験結果の要約 23
2.1. RECAPTURE 試験（評価資料） 23
2.2. REPRISE 試験（評価資料） 26
2.3. Study 2001 試験（参考資料） 30
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 32
3.1. 試験対象集団 33
3.1.1. 試験対象集団の要約 33
3.1.1.1. 解析対象集団の比較 33
3.1.1.2. 治験参加者の内訳の比較 36
3.1.1.3. 試験実施地域の比較 38
3.1.1.4. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較 38
3.1.1.5. ベースライン時の疾患特性の比較 41
3.1.1.6. 前治療抗菌薬および併用抗菌薬の比較 44
3.1.1.7. ベースライン時の微生物学的評価の比較 45
3.1.1.8. 治療の遵守状況の比較 47

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 48
3.2.1. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の有効性の結果の要約（主要評価項目および副次評価項目） 48
3.2.1.1. RECAPTURE 試験：主要評価項目—mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果 49
3.2.1.2. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での各時点の原因菌別の微生物学的効果および臨床効果 50
3.2.1.3. RECAPTURE 試験：mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での各時点の患者ごとの微生物学的効果 56
3.2.1.4. REPRISE 試験：mMITT 集団での各時点の患者ごとの微生物学的効果 58
3.2.1.5. RECAPTURE 試験：セフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌と判定された治験参加者での患者ごとの微生物学的効果 58
3.2.1.6. RECAPTURE 試験：mMITT 集団，ME 集団，eME 集団および CE 集団での各時点の臨床効果 61
3.2.1.7. REPRISE 試験：主要評価項目—mMITT 集団での各時点の臨床効果 63
3.2.1.8. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：その他の有効性評価項目 65
3.3. 部分集団における有効性の結果の比較 67
3.3.1. RECAPTURE 試験：部分集団解析 67
3.3.1.1. RECAPTURE 試験：人口統計学的特性別の患者ごとの微生物学的効果 67
3.3.1.2. RECAPTURE 試験：ベースライン時の疾患特性別の患者ごとの微生物学的効果 70
3.3.2. REPRISE 試験：部分集団解析 72
3.3.2.1. REPRISE 試験：原疾患別の患者ごとの微生物学的効果 72
3.3.2.2. REPRISE 試験：無効であった前治療抗菌薬の種類別臨床効果 73
3.3.2.3. REPRISE 試験：原疾患別の臨床効果 73
3.3.2.4. REPRISE 試験：ベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下の治験参加者での腎機能障害別の臨床効果および微生物学的効果 74
3.3.3. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験（併合データ）：セフタジジム耐性菌および感受性菌に対する原因菌別の効果の要約 74
3.3.3.1. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する原因菌別の微生物学的効果 74

3.3.3.2. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム感受性グラム陰性菌に対する原因菌別の微生物学的効果 77
3.3.3.3. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する原因菌別の臨床効果 79
3.3.3.4. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム感受性グラム陰性菌に対する原因菌別の臨床効果 81
3.3.4. 薬剤耐性に関する検討 83
3.3.4.1. RECAPTURE 試験：β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果 83
3.3.4.2. REPRISE 試験：β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果 83
3.4. 有効性の結論 83
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 84
4.1. 用法・用量の設定根拠 84
4.2. 腎機能障害患者での用量調節 86
5. 効果の持続，耐薬性 87
6. 付録 88
6.1. RECAPTURE and REPRISE: Susceptibility Profiles of Baseline Gram-Negative Pathogens to CAZ-AVI 93
6.2. RECAPTURE and REPRISE: Susceptibility Profiles of Baseline Gram-Negative Pathogens Resistant to Ceftazidime 94
6.3. RECAPTURE and REPRISE: Susceptibility Profiles of Baseline Gram-Negative Pathogens to Comparators 96
6.4. Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population) 99
7. 参考文献 114

LIST OF TABLES

Table 1. Overview of Phase 2/3 Studies in the Clinical Development Program for CAZ-AVI in Patients With cUTI 11
Table 2. Study Design - Patients With cUTI (RECAPTURE) 13
Table 3. Study Design – Patients With cUTI (REPRISE) 14
Table 4. 微生物学的効果の主要評価項目および主な副次評価項目（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験） 15

Table 5. 臨床効果の主な副次評価項目（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験） 15
Table 6. Dose Regimens and Infusion Times for Patients Whose Estimated CL_{cr} Was 10 to 50 mL/min While on IV Study Therapy (RECAPTURE) 16
Table 7. Microbiological Response Category Definitions – Patients With cUTI (RECAPTURE) 18
Table 8. Microbiological Response Category Definitions – Patients With cUTI (REPRISE) 19
Table 9. Definition of emergent infections (RECAPTURE and REPRISE) 20
Table 10. Definition of Investigator Determined Clinical Response at the EOT (IV), TOC, and LFU Visits (RECAPTURE) 21
Table 11. Clinical Response Category Definitions – Patients With cUTI (REPRISE) 22
Table 12. Patient Disposition (All Patients) (RECAPTURE) 25
Table 13. Patient Disposition (All Patients) (REPRISE) 29
Table 14. Disposition – All Patients (Study 2001) 32
Table 15. Analysis Sets (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, Randomized Patients) 34
Table 16. Disposition of Patients by Treatment Group (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, All Patients) 37
Table 17. Patients Entered Into the Study by Country and Treatment Group (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, Randomized Patients) 38
Table 18. Demographic Characteristics (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 39
Table 19. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE 40
Table 20. Disease Characteristics at Baseline (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 42
Table 21. Summary of Clinical Efficacy Disease Characteristics at Baseline (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE 43
Table 22. Patients With Prior Systemic Antibiotic Regimens (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 45
Table 23. Concomitant Systemic Antibiotic Medications (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 45
Table 24. Pathogens Identified at Baseline – Urine Only (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 46
Table 25. Pathogens Identified at Baseline – Blood Only (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 47
Table 26. Overview of Efficacy Results Presented in This Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) 48

Table 27. Per-Patient Microbiological Response at TOC (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)..... 49
Table 28. Summary of Clinical Efficacy Per-patient Microbiological Response at TOC (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE 50
Table 29. Per-Pathogen Microbiological Response at TOC by Baseline Pathogen (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)..... 52
Table 30. Summary of Clinical Efficacy Per-pathogen Microbiological Response at TOC by Baseline Pathogen (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE 53
Table 31. Per-Pathogen Clinical Response at TOC by Baseline Gram-Negative Pathogen (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)..... 55
Table 32. Summary of Clinical Efficacy Investigator Determined Clinical Response at TOC by Baseline Pathogen (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE 56
Table 33. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment (RECAPTURE, mMITT Analysis Set) 57
Table 34. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment (RECAPTURE, Extended ME Analysis Set) 57
Table 35. Per-Patient Microbiological Response at TOC (REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Set) 58
Table 36. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment in Patients Infected by Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Pathogens (RECAPTURE, mMITT Analysis Set) 59
Table 37. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment in Patients Infected by Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Pathogens (RECAPTURE, Extended ME Analysis Set) 60
Table 38. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment in Patients Infected by Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Pathogens (RECAPTURE, mMITT Analysis Set) 61
Table 39. Investigator Determined Clinical Response by Visit (RECAPTURE, mMITT Analysis Set) 62
Table 40. Investigator Determined Clinical Response by Visit (RECAPTURE, CE Analysis Set) 62
Table 41. Summary of Clinical Efficacy Investigator Determined Clinical Response by Visit (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE..... 63
Table 42. Clinical Response by Visit (REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Set)..... 64
Table 43. Microbiological Response at TOC by Primary Diagnosis (RECAPTURE, mMITT Analysis Set) 72
Table 44. Microbiological Response at TOC by Primary Diagnosis (REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Set) 73

Table 45. Per-Pathogen Microbiological Response for Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Pathogens at TOC (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 76

Table 46. Per-Pathogen Microbiological Response for Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Pathogens at TOC (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 78

Table 47. Per-Pathogen Clinical Response at TOC by Baseline Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Pathogen (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 80

Table 48. Per-Pathogen Clinical Response for Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Pathogens at TOC (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets) 82

Table 49. Susceptibility interpretive criteria for CAZ-AVI 84

Table 50. Original dosage recommendation based on renal function in Phase 3 studies 86

Table 51. Revised dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min) 87

Table 52. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies in cUTI 88

Table 53 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; RECAPTURE) 99

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population) 105

LIST OF FIGURES

Figure 1. Flow Chart of Study Design (RECAPTURE) 24

Figure 2. Flow Chart of Study Design (REPRISE) 27

Figure 3. Flow Chart of Study Design (Study 2001) 31

Figure 4. Difference in Favorable Per-Patient Microbiological Response Rate at TOC by Demographic Characteristics Subgroup – Forest Plot (RECAPTURE, mMITT Analysis Set) 68

Figure 5. Difference in Favorable Per-Patient Microbiological Response Rate at TOC by Baseline Patient Disease Characteristics Subgroups – Forest Plot (RECAPTURE, mMITT Analysis Set) 71

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AE	adverse event：有害事象
BAT	best available therapy：利用可能な最善の治療法
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム／アビバクタム
CE	clinically evaluable
CFU	colony forming unit：コロニー形成単位
CI	confidence interval：信頼区間
cIAI	complicated intra-abdominal infection：複雑性腹腔内感染症
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute：臨床・検査標準協会
CSR	clinical study report：治験総括報告書
cUTI	complicated urinary tract infection：複雑性尿路感染症
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
eME	extended microbiologically evaluable
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
EOT	end-of-treatment：治験薬最終投与
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FU1	follow-up 1：フォローアップ 1
FU2	follow-up 2：フォローアップ 2
IV	intravenous：静脈内の
LFU	late follow-up：後期フォローアップ
ME	microbiologically evaluable
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{50}	minimum inhibitory concentration required to inhibit growth of 50% of isolates：50%の菌株の発育を阻止した MIC
MIC_{90}	minimum inhibitory concentration required to inhibit growth of 90% of isolates：90%の菌株の発育を阻止した MIC
mMITT	microbiological modified intent-to-treat
MRIB	moderate renal impairment at baseline：ベースライン時の中等度の腎機能障害
NP	nosocomial pneumonia：院内肺炎
PD	pharmacodynamic：薬力学
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
PTA	probability of target attainment：目標達成確率
q6h	every 6 hours
q8h	every 8 hours
q12h	every 12 hours
RECAPTURE	Studies D4280C00002 and D4280C00004 (Phase 3 cUTI)
RECLAIM	Studies D4280C00001 and D4280C00005 (Phase 3 cIAI)
RECLAIM3	Study D4280C00018 (Phase 3 cIAI)
REPRISE	Study D4280C00006 (Phase 3 cUTI and cIAI)
REPROVE	Study D4281C00001 (Phase 3 NP)
ROW	Rest of the World：その他の地域
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SD	standard deviation：標準偏差
Study 2001	Study NXL104/2001 (Phase 2 cUTI)

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
TOC	test-of-cure：治癒判定
US	United States：米国
UTI	urinary tract infection：尿路感染症
%*f*T>CAZ-AVI MIC	percent of time that free drug concentrations are above the minimum inhibitory concentration of ceftazidime-avibactam over a dose interval：1 投与間隔で非結合型薬物濃度がセフタジジム／アビバクタムの最小発育阻止濃度を超える時間の割合
%*f*T>C_T	percent of time that free drug concentrations that are above a threshold concentration over a dose interval：1 投与間隔で非結合型薬物濃度が閾値濃度を超える時間の割合

用語の説明

アビバクタム：

開始当初，アビバクタムは NXL104，配合剤である CAZ-AVI は CAZ104 と命名された。治験総括報告書および治験実施計画書の標題ではこれらの旧称が用いられている場合がある。

セフタジジム耐性：

CLSI の手法を用いたセフタジジムに対する感受性検査で中間または耐性と判定された菌株［*Enterobacterales*（腸内細菌目細菌）および *Pseudomonas aeruginosa* に対するセフタジジムの MIC がそれぞれ 8 µg/mL 以上および 16 µg/mL 以上］。

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ：

Ambler の分類でクラス A に属し，セフタジジムおよびその他の広域スペクトルのセファロスポリンに対して耐性をもたらすβ-ラクタマーゼ。CTX-M-15 および TEM-1 や SHV-1 などの初期に同定されたプラスミド性β-ラクタマーゼに由来する近年の変異型が，大腸菌である *Escherichia coli* や肺炎桿菌である *Klebsiella pneumoniae* などの臨床的に重要な菌種を含む腸内細菌目細菌で特に多く認められている。

1. 背景および概観

1.1. 臨床的有効性の背景および概要

M2.5.1 参照。

本資料では cUTI に対する臨床的有効性について記載した。

1.2. 臨床開発プログラムの概要

cUTI に対する CAZ-AVI の有効性は，第 3 相試験 2 試験（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験）および第 2 相試験 1 試験（Study 2001 試験）の合計 3 試験で評価した。

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験を評価資料，Study 2001 試験を参考資料とした。これら 3 試験の概要を Table 1 に示した。

RECAPTURE 試験は，グラム陰性菌による cUTI の入院患者を対象に CAZ-AVI の有効性，安全性および忍容性をドリペネムと比較検討した第 3 相，大規模，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験であった。

REPRISE 試験は，セフタジジム耐性グラム陰性菌による cIAI または cUTI に対する CAZ-AVI および BAT の有効性，安全性および忍容性を比較した第 3 相，無作為化，多施設共同，非盲検試験であった。

Study 2001 試験は，cUTI の入院患者を対象に推奨用法・用量よりも低用量での CAZ-AVI（セフタジジム 0.5 g＋アビバクタム 0.125 g）の有効性，安全性および忍容性をイミペネム／シラスタチンと比較した第 2 相，多施設共同，治験担当医師盲検，無作為化試験であった。

Table 1. Overview of Phase 2/3 Studies in the Clinical Development Program for CAZ-AVI in Patients With cUTI

Study code	Study Design Patients in Analysis Sets
Phase 3	
D4280C00002 and D4280C00004 （RECAPTURE） （評価資料）	Randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of CAZ-AVI compared with doripenem followed by appropriate oral therapy in the treatment of hospitalized adults with cUTIs with Gram-negative pathogens CAZ-AVI: ceftazidime 2000 mg plus avibactam 500 mg q8h as a 120-minute IV infusion Doripenem: 500 mg q8h as a 60-minute IV infusion Randomized to CAZ-AVI: N=516 Randomized to doripenem: N=517 Safety: n=1020 mMITT: n=810
D4280C00006 (REPRISE) （評価資料）	Multicenter, open-label, randomized study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of CAZ-AVI versus BAT in the treatment of hospitalized adults with cIAIs or cUTIs caused by ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens CAZ-AVI: ceftazidime 2000 mg plus avibactam 500 mg q8h as a 120-minute IV infusion <u>cUTI and cIAI randomized patients total:</u> CAZ-AVI: N=165 BAT: N=168 <u>cUTI randomized patients only (in this Module 2.7.3):</u> Randomized to CAZ-AVI: N=153 Randomized to BAT: N=153 Safety: n=305 mMITT: n=281
Phase 2	
Study NXL104/2001 (Study 2001) （参考資料）	Prospective, multicenter, investigator-blinded, randomized, comparative study to estimate the safety, tolerability, and efficacy of CAZ-AVI versus imipenem cilastatin followed by appropriate oral therapy in the treatment of cUTI in hospitalized adults CAZ-AVI: ceftazidime 500 mg plus avibactam 125 mg q8h as a 30-minute IV infusion Imipenem: 500 mg IV q6h CAZ-AVI: N=69 Imipenem: N=68 Safety: n=135, mMITT: n=95, ME: n=62

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; IV = intravenous; ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; q6h = every 6 hours; q8h = every 8 hours.

1.2.1. 第 3 相試験のデザインの要約

<u>RECAPTURE 試験：評価資料</u>

RECAPTURE 試験のデザインを Table 2 に示した。

RECAPTURE 試験の対象には，急性腎盂腎炎および慢性尿閉の既往歴を有する男性での UTI ならびに尿路閉塞，異物，尿路での最近の器具使用または泌尿器学的異常に関連する UTI を含めた。

本治験は当初，各地域の規制当局との相談に基づき，同内容の 2 試験（D4280C00002 試験および D4280C00004 試験）としてデザインし，EMA を含む各規制当局（ROW）および FDA のそれぞれの要求事項を満たす主要目的をいずれの試験にも設定した。その後，EMA および FDA 両規制当局と協議した結果，これらの 2 試験を「RECAPTURE 試験」として単一のデータベースに併合することで合意した。本資料では以降，ROW での解析手法および解析結果を示した。

本治験では，適格な治験参加者をドリペネムのプラセボ＋CAZ-AVI 群またはドリペネム＋CAZ-AVI のプラセボ群のいずれかに無作為化した。いずれの試験も対象疾患（急性腎盂腎炎または腎盂腎炎を伴わないその他の cUTI）および地域（北米および西欧，東欧，その他の国）に基づいて層別された。

ドリペネムのプラセボ＋CAZ-AVI 群の治験参加者には，ドリペネムのプラセボを静脈内投与後に CAZ-AVI を静脈内投与した。ドリペネム＋CAZ-AVI のプラセボ群の治験参加者には，ドリペネムを静脈内投与後に CAZ-AVI のプラセボを静脈内投与した。腎機能が正常な治験参加者または軽度の腎機能障害を有する治験参加者では 8 時間（±30 分）ごとに治験薬の投与を行い，中等度から重度の腎機能障害を有する治験参加者では用量調節を行った。

治療期間は 10～14 日間であった。治験薬の静脈内投与を 5 日間以上受け，治験実施計画書で規定された臨床的改善の基準を満たした場合は，非盲検でシプロフロキサシン 500 mg（またはスルファメトキサゾール／トリメトプリム）の 1 日 2 回経口投与に切り替えてよいこととした。有効性評価は，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で行った。EOT 時点は治験薬最終投与後 24 時間以内，TOC 時点は無作為化後 21～25 日，LFU 時点は無作為化後 45～52 日と定義した。

有効性の主要評価項目は，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果（有効な微生物学的効果が得られた治験参加者の割合）とした。

Table 2. Study Design - Patients With cUTI (RECAPTURE)

Screening	Baseline	Study Drug Administration	EOT (IV) Visit	TOC Visit	LFU Visit
Day -1 to Day 0	Within 24 hours before first dose of study drug	Day 1 to EOT (IV)	Within 24 hours of the last dose of IV study therapy	21 to 25 calendar days from randomization	45 to 52 calendar days from randomization
Study eligibility	Confirmation of study eligibility Randomization to treatment and study entry	IV study drug therapy for 10 to 14 days (with switch to optional oral therapy after 5 days) On-therapy clinical and laboratory assessments	Patients return to study center for efficacy and safety assessments	Patients return to study center for efficacy and safety assessments	Patients return to study center for efficacy and safety assessments

Abbreviations: cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 5.1 項.

REPRISE 試験：評価資料

REPRISE 試験のデザインを Table 3 に示した。

本治験からセフタジジム耐性菌感染患者での CAZ-AVI の臨床的有効性を支持する追加データを得た。

治療期間は 5～21 日間であった。本治験では，経口抗菌薬への切り替えは行わなかった。有効性評価は，EOT 時点，TOC 時点，FU1 時点および FU2 時点で行った。EOT 時点は治験薬最終投与後 24 時間以内，TOC 時点は治験薬最終投与後 7～10 日，FU1 時点は無作為化後 21～25 日（cUTI）または 28～35 日（cIAI），FU2 時点は無作為化後 28～32 日（cUTI のみ）と定義した。

有効性の主要評価項目は，mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果（「治癒」と判定された治験参加者の割合）とした。

Table 3. Study Design – Patients With cUTI (REPRISE)

Screening	Baseline	Study Drug Administration	TOC Visit	Follow-Up 1	Follow-Up 2
Day -1 to 0	Within 24 hours before first dose of study drug	Day 1 to EOT	7 to 10 days after last dose of study drug	21 to 25 calendar days from randomization	28 to 32 calendar days from randomization
Study eligibility	Confirmation of study eligibility Randomization to treatment and study entry BAT selection	IV study drug therapy for 5 to 21 days On-therapy clinical and laboratory assessments EOT assessments performed within 24 hours after completion of the last infusion of study drug	Patients return to study center for efficacy and safety assessments	Patients return to study center for efficacy and safety assessments	Patients return to study center for efficacy and safety assessments

Abbreviations: BAT = best available therapy; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; TOC = test-of-cure.
Source: D4280C00006 試験総括報告書 5.1 項.

1.2.2. 第 3 相試験のデザインの比較

第 3 相試験 2 試験（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験）について，試験デザインの比較を以下に示した。

1.2.2.1. 対象疾患

RECAPTURE 試験ではグラム陰性菌による cUTI または急性腎盂腎炎を対象疾患とした。
REPRISE 試験ではセフタジジム耐性グラム陰性菌による cIAI または cUTI を対象疾患とした。

1.2.2.2. 主な評価項目および評価時点

微生物学的効果

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験のいずれの試験でも，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果を評価した。本評価項目は，RECAPTURE 試験では主要評価項目，REPRISE 試験では副次評価項目とした。

主な微生物学的効果の評価項目および解析対象集団を Table 4 に示した。解析対象集団の詳細は 1.2.2.4 項を参照。

Table 4.　微生物学的効果の主要評価項目および主な副次評価項目（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験）

	mMITT	eME	ME
TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果			
RECAPTURE 試験	√[a]	√	√
REPRISE 試験	√	√	NA
その他の時点の患者ごとの微生物学的効果			
RECAPTURE 試験（EOT および LFU 時点）	√	√	√
REPRISE 試験（EOT，FU1 および FU2 時点）	√	√	NA
原因菌別の微生物学的効果			
RECAPTURE 試験（EOT および LFU 時点）	√	√	√
REPRISE 試験（EOT，FU1 および FU2 時点）	√	√	NA

Abbreviations: eME = extended microbiologically evaluable; EOT = end-of-treatment; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; LFU = late follow-up;. ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; NA = not applicable; TOC = test-of-cure.
a.　primay endpoint

臨床効果

臨床効果の主な副次評価項目および解析対象集団を Table 5 に示した。REPRISE 試験では TOC 時点の臨床効果を主要評価項目とした。

Table 5.　臨床効果の主な副次評価項目（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験）

	mMITT	eME	ME	CE
TOC 時点の臨床評価				
RECAPTURE 試験	√	√	√	√
REPRISE 試験	√[a]	√	NA	NA
その他の時点の臨床評価				
RECAPTURE 試験（EOT および LFU 時点）	√	√	√	√
REPRISE 試験（EOT，FU1 および FU2 時点）	√	√	NA	NA

Abbreviations: eME = extended microbiologically evaluable; CE = clinically evaluable; EOT = end-of-treatment; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; LFU = late follow-up;. ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; NA = not applicable; TOC = test-of-cure.
a.　primay endpoint

1.2.2.3. 用法・用量

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験のいずれの試験でも，セフタジジム 2.0 g＋アビバクタム 0.5 g を 8 時間（±30 分）ごとに 120 分かけて一定の速度で静脈内投与した。

RECAPTURE 試験の中等度から重度の腎機能障害を有する治験参加者では，CL_{cr} に基づく治験薬の用量調節を行った（Table 6）。

Table 6. Dose Regimens and Infusion Times for Patients Whose Estimated CL_{cr} Was 10 to 50 mL/min While on IV Study Therapy (RECAPTURE)

Estimated CL_{cr} (mL/min)[a]	Dose Regimen and Infusion Time			
	0 h	8 h	12 h	16 h
31 – 50	Doripenem 250 mg/placebo CAZ-AVI (1000 mg ceftazidime and 250 mg avibactam)/ placebo	Doripenem 250 mg/placebo	CAZ-AVI (1000 mg ceftazidime and 250 mg avibactam)/ placebo	Doripenem 250 mg/ placebo
16 – 30	Doripenem 250 mg/placebo CAZ-AVI (1000 mg ceftazidime and 250 mg avibactam)/placebo	NA	Doripenem 250 mg/placebo	NA
10 – 15	Doripenem 250 mg/placebo CAZ-AVI (500 mg ceftazidime and 125 mg avibactam)/placebo	NA	Doripenem 250 mg/placebo	NA

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; h = hour; IV = intravenous; NA = not applicable.
a. Estimated CL_{cr} using Cockcroft-Gault formula (RECAPTURE Clinical Study Protocol Appendix E).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 3, Table 4.

REPRISE 試験では，以下の用量調節方法を設定した。

- 中等度から重度の腎機能障害を有する治験参加者

  a. CL_{cr} が 31～50 mL/min：セフタジジム 1.0 g＋アビバクタム 0.25 g を 12 時間（±30 分）ごとに 120 分かけて一定の速度で静脈内投与

  b. CL_{cr} が 16～30 mL/min：セフタジジム 1.0 g＋アビバクタム 0.25 g を 24 時間（±30 分）ごとに 120 分かけて一定の速度で静脈内投与

  c. CL_{cr} が 6～15 mL/min：セフタジジム 0.5 g＋アビバクタム 0.125 g を 24 時間（±30 分）ごとに 120 分かけて一定の速度で静脈内投与

- 治験薬投与中に CL_{cr} が 6 mL/min 未満に低下した治験参加者：セフタジジム 0.5 g＋アビバクタム 0.125 g を 48 時間（±30 分）ごとに 120 分かけて一定の速度で静脈内投与

1.2.2.4. 解析対象集団

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験で用いた有効性解析対象集団の定義を以下に示した。

<u>両試験共通</u>

- mMITT 集団

RECAPTURE 試験では，cUTI と診断され，スクリーニング時の尿検体からグラム陰性菌（$\geq 10^5$ CFU/mL）および 2 種類以下の微生物（CFU の規定なし）が検出されたすべての治験参加者と定義した。ただし，グラム陽性菌または *Acinetobacter* 属や *Stenotrophomonas* 属など，

CAZ-AVI およびドリペネムに対して一般的に耐性を示すと考えられるグラム陰性菌やその他の菌種（≥10^5 CFU/mL）が検出された治験参加者は除外した。

REPRISE 試験では，cUTI と診断され，スクリーニング時の尿検体からセフタジジム耐性グラム陰性菌が検出された，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。

いずれの試験でも mMITT 集団を主要評価項目（RECAPTURE 試験：TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果，REPRISE 試験：TOC 時点の臨床効果）の評価に用いた。

- eME 集団

RECAPTURE 試験では，ベースライン時での CAZ-AVI またはドリペネムに対する耐性菌の検出の有無を問わず，ME 集団の基準（後述）を満たすすべての治験参加者と定義し，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で評価した。詳細は D4280C00002/4 試験総括報告書 5.7.2.1 項に示した。

REPRISE 試験では，mMITT 集団の治験参加者のうち，治験薬の投与を 5 日間以上または有害事象による投与中止前に 48 時間未満受けたなど，複数の基準を満たすすべての治験参加者と定義し，EOT 時点，TOC 時点，FU1 時点および FU2 時点で評価した。詳細は D4280C00006 試験総括報告書 5.7.2.1 項に示した。

RECAPTURE 試験のみ

- ME 集団

mMITT 集団の治験参加者のうち，CAZ-AVI およびドリペネムのいずれにも感受性を示す好気性グラム陰性の尿路感染症病原菌が 1 種類または 2 種類検出され，治験薬の投与を 48 時間以上または有害事象による投与中止前に 48 時間未満受けたなど，複数の基準を満たすすべての治験参加者と定義し，EOT 時点および TOC 時点で評価した。詳細は D4280C00002/4 試験総括報告書 5.7.2.1 項に示した。

- CE 集団

mMITT 集団の治験参加者のうち，治験薬の投与を 48 時間以上または有害事象による投与中止前に 48 時間未満受け，治験担当医師により臨床効果が 1 回以上治癒または治癒せずのいずれかに判定されたなど，複数の基準を満たすすべての治験参加者と定義し，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で評価した。詳細は D4280C00002/4 試験総括報告書 5.7.2.1 項に示した。

1.2.2.5. 有効性の判定基準

微生物学的効果

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験での微生物学的効果判定の定義をそれぞれ Table 7 および Table 8 に示した。各試験における微生物学的効果の判定方法の詳細は，D4280C00002/4 試験総括報告書 5.5.1.3 項および D4280C00006 試験総括報告書 5.5.1.2 項に示した。

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験のいずれの試験でも，ベースライン時に確認された尿路感染症の原因菌が各評価時点の尿培養で 10^4 CFU/mL 未満に減少した場合を「消失」，10^4 CFU/mL 以上の場合を「存続」，2 日間以上投与後に 10^4 CFU/mL 以上かつ MIC が 4 倍以上に上昇した場合を「MIC 上昇を伴う存続」とした。また，追跡不能例など，微生物学的効果の評価に必要なデータがない場合を「判定不能」とした。

Table 7. Microbiological Response Category Definitions – Patients With cUTI (RECAPTURE)

Microbiological response	Definition
Eradication	A urine culture taken within 48 hours prior to randomization and compared with the culture from the EOT (IV) Visit or compared with the culture from TOC or LFU showed that the urine culture obtained at the relevant visit demonstrated $<10^4$ CFU/mL of the original uropathogen, and the patient was not bacteremic (if the patient was bacteremic [ie, having the same pathogen identified in both urine and blood] at screening, the bacteremia had resolved).
Persistence	A uropathogen present at screening grew at $\geq 10^4$ CFU/mL at EOT (IV), TOC, or LFU. Death related to cUTI prior to EOT (IV), TOC, or LFU, respectively.
Persistence with increasing MIC	A urine culture taken after at least 2 full days of treatment grew $\geq 10^4$ CFU/mL of an original uropathogen species and displayed ≥4-fold higher MIC to study therapy after treatment with IV study therapy at EOT (IV), TOC, or LFU, respectively.
Indeterminate	Study data were not available for evaluation of efficacy, for any reason including the following: Patient was lost to follow-up or an assessment was not undertaken such that no urine culture was obtained (or culture results could not be interpreted for any reason) at either the EOT (IV), TOC, or LFU Visit Death prior to EOT (IV), TOC, or LFU, respectively, where cUTI was clearly noncontributory Circumstances that precluded classification as an eradication, persistence, or persistence with increasing MIC Patient had no baseline culture

Abbreviations: CFU = colony forming unit; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; MIC = minimum inhibitory concentration; TOC = test-of-cure.
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 9.

Table 8. Microbiological Response Category Definitions – Patients With cUTI (REPRISE)

Response	Definition
At EOT, TOC, FU1, and FU2	
Eradication	Urine quantification $<10^4$ CFU/mL of causative pathogen from an appropriately obtained specimen; if the patient was bacteremic at Screening, the bacteremia has also resolved
Persistence	Causative organism is still present at or beyond EOT at $\geq 10^4$ CFU/mL
Persistence with increasing MIC	Continued presence of the causative organism originally susceptible to study therapy in a culture obtained after at least 2 full days of treatment displays a ≥4-fold higher MIC to study therapy after treatment with study therapy; this culture must also demonstrate $\geq 10^4$ CFU/mL
Indeterminate	• Lost to follow-up such that a determination of microbiological response cannot be made • Death in which the index infection is clearly non-contributory • Circumstances that preclude classification as eradication, presumed eradication, persistence, persistence with increasing MIC, and presumed persistence

Abbreviations: CFU = colony forming unit; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; MIC = minimum inhibitory concentration; TOC = test-of-cure.
Source: D4280C00006 試験総括報告書 Table 6.

- 原因菌別の微生物学的効果判定

RECAPTURE 試験では，原因菌別の微生物学的効果を，血中または尿中から検出された原因菌に基づき，Table 7 の定義を用いて，すべての追跡調査来院完了後に評価した。「判定不能」以外の微生物学的効果を「Favorable（有効）」または「Unfavorable（無効）」に分類した。微生物学的効果が「消失」と判定された場合を「有効」とした。「存続」または「MIC 上昇を伴う存続」と判定された場合を「無効」とした。さらに，LFU 時点での「再燃」および「MIC 上昇を伴う再燃」も「無効」に含めた。微生物学的効果が「判定不能」の治験参加者は，ME 集団および eME 集団では評価不能とみなした。

REPRISE 試験では，原因菌別の微生物学的効果を，血中または尿中から検出された原因菌に基づき，Table 8 の定義を用いて，すべての追跡調査来院完了後に評価した。解析対象集団には，mMITT 集団および eME 集団を用いた。原因菌の同定および感受性検査は，治験実施医療機関の検査機関および中央検査機関が個別に実施した。治験実施医療機関と中央検査機関で検査結果に不一致が認められ，解消されない場合は，中央検査機関の結果を最終判断とした。治験実施医療機関の検査結果は，中央検査機関の結果が利用不可能な場合のみ採用した。「判定不能」以外の微生物学的効果を「有効」または「無効」に分類した。微生物学的効果が「消失」と判定された場合を「有効」とした。「存続」または「MIC 上昇を伴う存続」と判定された場合を「無効」とした。微生物学的効果が「判定不能」の治験参加者は，eME 集団では評価不能とみなした。

- 患者ごと（全体）の微生物学的効果

いずれの試験でも，患者ごとの微生物学的効果の評価方法は，原因菌別の微生物学的効果の評価方法と同様であった。各治験参加者について，全体的な微生物学的効果を「有効」または「無効」として評価した。ベースラインで尿から複数の原因菌が検出された治験参加者では，

個々の原因菌が「有効」の場合に「有効とした」。詳細は D4280C00002/4 試験総括報告書 5.5.1.3 項および D4280C00006 試験総括報告書 5.5.1.2 項に示した。

- 原因菌の MIC 値別の微生物学的効果

RECAPTURE 試験では，原因菌の MIC 値別の微生物学的効果を，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で評価した。

REPRISE 試験では，原因菌の MIC 値別の微生物学的効果を，EOT 時点，TOC 時点，FU1 時点および FU2 時点で評価した。

いずれの試験でも，CAZ-AVI の MIC 値のカテゴリーは，≤0.008，0.015，0.03，0.06，0.12，0.25，0.5，1，2，4，8，16，32，64，128，256 および> 256 μg/mL であった。同種の原因菌が複数分離された治験参加者については，最も高い MIC を採用した。

治験薬投与開始後に新たに認められた感染

Table 9 の定義に基づき，ベースライン後に新たに病原菌を治験薬投与中に発現した場合を重複感染，投与終了後に発現した場合を新規感染とした。

Table 9. Definition of emergent infections (RECAPTURE and REPRISE)

Emergent infections	Definition
Superinfection	Isolation of a new pathogen(s) at $\geq 10^5$ CFU/mL (other than the original baseline pathogen[s]) from a urine culture, which was accompanied by signs and symptoms of infection requiring alternative antimicrobial therapy during the period up to and including EOT (IV)
New infection	Isolation of a new pathogen(s) at $\geq 10^5$ CFU/mL (other than the original baseline pathogen[s]) from a urine culture, which was accompanied by signs and symptoms of infection requiring alternative antimicrobial therapy in the time period after EOT (IV)

Abbreviations: CFU = colony forming unit; EOT = end-of-treatment.

臨床効果

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験での臨床効果判定の定義をそれぞれ Table 10 および Table 11 に示した。各試験における臨床効果の判定方法の詳細は，D4280C00002/4 試験総括報告書 5.5.1.2 項および D4280C00006 試験総括報告書 5.5.1.1 項に示した。

RECAPTURE 試験では，発熱，排尿障害，肋骨脊柱角圧痛などの症状・徴候の評価および身体学的検査に基づいて治験参加者の臨床経過および各時点の状態を把握したうえで，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の臨床効果を治験担当医師が判定した。

cUTI のすべてまたはほとんどの症状・徴候が消失または改善し，追加の抗菌薬治療が不要である場合を「治癒」とし，cUTI により死亡した場合，明らかな治療効果がみられない場合（cUTI のすべてもしくはほとんどの症状・徴候が存続もしくは悪化または追加の抗菌薬治療を必要とした場合）または過去に治癒せずの基準を満たした場合（EOT 時点を除く）を「治癒せず」とした。TOC 時点の判定が「治癒」で LFU 時点の判定が「治癒せず」の場合は，LFU 時点に感染

症が再燃したものとみなした。TOC 時点の判定が「治癒」で LFU 時点の判定も「治癒」の場合は，LFU 時点でも「治癒」が維持されているものとみなした。

REPRISE 試験では，臨床効果を EOT 時点，TOC 時点，FU1 時点および FU2 時点で評価した。cUTI の症状・徴候が完全に消失または大幅に改善し，追加の抗菌薬治療が不要である場合を「治癒」とし，cUTI により死亡した場合，追加の抗菌薬治療を行った場合（有害事象により治験薬の投与を中止した治験参加者を含む）または過去に治癒せずの基準を満たした場合（EOT 時点を除く）を「治癒せず」とした。

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験のいずれの試験でも，追跡不能例など，臨床効果の評価に必要なデータがない場合を「判定不能」とした。

Table 10. Definition of Investigator Determined Clinical Response at the EOT (IV), TOC, and LFU Visits (RECAPTURE)

Clinical response	Definition
Clinical cure	All or most pretherapy signs and symptoms of the index infection had improved or resolved such that no additional antibiotics[a] were required
Clinical failure	Patients who met any one of the criteria below were considered as failure: • Death related to cUTI prior to EOT (IV), TOC, or LFU, respectively • No apparent response to treatment; persistence or progression of most or all pretherapy signs and symptoms or use of additional antibiotics[a] for the current infection • Patient previously met criteria for failure (not applicable for the EOT [IV] Visit)
Indeterminate	Study data were not available for evaluation of efficacy for any reason, including the following: • Patient lost to follow-up or assessment not undertaken such that a determination of clinical response could not be made at either the EOT (IV), TOC, or LFU Visit • Death prior to EOT (IV), TOC, or LFU, respectively, where cUTI was clearly noncontributory • Circumstances that precluded classification as a cure or failure

Abbreviations: cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.

a. Additional antibiotics did not include the protocol allowed oral study therapy options (ciprofloxacin or sulfamethoxazole/trimethoprim) or agents with narrow-spectrum Gram-positive coverage (ie, antibiotics without Gram negative coverage [eg, linezolid or vancomycin]).

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 8.

Table 11. Clinical Response Category Definitions – Patients With cUTI (REPRISE)

Clinical Response	Definition
At EOT, TOC, FU1, and FU2	
Cure	Complete resolution or significant improvement of signs and symptoms of the index infection such that no further antibacterial therapy (other than those allowed per protocol) is necessary
Failure	Death related to the index infection Received treatment with additional antibiotics (other than those allowed per protocol) for ongoing symptoms of index infection (including patients prematurely discontinued from study therapy due to an AE who require additional antibiotics for the index infection) Previously met criteria for failure (not applicable for EOT)
Indeterminate	Study data are not available for evaluation of efficacy for any reason, including: • Lost to follow-up or assessment not undertaken such that a determination of clinical response cannot be made • Death in which the index infection is clearly non-contributory • Circumstances that preclude classification as a cure or failure

Abbreviations:AE = adverse event; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; TOC = test-of-cure.
Source: D4280C00006 試験総括報告書 Table 5.

1.2.2.6. 統計解析

RECAPTURE 試験では，ドリペネムに対する CAZ-AVI の非劣性を検討することを主目的とし，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果を主要評価項目とした。同評価項目について CAZ-AVI 群とドリペネム群の有効な微生物学的効果が得られた治験参加者の割合の差の 95% CI の下限が-12.5%を上回る場合に，ドリペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証されることとした。非劣性試験の規制要件は地域差があることから，一部の地域で必要とされる非劣性マージン 10%に対しても検出力 90%が得られる治験参加者数とした（したがって，非劣性マージン 12.5%に対する検出力は 95%超が得られる）。

REPRISE 試験では，CAZ-AVI および BAT の患者ごとの臨床効果を評価することを主目的とし，mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果を主要評価項目とした。薬剤耐性グラム陰性菌に感染した治験参加者を多数確保することは不可能であるため，投与群間の統計学的比較は行わなかった。CAZ-AVI 群および BAT 群の「治癒」と判定された治験参加者の割合について，両側 95% CI を算出した。

1.2.3. 第 2 相試験（Study 2001 試験：参考資料）のデザインの要約

Study 2001 試験は，cUTI の成人患者を対象に推奨用法・用量よりも低用量での CAZ-AVI の有効性，安全性および忍容性をイミペネム／シラスタチンと比較評価する前向き，多施設共同，治験担当医師盲検，無作為化，2 群並行群間（1：1）比較試験であった。

臨床評価，感染状況の記述および評価，尿検査ならびに尿培養をベースライン時，治験薬の投与期間中（第 3，4 または 5 日），投与中止時，TOC 時（治験薬最終投与後 5～9 日）および LFU 時（治験薬最終投与後 4～6 週）に実施した。

cUTI には，急性腎盂腎炎，男性での UTI および尿路閉塞，異物または泌尿器学的異常を伴う UTI を含めた。

治験参加者を対象疾患（急性腎盂腎炎または腎盂腎炎を伴わないその他の cUTI）に基づいて層別し，CAZ-AVI 群またはイミペネム／シラスタチン群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。CAZ-AVI 群では，セフタジジム 0.5 g＋アビバクタム 0.125 g を 8 時間ごとに静脈内投与した。イミペネム／シラスタチン群では，イミペネム／シラスタチン 0.5 g を 6 時間ごとに静脈内投与した。

治療期間は 7～14 日間であった。治験薬の静脈内投与を 4 日間以上受け，治験実施計画書で規定された臨床的改善の基準を満たした場合は，シプロフロキサシン 500 mg の 12 時間ごとの経口投与に切り替えてよいこととした。シプロフロキサシンに不耐容の治験参加者または in vitro の薬剤感受性データからシプロフロキサシンが有効でないと考えられる治験参加者では，治験依頼者のメディカルモニターと相談のうえ，代替の経口抗菌薬の使用を許容した。

有効性の主要評価項目は，TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果とした。

2. 個々の試験結果の要約

cUTI を対象とした臨床的有効性試験の結果の要約を Table 52 に示した。

2.1. RECAPTURE 試験（評価資料）

急性腎盂腎炎を含むグラム陰性菌による複雑性尿路感染症（cUTI）の成人入院患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（CAZ-AVI，旧称 CAZ104）を投与し，その後適切な経口抗菌薬に切り替えたときの有効性，安全性および忍容性をドリペネムと比較検討する第 3 相，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験（D4280C00002/4 試験総括報告書，M5.3.5.1）

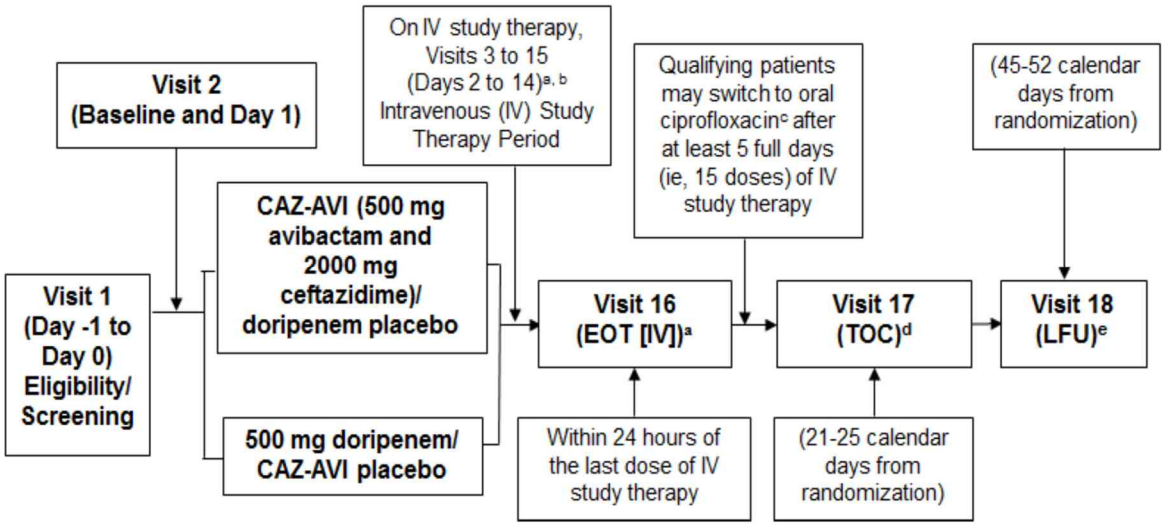
有効性の結論

非劣性マージンを-12.5%に設定した主解析で，ドリペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証され，本治験の主目的が達成された。また，主要評価項目（mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果）について，ドリペネムに対する CAZ-AVI の優越性が統計学的に検証された。

試験デザイン

Figure 1 に示した。

Figure 1. Flow Chart of Study Design (RECAPTURE)



Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.

a. Study treatment was started as soon as a patient's eligibility was confirmed and the patient had been randomized. Consequently, Day –1 and Day 0 could have been the same calendar day as Day 1. Administration of the first dose of IV study therapy marked the beginning of study Day 1. Subsequent study days were based on 24-hour periods from the time of the first infusion. The Treatment Period included the baseline visit (Day 1), Visits 3 to 15 (Days 2 to 14), and the EOT (IV) visit. Visit 16 (EOT [IV]) needed to occur and urine specimen for culture needed to be obtained before the patient started oral therapy.
b. The duration of treatment with study therapy (IV plus optional oral therapy) was to be 10 days. If the patient was bacteremic at study entry, then the duration of treatment was 14 days.
c. If the patient had a fluoroquinolone-resistant pathogen, sulfamethoxazole/trimethoprim was an alternative oral option.
d. If it was not possible to perform the TOC visit 21 calendar days from randomization (eg, the patient was on holiday), the allowed visit window was 21 to 25 days from randomization.
e. If it was not possible to perform the LFU visit 45 calendar days from randomization (eg, the patient was on holiday), the allowed visit window was 45 to 52 calendar days from randomization.

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 12 に示した。

合計 1239 例が組み入れられ，1033 例が無作為化された。このうち 1020 例（CAZ-AVI 群 511 例，ドリペネム群 509 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。無作為化された治験参加者の大部分［CAZ-AVI 群 470 例（91.1%），ドリペネム群 474 例（91.7%）］が治験薬の静脈内投与を完了した。治験薬の静脈内投与終了後に経口抗菌薬に切り替えた治験参加者は，CAZ-AVI 群で 295 例（57.2%），ドリペネム群で 293 例（56.7%）であった。

Table 12. Patient Disposition (All Patients) (RECAPTURE)

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI	**Doripenem**	**Total**
Patients enrolled[a]			1239
Patients randomized	516	517	1033
Patients who were not randomized			206
Patients who received IV treatment	511 (99.0)	509 (98.5)	1020 (98.7)
Patients who did not receive IV treatment[b]	5 (1.0)	8 (1.5)	13 (1.3)
Eligiblity criteria not fulfilled	1 (0.2)	5 (1.0)	6 (0.6)
Patient decision	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)
Other	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Patients who received oral treatment	295 (57.2)	293 (56.7)	588 (56.9)
Patients who completed treatment	470 (91.1)	474 (91.7)	944 (91.4)
Patients who discontinued treatment[c]	41 (7.9)	35 (6.8)	76 (7.4)
Patient decision	8 (1.6)	9 (1.7)	17 (1.6)
Adverse event	7 (1.4)	6 (1.2)	13 (1.3)
Severe non-compliance to protocol	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
Lack of therapeutic response	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
Condition under investigation improved/patient recovered	9 (1.7)	11 (2.1)	20 (1.9)
Patient lost to follow-up	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
Based on enrollment culture or susceptibility results	10 (1.9)	4 (0.8)	14 (1.4)
Other	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)
Patients who completed the TOC visit	490 (95.0)	492 (95.2)	982 (95.1)
Patients who completed study (LFU visit)	473 (91.7)	476 (92.1)	949 (91.9)
Patients who discontinued study	43 (8.3)	41 (7.9)	84 (8.1)
Patient decision	12 (2.3)	12 (2.3)	24 (2.3)
Eligibility criteria not fulfilled	1 (0.2)	6 (1.2)	7 (0.7)
Death	0	0	0
Patient lost to follow-up	20 (3.9)	20 (3.9)	40 (3.9)
Other	10 (1.9)	3 (0.6)	13 (1.3)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; eCRF = electronic case report form; IV = intravenous; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.

a. Informed consent received.
b. Reasons patients did not receive treatment are taken from the study termination eCRF.
c. Patient completed treatment if received either 10 days of IV treatment or minimum 5 days of IV treatment followed by oral therapy up to 10 days. For bacteremic patients at baseline, if received 14 days of IV treatment or minimum 5 days of IV treatment followed by oral therapy up to 14 days.

All percentages are calculated from number of patients randomized.
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 15.

治験参加者の 75%が東欧，5%が北米および西欧，20%がその他の地域で無作為化された。ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は投与群間で同様であり，想定する対象疾患患者集団の特性におおむね一致していた。ベースライン時の病原菌プロファイルは cUTI のプロファイルに一致し，投与群間で同様であった。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は D4280C00002/4 試験総括報告書に示した。

2.2. REPRISE 試験（評価資料）

セフタジジム耐性グラム陰性菌による複数の感染症を対象にセフタジジム／アビバクタム（CAZ-AVI）および利用可能な最善の治療法を評価する非盲検，無作為化，多施設共同，第 3 相試験（D4280C00006 試験総括報告書，M5.3.5.1）

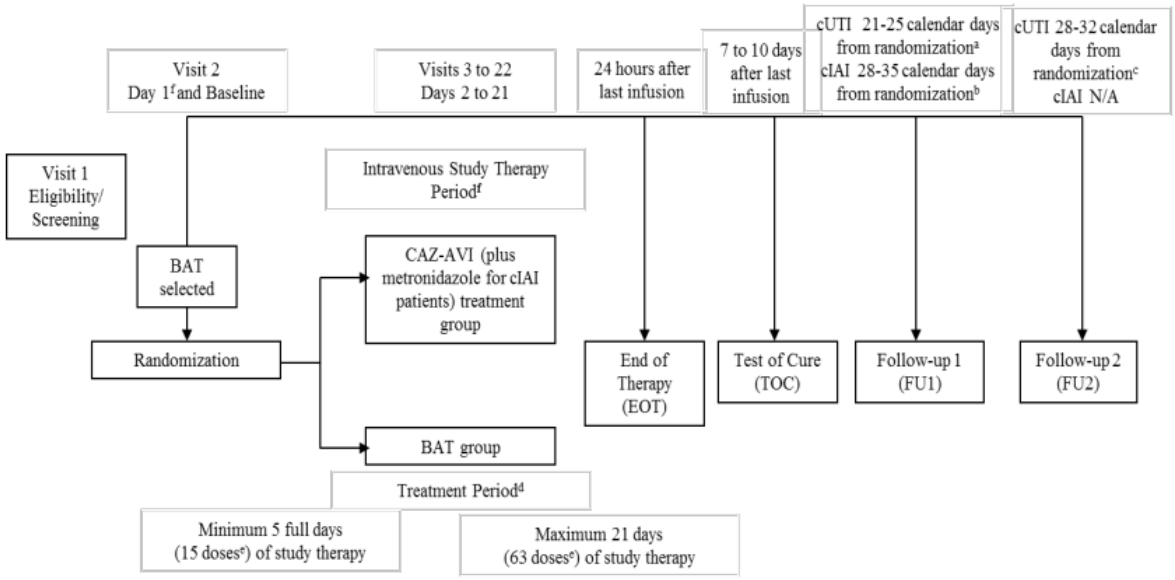
有効性の結論

cUTI に対して CAZ-AVI は BAT と同様の有効性を示した。

試験デザイン

Figure 2 に示した。

Figure 2. Flow Chart of Study Design (REPRISE)



Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI= complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; IV = intravenous; N/A = not applicable; TOC = test-of-cure.

a. The designated windows for the TOC (7 to 10 days after last dose of study therapy) and FU1 (21 to 25 calendar days from randomization) visits could have overlapped depending upon the number of days the cUTI patient received study therapy. In those instances, the TOC and FU1 visits were combined on the same day. Depending on the duration of study therapy and the timing of the TOC and FU1 visits, it was possible that the FU1 visit could have occurred prior to the TOC visit.
b. The designated windows for the TOC (7 to 10 days after last dose of study therapy) and FU1 (28 to 35 calendar days from randomization) visits could have overlapped depending upon the number of days the cIAI patient received study therapy. In those instances, the TOC and FU1 visits were combined on the same day. Depending on the duration of study therapy and the timing of the TOC and FU1 visits, it was possible that the FU1 visit could have occurred prior to the TOC visit.
c. The designated windows for the TOC (7 to 10 days after last dose of study therapy) and FU2 (28 to 32 calendar days from randomization) visits could have overlapped depending upon the number of days the cUTI patient received study therapy. In those instances, the TOC and FU2 visits were combined on the same day.
d. Treatment Period doses were only for patients randomized to CAZ-AVI. Dosing intervals for BAT were per the local standard of care.
e. For patients with creatinine clearance >50 mL/min.
f. Administration of the first dose of IV study therapy marked the beginning of study Day 1. Subsequent study days were based on 24-hour periods from the time of the first infusion.

Source: D4280C00006 試験総括報告書 Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 13 に示した。

約 400 例を本治験に組み入れる予定であったが，幅広い病原菌に感染した治験参加者を十分登録できたため，登録を早期に終了した。

16 ヵ国の 53 施設で，合計 345 例が組み入れられ，333 例が無作為化された。このうち，165 例（cUTI 治験参加者 153 例，cIAI 治験参加者 12 例）が CAZ-AVI 群に，168 例（cUTI 治験参加者 153 例，cIAI 治験参加者 15 例）が BAT 群に割り付けられた。

ほぼすべての治験参加者（CAZ-AVI 群 97.6%，BAT 群 95.8%）が治験薬の投与を完了した。合計 10 例が治験薬の投与を早期に中止した。BAT 群で治験薬の投与を中止した治験参加者は 7 例（cUTI 治験参加者 3 例，cIAI 治験参加者 4 例）で，投与中止理由の内訳は，治験参加者の判断が 3 例，有害事象が 2 例，治療効果欠如が 1 例，その他が 1 例であった。CAZ-AVI 群で治験薬の投与を中止した治験参加者は 3 例（いずれも cUTI 治験参加者）で，投与中止理由の内訳は，治験参加者の判断，有害事象およびその他が各 1 例であった。

Table 13. Patient Disposition (All Patients) (REPRISE)

	Number (%) of Patients						
	cIAI		cUTI		cIAI+cUTI		
	CAZ-AVI +MTZ	BAT	CAZ-AVI	BAT	CAZ-AVI[a]	BAT	Total
Patients enrolled[b]							345
Patients who were not randomized							12
Patients randomized	12	15	153	153	165	168	333
Patients who received treatment	12 (100)	15 (100)	152 (99.3)	153 (100)	164 (99.4)	168 (100)	332 (99.7)
Patients who did not receive treatment	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Withdrawal by patient	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Patients who completed treatment	12 (100)	11 (73.3)	149 (97.4)	150 (98.0)	161 (97.6)	161 (95.8)	322 (96.7)
Patients who discontinued treatment[c]	0	4 (26.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.8)	7 (4.2)	10 (3.0)
Patient decision	0	1 (6.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Adverse event	0	1 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0	0	0	0	0
Lack of therapeutic response	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Condition under investigation improved/patient recovered	0	0	0	0	0	0	0
Patient lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	1 (6.7)	1 (0.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Patients who completed the TOC visit	12 (100)	13 (86.7)	145 (94.8)	150 (98.0)	157 (95.2)	163 (97.0)	320 (96.1)
Patients who completed study (FU1 visit)	11 (91.7)	13 (86.7)	135 (88.2)	140 (91.5)	146 (88.5)	153 (91.1)	299 (89.8)
Patients who completed study (FU2 visit)	NA	NA	144 (94.1)	148 (96.7)	144 (87.3)	148 (88.1)	292 (87.7)
Patients who completed study	12 (100)	13 (86.7)	143 (93.5)	148 (96.7)	155 (93.9)	161 (95.8)	316 (94.9)
Patients who discontinued study	0	2 (13.3)	10 (6.5)	5 (3.3)	10 (6.1)	7 (4.2)	17 (5.1)
Patient decision	0	1 (6.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Eligibility criteria not fulfilled	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	1 (6.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.8)	4 (2.4)	7 (2.1)
Patient lost to follow-up	0	0	4 (2.6)	0	4 (2.4)	0	4 (1.2)
Other	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; MTZ = metronidazole; NA = not applicable; TOC = test-of-cure.

a. CAZ-AVI includes metronidazole for cIAI patients.

b. Informed consent received.

c. The patient stopped study treatment before receiving the minimum 5 days of treatment for any reason or treatment was stopped at any time and for any reason before the entry diagnosis was considered resolved or cured and a non-study antibiotic was required to complete treatment.

All percentages are calculated from number of patients randomized in the entry diagnosis category within treatment group (N).

Source: D4280C00006 試験総括報告書 Table 13.

cUTI および治験参加者数が少ない cIAI のいずれでも，ベースライン時の人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。治験参加者の大部分は白人で，男性が 54.5%，年齢の中央値は 65 歳であった。ベースライン時の疾患特性も投与群間でおおむね同様であり，cUTI および cIAI の特性に一致していた。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は D4280C00006 試験総括報告書に示した。

2.3. Study 2001 試験（参考資料）

複雑性尿路感染症の成人入院患者を対象にセフタジジム／NXL104（アビバクタム）を投与し，その後適切な経口抗菌薬に切り替えたときの安全性，忍容性および有効性をイミペネム／シラスタチンと比較評価する前向き，多施設共同，治験担当医師盲検，無作為化比較試験（NXL104/2001 試験総括報告書，M5.3.5.1）

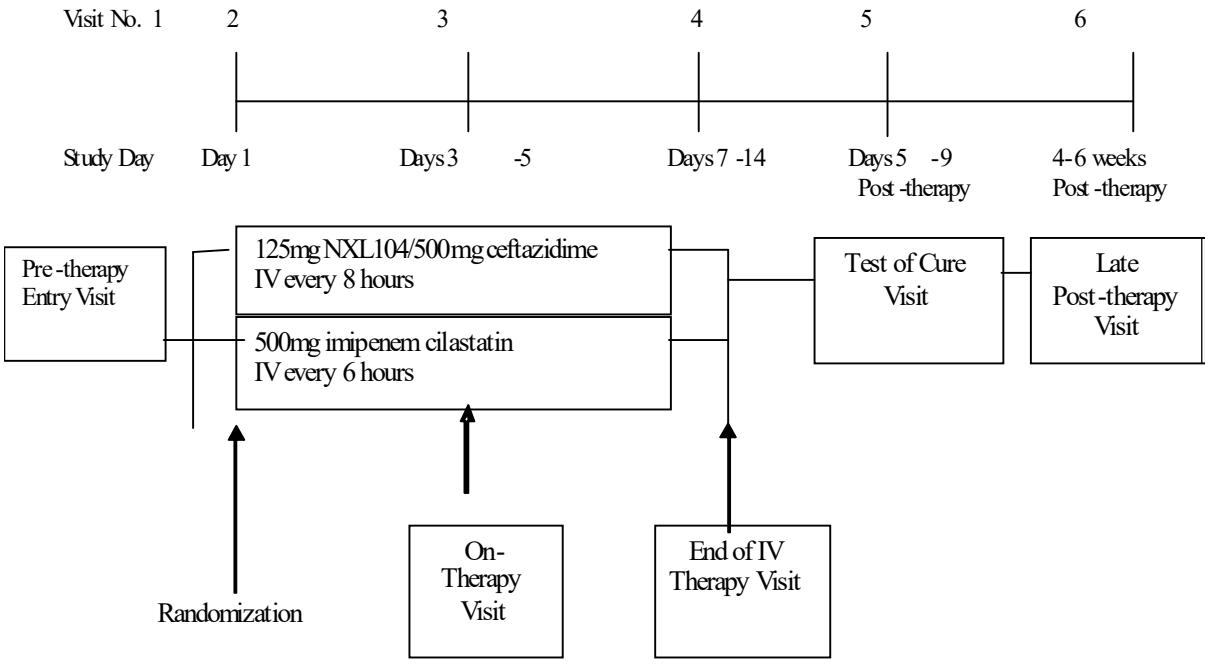
有効性の結論

cUTI 成人患者で CAZ-AVI はイミペネム／シラスタチンと同様の有効性を示した。

試験デザイン

Figure 3 に示した。

Figure 3. Flow Chart of Study Design (Study 2001)



Abbreviations: IV = intravenous; NXL104 = avibactam; q12h = every 12 hours.
Note: After ≥4 days IV therapy, patients that met all pre-specified criteria could be switched to oral ciprofloxacin 500 mg q12h.
Source: NXL104/2001 試験総括報告書 Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 14 に示した。

合計 137 例が無作為化され，69 例が CAZ-AVI 群，68 例がイミペネム／シラスタチン群に割り付けられた。治験参加者は 5 ヵ国の 26 施設で無作為化され，大部分は米国以外で登録された。いずれの投与群でも大部分の治験参加者（CAZ-AVI 群 72.5%，イミペネム／シラスタチン群 82.4%）が治験薬の投与を完了した。治験や治験薬の投与を中止した理由の大部分は試験デザインに関係するもので，グラム染色結果に基づいて本治験に組み入れたにもかかわらず菌が検出されなかった治験参加者が含まれた。治験薬の投与を 1 回も受けずに中止した治験参加者は各投与群に 1 例ずつ認められ，この 2 例は安全性解析対象集団から除外された。CAZ-AVI 群の 27 例（39.1%）およびイミペネム／シラスタチン群の 35 例（51.5%）が ME 集団に含まれた。

Table 14. Disposition – All Patients (Study 2001)

	CAZ-AVI (N=69)	Imipenem Cilastatin (N=68)	Total (N=137)
Randomized	69	68	137
Did not receive study medication	1	1	2
Completed study treatment	50 (72.5%)[a]	56 (82.4%)	106 (77.4%)
Did not complete study treatment	18 (26.1%)	11 (16.2%)	29 (21.2%)
Did not meet inclusion/exclusion criteria[b]	13 (18.8%)	10 (14.7%)	23 (16.8%)
Discontinued due to serious adverse event	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Investigator decision	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Protocol deviation	1 (1.4%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
Withdrew consent	2 (2.9%)	0	2 (1.5%)
Lost to follow-up	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Other[c]	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
(Did not receive study medication)	1 (1.4%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
Completed study	49 (71.0%)	54 (79.4%)	103 (75.2%)
Did not complete study	20 (29.0%)	14 (20.6%)	34 (24.8%)
Did not meet inclusion/exclusion criteria	13 (18.8%)	11 (16.2%)	24 (17.5%)
Discontinued due to serious adverse event	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Withdrew consent	2 (2.9%)	0	2 (1.5%)
Protocol deviation	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Lost to follow-up	2 (2.9%)	3 (4.4%)	5 (3.6%)
Other[c]	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)

Abbreviations: CAZ-AVI = cefatazidime-avibactam; N = number.
a. Percentages are calculated using the number of randomized patients as the denominator.
b. Patients who were enrolled based on Gram stain results which showed Gram-negative bacteria, but who subsequently had no growth on the baseline culture.
c. Patient [redacted] discharged against medical advice (she had a social problem with death of one of her family members).
Note: If study treatment was not completed, the same patient might be counted in different categories. In other words, patients are only counted in one category for each group (completed study treatment or completed study), but they could have different reasons between the two groups.
Source: NXL104/2001 試験総括報告書 Table 6.

人種，性別および年齢は投与群間でおおむね同様であった。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は NXL104/2001 試験総括報告書に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，cUTI に対する CAZ-AVI の有効性エビデンスに寄与する臨床試験の結果を示した。CAZ-AVI のドリペネムに対する非劣性を検証した主要な第 3 相試験である RECAPTURE 試験の結果を中心に，非盲検第 3 相試験である REPRISE 試験から CAZ-AVI の臨床的有効性を支持する追加データを併せて示した。試験対象集団の詳細は 3.1 項に，各試験の有効性の結果は 3.2.1 項に，部分集団解析の結果は 3.3.1 項（RECAPTURE 試験）および 3.3.2 項（REPRISE 試験）に示した。また，頑健性のある有効性解析を実施するために，両試験の有効性データを原因菌別

に併合し，すべての cUTI およびセフタジジム耐性菌による cUTI の両方について原因菌別の臨床効果および微生物学的効果を評価した。これらの併合データは 3.3.3 項に示した。

なお，日本人集団の結果は 3.1.1.4 項（人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較），3.1.1.5 項（ベースライン時の疾患特性の比較），3.2.1.1 項（主要評価項目）および 3.2.1.2 項（原因菌別の微生物学的効果および臨床効果），3.2.1.6 項（RECAPTURE 試験：mMITT 集団，ME 集団，eME 集団および CE 集団での各時点の臨床効果）に記載した。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 試験対象集団の要約

RECAPTURE 試験にはグラム陰性菌による cUTI の治験参加者が含まれた。REPRISE 試験にはセフタジジム耐性グラム陰性菌による cUTI および cIAI の治験参加者が含まれた。以降，REPRISE 試験については，特に断りのない限り cUTI 部分集団でのデータを示した。

試験対象集団は RECAPTURE 試験と REPRISE 試験でおおむね同様であり，cUTI を対象とした他の治験の試験対象集団と同様であった。2 試験の相違点として，RECAPTURE 試験で急性腎盂腎炎の治験参加者の割合が高かったこと（3.1.1.5 項），REPRISE 試験でセフタジジム耐性グラム陰性菌に感染した治験参加者の割合が想定通り高かったことが挙げられた（3.1.1.7 項）。

3.1.1.1. 解析対象集団の比較

有効性評価に用いた解析対象集団の定義は 1.2.2.4 項に示した。RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の解析対象集団の内訳を Table 15 に示した。

解析対象集団はすべて，いずれの試験でも治験参加者の数は投与群間で同様であった。

Table 15. Analysis Sets (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, Randomized Patients)

	Number (%) of Patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
	CAZ-AVI (N=516)	Doripenem (N=517)	CAZ-AVI (N=153)	BAT (N=153)
Safety analysis set	511 (99.0)	509 (98.5)	152 (99.3)	153 (100.0)
mMITT analysis set	393 (76.2)	417 (80.7)	144 (94.1)	137 (89.5)
Excluded from the mMITT analysis set[a]	123 (23.8)	100 (19.3)	9 (5.9)	16 (10.5)
Minimum disease criteria not met	7 (1.4)	10 (1.9)	0	0
No Gram-negative pathogen with $\geq 10^5$ CFU/mL in baseline urine culture	114 (22.1)	93 (18.0)	NA	NA
More than 2 baseline microorganisms identified	5 (1.0)	7 (1.4)	NA	NA
Had Gram-negative pathogen ($\geq 10^5$ CFU/mL) not expected to respond to both study drugs or had Gram-positive pathogen ($\geq 10^5$ CFU/mL)	17 (3.3)	15 (2.9)	NA	NA
Did not receive treatment	NA	NA	1 (0.7)	0
Baseline pathogen eligibility criteria not met	NA	NA	9 (5.9)	16 (10.5)
Extended ME at TOC analysis set	292 (56.6)	311 (60.2)	131 (85.6)	124 (81.0)
Excluded from the Extended ME at TOC analysis set[a]	224 (43.4)	206 (39.8)	22 (14.4)	29 (19.0)
mMITT criteria not met	123 (23.8)	100 (19.3)	9 (5.9)	16 (10.5)
Treatment compliance criteria not met	12 (2.3)	12 (2.3)	3 (2.0)	1 (0.7)
Had important protocol deviation up to TOC - inclusion/exclusion not met	17 (3.3)	14 (2.7)	0	3 (2.0)
Had important protocol deviation up to TOC - other	11 (2.1)	4 (0.8)	1 (0.7)	0
Prior antibiotics deviation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Baseline urine culture taken more than 48 hours before randomization	1 (0.2)	0	0	0
Received potentially effective concomitant antibiotics up to TOC	14 (2.7)	10 (1.9)	4 (2.6)	5 (3.3)
Did not have a microbiological assessment other than indeterminate at TOC	32 (6.2)	38 (7.4)	9 (5.9)	7 (4.6)
Out of the protocol defined TOC Visit window[b]	54 (10.5)	59 (11.4)	4 (2.7)	2 (1.4)
ME at TOC analysis set	286 (55.4)	298 (57.6)	NA	NA
Excluded from the ME at TOC analysis set[a]	230 (44.6)	219 (42.4)	NA	NA
Not in Extended ME at TOC	224 (43.4)	206 (39.8)	NA	NA
All baseline Gram-negative pathogens non-susceptible to both study treatments	12 (2.3)	15 (2.9)	NA	NA
CE at TOC analysis set[a]	297 (57.6)	330 (63.8)	NA	NA
Excluded from the CE at TOC analysis set[a]	219 (42.4)	187 (36.2)	NA	NA
mMITT criteria not met	123 (23.8)	100 (19.3)	NA	NA
Had species not expected to respond to both study drugs or had Gram-positive pathogen ($\geq 10^5$ CFU/mL)	0	0	NA	NA
Treatment compliance criteria not met	12 (2.3)	12 (2.3)	NA	NA
Had important protocol deviation up to TOC - inclusion/exclusion not met	17 (3.3)	14 (2.7)	NA	NA

Table 15. Analysis Sets (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, Randomized Patients)

	Number (%) of Patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
	CAZ-AVI (N=516)	Doripenem (N=517)	CAZ-AVI (N=153)	BAT (N=153)
Had important protocol deviation up to TOC - other	12 (2.3)	4 (0.8)	NA	NA
Prior antibiotics deviation	1 (0.2)	1 (0.2)	NA	NA
Baseline urine culture taken more than 48 hours before randomization	1 (0.2)	0	NA	NA
Received potentially effective concomitant antibiotics up to TOC	10 (1.9)	7 (1.4)	NA	NA
Did not have an investigator determined clinical response of cure or failure at TOC	33 (6.4)	26 (5.0)	NA	NA
Out of the protocol defined TOC Visit window[b]	71 (13.8)	79 (15.3)	NA	NA

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CFU = colony forming unit; cUTI = complicated urinary tract infection; ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; NA = not applicable; TOC = test-of-cure.

a. An individual patient could have been excluded for more than 1 reason. Each reason is counted for every patient.

b. Day 21 to Day 25 after randomization (RECAPTURE).

For REPRISE, Expanded visit windows: End of Treatment, on the same calendar day as the last infusion up to 28 hours after the completion of last infusion. Test-of-cure, 6 to 12 days after last infusion of study therapy. Follow up 1, 20 to 27 calendar days from randomization. Follow up 2, 28 to 34 calendar days from randomization.

Percentages are based on the total number of patients in the entry diagnosis category within treatment group (N).

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.4, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.4.

3.1.1.2. 治験参加者の内訳の比較

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の治験参加者の内訳を Table 16 に示した。

RECAPTURE 試験と REPRISE 試験を合わせて合計 1339 例を無作為化した。治験参加者の大部分が治験薬の静脈内投与を受けた。RECAPTURE 試験で，治験薬の静脈内投与完了後に経口抗菌薬に切り替えた治験参加者は CAZ-AVI 群で 295 例（57.2%），ドリペネム群で 293 例（56.7%）であった。治験参加者の大部分が治験薬の投与を完了した。いずれの試験でも，治験薬の投与を中止した治験参加者の割合は CAZ-AVI 群と対照薬群で同程度であった。投与中止例の割合は RECAPTURE 試験で REPRISE 試験より高かった。RECAPTURE 試験で多かった投与中止理由は，症状改善および治験参加者の判断であった。REPRISE 試験で多かった投与中止理由は，治験参加者の判断であった。いずれの試験でも，治験参加者の大部分が TOC 時点まで治験を継続した。治験参加者の内訳に関して投与群間で意味のある差は認められなかった。REPRISE 試験では，治験を中止した cUTI 治験参加者の割合に投与群間で若干の不均衡が認められた［CAZ-AVI 群 10 例（6.5%），BAT 群 5 例（3.3%）］。これは主に，CAZ-AVI 群でのみ追跡不能例［4 例（2.6%）］が認められたことによるものであった。

詳細は各試験の総括報告書に示した（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.1 および D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.1）。

Table 16. Disposition of Patients by Treatment Group (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, All Patients)

	Number (%) of Patients			
	RECAPTURE[a]		REPRISE[b]	
	CAZ-AVI	Doripenem	CAZ-AVI	BAT
Patients randomized	516	517	153	153
Patients who received IV treatment	511 (99.0)	509 (98.5)	152 (99.3)	153 (100.0)
Patients who received oral treatment	295 (57.2)	293 (56.7)	NA	NA
Patients who completed treatment[c]	470 (91.1)	474 (91.7)	149 (97.4)	150 (98.0)
Patients who discontinued treatment[c]	41 (7.9)	35 (6.8)	3 (2.0)	3 (2.0)
Patient decision	8 (1.6)	9 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.3)
Adverse event	7 (1.4)	6 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)
Severe non-compliance to protocol	0	1 (0.2)	0	0
Lack of therapeutic response	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
Condition under investigation improved/patient recovered	9 (1.7)	11 (2.1)	0	0
Patient lost to follow-up	1 (0.2)	0	0	0
Based on enrollment culture or susceptibility results	10 (1.9)	4 (0.8)	NA	NA
Other	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.7)	0
Patients who completed the TOC Visit	490 (95.0)	492 (95.2)	145 (94.8)	150 (98.0)
Patients who completed study	473 (91.7)[d]	476 (92.1)[d]	143 (93.5)	148 (96.7)
Patients who discontinued study	43 (8.3)	41 (7.9)	10 (6.5)	5 (3.3)
Patient decision	12 (2.3)	12 (2.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Eligibility criteria not fulfilled	1 (0.2)	6 (1.2)	0	0
Death	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
Patient lost to follow-up	20 (3.9)	20 (3.9)	4 (2.6)	0
Other	10 (1.9)	3 (0.6)	2 (1.3)	0

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; IV = intravenous; LFU = late follow-up; NA = not applicable; TOC = test-of-cure.

a. There were a total of 1239 enrolled patients in RECAPTURE.

b. REPRISE included both patients with cIAI and cUTI. There were a total of 345 enrolled patients and 333 randomized patients with cUTI or cIAI. Data in this table includes patients with cUTI only.

c. For RECAPTURE, patient completed treatment if the patient received either 10 days of IV treatment or minimum 5 days of IV treatment followed by oral therapy up to 10 days. For bacteremic patients at baseline, if the patient received 14 days of IV treatment or minimum 5 days of IV treatment followed by oral therapy up to 14 days. For REPRISE, patient was considered to have discontinued study treatment if the patient stopped study treatment before receiving the minimum 5 days of treatment for any reason or treatment was stopped at any time and for any reason before the entry diagnosis was considered resolved or cured and a non-study antibiotic was required to complete treatment.

d. Completed LFU Visit.

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.1, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.1.

3.1.1.3. 試験実施地域の比較

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験での地域別の治験参加者の組み入れ状況を割合が高い順に Table 17 に示した。

RECAPTURE 試験と REPRISE 試験を合わせて合計 27 ヵ国で治験参加者を無作為化した。両試験とも，東欧で組み入れられた治験参加者の割合が最も高かった。いずれの試験でも，mMITT 集団での地域別の組み入れ状況は投与群間でおおむね同様であった（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.2.2, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.2.2）。ただし，REPRISE 試験では，ロシアおよびトルコで組み入れられた治験参加者の割合に投与群間で若干の不均衡が認められた。

Table 17. Patients Entered Into the Study by Country and Treatment Group (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, Randomized Patients)

	Number (%) of Patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
Region (SAP)	CAZ-AVI (N=516)	Doripenem (N=517)	CAZ-AVI (N=153)	BAT (N=153)
Eastern Europe	385 (74.6)	394 (76.2)	124 (81.0)	123 (80.4)
North America and Western Europe	24 (4.7)	23 (4.4)	8 (5.2)	7 (4.6)
ROW	107 (20.7)	100 (19.3)	21 (13.7)	23 (15.0)
Countries recruiting >5% of patients				
Bulgaria	35 (6.8)	42 (8.1)	44 (28.8)	46 (30.1)
Croatia	27 (5.2)	26 (5.0)	7 (4.6)	5 (3.3)
Israel	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (3.9)	8 (5.2)
Japan	32 (6.2)	23 (4.4)	0	0
Peru	30 (5.8)	31 (6.0)	2 (1.3)	7 (4.6)
Romania	83 (16.1)	71 (13.7)	15 (9.8)	14 (9.2)
Russian Federation	87 (16.9)	97 (18.8)	38 (24.8)	24 (15.7)
Turkey	2 (0.4)	2 (0.4)	6 (3.9)	17 (11.1)
Ukraine	106 (20.5)	109 (21.1)	14 (9.2)	17 (11.1)

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; eCRF = electronic case report form; IVRS = interactive voice response system; N = number of patients in treatment group; ROW = Rest of the World; SAP = statistical analysis plan.
Source of region and country is the eCRF. The Russian Federation was predefined as part of the Eastern European region, but in RECAPTURE, IVRS erroneously stratified patients into the ROW category. Percentages are based on the total number of patients in treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.2.1, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.2.1.

3.1.1.4. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の mMITT 集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 18 に示した。

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験のいずれの試験でも，mMITT 集団の治験参加者の大部分が白人であった。RECAPTURE 試験では女性の割合が男性の割合より高く，REPRISE 試験では男性の割合が女性の割合より高かった。年齢の平均値は RECAPTURE 試験で REPRISE 試験より低かった。その他のベースライン特性は 2 試験で同様であり，各試験の投与群間でも同様であった。人口統計学的特性およびその他の主なベースライン特性は，RECAPTURE 試験の mMITT 集団と安全性解析対象集団で同様であり（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table

11.1.5.1.1 および Table 11.1.5.2.1），REPRISE 試験の mMITT 集団と TOC 時点の eME 集団でも同様であった（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.3 および Table 11.1.5.2.2）。

Table 18. Demographic Characteristics (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	RECAPTURE		REPRISE cUTI Patients	
	CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)
Age (years)				
n	393	417	144	137
Mean	51.4	53.3	64.3	61.3
SD	20.22	18.62	14.64	15.33
Median	53.0	57.0	66.0	64.0
Min, max	18, 89	18, 85	18, 88	18, 90
Age group (years) n (%)				
≥18-45	153 (38.9)	131 (31.4)	19 (13.2)	21 (15.3)
46-64	116 (29.5)	150 (36.0)	41 (28.5)	49 (35.8)
65-74	61 (15.5)	82 (19.7)	46 (31.9)	40 (29.2)
75-≤90	63 (16.0)	54 (12.9)	38 (26.4)	27 (19.7)
Sex n (%)				
Female	272 (69.2)	293 (70.3)	64 (44.4)	63 (46.0)
Male	121 (30.8)	124 (29.7)	80 (55.6)	74 (54.0)
Race n (%)				
White	321 (81.7)	351 (84.2)	136 (94.4)	131 (95.6)
Black or African American	1 (0.3)	4 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
Asian	35 (8.9)	28 (6.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	3 (0.7)	0	0
Other	35 (8.9)	31 (7.4)	4 (2.8)	4 (2.9)
Missing	0	0	0	0
BMI (kg/m^2)				
Mean	26.223	26.311	28.1	28.0
SD	5.8685	5.5757	5.47	5.78
Median	25.712	25.806	27.1	27.4
Min, max	15.06, 48.33	16.30, 48.32	14, 47	15, 54

Abbreviations: BAT = best available therapy; BMI = body mass index; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; Max = maximum; Min = minimum; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; n = number of patients in specific category; N = number of patients in treatment group; SD = standard deviation.
Age is equal to date of informed consent form signed minus the date of birth + 1 day (in years). Percentages are calculated 100× (n/N), percentage of patients in the mMITT analysis set.
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.2, Table 11.1.5.2.2, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.2, Table 11.1.5.2.2.

RECAPTURE 試験の日本人集団を対象とした，ベースライン時の人口統計学的特性を Table 19 に記載した。ドリペネム群および RECAPTURE 試験の全体集団に比べて CAZ-AVI 群の女性の割合がより高かった。また，RECAPTURE 試験の全体集団に比べていずれの群でも平均年齢が高かった。

Table 19. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE

		CAZ-AVI (N=25)	Doripenem (N=20)	Total (N=45)
Age (years)	n	25	20	45
	Mean	62.8	61.7	62.3
	SD	16.43	18.69	17.28
	Median	67.0	67.0	67.0
	Minimum	23	23	23
	Maximum	83	85	85
Age group (years) n(%)	>=18 - 45	4 (16.0)	5 (25.0)	9 (20.0)
	46 - 64	7 (28.0)	3 (15.0)	10 (22.2)
	65 - 74	8 (32.0)	5 (25.0)	13 (28.9)
	75 - <=90	6 (24.0)	7 (35.0)	13 (28.9)
	Total	25 (100)	20 (100)	45 (100)
Sex n(%)	Female	21 (84.0)	13 (65.0)	34 (75.6)
	Male	4 (16.0)	7 (35.0)	11 (24.4)
	Total	25 (100)	20 (100)	45 (100)
Race n(%)	White	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Asian	25 (100)	20 (100)	45 (100)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Other	0	0	0
	Missing	0	0	0
	Total	25 (100)	20 (100)	45 (100)
Ethnic group n(%)	Hispanic or Latino	0	0	0
	Native American	0	0	0
	Native Alaskan/Inuit	0	0	0
	Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
	African	0	0	0
	African-American	0	0	0
	African-Caribbean	0	0	0
	Asian (other than Chinese and Japanese)	0	0	0
	Chinese	0	0	0
	Japanese	25 (100)	20 (100)	45 (100)
	Missing	0	0	0
	Total	25 (100)	20 (100)	45 (100)
BMI (kg/m^2)	n	25	20	45
	Mean	23.060	21.884	22.537
	SD	3.6601	3.7693	3.7138
	Median	22.060	20.903	21.644
	Minimum	17.35	16.76	16.76

Table 19. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE

	CAZ-AVI (N=25)	Doripenem (N=20)	Total (N=45)
Maximum	30.76	28.42	30.76

n Number of patients in category or analysis.
SD Standard deviation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Output File: ./ctd6/PMDA consul/T010101 Date of Generation: 12JAN2023(20:53)
Table 1.1.1.j is for Pfizer internal use.

3.1.1.5. ベースライン時の疾患特性の比較

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の mMITT 集団でのベースライン時の疾患特性を Table 20 に示した。

mMITT 集団で急性腎盂腎炎を有する治験参加者の割合は RECAPTURE 試験で REPRISE 試験より高かった。REPRISE 試験では，急性腎盂腎炎を有する治験参加者の割合は BAT 群で CAZ-AVI 群より高かった。中等度または重度の腎機能障害を有する治験参加者の割合は REPRISE 試験で RECAPTURE 試験より高かった。いずれの試験でも，ベースライン時に菌血症を有する治験参加者は少なかった。ベースライン時の疾患特性は，RECAPTURE 試験の mMITT 集団と安全性解析対象集団で同様であり（D4280C00002/4 試験総括報告書 6.4.2 項），REPRISE 試験の mMITT 集団と TOC 時点の eME 集団でも同様であった（D4280C00006 試験総括報告書 6.5.2 項）。

Table 20. Disease Characteristics at Baseline (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	RECAPTURE		REPRISE	
	CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)
Type of infection				
cUTI without pyelonephritis n (%)	106 (27.0)	121 (29.0)	87 (60.4)	67 (48.9)
Acute pyelonephritis n (%)	287 (73.0)	296 (71.0)	57 (39.6)	70 (51.1)
Estimated CL_{cr} (mL/min)[a]				
Mean	87.617	85.903	79.0	81.1
SD	34.4814	34.4711	39.00	36.85
Median	83.240	80.390	70.0	75.0
Min, max	30.50, 207.45	17.00, 251.00	11, 311	11, 229
Renal status				
Normal/mild n (%)	350 (89.1)	379 (90.9)	118 (81.9)	113 (82.5)
Moderate impairment n (%)	42 (10.7)	35 (8.4)	19 (13.2)	18 (13.1)
Severe impairment n (%)	1 (0.3)	3 (0.7)	7 (4.9)	6 (4.4)
Complicating factors				
Male with urinary retention n (%)	47 (12.0)	54 (12.9)	33 (22.9)	24 (17.5)
Partial obstructive uropathy n (%)	63 (16.0)	75 (18.0)	45 (31.3)	21 (15.3)
Functional or anatomical abnormality of urogenital tract n (%)	70 (17.8)	77 (18.5)	39 (27.1)	38 (27.7)
Use of intermittent catheterization or use of an indwelling urinary catheter n (%)	21 (5.3)	23 (5.5)	30 (20.8)	25 (18.2)
Urogenital procedure within 7 days prior to study entry n (%)	17 (4.3)	18 (4.3)	27 (18.8)	21 (15.3)
Bacteremic at study entry n (%)[b]	38 (9.7)	33 (7.9)	4 (2.8)	6 (4.4)

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; cUTI = complicated urinary tract infection; eCRF = electronic case report form; max = maximum; min = minimum; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; n = number of patients in category or analysis; N = number of patients in treatment group; SD = standard deviation.

a. As reported by the site using the Cockcroft-Gault formula method based on local laboratory data. Normal renal function/mild impairment (CL_{cr} >50 mL/min); moderate impairment (CL_{cr} 31 to 50 mL/min); severe impairment (CL_{cr} <31 mL/min).

b. Includes only patients with blood pathogens that were also identified as uropathogens.

Source for the type of infection and its subcategories is the eCRF. Percentages are based on the total number of patients in treatment group (N).

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.2, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.2.2.

RECAPTURE 試験の日本人集団を対象とした，ベースライン時の疾患特性を Table 21 に記載した。投与群間で同様の結果であった。また，RECAPTURE 試験の全体集団に比べて急性腎盂腎炎を有する治験参加者の割合，中等度の腎機能障害を有する治験参加者の割合および菌血症を有する治験参加者の割合が高く，CL_{cr} の平均値は低かった。

Table 21. Summary of Clinical Efficacy Disease Characteristics at Baseline (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE

		CAZ-AVI (N=25)	Doripenem (N=20)	Total (N=45)
Type of infection n(%)				
cUTI without pyelonephritis	n (%)	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)
Acute Pyelonephritis	n (%)	24 (96.0)	19 (95.0)	43 (95.6)
No complicating factors present	n (%)	22 (88.0)	17 (85.0)	39 (86.7)
With at least one complicating factor	n (%)	2 (8.0)	2 (10.0)	4 (8.9)
Meeting the qualifying symptom criteria for cUTI	n (%)	2 (8.0)	1 (5.0)	3 (6.7)
Not meeting the qualifying symptom criteria for cUTI	n (%)	0	1 (5.0)	1 (2.2)
Estimated CLcr (mL/min) [a]	n	25	20	45
	Mean	65.952	62.770	64.538
	SD	23.5593	20.4595	22.0468
	Median	66.100	57.400	63.000
	Minimum	30.50	31.30	30.50
	Maximum	133.00	102.00	133.00
Renal status n (%)	Normal renal function / mild Impairment (CLcr > 50 mL/min)	20 (80.0)	15 (75.0)	35 (77.8)
	Moderate impairment (CLcr 31 - 50 mL/min)	4 (16.0)	5 (25.0)	9 (20.0)
	Severe impairment (CLcr < 31 mL/min)	1 (4.0)	0	1 (2.2)
Complicating factors:				
Male with urinary retention n (%)	Yes	1 (4.0)	2 (10.0)	3 (6.7)
Partial obstructive uropathy n (%)	Yes	2 (8.0)	0	2 (4.4)
Functional or anatomical abnormality of urogenital tract n (%)	Yes	0	2 (10.0)	2 (4.4)
Use of intermittent catheterization or use of an indwelling urinary catheter n (%)	Yes	0	1 (5.0)	1 (2.2)
Urogenital procedure within 7 days prior to study entry n (%)	Yes	0	0	0
Bacteremic at study entry n(%) [b]	Yes	10 (40.0)	4 (20.0)	14 (31.1)
Prior Systemic Antibiotics n(%) [c]	Yes	1 (4.0)	1 (5.0)	2 (4.4)

Table 21. Summary of Clinical Efficacy Disease Characteristics at Baseline (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE

	CAZ-AVI (N=25)	Doripenem (N=20)	Total (N=45)

[a] As reported by the site using the Cockcroft Gault method (Cockcroft and Gault 1976) method based on local laboratory data.
[b] Includes only patients with blood pathogens that were also identified as uropathogens.
[c] Per protocol amendment 3, patients are allowed to receive single dose of antibiotics with activity against pathogens under study. Count includes systemic and antibiotics only.
n Number of patients in category or analysis. CLcr Creatinine clearance. SD Standard deviation.
Source for the type of infection and its subcategories is the eCRF. Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N)
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Output File: ./ctd6/PMDA_consul/T010103 Date of Generation: 17JAN2023(05:32)
Table 1.1.3.j is for Pfizer internal use.

3.1.1.6. 前治療抗菌薬および併用抗菌薬の比較

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の mMITT 集団での前治療薬としての全身性抗菌薬の使用状況を Table 22 に示した。

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験のいずれの試験でも，過去に全身性抗菌薬を使用した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった。過去に全身性抗菌薬を使用した治験参加者の割合は RECAPTURE 試験で REPRISE 試験より低かった。この差はおそらく，試験間の抗菌薬の使用歴に関する除外基準の違いに起因するものと考えられた。具体的には，REPRISE 試験では，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者をできるだけ多く組み入れるため，RECAPTURE 試験よりも抗菌薬の使用歴に関する除外基準を少なく設定した（D4280C00002/4 試験総括報告書 5.3.2 項および D4280C00006 試験総括報告書 5.3.2 項）。

RECAPTURE 試験の mMITT 集団で多く使用された前治療抗菌薬は，アモキシシリン／クラブラン酸，シプロフロキサシンおよびセフトリアキソン［各 8 例（1.0%）］ならびにセフトリアキソンナトリウム［6 例（0.7%）］であった（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.10.1.2）。

REPRISE 試験の mMITT 集団では，無作為化の 2 週間前に抗菌薬の投与を受けた cUTI 治験参加者の大部分が UTI に対する抗菌薬の投与を受けていた。治験開始前に適切な抗菌薬の投与を受けていなかった治験参加者の割合は BAT 群［12 例（8.8%）］で CAZ-AVI 群［7 例（4.9%）］より高かった（D4280C00006 試験総括報告書 Table 19）。いずれの投与群でも，最も多く使用された前治療抗菌薬はシプロフロキサシン［CAZ-AVI 群 25 例（17.4%），BAT 群 19 例（13.9%）］であった（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.10.2.2.2）

Table 22. Patients With Prior Systemic Antibiotic Regimens (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	Number (%) of Patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
	CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)
Prior antibiotics use				
Yes	28 (7.1)	27 (6.5)	72 (50.0)	63 (46.0)
No	365 (92.9)	390 (93.5)	72 (50.0)	74 (54.0)

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group.
Prior systemic antibiotics included any systemic antibiotic taken in the 2 weeks prior to randomization. An antibiotic medication could have been both prior and concomitant if taken before and after randomization.
Percentages are based on the total number of patients in the entry diagnosis category within treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.10.2.2, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.10.1.2.2.

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の mMITT 集団での併用薬としての全身性抗菌薬の使用状況を Table 23 に示した。併用抗菌薬の一覧は D4280C00002/4 試験総括報告書 Appendix 12.2.4.3 ならびに D4280C00006 試験総括報告書 Appendix 12.2.4.4 に示した。

全体的に，併用薬として全身性抗菌薬を使用した治験参加者の割合は低く（RECAPTURE 試験では 10%未満，REPRISE 試験の CAZ-AVI 群および BAT 群ではそれぞれ 9.7%および 14.6%），いずれの試験でも投与群間で同程度であった。

Table 23. Concomitant Systemic Antibiotic Medications (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	Number (%) of Patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
	CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)
Patients receiving no concomitant systemic antibiotic medication[a]	355 (90.3)	379 (90.9)	130 (90.3)	117 (85.4)
Patients receiving concomitant systemic antibiotic medication[a]	38 (9.7)	38 (9.1)	14 (9.7)	20 (14.6)

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group.
a. Percentages are based on the total number of patients in treatment group within entry diagnosis category (N).
Patients may have received more than 1 concomitant antibiotic and may have been in more than 1 category. A patient taking the same medication multiple times was only counted once. An antibiotic medication could have been both prior and concomitant if taken before and after randomization. Only antibacterials were summarized here, see other concomitant medications for antifungals, antivirals, and antiparasitics.
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.11.2.2, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.11.2.2.

3.1.1.7. ベースライン時の微生物学的評価の比較

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の mMITT 集団でベースライン時に尿中および血中から検出された原因菌をそれぞれ Table 24 および Table 25 に示した。

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験のいずれの試験でも，治験参加者の大部分でベースライン時に単数菌感染が認められた。RECAPTURE 試験では，mMITT 集団の 98.9%の治験参加者でベースライン時にグラム陰性菌による単数菌感染が認められた。残りの 9 例では，ベースライン時に 2 種類の病原菌が検出された。REPRISE 試験では，cUTI 治験参加者の 96.1%でベースライン時にグラム陰性菌による単数菌感染が認められた。残りの 11 例（3.9%）では複数菌感染が認められた。10 例（3.6%）では 2 種類のグラム陰性好気性菌による複数菌感染が認められ，CAZ-AVI 群の 1 例（0.7%）では 3 種類の病原菌（尿中の *Proteus mirabilis* および血中の嫌気性菌 2 種類）による複数菌感染が認められた。

ベースライン時に尿から検出された原因菌の大部分は腸内細菌目細菌であり，*K. pneumoniae* および *E. coli* が多く認められた。腸内細菌目細菌以外で最も多く認められたグラム陰性菌は *P. aeruginosa* であった。

ベースライン時の病原菌に関するその他の詳細は D4280C00002/4 試験総括報告書 6.4.5 項および D4280C00006 試験総括報告書 6.5.5 項に示した。

Table 24. Pathogens Identified at Baseline – Urine Only (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	Number (%) of Patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
Baseline Pathogen	CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)
Enterobacterales	376 (95.7)	396 (95.0)	131 (91.0)	132 (96.4)
Citrobacter freundii complex	4 (1.0)	2 (0.5)	3 (2.1)	2 (1.5)
Citrobacter koseri	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
Enterobacter aerogenes	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.7)	0
Enterobacter cloacae	11 (2.8)	13 (3.1)	8 (5.6)	6 (4.4)
Escherichia coli	292 (74.3)	306 (73.4)	59 (41.0)	57 (41.6)
Klebsiella oxytoca	6 (1.5)	1 (0.2)	0	2 (1.5)
Klebsiella ozaenae	0	0	0	1 (0.7)
Klebsiella pneumoniae	44 (11.2)	56 (13.4)	55 (38.2)	65 (47.4)
Morganella morganii	4 (1.0)	0	1 (0.7)	0
Proteus mirabilis	17 (4.3)	13 (3.1)	5 (3.5)	1 (0.7)
Proteus rettgeri	0	0	0	1 (0.7)
Proteus vulgaris group	0	2 (0.5)	0	0
Providencia rettgeri	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0
Providencia stuartii	0	0	1 (0.7)	0
Raoultella terrigena	0	0	0	1 (0.7)
Serratia marcescens	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (1.5)
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	18 (4.6)	21 (5.0)	15 (10.4)	5 (3.6)
Burkholderia cepacia complex	0	1 (0.2)	0	0
Ochrobactrum anthropi	0	0	1 (0.7)	0
Pseudomonas aeruginosa	18 (4.6)	20 (4.8)	14 (9.7)	5 (3.6)

Abbreviatons: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group.
A patient could have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once. Percentages are based on the total number of patients in treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.1.1, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.6.2.4.1.

Table 25. Pathogens Identified at Baseline – Blood Only (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	Number (%) of Patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
Baseline Pathogen	CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)
Enterobacterales	38 (9.7)	31 (7.4)	3 (2.1)	6 (4.4)
Escherichia coli	32 (8.1)	28 (6.7)	1 (0.7)	4 (2.9)
Klebsiella oxytoca	1 (0.3)	0	0	0
Klebsiella pneumoniae	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (1.4)	2 (1.5)
Proteus mirabilis	1 (0.3)	0	0	0
Providencia rettgeri	0	1 (0.2)	0	0
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
Pseudomonas aeruginosa	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0
Anaerobes	0	0	1 (0.7)	0
Bacteroides fragilis	0	0	1 (0.7)	0
Clostridium ramosum	0	0	1 (0.7)	0

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group.
A patient could have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once. All pathogens isolated in blood are presented in this table. Percentages are based on the total number of patients in treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.2.1, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.6.2.5.1.

RECAPTURE 試験の mMITT 集団では，腸内細菌目細菌の分離株 772 株すべてについて，セフタジジムに対して MIC が 0.03 µg/mL 以下から 64 µg/mL 超の範囲であり，MIC_{90} は 64 µg/mL であった（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.6.3.1.1）。そのうち 147 株（19%）の腸内細菌目細菌の分離株がセフタジジムに対して耐性（MIC≥ 8 µg/mL）を示した。

REPRISE 試験では，スクリーニング時の尿培養でセフタジジム耐性グラム陰性菌が 1 種類以上分離された治験参加者を組み入れに適格とし，加えてセフタジジム感受性菌を有していてもよいこととした。この選択基準から想定していたように，尿中から分離された腸内細菌目細菌の分離株の大部分（CAZ-AVI 群 99.2%，BAT 群 95.7%）がセフタジジムに対して耐性（MIC≥ 8 µg/mL）を示した（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.6.4.2.1 および Table 11.1.6.9.2.1）。

ベースライン時のグラム陰性菌の CAZ-AVI に対する感受性プロファイルの比較の詳細は付録 6.1 項，ベースライン時のセフタジジム耐性グラム陰性菌の感受性プロファイルの比較の詳細は付録 6.2 項，ベースライン時のグラム陰性菌の対照薬に対する感受性プロファイルの比較の詳細は付録 6.3 項に示した。

3.1.1.8. 治療の遵守状況の比較

RECAPTURE 試験の mMITT 集団では，治験薬の静脈内投与の遵守状況は投与群間で同様であり，CAZ-AVI 群およびドリペネム群の全例が 80%以上の遵守率を達成した。少数の治験参加者（各群 5 例）で 120%超の遵守率が認められた。治験薬の経口投与の遵守状況も投与群間で同様であ

り，いずれの投与群でも 80%の治験参加者が 80%以上の遵守率を達成した（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.3.1.3.2 および Table 11.3.1.5）。

REPRISE 試験では，CAZ-AVI 群の治験参加者でのみ治療の遵守状況を評価した。cUTI 治験参加者での静脈内投与の遵守率は高く，1 例以外は 80%～120%の遵守率が達成された（D4280C00006 試験総括報告書 Table 27）。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，主要な第 3 相試験である RECAPTURE 試験の結果を中心に，第 3 相試験 2 試験の有効性の結果を比較した。全体的な有効性の結果の要約を 3.2.1 項に，主な有効性解析結果の参照先を Table 26 に示した。

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の併合データに基づく，個々のセフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌に対する微生物学的効果および臨床効果の要約は 3.3.3 項に示した。

Table 26. Overview of Efficacy Results Presented in This Module 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy)

	Location in This Module 2.7.3	
Efficacy Analysis Variable	**RECAPTURE**	**REPRISE**
Per-patient microbiological response		
At TOC in mMITT	Section 3.2.1.1	Section 3.2.1.4
By visit in different analysis sets	Section 3.2.1.3	Section 3.2.1.4
For ceftazidime-resistant pathogens	Section 3.2.1.5	Section 3.2.1.4[a]
Per-pathogen microbiological response	Section 3.2.1.2	
Per-patient clinical response	Section 3.2.1.6	Section 3.2.1.7
Sensitivity analyses	CSR Section 7.1.2	

Abbreviations: CSR = clinical study report; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.
a. Patients in REPRISE were required to have a ceftazidime-resistant pathogen so the overall microbiological response is representative of ceftazidime-resistant pathogens.

3.2.1. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の有効性の結果の要約（主要評価項目および副次評価項目）

RECAPTURE 試験では，統計解析に関する各地域の規制当局の要求事項が異なっていたため，ROW の各規制当局（EU の EMA を含む）および FDA の両方の要求事項を満たす有効性主要評価項目を設定した。本項では，ROW 解析の結果を中心に示した。ROW に特化した有効性主要評価項目である mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果について，ドリペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が統計学的に検証された（3.2.1.1 項）。同評価項目について，感度解析（D4280C00002/4 試験総括報告書 7.1.2 項）および部分集団解析（3.3.3 項）でも一貫した結果が得られた。治験担当医師判定による臨床効果はいずれの投与群でも高く，投与群間で同様であった（3.2.1.6 項）。

頑健性のある有効性解析を実施するために，RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の有効性データを原因菌別に併合し，TOC 時点での原因菌別の微生物学的効果および臨床効果を評価した。mMITT 集団での原因菌別の微生物学的効果および臨床効果の結果は 3.2.1.2 項に示した。主な原因菌に対して有効と判定された治験参加者の割合（微生物学的効果が「消失」および臨床

効果が「治癒」と判定された治験参加者の割合）は CAZ-AVI 群と対照薬群でおおむね同様であった。セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌に対する有効性の併合解析結果は 3.3.3 項に示した。

CAZ-AVI の臨床的有効性を支持する追加エビデンスとして REPRISE 試験の結果も示した。mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で BAT 群より高かった（3.2.1.4 項）。臨床効果はいずれの投与群でも高く，投与群間で同様であった（3.2.1.7 項）。

3.2.1.1. RECAPTURE 試験：主要評価項目—mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果

RECAPTURE 試験の mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果を Table 27 に示した。

事前に規定した非劣性マージン-12.5%に基づき，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果についてドリペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証された。

また，患者ごとの微生物学的効果の投与群間の差の両側 95% CI の下限が 0.33 であり 0 を超えたことから，CAZ-AVI の統計学的優越性（有意水準 5%）も検証された。

患者ごとの微生物学的効果について，急性腎盂腎炎の有無など，ベースライン時の疾患特性別の部分集団解析の結果は 3.3.1.2 項に示した。

Table 27. Per-Patient Microbiological Response at TOC (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)

	Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Per-Patient Microbiological Response	**CAZ-AVI (N=393)**	**Doripenem (N=417)**	**Difference[a] (%) (95% CI[b])**
Favorable	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (0.33, 12.36)
Unfavorable	58 (14.8)	83 (19.9)	
Indeterminate	31 (7.9)	38 (9.1)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Difference=Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group).
b. The CI for the difference is calculated using unstratified Miettinen and Nurminen method.
Consistent with the protocol, the sponsor will conclude non-inferiority if the lower limit of the 95% CI (corresponding to a 97.5% 1 sided lower bound) is greater than -12.5%. Percentages are based on the total number of patients in treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.1.1.3.

日本人集団でも，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果について，全体集団と同様の結果が得られた（Table 28）。

Table 28. Summary of Clinical Efficacy Per-patient Microbiological Response at TOC (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE

Response	Number (%) of Patients	
	CAZ-AVI (N=25)	Doripenem (N=20)
Favorable	22 (88.0)	16 (80.0)
Unfavorable	2 (8.0)	3 (15.0)
Indeterminate	1 (4.0)	1 (5.0)

TOC Test of cure. Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: admicro Output File: ./ctd6/PMDA_consul/T010301 Date of Generation: 12JAN2023(20:53)
Table 1.3.1.j is for Pfizer internal use.

3.2.1.2. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での各時点の原因菌別の微生物学的効果および臨床効果

原因菌別の微生物学的効果

RECAPTURE 試験，REPRISE 試験および併合解析での TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果を Table 29 に示した。

mMITT 集団の TOC 時点での腸内細菌目細菌全体に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群（79.5%）で併合対照薬群（68.7%）より高かった。この差は主に，特に多く認められた原因菌 2 種（*E. coli* および *K. pneumoniae*）に対する効果に因るものと考えられた。mMITT 集団の TOC 時点での *E. coli* に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群で 80.1%，併合対照薬群で 71.4%であった。*K. pneumoniae* に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群で 79.8%，併合対照薬群で 64.8%であった。

P. aeruginosa は腸内細菌目細菌以外で最も多く認められたグラム陰性菌であった。TOC 時点の *P. aeruginosa* が「消失」と判定された治験参加者の割合は併合 CAZ-AVI 群（69.7%）で併合対照薬群（62.1%）より高かった。RECAPTURE 試験では，*P. aeruginosa* が「消失」と判定された治験参加者の割合はドリペネム群（75.0%）で CAZ-AVI 群（66.7%）より高かった。REPRISE 試験では，*P. aeruginosa* が「消失」と判定された治験参加者の割合は CAZ-AVI 群（73.3%）で BAT 群（33.3%）より高かった。

cUTI の臨床経過と一致して，CAZ-AVI 群および対照薬群のいずれの投与群でも，原因菌別の微生物学的効果は経時的に低下した。*E. coli* および *K. pneumoniae* に対する微生物学的効果は，いずれの時点でも CAZ-AVI 群で対照薬群より高く維持された（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.4.1.1，Table 11.2.4.1.2，Table 11.2.4.1.3 および D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.6.3.1）。REPRISE 試験では，*P. aeruginosa* に対する微生物学的効果は，FU1 時点以外のいずれの時点でも CAZ-AVI 群で BAT 群より高く維持された（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.6.3.1）。同様の傾向が eME 集団でも認められた（M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.2,

D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.4.2.2 および Table 11.2.4.2.3 ならびに D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.6.3.2）。

併合データセットで，セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌のいずれの原因菌に対しても CAZ-AVI の有効性が確認された（3.3.3 項）。

Table 29. Per-Pathogen Microbiological Response at TOC by Baseline Pathogen (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	RECAPTURE		REPRISE		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI[a] (N=393)	Doripenem[a] (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)	CAZ-AVI[a] (N=537)	Comparator[a] (N=554)
Baseline Pathogen	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)
Enterobacterales	(299/382) 78.3	(281/398) 70.6	(113/136) 83.1	(96/151) 63.6	(412/518) 79.5	(377/549) 68.7
Citrobacter freundii complex	(4/4) 100.0	(1/2) 50.0	(2/3) 66.7	(0/3) 0	(6/7) 85.7	(1/5) 20.0
Citrobacter koseri	(0/1) 0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(1/1) 100.0
Enterobacter aerogenes	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(1/1) 100.0
Enterobacter cloacae	(6/11) 54.5	(9/13) 69.2	(5/8) 62.5	(5/6) 83.3	(11/19) 57.9	(14/19) 73.7
Escherichia coli	(229/292) 78.4	(220/306) 71.9	(52/59) 88.1	(40/58) 69.0	(281/351) 80.1	(260/364) 71.4
Klebsiella oxytoca	(5/6) 83.3	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/2) 50.0	(5/6) 83.3	(2/3) 66.7
Klebsiella ozaenae	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Klebsiella pneumoniae	(33/44) 75.0	(35/56) 62.5	(46/55) 83.6	(44/66) 66.7	(79/99) 79.8	(79/122) 64.8
Morganella morganii	(4/4) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(5/5) 100.0	(0/0)
Proteus mirabilis	(16/17) 94.1	(9/13) 69.2	(2/5) 40.0	(0/4) 0	(18/22) 81.8	(9/17) 52.9
Proteus rettgeri	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(0/0)	(0/1) 0
Proteus vularis group	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100
Providencia rettgeri	(0/1) 0	(0/1) 0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(0/1) 0
Providencia stuartii	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/1) 0	(1/1) 100.0	(0/1) 0
Raoultella terrigena	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Serratia marcescens	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0	(0/0)	(1/2) 50.0	(1/1) 100.0	(3/4) 75.0
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	(12/18) 66.7	(16/21) 76.2	(12/16) 75.0	(3/9) 33.3	(24/34) 70.6	(19/30) 63.3
Burkholderia cepacia complex	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0
Ochrobactrum anthropi	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Pseudomonas aeruginosa	(12/18) 66.7	(15/20) 75.0	(11/15) 73.3	(3/9) 33.3	(23/33) 69.7	(18/29) 62.1

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; Fav = favorable; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; ROW = Rest of the World; SAP = statistical analysis plan; TOC = test-of-cure.

a. May include oral switch treatment.

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once using the isolate with the highest MIC to study drug received. The per-pathogen response assignment is defined in the SAP (ROW). Percentages are based on the total number of pathogens in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.1.

RECAPTURE 試験の日本人集団でも，mMITT 集団での TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果について，全体集団と同様の結果が得られた（Table 30）。

Table 30. Summary of Clinical Efficacy Per-pathogen Microbiological Response at TOC by Baseline Pathogen (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE

Baseline pathogen	CAZ-AVI (N=25)			Doripenem (N=20)		
	Favorable response rate (%)	Number of favorable responses	n	Favorable response rate (%)	Number of favorable responses	n
All	88.0	22	25	80.0	16	20
Enterobacterales	87.5	21	24	78.9	15	19
Citrobacter freundii complex	100	1	1		0	0
Enterobacter cloacae	0.0	0	1		0	0
Escherichia coli	89.5	17	19	82.4	14	17
Klebsiella oxytoca	100	1	1	100	1	1
Klebsiella pneumoniae	100	2	2		0	0
Proteus mirabilis		0	0	0.0	0	1
Gram negative pathogens other than Enterobacterales	100	1	1	100	1	1
Pseudomonas aeruginosa	100	1	1	100	1	1

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once. The per pathogen response assignment is defined in Table 4 of SAP (USA).
TOC Test of cure. N Number of patients in treatment group. Percentages are based on the total number of unique pathogens (n).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: admicro Output File: ./ctd6/PMDA consul/T010302 Date of Generation: 17JAN2023(05:53)
Table 1.3.2.j is for Pfizer internal use.

原因菌別の臨床効果

RECAPTURE 試験，REPRISE 試験および併合解析での TOC 時点の原因菌別の臨床効果を Table 31 に示した。

臨床効果は，併合 CAZ-AVI 群および併合対照薬群のいずれの投与群でも高く，投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも，特に多く認められた腸内細菌目細菌の原因菌は *E. coli* および *K. pneumoniae* であった。TOC 時点の *E. coli* に対する臨床効果は併合 CAZ-AVI 群で 90.9%，併合対照薬群で 90.6%であった。TOC 時点の *K. pneumoniae* に対する臨床効果は併合 CAZ-AVI 群で 93.9%，併合対照薬群で 93.4%であった。

TOC 時点の *P. aeruginosa* に対する臨床効果は併合対照薬群（92.0%）で併合 CAZ-AVI 群（84.4%）より高かった。

eME 集団でも同様の結果が得られた。ただし，eME 集団での *P. aeruginosa* に対する臨床効果は併合 CAZ-AVI 群（96.2%）で併合対照薬群（91.3%）より高かった（M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.4.2）。

Table 31. Per-Pathogen Clinical Response at TOC by Baseline Gram-Negative Pathogen (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	RECAPTURE		REPRISE		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI[a] (N=393)	Doripenem[a] (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)	CAZ-AVI[a] (N=537)	Comparator[a] (N=554)
Baseline Pathogen	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)
All	(355/393) 90.3	(377/417) 90.4	(132/144) 91.7	(129/137) 94.2	(487/537) 90.7	(506/554) 91.3
Enterobacterales	(341/376) 90.7	(358/396) 90.4	(121/131) 92.4	(124/132) 93.9	(462/507) 91.1	(482/528) 91.3
Citrobacter freundii complex	(4/4) 100.0	(2/2) 100.0	(3/3) 100.0	(2/2) 100.0	(7/7) 100.0	(4/4) 100.0
Citrobacter koseri	(0/1) 0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(1/1) 100.0
Enterobacter aerogenes	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(1/1) 100.0
Enterobacter cloacae	(9/11) 81.8	(12/13) 92.3	(7/8) 87.5	(5/6) 83.3	(16/19) 84.2	(17/19) 89.5
Escherichia coli	(266/292) 91.1	(275/306) 89.9	(53/59) 89.8	(54/57) 94.7	(319/351) 90.9	(329/363) 90.6
Klebsiella oxytoca	(5/6) 83.3	(1/1) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(5/6) 83.3	(3/3) 100.0
Klebsiella ozaenae	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Klebsiella pneumoniae	(39/44) 88.6	(52/56) 92.9	(54/55) 98.2	(61/65) 93.8	(93/99) 93.9	(113/121) 93.4
Morganella morganii	(4/4) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(5/5) 100.0	(0/0)
Proteus mirabilis	(17/17) 100.0	(11/13) 84.6	(3/5) 60.0	(1/1) 100.0	(20/22) 90.9	(12/14) 85.7
Proteus rettgeri	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Proteus vulgaris group	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100.0
Providencia rettgeri	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0
Providencia stuartii	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Raoultella terrigena	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Serratia marcescens	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(1/1) 100.0	(4/4) 100.0
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	(15/18) 83.3	(19/21) 90.5	(13/15) 86.7	(5/5) 100.0	(28/33) 84.8	(24/26) 92.3
Burkholderia cepacia complex	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0
Ochrobactrum anthropi	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Pseudomonas aeruginosa	(15/18) 83.3	(18/20) 90.0	(12/14) 85.7	(5/5) 100.0	(27/32) 84.4	(23/25) 92.0

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.

a. May include oral switch treatment.

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once using the isolate with the highest MIC to study drug received. Clinical cure rate for the mMITT analysis set is defined as the number of patients with a clinical response of clinical cure divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate, based on the investigator's assessment. Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.4.1.

RECAPTURE 試験の日本人集団を対象に，ベースライン時グラム陰性菌の TOC 時点の臨床効果を Table 32 に示した。日本人集団の多くで検出された *E. coli* の臨床効果は CAZ-AVI 群で 94.7%，ドリペネム群で 94.1%であり，日本人集団でも全体集団と同様の結果であった。

Table 32. Summary of Clinical Efficacy Investigator Determined Clinical Response at TOC by Baseline Pathogen (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE

	Number of Patients					
	CAZ-AVI (N=25)			Doripenem (N=20)		
Pathogen	**Cure rate (%)**	**Number of clinical cures**	**n**	**Cure rate (%)**	**Number of clinical cures**	**n**
All	84.0	21	25	90.0	18	20
Enterobacterales	87.5	21	24	89.5	17	19
Citrobacter freundii complex	100	1	1		0	0
Enterobacter cloacae	0.0	0	1		0	0
Escherichia coli	94.7	18	19	94.1	16	17
Klebsiella oxytoca	100	1	1	100	1	1
Klebsiella pneumoniae	50.0	1	2		0	0
Proteus mirabilis		0	0	0.0	0	1
Gram negative pathogens other than Enterobacterales	0.0	0	1	100	1	1
Pseudomonas aeruginosa	0.0	0	1	100	1	1

Clinical cure rate for the mMITT analysis set is defined as the number of patients with a clinical response at the test of cure (TOC) visit of clinical cure divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate.
N Number of patients in treatment group. Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adfa Output File: ./ctd6/PMDA_consul/T010402 Date of Generation: 17JAN2023(05:50)
Table 1.4.2.j is for Pfizer internal use.

3.2.1.3. RECAPTURE 試験：mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での各時点の患者ごとの微生物学的効果

RECAPTURE 試験の mMITT 集団，eME 集団および ME 集団での各時点の患者ごとの微生物学的効果をそれぞれ Table 33，Table 34 および D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.3.1.3 に示した。

mMITT 集団では，EOT 時点の患者ごとの微生物学的効果は投与群間で同程度であった。cUTI の臨床経過と一致して，患者ごとの微生物学的効果は経時的に低下し，TOC 時点では CAZ-AVI 群（77.4%）でドリペネム群（71.0%）より高かった。この差は LFU 時点でも維持され，CAZ-AVI 群で 68.2%，ドリペネム群で 60.9%であった。

eME 集団でも，EOT 時点の患者ごとの微生物学的効果は投与群間で同程度であった。TOC 時点では CAZ-AVI 群（83.2%）でドリペネム群（75.9%）より高かった。この差は LFU 時点で更に拡大し，CAZ-AVI 群で 73.3%，ドリペネム群で 63.6%であった。ME 集団でも同様の結果が得られた（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.3.1.3）。

Table 33. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Time Point	Per-Patient Microbiological Response	CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	Difference[a] (95% CI)[b]
EOT (IV)	Favorable	374 (95.2)	395 (94.7)	0.4 (-2.70, 3.56)
	Unfavorable	1 (0.3)	3 (0.7)	
	Indeterminate	18 (4.6)	19 (4.6)	
TOC	Favorable	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (0.33, 12.36)
	Unfavorable	58 (14.8)	83 (19.9)	
	Indeterminate	31 (7.9)	38 (9.1)	
LFU	Favorable	268 (68.2)	254 (60.9)	7.3 (0.68, 13.81)
	Unfavorable	83 (21.1)	125 (30.0)	
	Indeterminate	42 (10.7)	38 (9.1)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.

a. Difference=Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group)
b. The CI for the difference is calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method. Percentages are based on the total number of patients in treatment group (N).

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.3.1.1.

Table 34. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment (RECAPTURE, Extended ME Analysis Set)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Time Point	Per-Patient Microbiological Response	CAZ-AVI	Doripenem	Difference[a] (95% CI)[b]
EOT (IV)		(N=336)	(N=371)	
	Favorable	335 (99.7)	369 (99.5)	0.2 (-1.17, 1.68)
	Unfavorable	1 (0.3)	2 (0.5)	
TOC		(N=292)	(N=311)	
	Favorable	243 (83.2)	236 (75.9)	7.3 (0.88, 13.74)
	Unfavorable	49 (16.8)	75 (24.1)	
LFU		(N=251)	(N=272)	
	Favorable	184 (73.3)	173 (63.6)	9.7 (1.72, 17.55)
	Unfavorable	67 (26.7)	99 (36.4)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; N = number of patients in the extended ME analysis set at the particular visit in each treatment group; TOC = test-of-cure.

a. Difference=Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group)
b. The CI for the difference is calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method. Percentages are based on the total number of patients in the extended ME analysis set at the particular visit in each treatment group (N).

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.3.1.2.

3.2.1.4. REPRISE 試験：mMITT 集団での各時点の患者ごとの微生物学的効果

REPRISE 試験の mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果を Table 35 に示した。

mMITT 集団では，TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群（81.9%）で BAT 群（64.2%）より高く，両投与群の 95% CI は重なっていなかった。cUTI の臨床経過と一致して，患者ごとの微生物学的効果は経時的に低下したが，いずれの時点でも CAZ-AVI 群で BAT 群より高く維持された（TOC 時点では CAZ-AVI 群 81.9%および BAT 群 64.2%，FU1 時点ではそれぞれ 71.5%および 56.9%，FU2 時点ではそれぞれ 68.8%および 53.3%）（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.1）。eME 集団の TOC 時点でも同様の傾向が認められた（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.2）。

患者ごとの微生物学的効果について，急性腎盂腎炎の有無別の部分集団解析の結果は 3.3.2.1 項に示した。

Table 35. Per-Patient Microbiological Response at TOC (REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Set)

	Number (%) of Patients			
Per-Patient Microbiological Response	**CAZ-AVI (N=144)**	**95% CI[a]**	**BAT (N=137)**	**95% CI[a]**
Favorable[b]	118 (81.9)	(75.1, 87.6)	88 (64.2)	(56.0, 71.9)
Unfavorable	17 (11.8)		42 (30.7)	
Indeterminate	9 (6.3)		7 (5.1)	

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.
a. 95% CIs for individual treatment groups are calculated using the Jeffreys method.
b. Favorable microbiological response includes eradication and presumed eradication.
Percentages are based on the total number of patients infected with ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens in treatment group (N).
Source: D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.1.

3.2.1.5. RECAPTURE 試験：セフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌と判定された治験参加者での患者ごとの微生物学的効果

RECAPTURE 試験の mMITT 集団，eME 集団および ME 集団のセフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌と判定された治験参加者での患者ごとの微生物学的効果をそれぞれ Table 36，Table 37 および D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.11.1.3 に示した。

mMITT 集団では，CAZ-AVI 群の 75 例およびドリペネム群の 84 例がベースライン時にセフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌と判定された。

mMITT 集団のセフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌と判定された治験参加者で，EOT 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群とドリペネム群で同程度であった。cUTI の臨床経過と一致して，患者ごとの微生物学的効果は経時的に低下した。TOC 時点では CAZ-AVI 群で

62.7%，ドリペネム群で 60.7%であった。LFU 時点では CAZ-AVI 群（61.3%）でドリペネム群（45.2%）より高かった。

eME 集団および ME 集団のセフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌と判定された治験参加者でも，EOT 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群とドリペネム群で同程度であり，TOC 時点および LFU 時点では CAZ-AVI 群でドリペネム群より高かった。

Table 36. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment in Patients Infected by Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Pathogens (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Time Point	Per-Patient Microbiological Response	CAZ-AVI (N=75)	Doripenem (N=84)	Difference[a] % (95% CI[b])
EOT (IV)	Favorable	69 (92.0)	78 (92.9)	-0.9 (-10.20, 7.95)
	Unfavorable	0	2 (2.4)	
	Indeterminate	6 (8.0)	4 (4.8)	
TOC	Favorable	47 (62.7)	51 (60.7)	2.0 (-13.18, 16.89)
	Unfavorable	19 (25.3)	27 (32.1)	
	Indeterminate	9 (12.0)	6 (7.1)	
LFU	Favorable	46 (61.3)	38 (45.2)	16.1 (0.50, 30.89)
	Unfavorable	20 (26.7)	42 (50.0)	
	Indeterminate	9 (12.0)	4 (4.8)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.

a. Difference=Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group).

b. CIs are calculated using Miettinen and Nurminen method without adjustments for multiplicity.

Percentages are based on the total number of patients infected with ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens in treatment group (N).

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.11.1.1.

Table 37. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment in Patients Infected by Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Pathogens (RECAPTURE, Extended ME Analysis Set)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Time Point	Per-Patient Microbiological Response	CAZ-AVI	Doripenem	Difference[a] % (95% CI[b])
EOT (IV)		(N=62)	(N=74)	
	Favorable	62 (100.0)	73 (98.6)	1.4 (-4.56, 7.30)
	Unfavorable	0	1 (1.4)	
TOC		(N=51)	(N=63)	
	Favorable	37 (72.5)	41 (65.1)	7.5 (-9.91, 24.01)
	Unfavorable	14 (27.5)	22 (34.9)	
LFU		(N=47)	(N=57)	
	Favorable	33 (70.2)	25 (43.9)	26.4 (7.17, 43.51)
	Unfavorable	14 (29.8)	32 (56.1)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Difference=Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group)
b. CIs are calculated using unstratified Miettinen and Nurminen method without adjustments for multiplicity.
Percentages are based on the total number of patients infected with ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens in the extended ME analysis set at the particular visit in each treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.11.1.2.

セフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌と判定された治験参加者との比較のために，mMITT 集団のセフタジジム感受性グラム陰性菌が原因菌と判定された治験参加者での患者ごとの微生物学的効果を Table 38 に示した。

mMITT 集団のセフタジジム感受性グラム陰性菌が原因菌と判定された治験参加者でも，EOT 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群とドリペネム群で同程度であり，TOC 時点および LFU 時点では CAZ-AVI 群でドリペネム群より高かった。eME 集団および ME 集団でも同様の結果が得られた（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.11.1.5 および Table 11.2.11.1.6）。

Table 38. Per-Patient Microbiological Response by Scheduled Assessment in Patients Infected by Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Pathogens (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Time Point	Per-Patient Microbiological Response	CAZ-AVI (N=316)	Doripenem (N=326)	Difference[a] % (95% CI[b])
EOT (IV)	Favorable	303 (95.9)	311 (95.4)	0.5 (-2.84, 3.82)
	Unfavorable	1 (0.3)	1 (0.3)	
	Indeterminate	12 (3.8)	14 (4.3)	
TOC	Favorable	256 (81.0)	238 (73.0)	8.0 (1.50, 14.48)
	Unfavorable	39 (12.3)	56 (17.2)	
	Indeterminate	21 (6.6)	32 (9.8)	
LFU	Favorable	221 (69.9)	209 (64.1)	5.8 (-1.46, 13.05)
	Unfavorable	63 (19.9)	83 (25.5)	
	Indeterminate	32 (10.1)	34 (10.4)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Difference=Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group)
b. CIs are calculated using unstratified Miettinen and Nurminen method without adjustments for multiplicity.
Percentages are based on the total number of patients infected with ceftazidime-susceptible Gram-negative pathogens in the extended ME analysis set at the particular visit in each treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.11.1.4.

セフタジジム感受性菌に対する CAZ-AVI の有効性も検証された。セフタジジム耐性グラム陰性菌およびセフタジジム感受性グラム陰性菌に対する原因菌別の微生物学的効果はそれぞれ 3.3.3.1 項および 3.3.3.2 項に示した。

3.2.1.6. RECAPTURE 試験：mMITT 集団，ME 集団，eME 集団および CE 集団での各時点の臨床効果

RECAPTURE 試験では，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点での臨床効果を分類するため，症状・徴候（発熱，排尿障害，肋骨脊柱角圧痛など）や身体学的検査所見を基に，各治験参加者の臨床経過および各時点の状態を治験担当医師が総合的に評価した（Table 10）。

RECAPTURE 試験の mMITT 集団および CE 集団での各時点の治験担当医師判定による臨床効果をそれぞれ Table 39 および Table 40 に示した。また，eME 集団および ME 集団での各時点の治験担当医師判定による臨床効果をそれぞれ D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.8.1.2 および Table 11.2.8.1.3 に示した。

いずれの解析対象集団でも，治験担当医師判定による臨床効果は高く，投与群間で同様であった。

mMITT 集団の TOC 時点で「治癒」と判定され，LFU 時点でも治癒が維持された治験参加者の割合は CAZ-AVI 群で 93.0%，ドリペネム群で 91.5%であった（群間差：1.4%，95% CI：-2.5, 5.4）（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.25.1）。ME 集団，eME 集団および CE 集団の TOC

時点でも同様の結果が得られた（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.25.2～Table 11.2.25.4）。

Table 39. Investigator Determined Clinical Response by Visit (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Visit	Response	CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	Difference[a] (%) (95% CI[b])
EOT (IV)	Clinical cure	378 (96.2)	407 (97.6)	-1.4 (-4.07, 1.02)
	Clinical failure	5 (1.3)	5 (1.2)	
	Indeterminate	10 (2.5)	5 (1.2)	
TOC	Clinical cure	355 (90.3)	377 (90.4)	-0.1 (-4.23, 4.03)
	Clinical failure	11 (2.8)	24 (5.8)	
	Indeterminate	27 (6.9)	16 (3.8)	
LFU	Clinical cure	335 (85.2)	350 (83.9)	1.3 (-3.71, 6.30)
	Clinical failure	23 (5.9)	39 (9.4)	
	Indeterminate	35 (8.9)	28 (6.7)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Difference=Difference in clinical cure rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group).
b. The CI for the difference is calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
Percentages are based on the total number of patients in treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.8.1.1.

Table 40. Investigator Determined Clinical Response by Visit (RECAPTURE, CE Analysis Set)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Visit	Response	CAZ-AVI	Doripenem	Difference[a] (%) (95% CI[b])
EOT (IV)		(N=350)	(N=391)	
	Clinical cure	336 (98.9)	387 (99.0)	-0.1 (-1.99, 1.61)
	Clinical failure	4 (1.1)	4 (1.0)	
TOC		(N=297)	(N=330)	
	Clinical cure	289 (97.3)	309 (93.6)	3.7 (0.41, 7.16)
	Clinical failure	8 (2.7)	21 (6.4)	
LFU		(N=254)	(N=287)	
	Clinical cure	235 (92.5)	254 (88.5)	4.0 (-1.00, 9.05)
	Clinical failure	19 (7.5)	33 (11.5)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Difference=Difference in clinical cure rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group).
b. The CI for the difference is calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
Percentages are based on the total number of patients in treatment group (N).
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.8.1.4.

「治癒せず」および「判定不能」と治験担当医師により判定された理由

臨床効果が「治癒せず」と判定された治験参加者について，詳細を D4280C00002/4 試験総括報告書 7.1.4.8 項に示し，以下に要約した。

mMITT 集団の EOT 時点では「治癒せず」と判定された治験参加者の割合は投与群間で同程度であったが，TOC 時点および LFU 時点ではドリペネム群で CAZ-AVI 群より高かった。TOC 時点で「治癒せず」と判定された治験参加者は CAZ-AVI 群で 11 例（2.8%），ドリペネム群で 24 例（5.8%）であった。LFU 時点で「治癒せず」と判定された治験参加者は CAZ-AVI 群で 23 例（5.9%），ドリペネム群で 39 例（9.4%）であった。本治験では死亡例は認められず，「治癒せず」の判定理由はいずれも「治療効果の欠如，症状・徴候の存続もしくは悪化または追加の抗菌薬治療の実施」であった。

mMITT 集団では，いずれの時点でも「判定不能」と判定された治験参加者の割合は CAZ-AVI 群でドリペネム群より高かった。いずれの時点でも最も多い「判定不能」の理由は「追跡不能または未評価」であった。

RECAPTURE 試験の日本人集団を対象に，mMITT 集団での各時点の治験担当医師判定による臨床効果を Table 41 に示した。日本人集団でも全体集団と同様の結果であった。

Table 41. Summary of Clinical Efficacy Investigator Determined Clinical Response by Visit (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - RECAPTURE

Visit	Response	Number (%) of Patients	
		CAZ-AVI (N=25)	Doripenem (N=20)
End of treatment (IV)	Clinical cure	23 (92.0)	20 (100)
	Clinical failure	2 (8.0)	0
	Indeterminate	0	0
Test of cure	Clinical cure	21 (84.0)	18 (90.0)
	Clinical failure	2 (8.0)	1 (5.0)
	Indeterminate	2 (8.0)	1 (5.0)
Late follow-up	Clinical cure	22 (88.0)	19 (95.0)
	Clinical failure	2 (8.0)	1 (5.0)
	Indeterminate	1 (4.0)	0

IV Intravenous. Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adfa Output File: ./ctd6/PMDA_consul/T010401 Date of Generation: 17JAN2023(05:46)
Table 1.4.1.j is for Pfizer internal use.

3.2.1.7. REPRISE 試験：主要評価項目—mMITT 集団での各時点の臨床効果

REPRISE 試験の mMITT 集団での各時点の臨床効果を Table 42 に示した。

mMITT 集団の TOC 時点で「治癒」と判定された治験参加者の割合は CAZ-AVI 群で 91.7%であり，BAT 群の「治癒」と判定された治験参加者の割合（94.2%）と同程度であった。いずれの投与群でも「治癒」と判定された治験参加者の割合は経時的に低下したが，いずれの時点でも 80%以上に維持された。いずれの時点でも「治癒」と判定された治験参加者の割合は投与群間でおおむね同程度であり，eME 集団でも同様の傾向が認められた（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.1.4.2）。

Table 42. Clinical Response by Visit (REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Set)

		Number (%) of Patients			
Visit	Response	CAZ-AVI (N=144)	95% CI[a]	BAT (N=137)	95% CI[a]
EOT	Clinical cure	142 (98.6)	(95.6, 99.7)	136 (99.3)	(96.6, 99.9)
	Clinical failure	0		0	
	Indeterminate	2 (1.4)		1 (0.7)	
TOC	Clinical cure	132 (91.7)	(86.3, 95.4)	129 (94.2)	(89.3, 97.2)
	Clinical failure	2 (1.4)		2 (1.5)	
	Indeterminate	10 (6.9)		6 (4.4)	
FU1	Clinical cure	127 (88.2)	(82.2, 92.7)	121 (88.3)	(82.2, 92.9)
	Clinical failure	5 (3.5)		8 (5.8)	
	Indeterminate	12 (8.3)		8 (5.8)	
FU2	Sustained clinical cure	123 (85.4)	(79.0, 90.5)	118 (86.1)	(79.6, 91.1)
	Clinical failure (carried forward from the TOC Visit)	11 (7.6)		13 (9.5)	
	Indeterminate	10 (6.9)		6 (4.4)	

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; n = number of patients in specific category; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.
a. 95% CIs for the proportions with clinical cure are determined using the Jeffreys method.
Percentages are calculated 100×(n/N) and are based on the total number of patients in the entry diagnosis category within treatment group.
Source: D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.1.4.1.

「治癒せず」および「判定不能」と判定された理由

臨床効果が「治癒せず」および「判定不能」と判定された治験参加者について，詳細をそれぞれ D4280C00006 試験総括報告書 7.1.1.2 項および 7.1.1.3 項に示し，以下に要約した。

mMITT 集団の TOC 時点で「治癒せず」と判定された治験参加者は CAZ-AVI 群で 2 例（1.4%），BAT 群で 2 例（1.5%）であった。

CAZ-AVI 群で「治癒せず」と判定された治験参加者 2 例の判定理由は，いずれも「追加の抗菌薬治療を要する症状・徴候の存続」で，具体的には cUTI の再発であった（D4280C00006 試験総括報告書 Appendix 12.2.6.3）。

BAT 群で「治癒せず」と判定された治験参加者 2 例の判定理由は，いずれも「過去に治癒せずの基準を満たした」であった。いずれの治験参加者も EOT 時点で「治癒」と判定されていたが，

その後の複数の時点で「治癒せず」と判定されていた（D4280C00006 試験総括報告書 Appendix 12.2.6.1）。

mMITT 集団の TOC 時点で「判定不能」と判定された治験参加者は CAZ-AVI 群で 10 例（6.9%），BAT 群で 6 例（4.4%）であった。最も多い「判定不能」の理由は「追跡不能」であった［CAZ-AVI 群 6 例（4.2%），BAT 群 3 例（2.2%）］。3 例［CAZ-AVI 群 2 例（1.4%），BAT 群 1 例（0.7%）］では，cUTI とは明らかに関連のない死亡により「追跡不能」と判定された（D4280C00006 試験総括報告書 Appendix 12.2.6.1）。

3.2.1.8. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目の結果を以下に要約した。詳細は各試験総括報告書に示した。

- 原因菌の MIC 値別の微生物学的効果（D4280C00002/4 試験総括報告書 7.1.4.3 項および D4280C00006 試験総括報告書 7.1.2.7 項）

  RECAPTURE 試験では，いずれの投与群でも原因菌の MIC 値別の微生物学的効果にばらつきが認められたが，これらのデータを精査した結果，いずれの解析対象集団でも特段の傾向は認められなかった。

  REPRISE 試験の mMITT 集団では，*E. coli* および *K. pneumoniae* の CAZ-AVI に対する MIC がそれぞれ 8 μg/mL までおよび 2 μg/mL までの場合に，TOC 時点で CAZ-AVI に対する有効な微生物学的効果が認められた。ベースラインで検出された *P. aeruginosa* は CAZ-AVI 群では 14 例のみであったが，CAZ-AVI に対する MIC が 8 μg/mL 超でも，TOC 時点で CAZ-AVI に対する有効な微生物効果が認められた。

- 治験薬投与開始後に新たに認められた感染（D4280C00002/4 試験総括報告書 7.1.5.1 項および D4280C00006 試験総括報告書 7.1.3.1 項）

  RECAPTURE 試験および REPRISE 試験のいずれの試験でも，mMITT 集団で治験薬投与開始後に新たに感染が認められた治験参加者の割合は低く，投与群間でおおむね同程度であった。重複感染は両試験合わせて 1 例にのみ認められた。

- 治療変更または投与中止の理由（D4280C00006 試験総括報告書 7.1.2.8 項）

  REPRISE 試験の mMITT 集団では，治療変更または投与中止を必要とした治験参加者は少なく，その割合は投与群間でおおむね同程度であった。治験期間中，CAZ-AVI 群の 11 例（7.6%）および BAT 群の 8 例（5.8%）が治療変更を必要とした。最も多かった治療変更の理由は CL_{cr} の変化であった。

- 28 日間の全死亡（D4280C00006 試験総括報告書 7.1.2.9 項）

  REPRISE 試験の mMITT 集団では，第 28 日以前に 6 例［CAZ-AVI 群 3 例（2.1%），BAT 群 3 例（2.2%）］が死亡した。いずれの治験参加者でも死亡の転帰を伴う有害事象が認められたが，治験薬との関連はないと治験担当医師により判断された。原疾患の悪化による死亡は認められなかった。CAZ-AVI 群の 4 例では，追跡不能のため，28 日

間の全死亡を評価できなかった。このうち 3 例は FU1 時点以降で追跡不能となり，1 例は FU2 時点で追跡不能であった。

- ベースライン時に発熱が認められた治験参加者が，最初に解熱するまでにかかった期間（D4280C00002/4 試験総括報告書 7.1.4.7 項）

  RECAPTURE 試験の mMITT 集団では，最初に解熱するまでにかかった期間の中央値は CAZ-AVI 群で 2 日，ドリペネム群で 3 日であった。ログランク検定により両投与群を比較した際の p 値は 0.038 であり，ベースライン時に発熱が認められた治験参加者での解熱するまでの期間はドリペネム群より CAZ-AVI 群で平均的に短かった。

- cUTI に伴う症状・徴候の変化（D4280C00006 試験総括報告書 7.1.4.1 項）

  REPRISE 試験の mMITT 集団では，症状・徴候に関するベースライン時の値は経時的に改善し，mMITT 集団および eME 集団はいずれも投与群間で同程度であった。

- 微生物学的効果判定における「消失」の定義を尿路感染症原因菌の生菌数が 10^3 CFU/mL 未満（他の解析では 10^4 CFU/mL 未満）とした場合の，mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の患者ごとの微生物学的効果（D4280C00002/4 試験総括報告書 7.1.6.2 項）

  RECAPTURE 試験の mMITT 集団では，微生物学的効果判定における「消失」の定義を尿から検出された原因菌の生菌数が 10^3 CFU/mL 未満としたときの TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 76.1%，ドリペネム群で 69.8%（群間差：6.3%，95% CI：0.17, 12.38）であった。比較として，微生物学的効果判定における「消失」の定義を尿から検出された原因菌の生菌数が 10^4 CFU/mL 未満とした主解析では，TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 77.4%，ドリペネム群で 71.0%（群間差：6.4%，95% CI：0.33, 12.36）であった（Table 33）。これらの結果は一貫していた。ME 集団および eME 集団でも一貫性のある結果が得られた。

  中央測定による感受性データが利用可能であるとき，TOC 時点および LFU 時点のいずれの時点でも「MIC 上昇を伴う存続」（尿から検出された原因菌の生菌数が 10^3 CFU/mL 以上）は認められなかった。

- 一致性の評価（D4280C00002/4 試験総括報告書 7.1.6.6 項）

  RECAPTURE 試験の mMITT 集団で，TOC 時点で治験担当医師により臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者のうち，CAZ-AVI 群の 90.4%およびドリペネム群の 91.2%が症状消失を自己報告した。治験担当医師により臨床効果が「治癒せず」と判定された治験参加者のうち，症状持続を自己報告した治験参加者は CAZ-AVI 群で 36.4%，ドリペネム群で 29.2%にしか認められなかった。したがって，臨床効果について治験担当医師による「治癒せず」の判定は，患者報告による症状持続を正確に反映するものではないことが示唆された。

  TOC 時点では，いずれの投与群でも治験担当医師判定により臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者の割合は高く，臨床効果が「治癒せず」と判定された治験参加者の

一部は，微生物学的効果判定で「有効」および「無効」の両方に分類された。微生物学的効果が「有効」と判定された治験参加者のうち，CAZ-AVI 群の 96.1%およびドリペネム群の 97.3%が治験担当医師判定により臨床効果が「治癒」と判定された。しかし，微生物学的効果が「無効」と判定された治験参加者のうち，治験担当医師により臨床効果が「治癒せず」と判定された治験参加者は CAZ-AVI 群で 5.2%，ドリペネム群で 14.5%にしか認められなかった。したがって，微生物学的効果の「無効」の判定は，治験担当医師による臨床効果の「治癒せず」の判定を正確に反映するものではないことが示唆された。

3.3. 部分集団における有効性の結果の比較

本項では，RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の部分集団での有効性の結果を示した。

RECAPTURE 試験および REPRISE 試験での部分集団解析の結果をそれぞれ 3.3.1 項および 3.3.2 項に示した。いずれの試験でも，部分集団解析の結果は主解析の結果とおおむね一致していた。

また，RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の併合データに基づく，個々のセフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌に対する原因菌別の微生物学的効果および臨床効果を 3.3.3 項に示した。併合データに基づく全体集団での原因菌別の微生物学的効果および臨床効果は 3.2.1.2 項に示した。

3.3.1. RECAPTURE 試験：部分集団解析

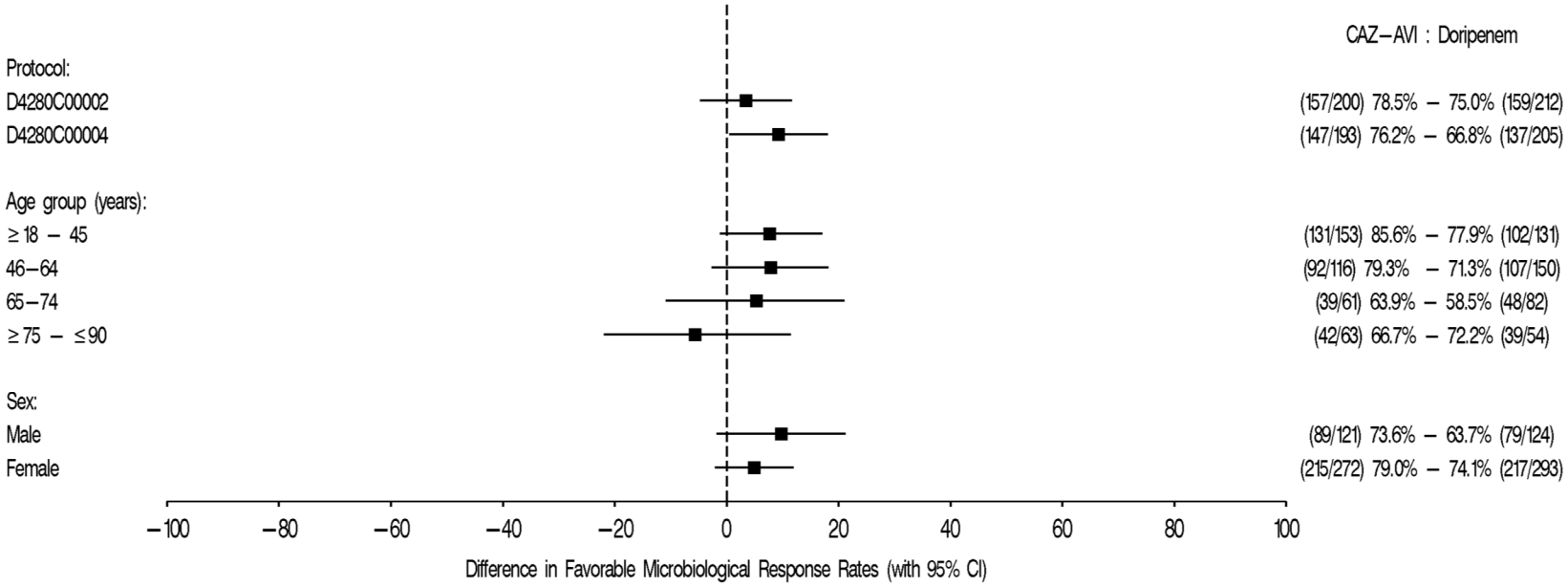
RECAPTURE 試験では，人口統計学的特性別（3.3.1.1 項）およびベースライン時の疾患特性別（3.3.1.2 項）の部分集団解析を実施した。ただし，これらの部分集団解析では，単なる偶然や各部分集団の例数により治験薬の効果にばらつきが生じることが予想されるため，結果の解釈には注意が必要である。

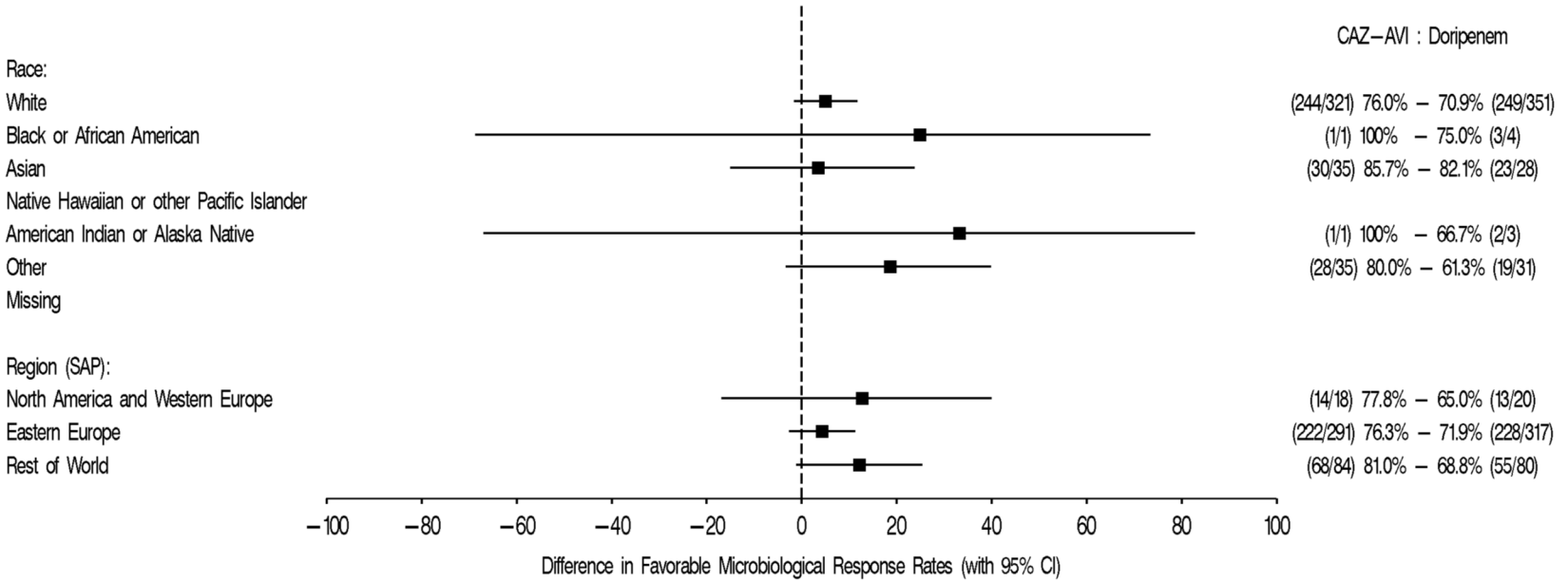
3.3.1.1. RECAPTURE 試験：人口統計学的特性別の患者ごとの微生物学的効果

RECAPTURE 試験の mMITT 集団での患者ごとの微生物学的効果について，試験別および主な人口統計学的特性別の部分集団解析の結果を Figure 4 に示した。

mMITT 集団での TOC 時点の微生物学的効果の群間差について，人口統計学的特性別の部分集団での結果はいずれも全体集団での結果と一貫していた（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.2.3.1）。年齢 75～90 歳の部分集団を除き，すべての部分集団で微生物学的効果は CAZ-AVI 群でドリペネム群より数値的に高かった。

Figure 4. Difference in Favorable Per-Patient Microbiological Response Rate at TOC by Demographic Characteristics Subgroup – Forest Plot (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)





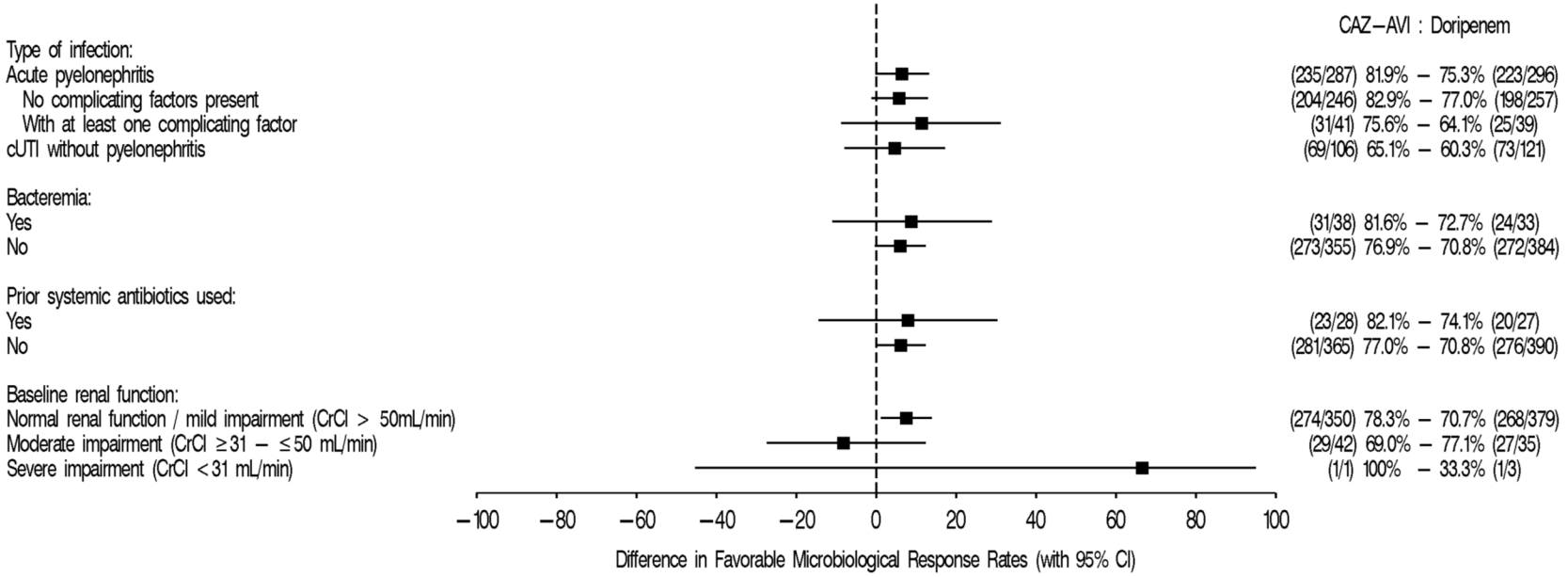
Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; mMITT = Microbiological modified intent to treat; SAP = statistical analysis plan; TOC = test-of-cure.
CIs were calculated using the unstratified method of Miettinen and Nurminen. Favorable response rate for the mMITT analysis set is defined as the number of patients with a favorable microbiological response at the TOC Visit divided by the number of patients with favorable + unfavorable + indeterminate.
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Figure 11.2.1.1.7.3.

3.3.1.2. RECAPTURE 試験：ベースライン時の疾患特性別の患者ごとの微生物学的効果

RECAPTURE 試験の mMITT 集団での患者ごとの微生物学的効果について，ベースライン時の疾患特性別の部分集団解析の結果を Figure 5 に示した。疾患特性には，対象疾患（急性腎盂腎炎または腎盂腎炎を伴わないその他の cUTI），菌血症の有無，前治療抗菌薬の使用状況およびベースライン時の腎機能を含めた。

mMITT 集団での TOC 時点の微生物学的効果の群間差について，ベースライン時の疾患特性別の部分集団での結果はいずれも全体集団での結果と一貫していた（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.2.3.2）。MRIB の部分集団を除き，すべての部分集団で微生物学的効果は CAZ-AVI 群でドリペネム群より数値的に高かった。MRIB の部分集団での患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 69.0%，ドリペネム群で 77.1%であった。

Figure 5. Difference in Favorable Per-Patient Microbiological Response Rate at TOC by Baseline Patient Disease Characteristics Subgroups – Forest Plot (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)



Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; CrCl = creatinine clearance; cUTI = complicated urinary tract infection; mMITT = Microbiological modified intent to treat; TOC = test-of-cure.
CIs were calculated using the unstratified method of Miettinen and Nurminen. Favorable response rate for the mMITT analysis set is defined as the number of patients with a favorable microbiological response at the TOC Visit divided by the number of patients with favorable + unfavorable + indeterminate.
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Figure 11.2.1.1.8.3.

mMITT 集団での TOC 時点の原疾患別の微生物学的効果を Table 43 に示した。

mMITT 集団の急性腎盂腎炎を有する治験参加者では，TOC 時点の微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 81.9%，ドリペネム群で 75.3%であった。腎盂腎炎を伴わない治験参加者では，TOC 時点の微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 65.1%，ドリペネム群で 60.3%であった。

Table 43. Microbiological Response at TOC by Primary Diagnosis (RECAPTURE, mMITT Analysis Set)

	Number (%) of Patients						
	CAZ-AVI (N=393)			Doripenem (N=417)			Comparison Between Groups
Subgroup	**Favorable Response Rate (%)**	**Number of Favorable Responses**	**n**	**Favorable Response Rate (%)**	**Number of Favorable Responses**	**n**	**Difference[a] (%) (95% CI[b])**
All patients	77.4	304	393	71.0	296	417	6.4 (0.3, 12.4)
Type of infection[c]							
cUTI without pyelonephritis	65.1	69	106	60.3	73	121	4.8 (-7.9, 17.2)
Acute pyelonephritis	81.9	235	287	75.3	223	296	6.5 (-0.1, 13.2)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; eCRF = electronic case report form; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Difference=Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group).
b. The CI for the difference is calculated using unstratified Miettinen and Nurminen method.
c. Type of infection and complicating factors are based on data collected from the eCRF.
Favorable response rate for the mMITT analysis set is defined as the number of patients with a favorable microbiological response at the TOC visit divided by the number of patients with favorable + unfavorable + indeterminate.
Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.2.3.2.

3.3.2. REPRISE 試験：部分集団解析

3.3.2.1. REPRISE 試験：原疾患別の患者ごとの微生物学的効果

mMITT 集団での TOC 時点の原疾患別の微生物学的効果を Table 44 に示した。

mMITT 集団では，急性腎盂腎炎の有無にかかわらず，いずれの部分集団でも TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で BAT 群より高かった。急性腎盂腎炎を有する治験参加者での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 87.7%，BAT 群で 70.0%であった。腎盂腎炎を伴わない治験参加者での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 78.2%，BAT 群で 58.2%であった。eME 集団でも同様の結果が得られた（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.5.2.2）。

Table 44. Microbiological Response at TOC by Primary Diagnosis (REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Set)

	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)
Acute pyelonephritis, n	57	70
Favorable, n (%)	50 (87.7)	49 (70.0)
95% CI for favorable response	(77.4, 94.3)	(58.6, 79.8)
Unfavorable, n (%)	2 (3.5)	17 (24.3)
Indeterminate, n (%)	5 (8.8)	4 (5.7)
cUTI without acute pyelonephritis, n	87	67
Favorable, n (%)	68 (78.2)	39 (58.2)
95% CI for favorable response	(68.6, 85.8)	(46.3, 69.5)
Unfavorable, n (%)	15 (17.2)	25 (37.3)
Indeterminate, n (%)	4 (4.6)	3 (4.5)

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; n = number of patients in specific category; N = number of patients in the mMITT analysis set; TOC = test-of-cure.
Notes: Confidence intervals are calculated for individual treatment group using Jeffreys method. Favorable microbiological response includes eradication and presumed eradication. Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).
Source: D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.5.2.1.

3.3.2.2. REPRISE 試験：無効であった前治療抗菌薬の種類別臨床効果

mMITT 集団の TOC 時点で，無効であった前治療抗菌薬の種類別臨床効果を D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.4.1.1 に示した。

本治験では，選択基準に従い，過去に適切な経験的抗菌療法を受けたことのある患者の場合，48 時間以上の抗菌薬治療を受けた後に症状・徴候の悪化が認められた，または 72 時間以上の抗菌薬治療を受けた後に改善が認められなかった患者を組み入れに適格とみなした。無効であった前治療抗菌薬を 1 種類以上受けていた治験参加者は少なく，CAZ-AVI 群では 7 例，BAT 群では 12 例であった。無効であった前治療抗菌薬を 1 種類以上受けていた治験参加者での臨床効果は，CAZ-AVI 群で 85.7%（95% CI：49.9, 98.4），BAT 群で 100%（95% CI：81.5, 100.0）であり，投与群間で同程度であった。これらの結果は，全体集団での臨床効果とも同程度であった。

3.3.2.3. REPRISE 試験：原疾患別の臨床効果

mMITT 集団での TOC 時点の原疾患別臨床効果を D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.3.1.1 に示した。

mMITT 集団の急性腎盂腎炎を有する治験参加者では，TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 91.2%，BAT 群で 90.0%であり，投与群間で同程度であった。急性腎盂腎炎を伴わない治験参加者では，TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 92.0%，BAT 群で 98.5%であり，CAZ-AVI 群で BAT 群よりやや低かった。eME 集団でも同様の結果が得られた（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.3.1.2）。

3.3.2.4. REPRISE 試験：ベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下の治験参加者での腎機能障害別の臨床効果および微生物学的効果

mMITT 集団で MRIB（CL_{cr}：31～50 mL/min）を有していた治験参加者は CAZ-AVI 群で 19 例，BAT 群で 18 例であった（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.2.2）。このうち，CAZ-AVI 群の 6 例と BAT 群の 3 例が CL_{cr} の変化により治験期間中に治験薬の増量を必要とした（D4280C00006 試験総括報告書 7.1.3.2 項）。

ベースライン時の CL_{cr} が 16～30 mL/min の治験参加者は CAZ-AVI 群で 4 例，BAT 群で 5 例であった。このうち，CAZ-AVI 群の 1 例および BAT 群の 1 例が CL_{cr} の変化により治験期間中に治験薬の増量を必要とした。

ベースライン時の CL_{cr} が 6～15 mL/min の治験参加者は CAZ-AVI 群で 3 例，BAT 群で 1 例であった。このうち，CAZ-AVI 群の 1 例（治験参加者番号 [redacted]）では，第 1 日および第 2 日に誤った用量（24 時間ごとにセフタジジム 1.0 g＋アビバクタム 0.25 g）が投与されたため，第 3 日に治験薬の減量（24 時間ごとにセフタジジム 0.5 g＋アビバクタム 0.125 g）が行われた。

これらの治験参加者での TOC 時点の臨床効果および微生物学的効果について事後的に評価したところ，特段の傾向は認められなかった。MRIB を有していた治験参加者では，CAZ-AVI 群の 19 例中 17 例および BAT 群の 18 例中 16 例が TOC 時点で臨床効果が「治癒」と判定され，CAZ-AVI 群の 14 例および BAT 群の 13 例が TOC 時点で微生物学的効果が「有効」と判定された。

ベースライン時の CL_{cr} が 16～30 mL/min の治験参加者では，すべての治験参加者が TOC 時点で臨床効果が「治癒」と判定され，CAZ-AVI 群の 4 例中 2 例および BAT 群の 5 例中 3 例が TOC 時点で微生物学的効果が「有効」と判定された。

ベースライン時の CL_{cr} が 6～15 mL/min の治験参加者では，すべての治験参加者が TOC 時点で臨床効果が「治癒」と判定され，すべての治験参加者が TOC 時点で微生物学的効果が「有効」と判定された。

3.3.3. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験（併合データ）：セフタジジム耐性菌および感受性菌に対する原因菌別の効果の要約

本項では，セフタジジム耐性菌（3.3.3.1 項および 3.3.3.3 項）およびセフタジジム感受性菌（3.3.3.2 項および 3.3.3.4 項）に対する原因菌別の微生物学的効果および臨床効果について，RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の併合データを示した。全体集団での原因菌別の微生物学的効果および臨床効果は 3.2.1.2 項に示した。併合解析により，CAZ-AVI について頑健性のある有効性解析が実施された。

3.3.3.1. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する原因菌別の微生物学的効果

RECAPTURE 試験，REPRISE 試験および併合解析での尿検体から分離したセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する原因菌別の微生物学的効果を Table 45 に示した。

RECAPTURE 試験と REPRISE 試験を合わせて合計 438 例（併合 CAZ-AVI 群 218 例，併合対照薬群 220 例）がベースライン時にセフタジジム耐性グラム陰性菌が原因菌と判定された。mMITT 集団の TOC 時点で，腸内細菌目細菌の原因菌に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群（76.3%）で併合対照薬群（62.0%）より高かった。この差は主に，特に多く認められた原因菌 2 種（*E. coli* および *K. pneumoniae*）に対する効果に因るものと考えられた。TOC 時点でのセフタジジム耐性 *E. coli* に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群で 78.5%，併合対照薬群で 60.9%であった。TOC 時点でのセフタジジム耐性 *K. pneumoniae* に対する微生物学的効果は併合 CAZ-AVI 群で 80.6%，併合対照薬群で 62.6%であった。

なお，TOC 時点のセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* に対する微生物学的効果は，併合 CAZ-AVI 群で 75.0%，併合対照薬群で 72.7%であった。

eME 集団でも同様の結果が得られた（M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.2.2）。

Table 45. Per-Pathogen Microbiological Response for Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Pathogens at TOC (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	RECAPTURE		REPRISE		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI[a] (N=75)	Doripenem[a] (N=84)	CAZ-AVI (N=143)	BAT (N=136)	CAZ-AVI[a] (N=218)	Comparator[a] (N=220)
Baseline Pathogen	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)
Enterobacterales	(43/67) 64.2	(43/75) 57.3	(108/131) 82.4	(84/130) 64.6	(151/198) 76.3	(127/205) 62.0
Citrobacter freundii complex	(3/3) 100.0	(0/0)	(2/3) 66.7	(0/2) 0	(5/6) 83.3	(0/2) 0
Enterobacter aerogenes	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Enterobacter cloacae	(3/7) 42.9	(5/6) 83.3	(5/8) 62.5	(5/6) 83.3	(8/15) 53.3	(10/12) 83.3
Escherichia coli	(22/35) 62.9	(17/33) 51.5	(51/58) 87.9	(36/54) 66.7	(73/93) 78.5	(53/87) 60.9
Klebsiella oxytoca	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/2) 50.0	(0/0)	(1/2) 50.0
Klebsiella ozaenae	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Klebsiella pneumoniae	(13/18) 72.2	(17/30) 56.7	(45/54) 83.3	(40/61) 65.6	(58/72) 80.6	(57/91) 62.6
Morganella morganii	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)
Proteus mirabilis	(1/2) 50.0	(4/5) 80.0	(2/5) 40.0	(0/1) 0	(3/7) 42.9	(4/6) 66.7
Proteus rettgeri	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(0/0)	(0/1) 0
Providencia rettgeri	(0/1) 0	(0/1) 0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(0/1) 0
Providencia stuartii	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Serratia marcescens	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/2) 50.0	(0/0)	(1/2) 50.0
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	(5/7) 71.4	(5/6) 83.3	(11/14) 78.6	(3/5) 60.0	(16/21) 76.2	(8/11) 72.7
Ochrobactrum anthropi	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Pseudomonas aeruginosa	(5/7) 71.4	(5/6) 83.3	(10/13) 76.9	(3/5) 60.0	(15/20) 75.0	(8/11) 72.7

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; Fav = favorable; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; ROW = Rest of the World; SAP = statistical analysis plan; TOC = test-of-cure.

a. May include oral switch treatment.

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once using the isolate with the highest MIC to study drug received. The per-pathogen response assignment is defined in the SAP (ROW). Percentages are based on the total number of pathogens in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.2.1.

3.3.3.2. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム感受性グラム陰性菌に対する原因菌別の微生物学的効果

RECAPTURE 試験，REPRISE 試験および併合解析での尿検体から分離したセフタジジム感受性グラム陰性菌に対する原因菌別の微生物学的効果を Table 46 に示した。

mMITT 集団の TOC 時点で，セフタジジム感受性 *E. coli*，*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に対する微生物学的効果は，併合 CAZ-AVI 群でそれぞれ 81.1%，76.0%および 70.0%，併合対照薬群でそれぞれ 73.9%，69.2%および 66.7%であり，併合 CAZ-AVI 群で併合対照薬群より高かった。eME 集団でも同様の結果が得られた（M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.3.2）。

併合 CAZ-AVI 群でのセフタジジム耐性 *E. coli*，*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に対する微生物学的効果はそれぞれ 78.5%，80.6%および 75.0%であり（Table 45），セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌のいずれの原因菌に対しても同程度の有効な微生物学的効果が得られた。セフタジジム耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。

Table 46. Per-Pathogen Microbiological Response for Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Pathogens at TOC (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	RECAPTURE		REPRISE		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI[a] (N=316)	Doripenem[a] (N=326)	CAZ-AVI (N=1)	BAT (N=1)	CAZ-AVI[a] (N=317)	Comparator[a] (N=327)
Baseline Pathogen	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/ n) Fav Response Rate (%)	(Number of Favorable Responses/n) Fav Response Rate (%)
Enterobacterales	(242/297) 81.5	(218/298) 73.2	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(243/298) 81.5	(219/299) 73.2
Citrobacter freundii complex	(1/1) 100.0	(1/2) 50.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(1/2) 50.0
Citrobacter koseri	(0/1) 0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(1/1) 100.0
Enterobacter aerogenes	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0
Enterobacter cloacae	(3/4) 75.0	(4/7) 57.1	(0/0)	(0/0)	(3/4) 75.0	(4/7) 57.1
Escherichia coli	(196/242) 81.0	(184/249) 73.9	(1/1) 100.0	(0/0)	(197/243) 81.1	(184/249) 73.9
Klebsiella oxytoca	(5/6) 83.3	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(5/6) 83.3	(1/1) 100.0
Klebsiella pneumoniae	(19/25) 76.0	(17/25) 68.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(19/25) 76.0	(18/26) 69.2
Morganella morganii	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)
Proteus mirabilis	(14/14) 100.0	(5/8) 62.5	(0/0)	(0/0)	(14/14) 100.0	(5/8) 62.5
Proteus vulgaris group	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100.0
Serratia marcescens	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	(7/10) 70.0	(9/13) 69.2	(0/0)	(0/0)	(7/10) 70.0	(9/13) 69.2
Burkholderia cepacia complex	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0
Pseudomonas aeruginosa	(7/10) 70.0	(8/12) 66.7	(0/0)	(0/0)	(7/10) 70.0	(8/12) 66.7

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; Fav = favorable; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; ROW = Rest of the World; SAP = statistical analysis plan; TOC = test-of-cure.

a. May include oral switch treatment.

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once using the isolate with the highest MIC to study drug received. The per-pathogen response assignment is defined in the SAP (ROW). Percentages are based on the total number of pathogens in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.3.1.

3.3.3.3. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する原因菌別の臨床効果

RECAPTURE 試験，REPRISE 試験および併合解析でのセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する原因菌別の臨床効果を Table 47 に示した。

mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する臨床効果は併合 CAZ-AVI 群で 90.7%，併合対照薬群で 92.2%であり，いずれの投与群でも高く，投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも，腸内細菌目細菌のセフタジジム耐性菌として *E. coli* および *K. pneumoniae* が多く認められた。TOC 時点のセフタジジム耐性 *E. coli* に対する臨床効果は併合 CAZ-AVI 群で 90.3%，併合対照薬群で 90.2%であった。TOC 時点のセフタジジム耐性 *K. pneumoniae* に対する臨床効果は併合 CAZ-AVI 群で 97.3%，併合対照薬群で 93.4%であった。

なお，TOC 時点のセフタジジム耐性 *P. aeruginosa* に対する臨床効果は併合対照薬群（100%）で併合 CAZ-AVI 群（80.0%）より高かった。

eME 集団でも同様の結果が得られた（M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.5.2）。

Table 47. Per-Pathogen Clinical Response at TOC by Baseline Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Pathogen (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	RECAPTURE		REPRISE		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI[a] (N=393)	Doripenem[a] (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)	CAZ-AVI[a] (N=537)	Comparator[a] (N=554)
Baseline Pathogen	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)
All	(67/75) 89.3	(75/84) 89.3	(128/140) 91.4	(126/134) 94.0	(195/215) 90.7	(201/218) 92.2
Enterobacterales	(62/68) 91.2	(69/78) 88.5	(117/127) 92.1	(121/129) 93.8	(179/195) 91.8	(190/207) 91.8
Citrobacter freundii complex	(3/3) 100.0	(0/0)	(3/3) 100.0	(2/2) 100.0	(6/6) 100.0	(2/2) 100.0
Enterobacter aerogenes	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Enterobacter cloacae	(5/7) 71.4	(5/6) 83.3	(6/7) 85.7	(5/6) 83.3	(11/14) 78.6	(10/12) 83.3
Escherichia coli	(33/36) 91.7	(31/37) 83.8	(51/57) 89.5	(52/55) 94.5	(84/93) 90.3	(83/92) 90.2
Klebsiella oxytoca	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0
Klebsiella ozaenae	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Klebsiella pneumoniae	(17/18) 94.4	(28/30) 93.3	(54/55) 98.2	(57/61) 93.4	(71/73) 97.3	(85/91) 93.4
Morganella morganii	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)
Proteus mirabilis	(2/2) 100.0	(5/5) 100.0	(2/4) 50.0	(1/1) 100.0	(4/6) 66.7	(6/6) 100.0
Proteus rettgeri	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Providencia rettgeri	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0
Providencia stuartii	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Serratia marcescens	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	(5/7) 71.4	(6/6) 100.0	(12/14) 85.7	(5/5) 100.0	(17/21) 81.0	(11/11) 100.0
Ochrobactrum anthropi	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Pseudomonas aeruginosa	(5/7) 71.4	(6/6) 100.0	(11/13) 84.6	(5/5) 100.0	(16/20) 80.0	(11/11) 100.0

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.

a. May include oral switch treatment.

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once using the isolate with the highest MIC to study drug received. Clinical cure rate for the mMITT analysis set is defined as the number of patients with a clinical response of clinical cure divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate, based on the investigator's assessment. Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.5.1.

3.3.3.4. RECAPTURE 試験および REPRISE 試験：mMITT 集団での TOC 時点のセフタジジム感受性グラム陰性菌に対する原因菌別の臨床効果

RECAPTURE 試験，REPRISE 試験および併合解析でのセフタジジム感受性グラム陰性菌に対する原因菌別の臨床効果を Table 48 に示した。

mMITT 集団の TOC 時点で，セフタジジム感受性 *E. coli*，*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に対する臨床効果は，併合 CAZ-AVI 群でそれぞれ 91.4%，84.6%および 90.0%，併合対照薬群でそれぞれ 90.5%，92.6%および 85.7%であり，投与群間で同程度であった。

併合 CAZ-AVI 群でのセフタジジム耐性 *E. coli*，*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に対する臨床効果はそれぞれ 90.3%，97.3%および 80.0%であり（Table 47），セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌のいずれの原因菌に対しても同程度の臨床効果が得られた。セフタジジム耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。

eME 集団でも同様の結果が得られた（M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.6.2）。

Table 48. Per-Pathogen Clinical Response for Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Pathogens at TOC (RECAPTURE and REPRISE cUTI Patients, mMITT Analysis Sets)

	RECAPTURE		REPRISE		Pooled Analysis	
	CAZ-AVI[a] (N=393)	Doripenem[a] (N=417)	CAZ-AVI (N=144)	BAT (N=137)	CAZ-AVI[a] (N=537)	Comparator[a] (N=554)
Baseline Pathogen	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)	(Number Clinical of Cures/n) Cure Rate (%)	(Number Clinical of Cures/n) Cure Rate (%)	(Number Clinical of Cures/n) Cure Rate (%)	(Number Clinical of Cures/n) Cure Rate (%)	(Number of Clinical Cures/n) Cure Rate (%)
All	(287/316) 90.8	(295/326) 90.5	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(288/317) 90.9	(296/327) 90.5
Enterobacterales	(278/306) 90.8	(282/311) 90.7	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(279/307) 90.9	(283/312) 90.7
Citrobacter freundii complex	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0
Citrobacter koseri	(0/1) 0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(1/1) 100.0
Enterobacter aerogenes	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0
Enterobacter cloacae	(4/4) 100.0	(7/7) 100.0	(0/0)	(0/0)	(4/4) 100.0	(7/7) 100.0
Escherichia coli	(232/254) 91.3	(237/262) 90.5	(1/1) 100.0	(0/0)	(233/255) 91.4	(237/262) 90.5
Klebsiella oxytoca	(5/6) 83.3	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(5/6) 83.3	(1/1) 100
Klebsiella pneumoniae	(22/26) 84.6	(24/26) 92.3	(0/0)	(1/1) 100.0	(22/26) 84.6	(25/27) 92.6
Morganella morganii	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)
Proteus mirabilis	(15/15) 100.0	(6/8) 75.0	(0/0)	(0/0)	(15/15) 100.0	(6/8) 75.0
Proteus vulgaris group	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100
Serratia marcescens	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(2/2) 100
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	(9/10) 90.0	(13/15) 86.7	(0/0)	(0/0)	(9/10) 90.0	(13/15) 86.7
Burkholderia cepacia complex	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0
Pseudomonas aeruginosa	(9/10) 90.0	(12/14) 85.7	(0/0)	(0/0)	(9/10) 90.0	(12/14) 85.7

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.

a. May include oral switch treatment.

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once using the isolate with the highest MIC to study drug received. Clinical cure rate for the mMITT analysis set is defined as the number of patients with a clinical response of clinical cure divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate, based on the investigator's assessment. Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).

Source: M5.3.5.3 SCE cUTI Table E.58.2.6.1.

3.3.4. 薬剤耐性に関する検討

3.3.4.1. RECAPTURE 試験：β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果

RECAPTURE 試験で β-ラクタマーゼをコードする遺伝子を有する菌を対象に，β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果を 6.4 項 Table 53 に示した。ESBL 産生菌の大部分で，最もよくみられる ESBL である CTX-M-15 β-ラクタマーゼを発現していた。CAZ-AVI 群で CTX-M-15 を発現する腸内細菌目細菌の微生物学的効果は，CTX-M-15 単独または他の β-ラクタマーゼと一緒に発現する場合を含め，ドリペネム群と大きな違いはなかった。CAZ-AVI 群の腸内細菌目細菌では KPC およびメタロ β-ラクタマーゼ（MBL）の産生菌は認められなかった。CAZ-AVI 群の *p.aeruginosa* では ESBL，KPC および OXA-48 の産生は認められなかった。メタロ β-ラクタマーゼ（VIM-2 および IMP-18）を産生した CAZ-AVI 群の *P. aeruginosa* の 2 つの分離株で微生物学的効果を示した。

3.3.4.2. REPRISE 試験：β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果

REPRISE 試験で β-ラクタマーゼをコードする遺伝子を有する菌を対象に，β-ラクタマーゼの種類別の微生物学的効果を 6.4 項 Table 54 に示した。ESBL 産生菌の大部分で，最もよくみられる ESBL である CTX-M-15 β-ラクタマーゼを発現していた。CAZ-AVI 群で CTX-M-15 を発現する腸内細菌目細菌の微生物学的効果は，CTX-M-15 単独または他の β-ラクタマーゼと一緒に発現する場合を含め，BAT 群と大きな違いはなかった。KPC 産生菌および OXA-48 産生菌について，当該 β-ラクタマーゼ産生菌に感染した治験参加者の例数は少ないものの，CAZ-AVI 群の KPC 産生菌での微生物学的効果は 80.0%（4/5 例），OXA-48 産生菌では 100%（3/3 例）であった。CAZ-AVI 群で MBL を産生する腸内細菌目細菌については，6 例全例で微生物学的効果を認めなかった。C AZ-AVI 群の *p.aeruginosa* では CTX-M-15，KPC および OXA-48 の産生は認められなかった。ESBL 産生菌に感染した治験参加者の例数は少ないものの，ESBL 産生 *p.aeruginosa* では概ね微生物学的効果が認められた。CAZ-AVI 群でメタロ β-ラクタマーゼや OXA を産生しない *P. aeruginosa*（AmpC の発現増加のみが認められた）での微生物学的効果は 71.4%（5/7 例）であった。

3.4. 有効性の結論

- RECAPTURE 試験および REPRISE 試験の治験参加者集団は実臨床での cUTI 患者集団を反映しており，cUTI および急性腎盂腎炎の治験参加者が含まれた。

- RECAPTURE 試験の主解析では，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果について，投与群間の差の両側 95% CI の下限が事前に規定した非劣性マージン-12.5%を上回ったことから，ドリペネムに対する推奨用法・用量での CAZ-AVI の非劣性が検証された。また，投与群間の差の両側 95% CI の下限が 0.33 であり 0 を超えたことから，CAZ-AVI の統計学的優越性（有意水準 5%）も検証された。この主要評価項目について，感度分析および部分集団解析でも一貫した結果が得られた。

- REPRISE 試験でも，推奨用法・用量での CAZ-AVI の有効性に関する明確なエビデンスが得られた。mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群（81.9%）で BAT 群（64.2%）より高く，両投与群の 95% CI は重なっていなかった。

- CAZ-AVI はセフタジジム耐性の尿路感染症原因菌による cUTI に対して有効性を示し，微生物学的効果はおおむね，CAZ-AVI 群で対照薬群より数値的に高かった。また，セフタジジム耐性の尿路感染症原因菌による cUTI に対する微生物学的効果は全体集団での結果と同程度であり，MBL 産生腸内細菌目細菌（6 例）で微生物学的効果を示さなかったことを除き，β-ラクタマーゼの種類の違いにより，微生物学的効果に大きな違いは認められなかった。このことから，セフタジジム耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。

- CAZ-AVI 群の臨床効果はおおむね高く，対照薬群と数値的に同程度であった。

- RECAPTURE 試験では，EOT 時点の微生物学的効果は投与群間で同程度であった。一方，mMITT 集団，eME 集団および ME 集団での TOC 時点の微生物学的効果は CAZ-AVI 群で高く，この差は LFU 時点でも維持された。

- 対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが，日本人集団でも全体集団と同様に微生物学的効果および臨床効果について CAZ-AVI の有効性が示された。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量の設定根拠

第 3 相試験における用法・用量の設定

第 3 相試験での CAZ-AVI の用法・用量は，CAZ と AVI の両方について事前に定めた曝露量の目標値が 90%以上の患者で同時に達成されたことに基づき選択した。この目標値は，臨床分離株の CAZ-AVI の国際サーベイランスのデータおよび非臨床 PK/PD 試験での CAZ-AVI の活性に基づいて設定した。CAZ の曝露量の目標値は，CAZ の非結合型血漿中濃度が投与間隔（投与開始から次回投与までの時間）の 50%以上で 8 mg/L を超えていること（50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L）とした。RECAPTURE 試験の計画時のサーベイランスで腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L 以下であったため，暫定的に CAZ-AVI のブレイクポイントを 8 mg/L とし，用量設定の目標として選択した（Table 49）。AVI の曝露量の目標値は，非臨床の in vitro および in vivo 試験の結果に基づき，投与間隔の 50%以上の時間で AVI の非結合型血漿中濃度が閾値濃度である 1 mg/L 超となること（50% *f*T>C_T 1 mg/L）とした。検討内容の詳細は M2.7.2.3.3 に記載した。

Table 49. Susceptibility interpretive criteria for CAZ-AVI

Pathogen	Minimum inhibitory concentration (mg/L)	
	Susceptible	Resistant
Enterobacterales	≤8	>8
Pseudomonas aeruginosa	≤8	>8

Abbreviation: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.

臨床試験結果に基づく推奨用法・用量の検討

外国での複雑性尿路感染症に対するセフタジジムの承認用法・用量および非臨床試験の結果を考慮し，cUTI 患者を対象とした第 2 相試験（NXL104/2001 試験）での CAZ-AVI の用法・用量と

して CAZ 500 mg/AVI 125 mg を 8 時間ごとに 30 分かけて静脈内投与し，7～14 日間投与を行った。有効性の主要評価項目である TOC 時点での微生物学的効果は，CAZ-AVI 群と対照薬群のイミペネム／シラスタチン群で同程度であり，CAZ-AVI の忍容性はおおむね良好であることが示された（M2.7.6 NXL104/2001 試験）。CAZ と AVI は両方とも主に腎から排泄されるため，NXL104/2001 試験での用量により尿中細菌の大部分を十分にカバーできると考えられたが，cUTI には菌血症，腎盂腎炎，腎実質膿瘍および腎周囲膿瘍が認められる場合もあり，十分な組織内濃度および血漿中濃度を得るために十分な用量の投与が重要であると考えた[1]。また，cIAI 患者は cUTI 患者に比べて重症度が高いことを考慮し，cUTI 患者を対象とした第 3 相試験では cIAI 患者を対象とした第 3 相試験と同じ用法・用量（腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者では，CAZ 2000 mg /AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与）を選択した（M2.7.2.3.5.1）。

cUTI 患者を対象とする第 3 相試験（RECAPTURE 試験）では，選択した用法・用量で有効であり，主要評価項目である mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果で CAZ-AVI のドリペネムに対する非劣性が検証され，CAZ-AVI の忍容性は良好で，新たな安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.6 D4280C00002/4 試験）。日本人集団（CAZ-AVI 群 25 例，ドリペネム群 20 例）でも，対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果について，全体集団と同様の結果が得られた。また，日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった（M2.5.4.2.2.3 および M2.7.4.2）。

母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）により，第 3 相試験の cUTI 患者（RECAPTURE 試験および REPRISE 試験）に推奨用法・用量を投与したときの PK/PD 目標値に対する PTA が 98.5%と算出されたことから，cUTI の治験参加者でこれらの PK/PD 目標値を達成するのに十分な曝露量が得られたことを確認した（M2.7.2.3.4.3.1）。また，母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）を用いて腎機能が異なる仮想の cUTI 患者各 5000 例の曝露量と PTA をシミュレーションしたところ，推奨用法・用量を投与した腎機能正常および軽度の腎機能障害を有する cUTI 患者における PTA は 95.2%以上であり，集団の 90%超で十分な曝露量が得られることを確認した（M5.3.4.2 CAZ-MS-09 Table 33）。

最終の母集団 PK 解析（CAZ-MS-09）において，内因性要因（適応症，疾患重症度，年齢，性別，腎機能，人種，肥満）の影響を検討した結果，腎機能を除いて用量調節の必要はないと考える（M.2.7.2.3.4.3）。腎機能障害患者での用量調節は 4.2 項に記載する。

2012 年から 2021 年における国際サーベイランス（M5.3.5.4）において腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L 以下であり，CLSI（2022，M100-Ed32）の設定している腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* に対する CAZ-AVI のブレイクポイントは，ともに 8 mg/L 以下であった。これらは，RECAPTURE 試験の計画時に設定した CAZ-AVI の曝露量の目標値および暫定的なブレイクポイントが現時点においても適切であることを示していると考えられ，RECAPTURE 試験の結果を用いて日本での推奨用法・用量を設定することを支持するものである。

以上のことから，cUTI 患者での推奨用法・用量は，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者では CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与することとした。

4.2. 腎機能障害患者での用量調節

CAZ および AVI は，いずれもほとんどが腎排泄によって消失する。いずれの曝露量も腎機能の低下に伴い同程度増加するため，CL_{cr} が 50 mL/min 以下（中等度以上の腎機能障害）の患者では用量調節が必要である。腎機能障害を有する患者での推奨用法・用量の検討の詳細については M2.7.2.3.5.3 に記載した。

第 3 相試験（C3591036 試験を除く）における腎機能障害を有する患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）に対する用量は，CAZ については既承認の CAZ 単剤の用量調節に基づき，AVI については CAZ の用量の 1/4 に維持した（Table 50）。腎機能カテゴリーに基づく第 3 相試験の用法・用量は，腎機能が一定であることを前提にしたものであった。

Table 50. Original dosage recommendation based on renal function in Phase 3 studies

Renal function	CL_{Cr} (mL/min)[a]	Dose CAZ[b]/AVI	Frequency	Duration
NORM	>80	2000 mg/500 mg	q8h	120 min
MILD	51–80			
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q12h	
SEV1	16–30	1000 mg/250 mg	q24h	
SEV2	6–15	500 mg/125 mg	q24h	
ESRD	<6	500 mg/125 mg	q48h	

a. Estimated based on Cockcroft-Gault equation.
b. Ceftazidime approved dosage.

cIAI 患者を対象とした RECLAIM 試験完了後，有効性の部分集団解析のデータから，ベースライン時に MRIB を有する治験参加者集団において，CAZ-AVI+メトロニダゾール群はメロペネム群と比較して臨床効果が低いことが示された。これらの治験参加者を精査したところ，ベースライン時の推定 CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった治験参加者の大部分で治療開始後に推定 CL_{cr} の急速な上昇が認められ，腎機能が改善しており，これらの治験参加者で過少投与であった期間が，MRIB 患者における臨床効果の低下に寄与した可能性が示唆された（M2.7.2.3.5.3.1）。cUTI 患者が対象の RECAPTURE 試験に加え，REPRISE 試験には cIAI 患者と cUTI 患者が組み入れられていたが，いずれの疾患の患者でも腎機能障害患者では RECLAIM 試験と同様の用量調節（Table 50）を行った。MRIB 部分集団の治験参加者の例数は少なかったが，RECAPTURE 試験および REPRISE 試験でも RECLAIM 試験以外の第 3 相試験と同様に，MRIB 部分集団解析の結果は全体の結果と大きな違いはなかった（3.3.1.2 項および 3.3.2.4 項）。

この所見に基づき，CL_{cr} が急速に改善する患者での過少投与の潜在的なリスクに対処するため，各腎機能障害群に対して改定した用法・用量（Table 51）を設定し，その妥当性を PTA 解析により検討した。中等度の腎機能障害患者（推定 CL_{cr} が 31～50 mL/min）に対する用量では，中等度の腎機能障害患者，軽度の腎機能障害患者，腎機能が正常な患者での PTA はそれぞれ 99.3%，94.5%および 65.6%であると予測され，当初設定した用法・用量よりも，軽度の腎機能障害および正常な腎機能を有する患者レベルまで回復した場合の PTA が有意に改善した。また，重度の腎機能障害患者および ESRD 患者に対しても，用量調節の見直しにより，腎機能の急速な改善がみられて過少投与となっている可能性のある患者に対する PTA の改善が得られる

（M2.7.2.3.5.3.2）。上記の解析結果に基づき，軽度の腎機能障害では用量調節の必要はなく，CL_{cr} が 50 mL/min 未満の腎機能障害患者について，以下に示す用量調節を行うことを規定した。

Table 51. Revised dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min)

Renal function categories	CL_{cr} (mL/min)[a]	Dose CAZ/AVI[b]	Frequency	Duration
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q8h	120 min
SEV1	16–30	750 mg/187.5 mg	q12h	
SEV2	6–15		q24h	
ESRD[c]	<6		q48h	

a. CL_{cr} calculated using the Cockcroft-Gault formula.
b. Dose recommendations are based on PK modelling.
c. CAZ-AVI should be administered after haemodialysis on haemodialysis day.

以上のことから，cUTI に対する CAZ-AVI の推奨用法・用量は，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者に対しては，CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 1 日 3 回 2 時間かけて点滴静注することとし，中等度以上の腎機能障害を有する患者に対しては Table 51 を参考に用量を調節することとした。

5. 効果の持続，耐薬性

cUTI の治療では CAZ-AVI の短期的使用を想定している。しかし，RECAPTURE 試験の TOC 時点（治験薬最終投与後 6～10 日）および LFU 時点（無作為化後 31～37 日）の治療効果を比較したところ，微生物学的効果および臨床効果は経時的に低下したが，LFU 時点でもそれぞれ 65%以上および 85%以上に維持され，いずれの解析対象集団でも同様の傾向が認められた（3.2.1.3 項および 3.2.1.6 項）。REPRISE 試験の FU2 時点（無作為化後 28～32 日）の微生物学的効果および臨床効果についても同様の結果が得られた（3.2.1.4 項および 3.2.1.7 項）。

抗菌薬治療では，薬剤耐性獲得の可能性も踏まえて耐薬性を評価しなければならない。RECAPTURE 試験および REPRISE 試験では，重複感染および新規感染は少なかった。RECAPTURE 試験で，重複感染は mMITT 集団の 1 例（CAZ-AVI 群）に認められ，eME 集団の TOC 時点では認められなかった。新規感染は mMITT 集団および eME 集団の TOC 時点で 4 例（CAZ-AVI 群 2 例，ドリペネム群 2 例）に認められた（D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.2.15.1.1 および Table 11.2.15.1.2）。REPRISE 試験では，新規感染は mMITT 集団の 8 例（CAZ-AVI 群 6 例，BAT 群 2 例）に認められ，eME 集団の TOC 時点では認められなかった。また重複感染はいずれの投与群でも認められなかった（D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.2.10.1 および Table 11.2.10.2）。

なお，REPROVE 試験（NP 患者を対象に CAZ-AVI をメロペネムと比較する第 3 相試験）の 1 例では，ベースライン時に CAZ-AVI 感受性 *K. pneumoniae* の感染が認められたが，「治癒」と判定されたにもかかわらず，治験薬投与開始 14 日後の検体から CAZ-AVI 耐性菌が分離された（D4281C00001 試験総括報告書 Addendum Typing of Persistent Organisms 3.2.4 項）。

これまでの臨床試験で認められた CAZ-AVI に対する新規耐性の獲得パターンは，非臨床モデルでの結果および in vitro での薬剤耐性菌の低出現率と一致していた（M2.6.2）。

6. 付録

Table 52. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies in cUTI

Study Number	Randomized/ Completed Teatment	Prematurely Discontinued Treatment	Primary Efficacy Results	Key Secondary Efficacy Results
D4280C00002 and D4280C00004 (RECAPTURE) Phase 3	Total: 1033/944 CAZ-AVI: 516/470 Doripenem: 517/474	Total: 76/1033 (7.4%) CAZ-AVI: 41/516 (7.9%) Doripenem: 35/517 (6.8%)	ROW: Microbiological response at TOC (eradication or presumed eradication, mMITT analysis set): CAZ-AVI: 304/393 (77.4%) Doripenem: 296/417 (71.0%) Difference[a]: 6.4% (95% CI: 0.33, 12.36)[b] US FDA co-primary: Symptomatic resolution of UTI-specific symptoms at Day 5 (mMITT analysis set): CAZ-AVI: 276/393 (70.2%) Doripenem: 276/417 (66.2%) Difference[a]: 4.0 (95% CI: -2.39, 10.42)[b] US FDA co-primary: Combined per-patient microbiological response (eradication or presumed eradication) and symptomatic resolution of UTI-specific symptoms at TOC (mMITT analysis set): CAZ-AVI: 280/393 (71.2%) Doripenem: 269/417 (64.5%) Difference[a]: 6.7 (95% CI: 0.30, 13.12)[b]	**mMITT analysis set** Microbiological response (eradication or presumed eradication) at EOT (IV): CAZ-AVI: 374/393 (95.2%) Doripenem: 395/417 (94.7%) Difference[a]: 0.4% (95% CI: -2.70, 3.56)[b] Microbiological response at LFU: CAZ-AVI: 268/393 (68.2%) Doripenem: 254/417 (60.9%) Difference[a]: 7.3% (95% CI: 0.68, 13.81)[b] Microbiological response to ceftazidime-resistant pathogens at TOC: CAZ-AVI: 47/75 (62.7%) Doripenem: 51/84 (60.7%) Difference[a]: 2.0% (95% CI: -13.18, 16.89)[b] **Extended ME analysis set** Microbiological response at EOT (IV): CAZ-AVI: 335/336 (99.7%) Doripenem: 369/371 (99.5%) Difference[a]: 0.2% (95% CI: -1.17, 1.68)[b] Microbiological response at TOC: CAZ-AVI: 243/292 (83.2%) Doripenem: 236/311 (75.9%) Difference[a]: 7.3% (95% CI: 0.88, 13.74)[b] Microbiological response at LFU: CAZ-AVI: 184/251 (73.3%) Doripenem: 173/272 (63.6%) Difference[a]: 9.7% (95% CI: 1.72, 17.55)[b]

Table 52. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies in cUTI

Study Number	Randomized/ Completed Teatment	Prematurely Discontinued Treatment	Primary Efficacy Results	Key Secondary Efficacy Results
				ME analysis set Microbiological response at TOC: CAZ-AVI: 241/286 (84.3%) Doripenem: 225/298 (75.5%) Difference[a]: 8.8% (95% CI: 2.27, 15.24)[b] **mMITT analysis set** Investigator determined clinical cure at TOC: CAZ-AVI: 355/393 (90.3%) Doripenem: 377/417 (90.4%) Difference[a]: -0.1% (95% CI: -4.23, 4.03)[b]

Table 52. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies in cUTI

Study Number	Randomized/ Completed Teatment	Prematurely Discontinued Treatment	Primary Efficacy Results	Key Secondary Efficacy Results
D4280C00006 (REPRISE) Phase 3	Total[c]: 306/299 CAZ-AVI: 153/149 BAT: 153/150	Total[c]: 6/306 (2.0%) CAZ-AVI: 3/153 (2.0%) BAT: 3/153 (2.0%)	**Patients with cUTI caused by ceftazidime-resistant Gram-negative uropathogens:** Clinical cure at TOC (mMITT analysis set): CAZ-AVI: 132/144 (91.7%) BAT: 129/137 (94.2%)	**Patients with cUTI caused by ceftazidime-resistant Gram-negative uropathogens (mMITT analysis set):** Microbiological response at TOC (eradication or presumed eradication): CAZ-AVI: 118/144 (81.9%) BAT: 88/137 (64.2%) Microbiological response at EOT: CAZ-AVI: 136/144 (94.4%) BAT: 130/137 (94.9%) Microbiological response at FU1: CAZ-AVI: 103/144 (71.5%) BAT: 78/137 (56.9%) Microbiological response at FU2: CAZ-AVI: 99/144 (68.8%) BAT: 73/137 (53.3%) Clinical cure at EOT: CAZ-AVI: 142/144 (98.6%) BAT: 136/137 (99.3%) Clinical cure at FU1: CAZ-AVI: 127/144 (88.2%) BAT: 121/137 (88.3%) Clinical cure at FU2: CAZ-AVI: 123/144 (85.4%) BAT: 118/137 (86.1%)

Table 52. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies in cUTI

Study Number	Randomized/ Completed Teatment	Prematurely Discontinued Treatment	Primary Efficacy Results	Key Secondary Efficacy Results
Study NXL104/2001 (Study 2001) Phase 2	Total: 137/106 CAZ-AVI: 69/50 Imipenem: 68/56	Total: 29/137 CAZ-AVI: 18/69 (26.1%) Imipenem: 11/68 (16.2%)	Similar favorable response rates in the 2 treatment groups **This Module 2.7.3 Summary [d]:** Favorable microbiological outcome at TOC (mMITT population): CAZ-AVI: 31/46 (67.4%) (95% CI: 52.0, 80.5)[e] Imipenem: 31/49 (63.3%) (95% CI: 48.3, 76.6)[e] Difference: 4.1 (95% CI: -15.1, 22.9)[b] **Original CSR [d]:** Favorable microbiological response at TOC (ME population): CAZ-AVI: 19/27 (70.4%) Imipenem: 25/35 (71.4%) Difference: -1.1% (95% CI: -27.2, 25.0)	**This Module 2.7.3 Summary [d]:** Favorable microbiological response at TOC for patients with cUTI caused by ceftazidime-resistant Gram-negative uropathogens: CAZ-AVI: 9/14 (64.3%) Imipenem: 10/18 (55.6%) Microbiological outcome at EOIV: CAZ-AVI: 40/46 (87.0%) Imipenem: 45/49 (91.8%) Difference: -4.8 (95% CI: -18.8, 8.3) Microbiological outcome at LFU: CAZ-AVI: 23/46 (50.0%) Imipenem: 23/49 (46.9%) Difference: 3.1 (95% CI: -16.9, 22.8) Clinical cure rate at the TOC Visit: CAZ-AVI: 37/46 (80.4%) (95% CI: 66.1, 90.6)[e] Imipenem: 36/49 (73.5%) (95% CI: 58.9, 85.1)[e] Difference: 7.0 (95% CI: -10.4, 23.9)[b] Clinical cure rate at EOIV: CAZ-AVI: 43/46 (93.5%) Imipenem: 46/49 (93.9%) Difference: -0.4 (95% CI: -12.3, 11.1)[b] Sustained clinical cure rate at LFU: CAZ-AVI: 33/46 (71.7%) Imipenem: 32/49 (65.3%) Difference: 6.4 (95% CI: -12.4, 24.7)[b]

Table 52. Summary of Results From Clinical Efficacy Studies in cUTI

Study Number	Randomized/ Completed Teatment	Prematurely Discontinued Treatment	Primary Efficacy Results	Key Secondary Efficacy Results

Abbreviations: BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; cIAI = complicated intra-abdominal infection; CSR = clinical study report; cUTI = complicated urinary tract infection; EMA = European Medicines Agency; EOIV = end of intravenous therapy; EOT = end of treatment; EOT (IV) = end of intravenous therapy; FDA = Food and Drug Administration; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; n = number of patients in a specific category; ROW = Rest of the World; TOC = test-of-cure; US = United States.

a. Difference=Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group).
b. 95% CI for the difference between treatment groups using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
c. REPRISE included patients with either cIAI or cUTI. There were a total of 333 randomized patients with cUTI or cIAI. Data in this table include patients with cUTI only (n=305 in the Safety analysis set, n=281 in the mMITT analysis set).
d. For Study 2001 CSR, the ME Population was the primary analysis population. However, for this Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, efficacy data for the mMITT Population are provided as requested by EMA.
e. 95% CI for the proportions with favorable response determined using the Clopper-Pearson method.

Source: D4280C00002/4 試験総括報告書 Table 11.1.1, Table 11.2.1.1.1, Table 11.2.1.1.2, Table 11.2.1.1.3, Table 11.2.3.1.1, Table 11.2.3.1.2, Table 11.2.3.1.3, Table 11.2.8.1.1, Table 11.2.11.1.1, D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.1, Table 11.2.1.1, Table 11.2.1.4.1, Table 11.2.5.1.1, NXL104/2001 試験総括報告書 Table 16, Table 14.1.1.1, 本資料 Table 33, Table 34, Table 35, Table 36, Table 39, Table 42.

6.1. RECAPTURE and REPRISE: Susceptibility Profiles of Baseline Gram-Negative Pathogens to CAZ-AVI

A pathogen that displayed a CAZ-AVI MIC ≤8 µg/mL was provisionally categorized as susceptible to CAZ-AVI. Susceptibility profiles to study drug of baseline pathogens isolated in RECAPTURE and REPRISE were similar to those obtained through surveillance studies.

Distribution of MICs of CAZ-AVI for baseline Gram-negative pathogens isolated from patients in the RECAPTURE mMITT analysis set and from cUTI patients in the REPRISE mMITT analysis set are summarized in detail in RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.2.1 and REPRISE CSR Table 11.1.6.6.2.1, respectively.

In the RECAPTURE mMITT analysis set, for all *Enterobacterales* isolates (n=772), the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 µg/mL to >256 µg/mL with an MIC required to inhibit growth of 90% of isolates (MIC_{90}) of 0.5 µg/mL (see RECAPTURE Table 11.1.6.3.2.1). In the REPRISE mMITT analysis set, for all *Enterobacterales* isolates (n=266) from cUTI patients, the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 µg/mL to >256 µg/mL in both treatment groups. The MIC required to inhibit growth of 50% of isolates (MIC_{50}) and MIC_{90} of CAZ-AVI for *E. coli* isolates from the REPRISE cUTI patients were 0.25 µg/mL and 1 µg/mL, respectively, and for *K. pneumoniae* were 0.5 µg/mL and 1 µg/mL, respectively (see REPRISE CSR Table 11.1.6.4.4.1). In RECAPTURE, only 2 isolates (both from the doripenem group) were non-susceptible to CAZ-AVI (based on proposed interpretive criteria) with MICs of 32 µg/mL (*Providencia rettgeri*) and >32 µg/mL (*K. pneumoniae*), respectively (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.2.1). In REPRISE, 4 isolates (2 from the CAZ-AVI group; 2 isolates from the BAT group), were provisionally non-susceptible to CAZ-AVI with MICs of >256 µg/mL (1 *Enterobacter cloacae* and 1 *K. pneumoniae* in the CAZ-AVI group; 1 *Proteus rettgeri* in the BAT group) and 32 µg/mL (1 *K. pneumoniae* in the BAT group) (see REPRISE CSR Tables 11.1.6.6.2.1, 11.1.6.9.4.1 and 11.1.6.4.4.1 and Appendix 12.2.6.5.2).

The predominant *Enterobacterales* were *E. coli* and *K. pneumoniae*.

- In RECAPTURE, for 590 *E. coli* isolates, the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 µg/mL to 2 µg/mL with an MIC_{90} of 0.25 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.2.1). All *E. coli* isolates were susceptible to CAZ-AVI (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.2.1). In REPRISE, for 113 *E. coli* isolates, the CAZ-AVI MIC range was ≤0.008 µg/mL to 8 µg/mL (just within the CAZ-AVI provisional range of susceptibility) with an MIC_{90} of 1 µg/mL (see REPRISE CSR Table 11.1.6.4.4.1).

- In RECAPTURE, for 100 *K. pneumoniae* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 0.015 µg/mL to >256 µg/mL with an MIC_{90} of 1 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.2.1). One isolate (from the doripenem group) was non-susceptible to CAZ-AVI with an MIC >32 µg/mL. In REPRISE, for 120 *K. pneumoniae* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 0.06 µg/mL to >256 µg/mL with an MIC_{90} of 1 µg/mL (see REPRISE CSR Table 11.1.6.4.4.1).

Of the Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales* isolated, *P. aeruginosa* was the most common.

- In RECAPTURE, for 38 *P. aeruginosa* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 0.5 µg/mL to 128 µg/mL with an MIC_{90} of 16 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.2.1). Four isolates (3 isolates from the CAZ-AVI group; 1 isolate from the doripenem group) were non-susceptible to CAZ-AVI with an MIC of 16 µg/mL (n=2) or >32 µg/mL (n=2) (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.2.1). In REPRISE, the MIC_{50} and MIC_{90} of CAZ-AVI for *P. aeruginosa* isolates from cUTI patients in the CAZ-AVI group were 32 µg/mL and 64 µg/mL, respectively; the number of *P. aeruginosa* isolates in the BAT group was too small to calculate the MIC_{50} and MIC_{90} (see REPRISE CSR Table 11.1.6.4.4.1).

Similar results were seen in the RECAPTURE mMITT analysis set and in the extended ME at TOC (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.2.2 and Table 11.1.6.3.2.2) and ME at TOC (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.2.3 and Table 11.1.6.3.2.3) analysis sets. Distribution of MICs of CAZ-AVI for baseline Gram-negative pathogens and baseline CAZ-resistant Gram-negative pathogens from the urine of cUTI patients in the extended ME at TOC analysis set was consistent with that reported for cUTI patients in the mMITT analysis set (see REPRISE CSR Table 11.1.6.6.2.2, Table 11.1.6.9.4.2, Table 11.1.6.4.4.2, and Table 11.1.6.8.2.2).

Susceptibility profiles of Gram-negative blood pathogens to CAZ-AVI

The distribution of MICs of CAZ-AVI, when tested against baseline pathogens isolated from blood, is summarized for the RECAPTURE mMITT analysis set in the RECAPTURE CSR (see Table 11.1.6.2.2.4) and for the REPRISE cUTI patients in the mMITT analysis set in the REPRISE CSR (Table 11.1.6.6.3.1).

In RECAPTURE, in the mMITT analysis set, for all *Enterobacterales* isolates from blood (n=67), the CAZ-AVI MIC range was 0.015 µg/mL to 32 µg/mL. Only 1 isolate from the doripenem group was non-susceptible to CAZ-AVI with an MIC of 32 µg/mL. This was a *Providencia rettgeri* isolate (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.2.4), which was also identified in the urine as the baseline pathogen. The predominant *Enterobacterales* was *E. coli*. For 58 *E. coli* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 0.015 µg/mL to 0.25 µg/mL. All *E. coli* isolates were susceptible to CAZ-AVI (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.2.4).

In REPRISE, all *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates (the only Gram-negative pathogens isolated from blood in cUTI patients) were within the provisional range of susceptibility (≤8 µg/mL) for both baseline Gram-negative pathogens and baseline CAZ-resistant Gram-negative pathogens.

6.2. RECAPTURE and REPRISE: Susceptibility Profiles of Baseline Gram-Negative Pathogens Resistant to Ceftazidime

For the purpose of this analysis, the definition of CAZ-resistant included both the CLSI-breakpoint-defined resistant and intermediate categories.

For cases when a central microbiology reference laboratory result was present:

- A pathogen with an MIC greater than or equal to the resistant MIC breakpoints for ceftazidime, namely, ≥8 µg/mL for *Enterobacterales* and ≥16 µg/mL for *P. aeruginosa*

For cases when the local laboratory result was used:

- A pathogen with a disk diffusion diameter (from a 30 µg ceftazidime disk) less than the resistant disk diffusion breakpoints, namely, ≤20 mm for *Enterobacterales* and ≤17 mm for *P. aeruginosa.* REPRISE use a local laboratory result when the local laboratory used non-CLSI methodology to determine susceptibility.

The distribution of MICs of ceftazidime when tested against baseline pathogens from urine is summarized for the mMITT analysis sets in RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.1.1 and in REPRISE CSR Table 11.1.6.5.2.1. MIC distribution summaries are provided for the RECAPTURE extended ME at TOC and ME at TOC analysis sets in RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.1.2 and Table 11.1.6.2.1.3, respectively, and for the REPRISE Extended ME at TOC analysis set in REPRISE CSR Table 11.1.6.5.2.2.

For RECAPTURE, in the mMITT analysis set, for all *Enterobacterales* isolates (n=772), the ceftazidime MIC range was ≤0.03 µg/mL to >64 µg/mL with an MIC_{90} of 64 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.1.1). A total of 147 (19%) *Enterobacterales* isolates were CAZ-resistant. For REPRISE, all patients were required to have at least 1 CAZ-resistant Gram-negative pathogen from the study-qualifying isolate for study entry and could have had other ceftazidime-susceptible pathogens. Most of the *Enterobacterales* (99.2% in the CAZ-AVI group; 95.7% in the BAT group) isolated from the urine were resistant to ceftazidime (defined as MIC ≥8 µg/mL), as expected for this study of CAZ-resistant pathogens (see REPRISE CSR Table 11.1.6.4.2.1 and Table 11.1.6.9.2.1).

The predominant *Enterobacterales* in both studies were *E. coli* and *K. pneumoniae*.

- In RECAPTURE, for 590 *E. coli* isolates, the ceftazidime MIC range was ≤0.03 µg/mL to >64 µg/mL with an MIC_{90} of 16 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.1.1). A total of 73 *E. coli* isolates (36 isolates from the CAZ-AVI group; 37 isolates from the doripenem group) were CAZ-resistant based on the interpretive criterion of an MIC ≥8 µg/mL. In REPRISE, for 113 *E. coli* isolates, the ceftazidime MIC range was 0.12 µg/mL to >64 µg/mL with an MIC_{90} of >64 µg/mL (see REPRISE CSR Table 11.1.6.4.2.1). A total of 3 isolates (1 isolate from the CAZ-AVI group; 2 isolates from the BAT group) were susceptible to ceftazidime (see REPRISE CSR Table 11.1.6.9.2.1).

- In RECAPTURE, for 100 *K. pneumoniae* isolates, the ceftazidime MIC range was ≤0.03 µg/mL to >64 µg/mL with an MIC_{90} of 64 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.1.1). A total of 48 *K. pneumoniae* isolates (18 isolates from the CAZ-AVI group; 30 isolates from the doripenem group) were CAZ-resistant based on the interpretive criterion of an MIC ≥8 µg/mL. In REPRISE, for 120 *K. pneumoniae* isolates, the ceftazidime MIC range was ≤0.06 µg/mL to >64 µg/mL with an MIC_{90} of >64 µg/mL (see REPRISE CSR Table 11.1.6.4.2.1). A total of 3 isolates, all from the BAT group, were susceptible to ceftazidime (see REPRISE CSR Table 11.1.6.9.2.1).

Of the Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales* isolated, *P. aeruginosa* was the most common.

- In RECAPTURE, for 38 *P. aeruginosa* isolates, the ceftazidime MIC range was 1 µg/mL to >64 µg/mL with an MIC_{90} of 64 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.1.1). A total of 13 isolates (7 isolates from the CAZ-AVI group; 6 isolates from the doripenem group) were CAZ-resistant based on the interpretive criterion of an MIC ≥16 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.1.1). In REPRISE, with the exception of 1 isolate, all *P. aeruginosa* were resistant to ceftazidime (MIC ≥16 µg/mL) (see REPRISE CSR Table 11.1.6.9.2.1).

Susceptibility profiles of Gram-negative blood pathogens resistant to ceftazidime

Distributions of MICs of ceftazidime for baseline CAZ-resistant Gram-negative pathogens isolated from the blood of cUTI patients in the mMITT analysis sets are summarized in RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.4.4 and in REPRISE CSR Table 11.1.6.7.3.1. In RECAPTURE, in the mMITT analysis set, there were 9 CAZ-resistant *Enterobacterales* isolated from blood (7 *E. coli*, 1 *K. pneumoniae*, 1 *Providencia rettgeri*). All were susceptible to CAZ-AVI except for the *Providencia rettgeri* isolate, which had an MIC of 32 µg/mL. The *K. pneumoniae* isolate had an MIC of 0.5 µg/mL and the 7 *E. coli* isolates had an MIC of 0.12 µg/mL (n=3) or 0.25 µg/mL (n=4) (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.4.4). There were no CAZ-resistant Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales* isolated from blood. In REPRISE, the only Gram-negative pathogens isolated from blood in cUTI patients were *K. pneumoniae*, and all isolates were resistant to ceftazidime (defined as MIC ≥8 µg/mL).

6.3. RECAPTURE and REPRISE: Susceptibility Profiles of Baseline Gram-Negative Pathogens to Comparators

Due to the difference in comparator drugs, the susceptibility profiles of baseline Gram-negative pathogens to comparators are discussed separately for RECAPTURE and REPRISE. Overall, the large majority of baseline pathogens were susceptible either to doripenem in the RECAPTURE mMITT analysis set or to BAT in the REPRISE mMITT analysis set.

RECAPTURE: Susceptibility profiles of Gram-negative pathogens to doripenem

In RECAPTURE, the distribution of MICs of doripenem when tested against baseline pathogens from urine is summarized for the mMITT analysis set in RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.3.1. In the mMITT analysis set, for all *Enterobacterales* isolates (n=772), the doripenem MIC range was ≤0.008 µg/mL to >16 µg/mL with an MIC_{90} of 0.06 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.3.1). Four isolates (2 isolates from the CAZ-AVI group and 2 isolates from the doripenem group) had an MIC of ≥2 µg/mL (1 *Klebsiella oxytoca* and 3 *K. pneumoniae*). All other isolates were susceptible to doripenem (MIC ≤1 µg/mL).

- For 24 *E. cloacae* isolates, the doripenem MIC range was 0.015 µg/mL to 1 µg/mL with an MIC_{90} of 0.5 µg/mL. All *E. cloacae* isolates were susceptible to doripenem.

- For 590 *E. coli* isolates, the doripenem MIC range was ≤0.008 µg/mL to 0.25 µg/mL with an MIC_{90} of 0.03 µg/mL. All *E. coli* isolates were susceptible to doripenem (MIC ≤1 µg/mL).

- For 100 *K. pneumoniae* isolates, the doripenem MIC range was 0.015 µg/mL to >16 µg/mL with an MIC_{90} of 0.25 µg/mL. Three isolates (1 isolate from the CAZ-AVI group; 2 isolates from the doripenem group) had an MIC of ≥8 µg/mL. All other isolates were susceptible to doripenem (MIC ≤1 µg/mL).

- For 30 *P. mirabilis* isolates, the doripenem MIC range was 0.03 µg/mL to 0.5 µg/mL with an MIC_{90} of 0.5 µg/mL. All *P. mirabilis* isolates were susceptible to doripenem.

Of the Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales* isolated, only *P. aeruginosa* was found in ≥10 patients (and, hence, a meaningful MIC_{90} could be calculated).

- For 38 *P. aeruginosa* isolates, the doripenem MIC range was 0.06 µg/mL to >16 µg/mL with an MIC_{90} of 16 µg/mL (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.3.3.1). A total of 13 isolates (8 isolates from the CAZ-AVI group; 5 isolates from the doripenem group) had an MIC of ≥4 µg/mL. All other isolates were susceptible to doripenem (MIC ≤2 µg/mL).

Similar results were seen in the extended ME at TOC (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.3.2 and Table 11.1.6.3.3.2), and ME at TOC (see RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.3.3 and Table 11.1.6.3.3.3) analysis sets.

The distribution of MICs of doripenem when tested against baseline pathogens isolated from blood is summarized for the mMITT in RECAPTURE CSR Table 11.1.6.2.3.4. In the mMITT analysis set, for all *Enterobacterales* isolates from blood (n=67), the doripenem MIC range was 0.015 µg/mL to 0.25 µg/mL. All *Enterobacterales* isolates were susceptible to doripenem. The predominant *Enterobacterales* was *E. coli*. For 58 *E. coli* isolates, the doripenem MIC range was 0.015 µg/mL to 0.25 µg/mL. All *E. coli* isolates were susceptible to doripenem.

REPRISE: Susceptibility profiles of baseline Gram-negative pathogens to best available therapy

In REPRISE cUTI patients in the mMITT analysis set, the majority of baseline MIC values to the relevant BAT were in the susceptible range (where central laboratory susceptibility data were available), with the exception of 7 patients with urine culture results indicating the baseline pathogen was resistant to the BAT received (see REPRISE CSR Appendix 12.2.5.2 and Appendix 12.2.6.5.2):

- Three patients with *P. aeruginosa* (Patient [redacted] received meropenem [highest MIC to study treatment at Baseline was >8 µg/mL]; Patient [redacted] received meropenem [highest MIC to study treatment at Baseline was 8 µg/mL]; and Patient [redacted] received imipenem [highest MIC to study treatment at Baseline was 16 µg/mL]).

- Two patients with *K. pneumoniae* (Patient [redacted] received imipenem [highest MIC to study treatment at Baseline was 64 µg/mL]; and Patient [redacted] received colistin [highest MIC to study treatment at Baseline was 64 µg/mL]).

- One patient with *Proteus rettgeri* (Patient [redacted] received meropenem [highest MIC to study treatment at Baseline was >8 μg/mL]).

- In addition, 1 patient with *K. pneumoniae* at Baseline received colistin in error initially (Patient [redacted]). The highest baseline MIC to colistin for this organism was 64 μg/mL. BAT was changed to imipenem after 56 hours (baseline MIC to imipenem was within the susceptible range; 0.25 μg/mL).

In the REPRISE mMITT analysis set, there were 6 cUTI patients in the BAT group who were bacteremic at Baseline. All the *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates from the baseline blood cultures (the only Gram-negative pathogens isolated from blood in cUTI patients on BAT) had MICs in the susceptible range to the BAT received (see REPRISE CSR Appendix 12.2.6.5.3).

6.4. Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population)

Table 53 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; RECAPTURE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable response at TOC	
		OSBL	ESBL	Cp'ase	Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	Doripenem n/m (%)
1	*C. freundii complex*					↑ AmpC		1/1 (100)	
	E. cloacae	TEM-1							1/1 (100)
						↑ AmpC		0/1 (0.0)	1/1 (100)
	E. coli		CTX-M-1-like					1/3 (33.3)	1/1 (100)
			CTX-M-14					0/1 (0.0)	4/4 (100)
			CTX-M-15-like					4/4 (100)	14/16 (87.5)
			CTX-M-27					2/2 (100)	1/1 (100)
			CTX-M-3					1/1 (100)	
			CTX-M-3-like					1/1 (100)	
						DHA-1			1/1 (100)
		TEM-1						1/1 (100)	
	P. aeruginosa				IMP-18			1/1 (100)	
							OXA-2	1/2 (50.0)	3/4 (75.0)
						↑ AmpC		1/3 (33.3)	1/1 (100)
					VIM-2			1/1 (100)	
	P. mirabilis					CMY-2		1/1 (100)	

Table 53 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; RECAPTURE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable response at TOC	
		OSBL	ESBL	Cp'ase	Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	Doripenem n/m (%)
						CMY-2-like		1/1 (100)	
	P. rettgeri	TEM-1							2/2 (100)
2	*E. cloacae*		CTX-M-15-like				OXA-1/30		1/1 (100)
		TEM-1	CTX-M-3-like						0/1 (0.0)
						↑ AmpC	OXA-1/30	1/1 (100)	
		TEM-1 +				↑ AmpC			0/1 (0.0)
	E. coli	TEM-1				CMY-2		0/1 (0.0)	
		TEM-1	CTX-M-1					1/1 (100)	
		TEM-1	CTX-M-1-like					1/1 (100)	
		TEM-1	CTX-M-138					1/1 (100)	
		TEM-1	CTX-M-14					2/2 (100)	2/4 (50.0)
			CTX-M-15-like				OXA-1/30	13/20 (65.0)	13/20 (65.0)
		TEM-1	CTX-M-15-like					4/7 (57.1)	1/3 (33.3)
		TEM-1	CTX-M-27					0/1 (0.0)	
			CTX-M-3-like				OXA-1/30		0/1 (0.0)
			CTX-M-55/79				OXA-1/30		0/1 (0.0)
	K. oxytoca	TEM-1					OXA-48[a]	0/1 (0.0)	
	K. pneumoniae	SHV-11	CTX-M-14						1/1 (100)

Table 53 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; RECAPTURE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable response at TOC	
		OSBL	ESBL	Cp'ase	Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	Doripenem n/m (%)
		SHV-11	CTX-M-15-like					1/1 (100)	1/1 (100)
		TEM-1	CTX-M-3						1/1 (100)
		SHV-11			NDM-1				1/1 (100)
	P. aeruginosa					↑ AmpC	OXA-2	1/1 (100)	
	P. mirabilis	TEM-1				ACC-4			1/1 (100)
		TEM-2				CMY-16		0/1 (0.0)	
		TEM-1				CMY-16-like			1/1 (100)
		TEM-1				CMY-22		1/1 (100)	
			CTX-M-116/-136				OXA-2	1/1 (100)	
	P. rettgeri	TEM-1	PER-1					0/1 (0.0)	
	S. marcescens	TEM-1	CTX-M-3						1/1 (100)
3	*C. freundii complex*	TEM-1	CTX-M-3-like			↑ AmpC		1/1 (100)	
	E. cloacae	TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30		1/1 (100)
		TEM-1	CTX-M-15-like			↑ AmpC		0/1 (0.0)	
		TEM-1	CTX-M-3-like			DHA-1		1/1 (100)	
		TEM-1	CTX-M-3-like SHV-12					1/1 (100)	

Table 53 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; RECAPTURE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable response at TOC	
		OSBL	ESBL	Cp'ase	Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	Doripenem n/m (%)
	E. coli		CTX-M-15-like CTX-M-27				OXA-1/30		0/1 (0.0)
		TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	0/1 (0.0)	3/5 (60.0)
		TEM-176	CTX-M-15-like				OXA-1/30	1/1 (100)	
		TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30-like	0/1 (0.0)	
		TEM-1	CTX-M-55/79				OXA-1/30	1/1 (100)	
		TEM-1-like	CTX-M-55/79				OXA-2		0/1 (0.0)
	K. pneumoniae	SHV-11 TEM-1	CTX-M-14					0/2 (0.0)	
		SHV-1	CTX-M-15-like CTX-M-3						0/1 (0.0)
		SHV-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	1/1 (100)	1/3 (33.3)
		SHV-11	CTX-M-15-like				OXA-1/30		3/3 (100)
		SHV-1	CTX-M-15-like				OXA-48[a]		0/1 (0.0)
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like					0/1 (0.0)	1/3 (33.3)
		TEM-1	CTX-M-15-like SHV-115					1/1 (100)	
		SHV-11	CTX-M-3-like				OXA-1/30		1/1 (100)
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-3-like						0/1 (0.0)

Table 53 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; RECAPTURE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable response at TOC	
		OSBL	ESBL	Cp'ase	Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	Doripenem n/m (%)
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-3-like					0/1 (0.0)	
		SHV-11 TEM-1	SHV-12						1/1 (100)
	P. mirabilis	TEM-1				CMY-12	OXA-1/30		0/1 (0.0)
		TEM-1 TEM-2				CMY-16			1/1 (100)
		TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30		1/1 (100)
4	*C. freundii complex*	TEM-1 +	CTX-M-15-like			↑ AmpC	OXA-1/30	1/1 (100)	
	E. cloacae	TEM-1	CTX-M-15-like			↑ AmpC	OXA-1/30	0/1 (0.0)	
		TEM-1	CTX-M-3-like SHV-12			↑ AmpC		0/1 (0.0)	1/1 (100)
	E. coli	TEM-1	CTX-M-15-like			CMY-2-like	OXA-1/30		1/1 (100)
		TEM-1	CTX-M-15-like			CMY-4	OXA-2	0/1 (0.0)	
		TEM-1	CTX-M-15-like SHV-12				OXA-1/30	0/1(0.0)	
	K. pneumoniae	SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	1/3 (33.3)	3/5 (60.0)
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	11/12 (91.7)	1/5 (20.0)

Table 53 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (mMITT population; RECAPTURE)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable response at TOC	
		OSBL	ESBL	Cp'ase	Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	Doripenem n/m (%)
		TEM-1	CTX-M-15-like SHV-12				OXA-1/30		1/1 (100)
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-9-like		1/1 (100)
5	*K. pneumoniae*	SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like			DHA-1	OXA-1/30		1/1 (100)
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30 OXA-48[a]	1/1 (100)	
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30 OXA-9-like		0/2 (0.0)

[a] OXA-48 is a carbapenem-hydrolyzing variant of OXA.
Favorable response is defined as either eradication or presumed eradication.
↑ AmpC Upregulated AmpC; CAZ-AVI Ceftazidime-avibactam; Cp'ase Carbapenemase; ESBL Extended spectrum β-lactamase; n Number of isolates with favorable per-pathogen microbiological response at TOC; m Number of isolates with the specified combination of beta-lactamase genes; OSBL Original spectrum β-lactamase. Source: CSR D4280C00002/4 Errata, Tables E11.2.1.1 and E11.2.6.2.

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
1	*E. aerogenes*					↑ AmpC[c]		2/2 (100)	
	E. cloacae		CTX-M-15-like						1/1 (100)
					NDM-1			0/1 (0.0)	
						↑ AmpC		2/2 (100)	
	E. coli					ACT-24		1/1 (100)	
			CTX-M-1-like					1/1 (100)	
			CTX-M-14						1/1 (100)
			CTX-M-15-like					8/ 10 (80.0)	7/8 (87.5)
			CTX-M-2						0/2 (0.0)
			CTX-M-27					5/5 (100)	2/2 (100)
			CTX-M-55/79						4/4 (100)
	K. pneumoniae		SHV-5/-55/-131						1/1 (100)
	P. aeruginosa					↑ AmpC		5/7 (71.4)	0/2 (0.0)
					VIM-2-like			2/2 (100)	
	P. mirabilis					CMY-16		0/2 (0.0)	
2	*C. freundii complex*	TEM-1				↑ AmpC			0/1 (0.0)

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
	E. cloacae		CTX-M-15-like				OXA-1/30		1/1 (100)
			CTX-M-15-like			↑ AmpC		2/2 (100)	
	E. coli	TEM-1				CMY-2		1/1 (100)	2/3 (66.7)
		TEM-1				CMY-2-like		1/1 (100)	2/3 (66.7)
		TEM-1	CTX-M-15					1/1 (100)	
			CTX-M-15-like				OXA-1/30	37/ 41 (90.2)	22/ 32 (68.8)
		TEM-1	CTX-M-15-like					20/ 26 (76.9)	13/ 20 (65.0)
		TEM-1	CTX-M-27					2/2 (100)	1/1 (100)
			CTX-M-3-like				OXA-1/30		2/2 (100)
	K. oxytoca		CTX-M-15-like TEM-15						0/1 (0.0)
	K. pneumoniae	SHV-1	CTX-M-15-like					1/3 (33.3)	1/6 (16.7)
		SHV-11	CTX-M-15-like						0/1 (0.0)
		SHV-11	CTX-M-3						0/3 (0.0)
		SHV-11	CTX-M-3-like					2/2 (100)	
		SHV-11		KPC-3				2/3 (66.7)	
		SHV-11			NDM-1			0/2 (0.0)	
			SHV-18				OXA-2		2/2 (100)

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
		SHV-11			VIM-4				0/1 (0.0)
	P. aeruginosa		VEB-1-like				OXA-10	0/2 (0.0)	
			VEB-9				OXA-10	5/5 (100)	2/2 (100)
						↑ AmpC	OXA-17	2/2 (100)	
			PER-1				OXA-2		2/3 (66.7)
						↑ AmpC	OXA-2		2/2 (100)
	P. mirabilis	TEM-1				ACC-4		0/2 (0.0)	
		TEM-1				CMY-16		1/1 (100)	
		TEM-1				CMY-16-like		1/1 (100)	
		TEM-1	VEB-6					1/1 (100)	
	P. stuartii	TEM-1				ACC-4		2/2 (100)	
3	*C. freundii complex*	TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	0/2 (0.0)	
	E. cloacae	TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30		0/1 (0.0)
			CTX-M-15-like			↑ AmpC	OXA-1/30		2/2 (100)
		TEM-1	CTX-M-3-like			↑ AmpC		2/2 (100)	

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
	E. coli		CTX-M-15-like			CMY-42	OXA-1/30	2/2 (100)	0/1 (0.0)
			CTX-M-14 CTX-M-15-like				OXA-1/30	1/1 (100)	
			CTX-M-15-like CTX-M-3-like				OXA-1/30	2/2 (100)	
		TEM-1	CTX-M-15-like, CTX-M-3-like						0/1 (0.0)
		TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	8/8 (100)	6/9 (66.7)
		TEM-33-like	CTX-M-15-like				OXA-1/30		2/2 (100)
		TEM-1	SHV-12			DHA-1		2/2 (100)	
	K. oxytoca	TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30		1/1 (100)
			CTX-M-15-like TEM-15				OXA-9-like		0/1 (0.0)
	K. pneumoniae	SHV-1	CTX-M-15-like			CMY-4			0/2 (0.0)
		TEM-1	CTX-M-15-like CTX-M-3-like					2/2 (100)	
		SHV-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	5/5 (100)	7/9 (77.8)
		SHV-11	CTX-M-15-like				OXA-1/30	4/4 (100)	3/4 (75.0)
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like						6/7 (85.7)

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like					1/1 (100)	4/4 (100)
		TEM-1	CTX-M-15-like SHV-38						0/1 (0.0)
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-2					2/2 (100)	
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-3-like						0/1 (0.0)
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-3-like						2/2 (100)
		SHV-11 TEM-1		KPC-2					0/2 (0.0)
		SHV-11 TEM-1		KPC-3					2/2 (100)
		SHV-11 TEM-1			VIM-4				0/1 (0.0)
	P. aeruginosa		VEB-9			↑ AmpC	OXA-10	1/1 (100)	
			PER-1				OXA-2 OXA-74	4/4 (100)	
	P. rettgeri	TEM-1	CTX-M-3-like		NDM-1				0/2 (0.0)
	S. marcescens	TEM-1	CTX-M-15-like			CMY-4-like			1/1 (100)
		TEM-1	CTX-M-3-like				OXA-1/30		0/1 (0.0)

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
4	*C. freundii complex*	TEM-1	CTX-M-15-like			CMY-86-like	OXA-1/30	2/2 (100)	
			CTX-M-15-like CTX-M-3-like			↑ AmpC	OXA-1/30		0/1 (0.0)
		TEM-1	CTX-M-15-like			DHA-4 ↑ AmpC		2/2 (100)	
	E. cloacae	TEM-1	CTX-M-15-like CTX-M-3-like				OXA-1/30		2/2 (100)
		TEM-1	CTX-M-15-like		NDM-1		OXA-1/30	0/1 (0.0)	
		TEM-1	CTX-M-15-like			↑ AmpC	OXA-1/30	4/4 (100)	4/4 (100)
		TEM-1	SHV-12			↑ AmpC	OXA-1/30	0/2 (0.0)	
	E. coli	TEM-1	CTX-M-15-like			CMY-2	OXA-1/30	2/2 (100)	2/2 (100)
		TEM-1	CTX-M-15-like			CMY-2-like	OXA-1/30	2/2 (100)	2/2 (100)
	K. pneumoniae	SHV-1	CTX-M-15-like			CMY-4	OXA-1/30		0/3 (0.0)
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like CTX-M-3-like						1/3 (33.3)
		SHV-1-like TEM-1	CTX-M-15-like CTX-M-3-like						2/2 (100)
		SHV-11	CTX-M-15-like				OXA-1/30 OXA-48[d]	2/2 (100)	2/2 (100)
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	21/ 26 (80.8)	21/ 27 (77.8)

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
		SHV-1-like TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	2/2 (100)	2/2 (100)
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30	26/ 30 (86.7)	12/ 17 (70.6)
		SHV-1 TEM-1-like	CTX-M-15-like				OXA-1/30	1/1 (100)	
		SHV-11-like TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30		3/3 (100)
		TEM-1	CTX-M-15-like SHV-38				OXA-1/30	0/1 (0.0)	
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30-like	2/2 (100)	
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-10	2/2 (100)	4/4 (100)
		SHV-1-like TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-10	1/1 (100)	
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-10	1/1 (100)	
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-9-like		2/2 (100)
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like SHV-12						0/2 (0.0)

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-3-like SHV-2						1/1 (100)
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-3-like SHV-2/-106						1/1 (100)
	P. mirabilis	TEM-1	SHV-12		VIM-1	CMY-16-like		0/2 (0.0)	
		TEM-1	CTX-M-3-like SHV-5/-55/-131				OXA-9-like		0/1 (0.0)
	S. marcescens	TEM-1	CTX-M-15-like			CMY-4-like	OXA-1/30		1/1 (100)
		TEM-1	CTX-M-15-like CTX-M-3-like				OXA-1/30		0/1 (0.0)
5	*C. freundii complex*	TEM-1	CTX-M-15-like + CTX-M-3-like			↑ AmpC	OXA-1/30		0/1 (0.0)
	E. cloacae	TEM-1	CTX-M-15-like CTX-M-3-like			↑ AmpC	OXA-1/30		0/1 (0.0)

Table 54 Summary of microbiological responses associated with pathogens in cUTI patients at TOC visit, grouped by identified single or multiple β-lactamase genes (REPRISE; mMITT population)

Number of β-lactamases	Organism	β-Lactamase genotypes detected						Favorable responses at TOC	
		Class A			Class B MBL	Class C AmpC-type	Class D	CAZ-AVI n/m (%)	BAT n/m (%)
		OSBL[a]	ESBL	Cp'ase[b]					
	K. pneumoniae	SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like CTX-M-3-like				OXA-1/30	1/1 (100)	
		SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like			DHA-1	OXA-1/30		1/1 (100)
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like	KPC-2			OXA-1/30	1/1 (100)	
		SHV-1-like TEM-1	CTX-M-15-like	KPC-2			OXA-1/30	1/1 (100)	
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30 OXA-48[d]	1/1 (100)	
		SHV-1 SHV-11 TEM-1	CTX-M-15-like				OXA-1/30		0/1 (0.0)
		SHV-1 TEM-1	CTX-M-15-like SHV-5				OXA-1/30	2/2 (100)	

[a] OSBL Original spectrum β-lactamase.
[b] Cp'ase Carbapenemase.
[c] ↑ AmpC; upregulated.
[d] OXA-48 is a carbapenem-hydrolyzing variant of OXA.
Percentages are calculated as n/m.
BAT Best available therapy; cUTI Complicated urinary tract infection; ESBL Extended spectrum β-lactamase; m Number of isolates with the specified combination of beta-lactamase genes; mMITT Microbiological modified intent-to-treat; n Number of isolates with favorable per-pathogen microbiological response at TOC; TOC Test of cure.
Source: CSR D4280C00006 Appendix 12.1.17 MLST Report, Tables 11.2.1.1.1.1 and 11.2.1.1.

7. 参考文献

1 Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2009:957.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
用語の説明 7
1. 背景および概観 8
1.1. 臨床的有効性の背景および概要 8
1.2. 臨床開発プログラムの概要 8
1.2.1. 試験デザインの要約 8
1.2.2. 対象疾患 10
1.2.3. 主な評価項目および評価時点 10
1.2.3.1. 主要評価項目 10
1.2.3.2. 副次評価項目 10
1.2.4. 用法・用量 11
1.2.5. 解析対象集団 11
1.2.6. 有効性の判定基準 14
1.2.7. 統計解析 17
2. 個々の試験結果の要約 18
2.1. REPROVE 試験 18
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 20
3.1. 試験対象集団 21
3.1.1. 解析対象集団 21
3.1.2. 治験参加者の内訳 22
3.1.3. 試験実施地域 24
3.1.4. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性 24
3.1.5. 前治療抗菌薬および併用抗菌薬 31
3.1.5.1. 前治療抗菌薬 31
3.1.5.2. 併用抗菌薬 32
3.1.6. ベースライン時の微生物学的評価 32
3.1.7. 治療の遵守状況 33
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 33
3.2.1. REPROVE 試験の有効性の結果：主要評価項目 33

3.2.2. REPROVE 試験の有効性の結果：主な副次評価項目 35
3.2.2.1. 副次解析対象集団での TOC 時点の臨床効果 35
3.2.2.2. EOT 時点の臨床効果 36
3.2.2.3. ベースライン時の原因菌別の臨床効果 36
3.2.2.4. 患者ごとの微生物学的効果 39
3.2.2.5. 原因菌別の微生物学的効果 40
3.2.2.6. 原因菌の MIC 値別の微生物学的効果 43
3.2.2.7. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での臨床効果および微生物学的効果 44
3.2.2.8. 全死亡 44
3.2.2.9. TOC 時点までに退院した治験参加者の割合 44
3.3. 部分集団における結果の比較 44
3.3.1. REPROVE 試験：部分集団解析 44
3.3.2. ベースライン時に中等度または重度の腎機能障害を有し，REPROVE 試験の治験実施計画書第 1 版に基づく用量調節を受けた治験参加者（$MSRIB_{orig}$） 50
3.3.3. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での有効性 51
3.3.3.1. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での臨床効果 51
3.3.3.2. セフタジジム耐性菌に対する患者ごとの微生物学的効果 54
3.3.3.3. セフタジジム耐性菌に対する原因菌別の微生物学的効果 54
3.3.3.4. セフタジジム耐性菌に対する原因菌の MIC 値別の微生物学的効果 54
3.3.4. 薬剤耐性に関する検討 54
3.3.4.1. MIC 上昇を伴う存続とされた原因菌の微生物学的特性 54
3.4. 有効性の結論 55
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
4.1. 用法・用量の設定根拠 55
4.2. 腎機能障害患者での用量調節 57
5. 効果の持続，耐薬性 58
6. 付録 60
6.1. Susceptibility of Baseline Pathogens to Study Therapy 60
6.2. Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Pathogens 61
7. 参考文献 63

LIST OF TABLES

Table 1. Overview of the Phase 3 Study in the Clinical Development Program for CAZ-AVI in Patients With NP Including VAP 8
Table 2. Study Periods 10
Table 3. Dose Regimens for Patients With Estimated CL_{cr} 16 to 50 mL/min 11
Table 4. Per-Pathogen Microbiological Response Categories 16
Table 5. Definition of Emergent Infections 17
Table 6. Patient Disposition 20
Table 7. Analysis Sets (Randomized Patients) 22
Table 8. Patient Disposition (All Patients) 23
Table 9. Patient Recruitment by Region (Randomized Patients) 24
Table 10. Demographic Characteristics (cMITT Analysis Set) 25
Table 11. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (cMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE 25
Table 12. Disease Characteristics at Baseline (cMITT Analysis Set) 28
Table 13. Summary of Clinical Efficacy Disease Characteristics at Baseline (cMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE 30
Table 14. Common Pathogens (Combined Frequency of ≥10) Identified at Baseline – Respiratory Site or Blood (mMITT Analysis Set) 33
Table 15. Clinical Response at TOC (cMITT and CE Analysis Sets) 34
Table 16. Summary of Clinical Efficacy Clinical Response at TOC (cMITT and CE Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE 34
Table 17. Clinical Response at TOC (mMITT, ME, and Extended-ME Analysis Sets) 36
Table 18. Clinical Response at TOC by Common (Combined Frequency of ≥10) Baseline Gram-Negative Pathogen (mMITT Analysis Set) 38
Table 19. Summary of Clinical Efficacy Clinical Response at TOC by Baseline Gram-Negative Pathogen (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE 39
Table 20. Per-Pathogen Microbiological Response at TOC – Respiratory Site or Blood (mMITT Analysis Set) 41
Table 21. Summary of Clinical Efficacy Per-pathogen Microbiological Response at TOC - Respiratory Site or Blood (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE 43
Table 22. Clinical Response at TOC by Common (Combined Frequency of ≥10) Baseline Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Pathogen (mMITT Analysis Set) 52
Table 23. Clinical Response at TOC by Common (Combined Frequency of ≥10) Baseline Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Pathogen (mMITT Analysis Set) 53

Table 24. Susceptibility interpretive criteria for CAZ-AVI 56
Table 25. Original dosage recommendation based on renal function in Phase 3 studies 57
Table 26. Revised dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min) 58

LIST OF FIGURES

Figure 1. Efficacy Analysis Sets 12
Figure 2. Flow Chart of Study Design 19
Figure 3. Difference in Clinical Cure Rate at TOC by Baseline Patient and Demographic Characteristic Subgroup – Forest Plot (CE at TOC Analysis Set) 45
Figure 4. Difference in Clinical Cure Rate at TOC by Baseline Disease Characteristic Subgroup – Forest Plot (CE at TOC Analysis Set) 47

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BAL	bronchoalveolar lavage：気管支肺胞洗浄
BMI	body mass index：肥満指数
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム／アビバクタム
CE	clinically evaluable
CI	confidence interval：信頼区間
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute：臨床・検査標準協会
cMITT	clinically modified intent-to-treat
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
CSR	clinical study report：治験総括報告書
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
eME	extended microbiologically evaluable
EOT	end-of-treatment：治験薬最終投与
FPFU	final protocol follow-up：治験実施計画書で規定された最終フォローアップ
HAP	hospital-acquired pneumonia：院内肺炎
IV	intravenous：静脈内の
ME	microbiologically evaluable
MIC	minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{90}	minimum inhibitory concentration required to inhibit growth of 90% of isolates：90%の菌株の発育を阻止した MIC
MITT	modified intent-to-treat
MLST	multi-locus sequence typing
mMITT	microbiological modified intent-to-treat
MSRIB	moderate or severe renal impairment at baseline：ベースライン時の中等度または重度の腎機能障害
$MSRIB_{orig}$	MSRIB patients who received the original protocol defined dose adjustments in the REPROVE study：ベースライン時に中等度または重度の腎機能障害を有し，REPROVE 試験の治験実施計画書第 1 版に基づく用量調節を受けた治験参加者
NP	nosocomial pneumonia：院内肺炎
PBS	protected brush specimen
PD	pharmacodynamic：薬力学
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
PTA	probability of target attainment：目標達成確率
REPROVE	Study D4281C00001 (Phase 3 NP)
ROW	Rest of the World：その他の地域
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SD	standard deviation：標準偏差
TOC	test-of-cure：治癒判定
VAP	ventilator-associated pneumonia：人工呼吸器関連肺炎
%*f*T>CAZ-AVI MIC	percent of time that free drug concentrations are above the minimum inhibitory concentration of ceftazidime-avibactam over a dose interval：1 投与間隔で非結合型薬物濃度がセフタジジム／アビバクタムの最小発育阻止濃度を超える時間の割合

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
$\%fT>C_T$	percent of time that free drug concentrations that are above a threshold concentration over a dose interval：1 投与間隔で非結合型薬物濃度が閾値濃度を超える時間の割合

用語の説明

アビバクタム：

開始当初，アビバクタムは NXL104，配合剤である CAZ-AVI は CAZ104 と命名された。治験総括報告書および治験実施計画書の標題ではこれらの旧称が用いられている場合がある。

セフタジジム耐性：

CLSI の手法を用いたセフタジジムに対する感受性検査で中間または耐性と判定された菌株［*Enterobacterales*（腸内細菌目細菌）および *Pseudomonas aeruginosa* に対するセフタジジムの MIC がそれぞれ 8 mg/L 以上および 16 mg/L 以上］。

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ：

Ambler の分類でクラス A に属し，セフタジジムおよびその他の広域スペクトルのセファロスポリンに対して耐性をもたらすβ-ラクタマーゼ。CTX-M-15 および TEM-1 や SHV-1 などの初期に同定されたプラスミド性β-ラクタマーゼに由来する近年の変異型が，大腸菌である *Escherichia coli* や肺炎桿菌である *Klebsiella pneumoniae* などの臨床的に重要な菌種を含む腸内細菌目細菌で特に多く認められている。

NP および HAP：

抗菌薬の添付文書では，NP および HAP のいずれも，同等または同様の院内肺炎を指す用語として使用されている。本稿では NP を主に用い，救急治療または長期療養施設に入院後 48 時間以降に発生した肺炎または退院後 7 日目までに発生した肺炎と定義した。この定義は，CAZ-AVI の臨床開発プログラムの一部で対象となった NP 患者集団を反映している。

1. 背景および概観

1.1. 臨床的有効性の背景および概要

M2.5.1 参照。

本資料では VAP を含む NP に対する臨床的有効性について記載した。

1.2. 臨床開発プログラムの概要

NP に対する CAZ-AVI の有効性は，第 3 相試験である REPROVE 試験で評価した。概要を Table 1 に示した。

Table 1. Overview of the Phase 3 Study in the Clinical Development Program for CAZ-AVI in Patients With NP Including VAP

Study code	Study design
Phase 3	
Study D4281C00001 (REPROVE) （評価資料）	Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Comparative Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI) Versus Meropenem in the Treatment of Nosocomial Pneumonia (NP) Including Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) in Hospitalized Adults. CAZ-AVI: N=409; MITT=401; CE at TOC= 257; cMITT=356; mMITT= 171; eME=125; ME= 107 Meropenem: N=408; MITT=401; CE at TOC=270; cMITT=370; mMITT=184; eME=131; ME=118

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cMITT = clinically modified intent-to-treat; eME = extended ME; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in the treatment group; TOC = test-of-cure.

1.2.1. 試験デザインの要約

REPROVE 試験は，VAP を含む成人 NP 患者を対象に CAZ-AVI の有効性，安全性および忍容性をメロペネムと比較する無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験であった。NP は，救急治療または長期療養施設に入院後 48 時間以降に発生した肺炎または退院後 7 日目までに発生した肺炎と定義した。VAP は，気管内挿管および機械的人工呼吸の開始から 48 時間以上経過した後に発生した肺実質感染と定義した。VAP に該当しない NP は非 VAP とした。

各治験参加者は，追跡調査期間を含め約 4 週間以内に本治験を完了することとした。治験薬投与期間は 7～14 日間であった。

臨床効果および微生物学的効果に対する前治療抗菌薬の未知の影響を最小化するため，前治療抗菌薬の使用は合理的な程度に留めた。治験実施計画書で許容された前治療抗菌薬は，臨床診断後，可能な限り速やかに投与された。

治験参加者には，無作為化後 48～72 時間，原因菌が同定されるまでの間，グラム陽性菌を原因菌として想定してリネゾリドを用いた経験的抗菌療法を非盲検で行うこととした。事前に規定

した基準を満たす治験参加者には，代替薬としてバンコマイシンを使用してもよいこととした。詳細は D4281C00001 試験の治験実施計画書 5.5.2.1 項に記載した。

また，一部の治験参加者には，無作為化後 48～72 時間，感受性に関する情報が得られるまでの間，多剤耐性グラム陰性菌を原因菌として想定してアミカシンまたはその他のアミノグリコシド系抗菌薬を用いた経験的抗菌療法を非盲検で行うこととした。詳細は D4281C00001 試験の治験実施計画書 5.5.2.2 項に記載した。

本治験では適格な治験参加者約 850 例を無作為化する計画であった。アストラゼネカ社が EMA から受けた助言に従い，治験参加者の 25%以上が VAP となるよう治験参加者を組み入れた。

院内肺炎の種類（VAP または非 VAP）および地理的地域（西欧，東欧，中国および ROW）に基づいて治験参加者を層別した。

治験参加者は院内で 7 日間以上治験薬の静脈内投与を受けることとした。7 日間経過した後は，治験薬の静脈内投与を継続するか中止するか，治験担当医師がいつでも判断してよいこととした。治験薬投与期間の合計は 14 日間を超えてはならないこととした。退院後，治験参加者は事前に規定された追跡調査のために再来院することとした。経口抗菌薬への切り替えは許容しなかった。

臨床評価，バイタルサイン測定，人工呼吸の実施状況の評価および詳細な肺の評価を，第 1 日（ベースライン），静脈内投与期間中の毎日，EOT 時点および TOC 時点で行った。これらの時点に加え，FPFU 時点でも死亡および有害事象の評価を行うこととした。TOC 時点は無作為化後 21～25 日，EOT 時点は治験薬最終投与後 24 時間以内，FPFU 時点は無作為化後 28～32 日と定義した。

D4281C00001 試験の治験実施計画書 5.8 項に記載された特別な状況下では，治験薬の投与を中止してもよいこととした。いずれの治験参加者に対しても，可能な限り，最終評価時点である FPFU 時点まで追跡調査を行った。「治癒せず」の判定により投与中止に至った場合は，当該治験参加者をそのように集計して解析した。

REPROVE 試験のスケジュールを Table 2 に示した。

Table 2. Study Periods

Eligibility/Screening period	
Visit 1 (Eligibility/Screening)	Day -1 to Day 0
Treatment period	
Visit 2 (Baseline/Randomization)	Day 1[a] (starts therapy)
Visits 3 to 15 (On therapy)[b]	Day 2 to 14
Visit 16 (end of treatment [EOT])	Within 24 hours after the completion of the last infusion of study therapy
Follow-up period	
Visit 17 (test of cure [TOC])	21 to 25 calendar days from randomization
Visit 18 (final protocol follow-up [FPFU])	28 to 32 calendar days from randomization

Abbreviations: EOT = end-of-treatment; FPFU = final protocol follow-up; IV = intravenous; TOC = test-of-cure.

a. Study treatment should have started as soon as a patient's eligibility had been confirmed and the patient had been randomized. Consequently, Day -1 and Day 0 may be the same calendar day as Day 1. Administration of the first dose of IV study therapy marked the beginning of study treatment Day 1. Subsequent study treatment days were based on 24 hours periods from the time of the first infusion.

b. The duration of treatment with study therapy was 7 to 14 days.

Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 1.

1.2.2. 対象疾患

REPROVE 試験では成人入院患者に発症した VAP を含む NP を対象疾患とした。

1.2.3. 主な評価項目および評価時点

1.2.3.1. 主要評価項目

REPROVE 試験では，cMITT 集団および CE 集団での TOC 時点の臨床効果を有効性の主要評価項目とし，メロペネムに対する CAZ-AVI の非劣性を検証した。

1.2.3.2. 副次評価項目

REPROVE 試験では以下の副次評価項目を設けた。

- mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での TOC 時点の臨床効果
- CE 集団，cMITT 集団，mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での EOT 時点の臨床効果
- mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での EOT 時点および TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果（原因菌別の微生物学的効果に由来）
- mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での EOT 時点および TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果
- mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での EOT 時点および TOC 時点の原因菌の MIC 値別の微生物学的効果
- CE 集団，cMITT 集団および ME 集団のセフタジジム耐性菌感染治験参加者での EOT 時点および TOC 時点の臨床効果

- mMITT 集団，ME 集団および eME 集団のセフタジジム耐性菌感染治験参加者での EOT 時点および TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果（原因菌別の微生物学的効果に由来）
- mMITT 集団，ME 集団および eME 集団のセフタジジム耐性菌感染治験参加者での EOT 時点および TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果
- CE 集団，cMITT 集団および mITT 集団での TOC 時点および第 28 日の原因を問わない死亡に至った治験参加者の割合（全死亡）
- CE 集団，cMITT 集団および mITT 集団での TOC 時点までに退院した治験参加者の割合

1.2.4. 用法・用量

REPROVE 試験では，セフタジジム 2.0 g＋アビバクタム 0.5 g を 8 時間ごとに 120 分かけて連日静脈内投与した。

中等度から重度の腎機能障害を有する治験参加者では CL_{cr} に基づく治験薬の用量調節を行った（Table 3）。

Table 3. Dose Regimens for Patients With Estimated CL_{cr} 16 to 50 mL/min

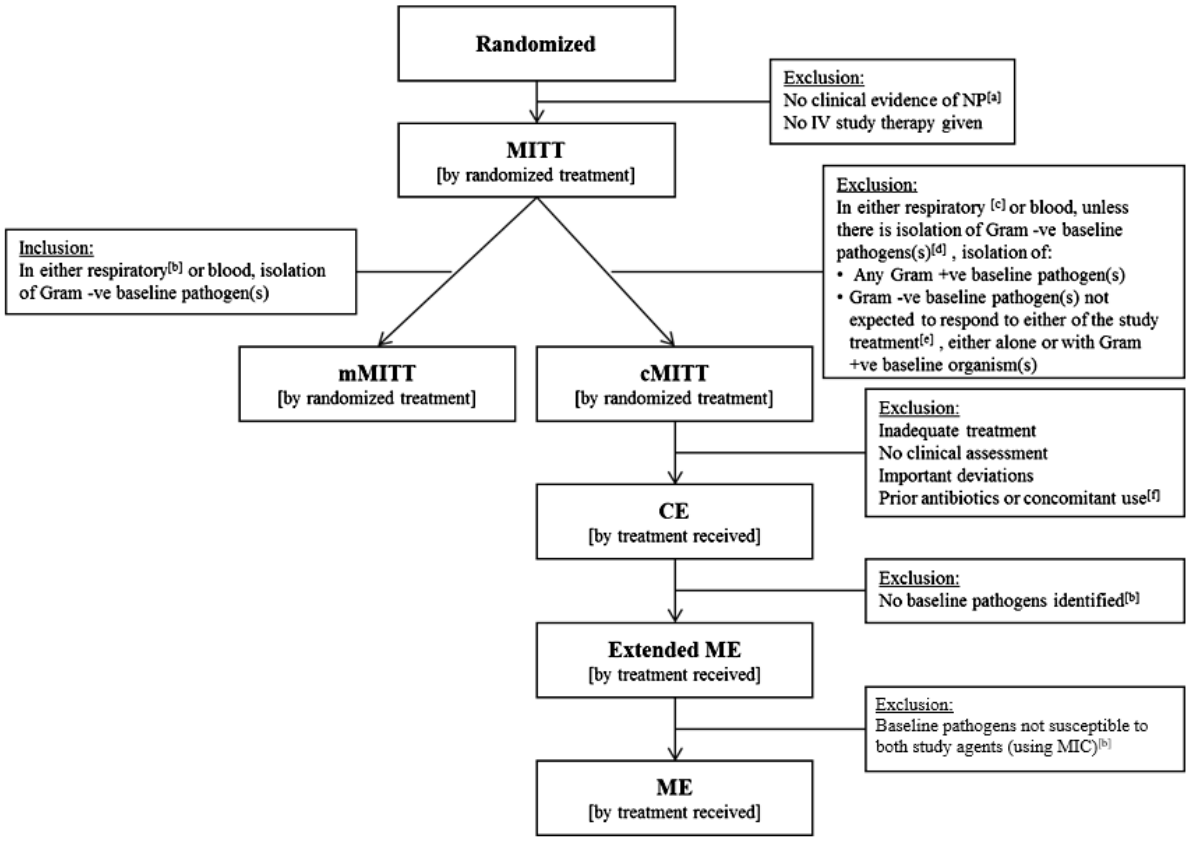
Estimated CL_{cr} (mL/min)[a]	Infusions to be Administered Within an Arbitrary 24-Hour Period			
	0 h	8 h	12 h	16 h
31 to 50	CAZ-AVI 1000 mg/250 mg or placebo	CAZ-AVI 1000 mg/250 mg or placebo		CAZ-AVI 1000 mg/250 mg or placebo
26 to 30	Meropenem 1000 mg or placebo CAZ-AVI 750 mg/187.5 mg or placebo		Meropenem 1000 mg or placebo CAZ-AVI 750 mg/187.5 mg or placebo	
16 to 25	Meropenem 1000 mg or placebo CAZ-AVI 750 mg/187.5 mg or placebo		Meropenem 1000 mg or placebo CAZ-AVI 750 mg/187.5 mg or placebo	
	Meropenem 500 mg or placebo		Meropenem 500 mg or placebo	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; h = hour.
a. Estimated CL_{cr} using Cockcroft-Gault formula rounded to the nearest whole number.
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 3.

1.2.5. 解析対象集団

REPROVE 試験で用いた有効性解析対象集団の概要を Figure 1 に示した。

Figure 1. Efficacy Analysis Sets



Abbreviations: BAL = bronchoalveolar lavage; CE = clinically evaluable; cMITT = clinically modified intent-to-treat; IV = intravenous; ME = microbiologically evaluable; MIC = minimum inhibitory concentration; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; NP = nosocomial pneumonia; PBS = protected brush specimen; +ve = positive; -ve = negative.

a. No evidence of NP defined via inclusion criteria number 4, 5, 6 and 7
b. From an adequate baseline sample (from expectorated or induced sputum, an adequate sample was one with ≤10 squamous epithelial cells and 25 polymorphonuclear neutrophils per low-power field upon a Gram stain; all other species [endotracheal aspirate, BAL, mini-BAL, PBS] were considered to be adequate)
c. Patients with an inadequate baseline sputum sample were in effect to be assessed as having no growth in the sputum sample
d. By definition, a Gram -ve pathogen was one that was expected to respond to both study treatments
e. Gram -ve organisms not expected to respond to either of the study treatment were: any of the *Acinetobacter* species; any *Legionella* species; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Elizabethkingia meningoseptica*
f. Other than allowed by the protocol

Source: D4281C00001 試験総括報告書 Figure 3.

REPROVE 試験で用いた有効性解析対象集団の定義を以下に示した。

- MITT 集団

対象疾患に関する選択基準（D4281C00001 試験総括報告書 5.3.1 項の選択基準 4～7）を満たし，投与量にかかわらず治験薬を投与された，すべての無作為化された治験参加者と定義した。

- mMITT 集団

mMITT 集団は MITT 集団の部分集団として設定した。MITT 集団の治験参加者のうち，ベースライン時の呼吸器由来検体の培養検査でグラム陰性菌が分離されたすべての治験参加者と定義した。ただし，CAZ-AVI およびメロペネムのいずれかの治験薬が無効と想定された治験参加者（*Acinetobacter* 属，*Legionella* 属，*Stenotrophomonas maltophilia* または *Elizabethkingia meningoseptica* のいずれかのグラム陰性菌による単独感染であった治験参加者）は除外した。ベースライン時の呼吸器由来検体の培養検査結果が不明または原因菌が分離されなかった場合でも，ベースライン時の血液培養で肺炎の原因菌として知られるグラム陰性菌が分離された治験参加者は mMITT 集団に含めた。

- cMITT 集団

cMITT 集団は MITT 集団の部分集団として設定した。MITT 集団の治験参加者のうち，グラム陽性菌の有無を問わず，ベースライン時の呼吸器由来検体の培養または血液培養結果でグラム陰性菌が分離されたすべての治験参加者と定義した。ただし，CAZ-AVI およびメロペネムのいずれかの治験薬が無効と想定された治験参加者（*Acinetobacter* 属，*Legionella* 属，*S. maltophilia* または *E. meningoseptica* のいずれかのグラム陰性菌による単独感染であった治験参加者）は除外した。ベースライン時の呼吸器由来検体の培養または血液培養結果で原因菌が特定されなかった治験参加者も cMITT 集団に含めた。

- CE 集団

CE 集団は cMITT 集団の部分集団であり，EOT 時点と TOC 時点で個別に設定した。cMITT 集団の治験参加者のうち，治験薬の投与を 48 時間以上受け，投与予定の 80%以上を完了した治験参加者または有害事象による投与中止前に 48 時間未満の投与を受けた治験参加者で，EOT 時点または TOC 時点で臨床効果が「治癒」または「治癒せず」と判定されたすべての治験参加者と定義した（「判定不能」は除外）。ただし，有効性評価に影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱，治験実施計画書で許容された抗菌薬以外の前治療抗菌薬の投与および無作為化時から EOT 時点または TOC 時点までにベースライン時の原因菌に対して有効と考えられる併用抗菌薬（治験実施計画書で許容された抗菌薬は除く）を投与された治験参加者は除外した。

- ME 集団

ME 集団は CE 集団の部分集団であり，EOT 時点と TOC 時点で個別に設定した。CE 集団の治験参加者のうち，ベースライン時の培養で CAZ-AVI およびメロペネムのいずれにも感受性を示す原因菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

- eME 集団

eME 集団は CE 集団の部分集団であり，EOT 時点と TOC 時点で個別に設定した。CE 集団の治験参加者のうち，治験薬に対する感受性の有無を問わず，ベースライン時の培養で原因菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

1.2.6. 有効性の判定基準

臨床効果

臨床評価，バイタルサイン測定，人工呼吸の実施状況の評価および詳細な肺の評価を，第 1 日（ベースライン），静脈内投与期間中の毎日，EOT 時点および TOC 時点で行った。

- EOT 時点での「治癒」の定義

治験参加者が生存しており，肺炎のすべての症状・徴候が消失または改善し，NP に対するすべての抗菌薬治療を中止した場合を「治癒」とした。ただし，治験実施計画書で許容されていない NP に対する抗菌薬を EOT 時点より前に投与してはならないこととした。

- EOT 時点での「治癒せず」の定義

第 3 日から EOT 時点までに NP により死亡した場合，NP に特異的な症状・徴候が完全には消失しないもしくは悪化し，EOT 時点以前に NP に対する追加の抗菌薬治療を必要とした場合または第 2 日以降に膿胸や肺膿瘍などの感染性合併症を発症した場合を「治癒せず」とした。

- EOT 時点での「判定不能」の定義

治験参加者が追跡不能となった，もしくは評価を実施していないために，臨床効果を判定できなかった場合，NP とは明らかな関連がない死亡が EOT 時点以前に認められた場合，第 1 日もしくは第 2 日に死亡した場合または第 1 日から第 2 日までに膿胸や肺膿瘍などの感染性合併症を発症した場合を「判定不能」とした。

- TOC 時点での「治癒」の定義

EOT 時点での臨床効果判定が「治癒せず」ではなく，治験参加者が生存しており，肺炎のすべての症状・徴候が消失または改善し，EOT 時点から TOC 時点までに NP に対する抗菌薬を一切投与されなかった場合を「治癒」とした。

- TOC 時点での「治癒せず」の定義

EOT 時点など TOC 時点より前の時点で「治癒せず」と判定された場合，第 3 日から TOC 時点までに NP により死亡した場合，NP に特異的な症状・徴候が存続，完全には消失しない，悪化もしくは再燃し，EOT 時点から TOC 時点までに NP に対する抗菌薬治療の開始を必要とした場合または TOC 時点以前に膿胸や肺膿瘍などの感染性合併症を発症した場合を「治癒せず」とした。

- TOC 時点での「判定不能」の定義

TOC 時点以前に治験参加者が追跡不能となった，もしくは評価を実施していないために，臨床効果を判定できなかった場合，NP とは明らかな関連がない死亡が TOC 時点以前に認められた場合，第 1 日もしくは第 2 日に死亡した場合または第 1 日から第 2 日までに膿胸や肺膿瘍などの感染性合併症を発症した場合を「判定不能」とした。

微生物学的効果

ベースライン時の培養検査用の呼吸器由来の検体は，無作為化前 48 時間以内かつ NP の症状・徴候の発現後に採取した（全身性抗菌薬の投与開始前が望ましいとした）。原因菌の同定および感受性検査は，治験実施医療機関の検査機関および中央検査機関が個別に実施した。治験実施医療機関と中央検査機関で検査結果が不一致であった場合は，中央検査機関の結果を優先した。分離株が中央検査機関へ送付中に死滅した場合または中央検査機関へ送付されなかった場合は，必要に応じて治験実施医療機関の結果を採用した。

EOT 時点および TOC 時点の微生物学的効果は，ベースライン時に分離された原因菌および治療期間中または治療期間後に分離された原因菌に基づいて評価した。解析対象集団には，mMITT 集団，eME 集団および ME 集団を用いた。微生物学的効果は，以下の評価方法に基づき，原因菌別および患者ごと（全体）に評価した。

- すべての追跡調査来院完了後の原因菌別の微生物学的効果判定

REPROVE 試験での原因菌別の微生物学的効果判定の定義を Table 4 に示した。

原因菌別の微生物学的効果は，喀痰または血液から分離された原因菌に基づいて評価した。

ベースライン時に確認された原因菌が検体から検出されなかった場合を「消失」，培養のための検体が得られず，臨床効果が「治癒」と判定された場合を「推定消失」，ベースライン時に確認された原因菌が検体から検出された場合を「存続」，治験薬の静脈内投与期間中または静脈内投与期間終了後に採取された検体から当初の原因菌が検出され，治験薬の静脈内投与後に MIC が 4 倍以上に上昇した場合を「MIC 上昇を伴う存続」，培養のための検体が得られず，臨床効果が「治癒せず」と判定された場合を「推定存続」とした。また，培養のための検体が得られず，臨床効果が「判定不能」と判定された場合を「判定不能」とした。

「消失」または「推定消失」と判定された場合を微生物学的効果が「Favorable（有効）」とし，「存続」，「MIC 上昇を伴う存続」または「推定存続」と判定された場合を微生物学的効果が「Unfavorable（無効）」とした。

微生物学的効果が「判定不能」の治験参加者は，ME 集団および eME 集団では評価不能とみなした。

Table 4. Per-Pathogen Microbiological Response Categories

Response Classification[a]	Microbiology Response	Definition
Favorable	Eradication	Source specimen[b] demonstrated absence of the original baseline pathogen.
	Presumed eradication	Source specimen[b] was not available to culture and the patient was assessed as a clinical cure.
Unfavorable	Persistence	Source specimen demonstrates continued presence of the original baseline pathogen.
	Persistence with increasing MIC[c]	Continued presence of the causative organism in a source specimen[b] obtained during or upon completion of treatment with IV study therapy and displays a ≥4-fold higher MIC to IV study therapy after treatment with IV study therapy.
	Presumed persistence	Source specimen[b] was not available to culture and the patient was assessed as a clinical failure.
Indeterminate	Indeterminate	Source specimen[b] was not available to culture and the patient's clinical response was assessed as indeterminate.

Abbreviations: BAL = bronchoalveolar lavage; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; MIC = minimum inhibitory concentration; PBS = protected brush specimen; TOC = test-of-cure.

a. The microbiological outcome was to be determined from cultures obtained at the EOT and TOC visit window respectively.
b. When assessing a respiratory sputum sample, an adequate source specimen was required - any sample that may have yielded the growth of pathogen, eg, blood, respiratory specimens, or pleural fluid. From expectorated or induced sputum, an adequate sample was one with ≤10 squamous epithelial cells and >25 polymorphonuclear neutrophils per low-power field upon a Gram stain; throat secretions were considered to be inadequate; all other specimens (endotracheal aspirate, BAL, mini-BAL, PBS) were considered to be adequate.
c. Per protocol, "persistence with increasing MIC" was planned to be a subset of "persistence". However, "Persistence with increasing MIC" was eventually not derived as a subcategory of "persistence". The "Persistence" category actually shows "Persistence without increasing MIC".

Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 8.

- 患者ごと（全体）の微生物学的効果判定

EOT 時点および TOC 時点の患者ごと（全体）の微生物学的効果は，呼吸器由来の検体または血液検体から分離されたベースライン時の原因菌別に個別に評価した。解析対象集団には，mMITT 集団，ME 集団および eME 集団を用いた。各治験参加者での総合的な微生物学的効果は，「有効」または「無効」で評価した。

ベースライン時に複数の原因菌が分離された治験参加者については，すべての原因菌に対する微生物学的効果が「有効」と判定された場合にのみ，総合的な微生物学的効果を「有効」とした。

- 原因菌の MIC 値別の微生物学的効果

CAZ-AVI の MIC 値の分類は，≤0.008，0.015，0.03，0.06，0.12，0.25，0.5，1，2，4，8，16，32，64，128，256 および>256 μg/mL であった。本治験では，MIC 値の 0.06 μg/mL および 0.12 μg/mL をそれぞれ 0.0625 μg/mL および 0.125 μg/mL と同等とみなした。

メロペネムの MIC 値の分類は，≤0.004，0.008，0.015，0.03，0.06，0.12，0.25，0.5，1，2，4，8 および>8 μg/mL であった。

同種の原因菌が複数株分離された治験参加者については，最も高い MIC 値を採用した。

治験薬投与開始後に新たに認められた感染

Table 5 の定義に基づき，ベースライン後に新たに病原菌を治験薬投与中に発現した場合を重複感染，投与終了後に発現した場合を新規感染とした。

Table 5. Definition of Emergent Infections

Emergent Infections	Definition
Superinfection	Emergence of new pathogen from any specimen[a] during treatment with study treatment associated with emergence or worsening of signs and symptoms of infection and a requirement for additional antibiotics.
New infection	Emergence of new pathogen from any specimen[a] after completion of study treatment associated with emergence or worsening of signs and symptoms of infection and a requirement for additional antibiotics.

a. When assessing a respiratory sputum sample, an adequate source specimen was required.

1.2.7. 統計解析

REPROVE 試験では，メロペネムに対する CAZ-AVI の非劣性を検証することを主要目的とし，cMITT 集団および CE 集団での TOC 時点の臨床効果を有効性の主要評価項目とした。同評価項目について，CAZ-AVI 群とメロペネム群の「治癒」と判定された治験参加者の割合の差の両側 95% CI（片側 97.5% CI に相当）の下限が-12.5%を上回る場合に，メロペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証されることとした。本治験では適格な治験参加者約 850 例を無作為化する計画であった。また，EMA の助言に従い，治験参加者の 25%以上が VAP となるよう組み入れを行った。

上述の主解析に対する感度分析として，事前に規定した層別因子を用いた層別解析を行った。層別因子は，院内肺炎の種類（VAP または非 VAP）および地理的地域（西欧，東欧，中国および ROW）とした。

有効性の主要評価項目について，治験参加者のベースライン特性に基づく部分集団解析も実施した。ベースライン特性には，人工呼吸の実施の有無，院内肺炎の種類（早期および晩期 VAP），前治療薬としての全身性抗菌薬投与の有無，無効となった前治療抗菌薬投与の有無，ベースライン時の菌血症の有無，APACHE II スコア，微生物感染の種類（単数菌感染および複数菌感染），年齢，性別，人種および腎機能カテゴリを含めた。

副次評価項目の解析には，主要評価項目と同じ解析手法を用い，CAZ-AVI 群とメロペネム群の臨床効果または微生物学的効果の差について両側 95% CI を算出した。副次評価項目については，非劣性マージンを用いた正式な統計学的解析は実施しなかった。副次評価項目の解析は，主要評価項目の解析結果を支持する追加データを得るための解析とした。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. REPROVE 試験

人工呼吸器関連肺炎（VAP）を含む院内肺炎（NP）の成人入院患者を対象として，セフタジジム／アビバクタム（CAZ-AVI）を投与した際の有効性，安全性および忍容性をメロペネムと比較検討する第 3 相，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験（D4281C00001 試験総括報告書，M5.3.5.1）

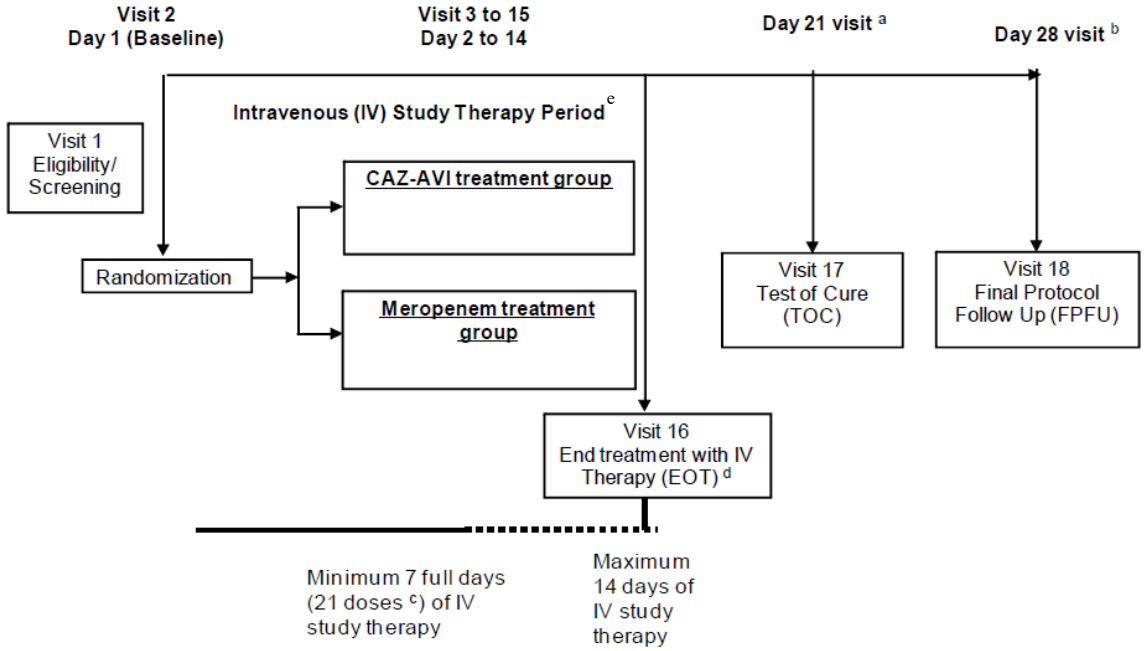
有効性の結論

主要評価項目（cMITT 集団および CE 集団での TOC 時点の臨床効果）について，メロペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証され，NP に対し CAZ-AVI はメロペネムと同程度の効果を有することが示された。また，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者でも NP に対する CAZ-AVI の有効性が示された。

試験デザイン

REPROVE 試験のデザインを Figure 2 に示した。

Figure 2. Flow Chart of Study Design



Abbreviations: EOT = end-of-treatment; FPFU = final protocol follow-up; IV = intravenous; TOC = test-of-cure.

a. If it was not possible to perform the TOC visit at 21 calendar days from randomization, the allowed visit window was 21 to 25 calendar days from randomization (see Protocol Amendment 1, Section 5.8.1).
b. If it was not possible to perform the FPFU visit at 28 calendar days from randomization, the allowed visit window was 28 to 32 calendar days from randomization (see Protocol Amendment 1, Section 5.8.1).
c. For patients with normal renal function and patients with mild renal impairment.
d. The EOT visit was required within 24 hours after the completion of the last infusion of study treatment.
e. Administration of the first dose of IV study treatment marked the beginning of study treatment Day 1. Subsequent study treatment days were based on 24-hour periods from the time of the first infusion (see Protocol Amendment 1, Section 5.8.1).

Source: D4281C00001試験総括報告書Figure 1.

治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 6 に示した。

治験参加者の内訳および解析対象集団から除外した理由の内訳は投与群間で同様であった。

Table 6. Patient Disposition

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI	Meropenem	Total
Patients enrolled			907
Patients randomized	409	408	817
Patients who received treatment[a]	405 (99.0)	403 (98.8)	808 (98.9)
Patients who completed treatment	326 (79.7)	330 (80.9)	656 (80.3)
Patients who discontinued treatment[b]	79 (19.3)	73 (17.9)	152 (18.6)
Patients who completed TOC visit	395 (96.6)	390 (95.6)	785 (96.1)
Patients who completed study (FPFU visit)	355 (86.8)	363 (89.0)	718 (87.9)
Patients who discontinued study	54 (13.2)	44 (10.8)	98 (12.0)
Analysis sets			
Safety	405 (99.0)	403 (98.8)	808 (98.9)
MITT	401 (98.0)	401 (98.3)	802 (98.2)
mMITT	171 (41.8)	184 (45.1)	355 (43.5)
cMITT	356 (87.0)	370 (90.7)	726 (88.9)
CE at TOC	257 (62.8)	270 (66.2)	527 (64.5)
eME at TOC	125 (30.6)	131 (32.1)	256 (31.3)
ME at TOC	107 (26.2)	118 (28.9)	225 (27.5)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cMITT = clinically modified intent-to-treat; eME = extended microbiologically evaluable; FPFU = final protocol follow-up; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; NP = nosocomial pneumonia; TOC = test-of-cure.

a. Safety analysis set.
b. The patient stopped study treatment before receiving the minimum 7 days of treatment for any reason or treatment was stopped at any time and for any reason before NP infection was considered resolved or cured and a non-study antibiotic was required to complete treatment.

Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table S3.

人口統計学的特性および疾患特性は投与群間で同様であり，対象疾患を有する患者集団の特性とおおむね一致していた。ベースライン時に検出された原因菌のプロファイルは，NP で想定されるプロファイルと一致しており，投与群間で同様であった。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は D4281C00001 試験総括報告書に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では REPROVE 試験の結果を要約した。試験対象集団は 3.1 項に，有効性の結果は 3.2 項に，部分集団における結果の比較は 3.3 項に示した。VAP を含む NP 患者を対象とした試験は REPROVE 試験のみであったため，試験間比較は行わなかった。

なお，日本人集団の結果は 3.1.4 項（人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性），3.2.1 項（主要評価項目），3.2.2.3 項（ベースライン時の原因菌別の臨床効果），3.2.2.4 項（患者ごとの微生物学的効果）および 3.2.2.5 項（原因菌別の微生物学的効果）に記載した。

3.1. 試験対象集団

REPROVE 試験では，VAP を含む NP の入院患者を対象とした。2013 年 4 月 ■ 日に最初の治験参加者が登録され，2016 年 1 月 ▌日に最後の治験参加者が最終来院を完了した。

本項では，REPROVE 試験の解析対象集団（3.1.1 項），治験参加者の内訳（3.1.2 項），試験実施地域（3.1.3 項），治験参加者の人口統計学的特性（3.1.4 項），ベースライン時の疾患特性（3.1.4 項），前治療抗菌薬および併用抗菌薬（3.1.5 項），ベースライン時の微生物学的評価（3.1.6 項）ならびに治療の遵守状況（3.1.7 項）に関する情報を示した。

3.1.1. 解析対象集団

REPROVE 試験の有効性評価に用いた解析対象集団の定義は 1.2.5 項に示した。なお，治験実施計画書改訂第 2 版で，MSRIB（CL_{cr}：16～50 mL/min）を有する患者の更なる組み入れを中止し，改訂第 3 版で同患者集団に対する用量を変更して組み入れを再開した。組み入れが中止される前に無作為化された MSRIB 治験参加者では，改訂第 3 版以降での用量（本剤の推奨用量）より低い用量での用量調節が行われた。そこで，改訂前の用量調節（original regimen）を受けた治験参加者を $MSRIB_{orig}$ と命名し，該当する 62 例を主解析から除外した。$MSRIB_{orig}$ のデータは D4281C00001 試験総括報告書 7.1.7 項および 8.6 項に別途記載した。

REPROVE 試験の解析対象集団の内訳を Table 7 に示した。なお，各解析対象集団から除外した治験参加者の除外理由は，複数該当する場合もあった。除外理由の詳細は，D4281C00001 試験総括報告書 6.3 項に示した。

- MITT 集団

MITT 集団から除外した 15 例（1.8%）の主な除外理由は「治験薬の投与なし」であった（したがって，安全性解析対象集団からも除外した）。一部の治験参加者は，対象疾患に関する主要な基準を満たさなかったために除外した。このうち 1 例は「救急治療または長期療養施設に入院後 48 時間以降に発生した肺炎または退院後 7 日目までに発生した肺炎」に該当せず，5 例は「全身症状に関する要件を 1 つも満たしていなかった」ために除外した（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.4）。

- cMITT 集団

cMITT 集団から除外した 91 例（11.1%）の主な除外理由は「ベースライン時の原因菌が不適格」であり，該当する 77 例（9.4%）ではグラム陽性菌しか検出されなかった。33 例（4.0%）は「治験薬が無効と想定される原因菌しか検出されなかった」ため除外した（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.4）。

- CE 集団

TOC 時点の CE 集団から除外した 290 例（35.5%）の主な除外理由は「TOC 時点までに治験結果に影響を与え得る抗菌薬を併用した」［89 例（10.9%）］および「TOC 時点で臨床効果が『治癒』または『治癒せず』と判定されなかった」［77 例（9.4%）］であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.4）。

- mMITT 集団

mMITT 集団から除外した 462 例（56.5%）の主な除外理由は「ベースライン時の原因菌が不適格」［461 例（56.4%）］であった。207 例（25.3%）は「ベースライン時に十分な培養結果が得られなかった」ため除外し，33 例（4.0%）は「治験薬が無効と想定される原因菌しか検出されなかった」ため除外した（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.4）。

- ME 集団および eME 集団

TOC 時点では，ME 集団と eME 集団の治験参加者数の差は 31 例であった。

TOC 時点の eME 集団から除外した 561 例（68.7%）の主な除外理由は「グラム陰性菌が検出されなかった」［461 例（56.4%）］であった。同様に，TOC 時点の ME 集団から除外した 592 例（72.5%）の主な除外理由は「グラム陰性菌が検出されなかったまたは治験薬に感受性を示さないグラム陰性菌が検出された」［500 例（61.2%）］であった。

EOT 時点での eME 集団および ME 集団の例数は D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.4 に示した。

Table 7. Analysis Sets (Randomized Patients)

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI (N=409)	**Meropenem (N=408)**	**Total (N=817)**
Patient included in safety analysis set	405 (99.0)	403 (98.8)	808 (98.9)
Patients included in the MITT analysis set	401 (98.0)	401 (98.3)	802 (98.2)
Patients excluded from the MITT analysis set[a]	8 (2.0)	7 (1.7)	15 (1.8)
Patients included in the mMITT analysis set	171 (41.8)	184 (45.1)	355 (43.5)
Patients excluded from the mMITT analysis set[a]	238 (58.2)	224 (54.9)	462 (56.5)
Patients included in the cMITT analysis set	356 (87.0)	370 (90.7)	726 (88.9)
Patients excluded from the cMITT analysis set[a]	53 (13.0)	38 (9.3)	91 (11.1)
Patients included in the CE at TOC analysis set	257 (62.8)	270 (66.2)	527 (64.5)
Patients excluded from the CE at TOC analysis set[a]	152 (37.2)	138 (33.8)	290 (35.5)
Patients included in the extended-ME at TOC analysis set	125 (30.6)	131 (32.1)	256 (31.3)
Patients excluded from the extended-ME at TOC analysis set[a]	284 (69.4)	277 (67.9)	561 (68.7)
Patients included in the ME at TOC analysis set	107 (26.2)	118 (28.9)	225 (27.5)
Patients excluded from the ME at TOC analysis set[a]	302 (73.8)	290 (71.1)	592 (72.5)
Patient included in PK analysis set	385 (94.1)	NA	385 (47.1)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cMITT = clinically modified intent-to-treat; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in the treatment group; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; TOC = test-of-cure.
a. An individual patient could have been excluded for more than 1 reason. Each reason was counted for every patient. Patients were based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.4.

3.1.2. 治験参加者の内訳

REPROVE 試験の治験参加者の内訳の要約を Table 8 に示した。

全体として，治験参加者の内訳は投与群間で同様であった。治験参加者の大部分（80.3%）が治験薬の投与を完了した。最も多く認められた投与中止の理由は「治療効果の欠如」であった。

治験参加者の大部分が TOC 時点まで治験を継続または FPFU 時点まで治験を完了しており，TOC 来院および FPFU 来院を完了した治験参加者の割合は，それぞれ，96.1%および 87.9%であった。最も多く認められた治験中止の理由は「死亡」であった。

REPROVE 試験の治験参加者の内訳に関する詳細は D4281C00001 試験総括報告書 6.1 項に示した。

Table 8. Patient Disposition (All Patients)

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI	**Meropenem**	**Total**
Patients enrolled[a]			907
Patients who were not randomized			90
Patients randomized	409	408	817
Patients who received treatment	405 (99.0)	403 (98.8)	808 (98.9)
Patients who did not receive treatment[b]	4 (1.0)	5 (1.2)	9 (1.1)
Withdrawal by subject	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Eligibility criteria not fulfilled	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Death	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
Other	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (0.5)
Patients who completed treatment	326 (79.7)	330 (80.9)	656 (80.3)
Patients who discontinued treatment[c]	79 (19.3)	73 (17.9)	152 (18.6)
Subject decision	13 (3.2)	6 (1.5)	19 (2.3)
Adverse event	16 (3.9)	11 (2.7)	27 (3.3)
Severe non-compliance to protocol	0	0	0
Lack of therapeutic response	31 (7.6)	38 (9.3)	69 (8.4)
Condition under investigation improved/subject recovered	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Development of study-specific discontinuation criteria	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
Other	16 (3.9)	15 (3.7)	31 (3.8)
Patients who completed TOC visit	395 (96.6)	390 (95.6)	785 (96.1)
Patients who completed study (FPFU visit)	355 (86.8)	363 (89.0)	718 (87.9)
Patients who discontinued study	54 (13.2)	44 (10.8)	98 (12.0)
Subject decision	9 (2.2)	4 (1.0)	13 (1.6)
Eligibility criteria not fulfilled	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Death	39 (9.5)	28 (6.9)	67 (8.2)
Subject lost to follow-up	3 (0.7)	7 (1.7)	10 (1.2)
Other	3 (0.7)	4 (1.0)	7 (0.9)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; FPFU = final protocol follow-up; NP = nosocomial pneumonia; TOC = test-of-cure.

a. Informed consent received.
b. Reasons patients did not receive treatment were taken from the study termination electronic case report form.
c. The patient stopped study treatment before receiving the minimum 7 days of treatment for any reason or treatment was stopped at any time and for any reason before NP infection was considered resolved or cured and a non-study antibiotic was required to complete treatment.

All percentages were calculated from the number of patients randomized.
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 16.

3.1.3. 試験実施地域

REPROVE 試験での地域別の治験参加者の組み入れ状況を Table 9 に示した。

REPROVE 試験では，合計 23 ヵ国の多施設で治験参加者が無作為化された（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.2）。全体で 817 例が無作為化され，無作為化が行われた地域の内訳は，中国が 33.8%，ROW が 32.7%，東欧が 25.5%，西欧が 8.1%であった。日本で無作為化された治験参加者は 21 例（2.6%）［CAZ-AVI 群 11 例（2.7%），メロペネム群 10 例（2.5%）］であった。登録された治験参加者の国別の割合は投与群間で同程度であった。ただし，ブラジルで登録された治験参加者の割合は CAZ-AVI 群で 8.8%，メロペネム群で 12.5%であり，若干の不均衡が認められた（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.2.1）。

Table 9. Patient Recruitment by Region (Randomized Patients)

	Number (%) of Patients		
Region (SAP)	**CAZ-AVI (N=409)**	**Meropenem (N=408)**	**Total (N=817)**
Western Europe	36 (8.8)	30 (7.4)	66 (8.1)
Eastern Europe	104 (25.4)	104 (25.5)	208 (25.5)
China	137 (33.5)	139 (34.1)	276 (33.8)
Rest of world	132 (32.3)	135 (33.1)	267 (32.7)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; N = number of patients in the treatment group; SAP = statistical analysis plan.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.2.1.

3.1.4. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性

REPROVE 試験の cMITT 集団でのベースライン時の人口統計学的特性を Table 10 に示した。TOC 時点の CE 集団での人口統計学的特性は D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.3 に示した。cMITT 集団と CE 集団で人口統計学的特性に大きな差は認められなかった。

ベースライン時の人口統計学的特性は，投与群間で同様であった。本治験では男性の割合（74.7%）が女性より高かった。年齢の平均値は 62 歳（範囲：18～90 歳）であり，治験参加者はすべての年齢層に分布していた。75 歳以上の治験参加者は 27.7%であった。治験参加者の多く（55.1%）はアジア人であり，治験参加国を反映していた。最も多く認められた民族集団は中国人（35.1%）であった。

安全性解析対象集団（D4281C00001 試験総括報告書 Table 19），cMITT 集団および TOC 時点の CE 集団のいずれの解析対象集団でも，人口統計学的特性に投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Table 10. Demographic Characteristics (cMITT Analysis Set)

		CAZ-AVI (N=356)	Meropenem (N=370)	Total (N=726)
Age (years)	n	356	370	726
	Mean	62.1	61.9	62.0
	SD	16.57	17.38	16.97
	Median	65.0	65.5	65.0
	Minimum	18	18	18
	Maximum	89	90	90
Age group (years), n (%)	≥18-45	63 (17.7)	64 (17.3)	127 (17.5)
	46-64	110 (30.9)	116 (31.4)	226 (31.1)
	65-74	84 (23.6)	88 (23.8)	172 (23.7)
	≥75-≤90	99 (27.8)	102 (27.6)	201 (27.7)
Sex, n (%)	Female	88 (24.7)	96 (25.9)	184 (25.3)
	Male	268 (75.3)	274 (74.1)	542 (74.7)
Race, n (%)	White	150 (42.1)	163 (44.1)	313 (43.1)
	Black or African American	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	Asian	201 (56.5)	199 (53.8)	400 (55.1)
	Other	4 (1.1)	6 (1.6)	10 (1.4)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	31 (8.7)	48 (13.0)	79 (10.9)
	African American	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
	Asian (other than Chinese or Japanese)	64 (18.0)	52 (14.1)	116 (16.0)
	Chinese	125 (35.1)	130 (35.1)	255 (35.1)
	Japanese	10 (2.8)	8 (2.2)	18 (2.5)
	Not reported	92 (25.8)	90 (24.3)	182 (25.1)
	Other	33 (9.3)	40 (10.8)	73 (10.1)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cMITT = clinically modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; n = number of patients in category or analysis; SD = standard deviation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.5.1.2.

日本人集団の cMITT 集団を対象としたベースライン時の人口統計学的特性を Table 11 に示した。年齢の平均値がメロペネム群（72.8 歳）で CAZ-AVI 群（60.8 歳）より高かった。

Table 11. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (cMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE

		CAZ-AVI (N=10)	Meropenem (N=8)	Total (N=18)
Age (years)	n	10	8	18
	Mean	60.8	72.8	66.1
	SD	24.65	10.29	20.07
	Median	70.0	74.0	72.0
	Minimum	22	60	22
	Maximum	89	90	90

Table 11. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (cMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE

		CAZ-AVI (N=10)	Meropenem (N=8)	Total (N=18)
Age group (years) n (%)	>=18 - 45	3 (30.0)	0	3 (16.7)
	46 - 64	1 (10.0)	3 (37.5)	4 (22.2)
	65 - 74	2 (20.0)	1 (12.5)	3 (16.7)
	>=75 - <=90	4 (40.0)	4 (50.0)	8 (44.4)
	Total	10 (100)	8 (100)	18 (100)
Sex n (%)	Female	1 (10.0)	3 (37.5)	4 (22.2)
	Male	9 (90.0)	5 (62.5)	14 (77.8)
	Total	10 (100)	8 (100)	18 (100)
Race n (%)	White	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Asian	10 (100)	8 (100)	18 (100)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Other	0	0	0
	Total	10 (100)	8 (100)	18 (100)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	0	0	0
	Native American	0	0	0
	Native Alaskan/Inuit	0	0	0
	Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
	African	0	0	0
	African-American	0	0	0
	African-Caribbean	0	0	0
	Asian (other than Chinese or Japanese)	0	0	0
	Chinese	0	0	0
	Japanese	10 (100)	8 (100)	18 (100)
	Not Reported	0	0	0
	Total	10 (100)	8 (100)	18 (100)
BMI (kg/m^2)	n	10	7	17
	Mean	22.219	17.841	20.416
	SD	4.5290	2.3851	4.3132
	Median	20.444	18.218	19.778
	Minimum	18.96	13.17	13.17
	Maximum	33.95	20.76	33.95

n Number of patients in category or analysis.
SD Standard deviation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Output File: ./ctd6/PMDA consul/T020101 Date of Generation: 17JAN2023(05:36)
Table 2.1.1.j is for Pfizer internal use.

REPROVE 試験の cMITT 集団でのベースライン時の疾患の重症度，前治療抗菌薬の使用状況，人工呼吸の実施状況および菌血症の有無などの疾患特性を Table 12 に示した。TOC 時点の CE 集団での疾患特性は D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.3 に示した。

cMITT 集団では，治験参加者の 66.1%が非 VAP，33.9%が VAP であった。晩期 VAP の治験参加者の割合（23.4%）が早期 VAP の治験参加者の割合（10.5%）より高かった。無作為化前 48 時間以内に全身性抗菌薬を投与した治験参加者の割合は 67.1%であった。前治療抗菌薬が無効であった治験参加者は，各投与群の約 6%であった。ベースライン時に菌血症を有していた治験参加者は，少数（約 5%）であった。

ベースライン時の複数菌感染は治験参加者の約 20%で認められ，約 30%が単数菌感染であった。残りの約 50%では，本治験の規定を満たす原因菌が検出されなかった。

治験参加者の大部分がベースライン時に正常な腎機能または軽度の腎機能障害（CL_{cr}：50 mL/min 超）を有していた。中等度または重度の腎機能障害（CL_{cr}：16～50 mL/min）を有する治験参加者の割合は 5.0%であった。

APACHE II スコアが 20～30 の治験参加者の割合は 13.6%であった。全体での APACHE II スコアの平均値は 14.7 であった。APACHE II スコアが 10 以上の治験参加者の割合は，cMITT 集団では 99.7%および安全性解析対象集団では 99.4%であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 21）。

安全性解析対象集団，TOC 時点の CE 集団および mMITT 集団でのベースライン時の疾患特性は，cMITT 集団での疾患特性とおおむね同様であり，投与群間でも同様であった。ただし，mMITT 集団では VAP の治験参加者の割合（55.8%）が他の解析対象集団より高かった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.1, Table 11.1.5.3.3 および Table 11.1.5.3.4）。

Table 12. Disease Characteristics at Baseline (cMITT Analysis Set)

		CAZ-AVI (N=356)	Meropenem (N=370)	Total (N=726)
APACHE II score	n	356	370	726
	Mean	14.5	14.9	14.7
	SD	4.01	4.05	4.03
	Median	13.0	14.0	14.0
	Minimum	8	8	8
	Maximum	29	29	29
APACHE II, n (%)	<10	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	10-19	309 (86.8)	316 (85.4)	625 (86.1)
	20-30	46 (12.9)	53 (14.3)	99 (13.6)
Prior systemic antibiotics use in the previous 48 hours before randomization, n (%)	Yes	234 (65.7)	253 (68.4)	487 (67.1)
	≤24 hours	185 (52.0)	209 (56.5)	394 (54.3)
	>24 hours	49 (13.8)	44 (11.9)	93 (12.8)
	No	122 (34.3)	117 (31.6)	239 (32.9)
Failure of prior antibiotics use, n (%)	Yes	22 (6.2)	22 (5.9)	44 (6.1)
	No	307 (86.2)	326 (88.1)	633 (87.2)
	Other[a]	27 (7.6)	22 (5.9)	49 (6.7)
Estimated CL_{cr} (mL/min)[b]	n	354	368	722
	Mean	102.6	100.1	101.3
	SD	67.48	53.11	60.56
	Median	83.9	82.9	83.0
	Minimum	23	28	23
	Maximum	739	356	739
Ventilated vs. non-ventilated at baseline, n (%)	Ventilated	154 (43.3)	159 (43.0)	313 (43.1)
	Non-ventilated	202 (56.7)	211 (57.0)	413 (56.9)
Renal status, n (%)	Moderate or severe impairment (CL_{Cr} ≥16 to ≤50 mL/min)	18 (5.1)	18 (4.9)	36 (5.0)
	Normal renal function/mild impairment (CL_{Cr} >50 to ≤150 mL/min)	286 (80.3)	292 (78.9)	578 (79.6)
	Augmented (CL_{Cr} >150 mL/min)	50 (14.0)	58 (15.7)	108 (14.9)
NP subtype (from eCRF[c]), n (%)	VAP	118 (33.1)	128 (34.6)	246 (33.9)
	Non-VAP	238 (66.9)	242 (65.4)	480 (66.1)
Type of infection (VAP patients only), n (%)	Early-VAP	29 (8.1)	47 (12.7)	76 (10.5)
	Late-VAP	89 (25.0)	81 (21.9)	170 (23.4)
Bacteremic, n (%)	Yes	19 (5.3)	15 (4.1)	34 (4.7)
	No	337 (94.7)	355 (95.9)	692 (95.3)

Table 12. Disease Characteristics at Baseline (cMITT Analysis Set)

		CAZ-AVI (N=356)	Meropenem (N=370)	Total (N=726)
Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) total score[d], n (%)	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
	1	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	2	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)
	3	19 (5.3)	13 (3.5)	32 (4.4)
	4	20 (5.6)	21 (5.7)	41 (5.6)
	5	38 (10.7)	51 (13.8)	89 (12.3)
	6	54 (15.2)	63 (17.0)	117 (16.1)
	7	65 (18.3)	63 (17.0)	128 (17.6)
	8	42 (11.8)	37 (10.0)	79 (10.9)
	9	12 (3.4)	13 (3.5)	25 (3.4)
	10	6 (1.7)	1 (0.3)	7 (1.0)
	Total	259 (72.8)	266 (71.9)	525 (72.3)
Gram stain, n (%)	G+ alone	60 (16.9)	72 (19.5)	132 (18.2)
	G- alone	47 (13.2)	46 (12.4)	93 (12.8)
	G-mixed (both + and -)	212 (59.6)	230 (62.2)	442 (60.9)
	Total	319 (89.6)	348 (94.1)	667 (91.9)
Hospital care, n (%)	Acute care facility	326 (91.6)	336 (90.8)	662 (91.2)
	Other care facility	30 (8.4)	33 (8.9)	63 (8.7)
	Total	356 (100)	369 (99.7)	725 (99.9)
Infection type, n (%)	Monomicrobial	104 (29.2)	105 (28.4)	209 (28.8)
	Polymicrobial	69 (19.4)	83 (22.4)	152 (20.9)
	2 pathogens	48 (13.5)	62 (16.8)	110 (15.2)
	3 pathogens	16 (4.5)	14 (3.8)	30 (4.1)
	4 pathogens	5 (1.4)	6 (1.6)	11 (1.5)
	≥5 pathogens	0	1 (0.3)	1 (0.1)
	No study qualifying pathogen identified	183 (51.4)	182 (49.2)	365 (50.3)

Abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; cMITT = clinically modified intent-to-treat; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score; eCRF = electronic case report form; N = number of patients in treatment group; n = number of patients in category or analysis; NP = nosocomial pneumonia; SD = standard deviation; VAP = ventilator-associated pneumonia.

a. 'Other' includes patients with >24 hours of prior antibiotic therapy that did not meet the criteria for failure of prior antibiotic therapy following manual review.
b. As reported by the site using the Cockcroft Gault method based on local laboratory data.
c. Using data obtained at the site and reported in the eCRF.
d. CPIS total score is derived using the method of Luna.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group.
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.2.

日本人集団の cMITT 集団を対象としたベースライン時の疾患特性を Table 13 に示した。日本人集団では，推定 CL_{Cr} が CAZ-AVI 群よりメロペネム群で高かったが，その他は，全体集団とおおむね同様であり，投与群間でもおおむね同様であった。

Table 13. Summary of Clinical Efficacy Disease Characteristics at Baseline (cMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE

		CAZ-AVI (N=10)	Meropenem (N=8)	Total (N=18)
APACHE II score	n	10	8	18
	Mean	15.5	15.0	15.3
	SD	4.93	5.13	4.87
	Median	13.0	13.0	13.0
	Minimum	10	10	10
	Maximum	23	26	26
APACHE II n (%)	<10	0	0	0
	10-19	7 (70.0)	7 (87.5)	14 (77.8)
	20-30	3 (30.0)	1 (12.5)	4 (22.2)
Prior systemic antibiotics use in the previous 48 hours before randomization n (%)	Yes	4 (40.0)	5 (62.5)	9 (50.0)
	≤ 24 hours	2 (20.0)	5 (62.5)	7 (38.9)
	> 24 hours	2 (20.0)	0	2 (11.1)
	No	6 (60.0)	3 (37.5)	9 (50.0)
Failure of prior antibiotics use n (%) [a]	Yes	1 (10.0)	0	1 (5.6)
	No	8 (80.0)	8 (100)	16 (88.9)
	Other	1 (10.0)	0	1 (5.6)
Estimated CLcr (mL/min) [b]	n	10	7	17
	Mean	229.9	120.6	184.9
	SD	219.85	69.64	179.11
	Median	107.7	90.5	106.6
	Minimum	57	54	54
	Maximum	739	207	739
Ventilated or Non-ventilated at baseline n (%)	Ventilated	4 (40.0)	4 (50.0)	8 (44.4)
	Non-ventilated	6 (60.0)	4 (50.0)	10 (55.6)
Renal status n (%)	Moderate or severe renal impairment (CLcr 16-50 mL/min)	0	0	0
	Normal renal or mild renal impairment (CLcr 51-150 mL/min)	6 (60.0)	4 (50.0)	10 (55.6)
	Augmented renal (CLcr 151+ mL/min)	4 (40.0)	3 (37.5)	7 (38.9)
NP subtype (from eCRF [c]) n (%)	VAP	4 (40.0)	3 (37.5)	7 (38.9)
	Non-VAP	6 (60.0)	5 (62.5)	11 (61.1)
Type of infection (VAP Patients only) n (%)	Early-VAP	1 (10.0)	0	1 (5.6)
	Late-VAP	3 (30.0)	3 (37.5)	6 (33.3)
Bacteremic n (%)	No	10 (100)	8 (100)	18 (100)
Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) total score [d] n (%)	0	0	0	0
	1	0	0	0
	2	1 (10.0)	0	1 (5.6)

Table 13. Summary of Clinical Efficacy Disease Characteristics at Baseline (cMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE

		CAZ-AVI (N=10)	Meropenem (N=8)	Total (N=18)
	3	1 (10.0)	2 (25.0)	3 (16.7)
	4	0	0	0
	5	1 (10.0)	0	1 (5.6)
	6	4 (40.0)	1 (12.5)	5 (27.8)
	7	2 (20.0)	1 (12.5)	3 (16.7)
	8	0	3 (37.5)	3 (16.7)
	9	0	1 (12.5)	1 (5.6)
	10	1 (10.0)	0	1 (5.6)
Gram stain n (%)	G+ alone	1 (10.0)	0	1 (5.6)
	G- alone	3 (30.0)	0	3 (16.7)
	G- mixed (both + and -)	6 (60.0)	7 (87.5)	13 (72.2)
Hospital care n (%)	Acute care facility	7 (70.0)	4 (50.0)	11 (61.1)
	Other care facility	3 (30.0)	4 (50.0)	7 (38.9)
Infection type n (%)	Monomicrobial	2 (20.0)	2 (25.0)	4 (22.2)
	Polymicrobial	6 (60.0)	4 (50.0)	10 (55.6)
	2 pathogens	5 (50.0)	2 (25.0)	7 (38.9)
	3 pathogens	1 (10.0)	1 (12.5)	2 (11.1)
	4 pathogens	0	1 (12.5)	1 (5.6)
	≥ 5 pathogens	0	0	0
	No study qualifying pathogen identified	2 (20.0)	2 (25.0)	4 (22.2)

Abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CLcr = creatinine clearance; cMITT = clinically modified intent-to-treat; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score; eCRF = electronic case report form; N = number of patients in treatment group; n = number of patients in category or analysis; NP = nosocomial pneumonia; SD = standard deviation; VAP = ventilator-associated pneumonia.
a. Other includes patients with >24 hours of prior antibiotic therapy that did not meet the criteria for failure of prior antibiotic therapy following manual review.
b. As reported by the site using the Cockcroft Gault method based on local laboratory data.
c. Using data obtained at the site and reported in the eCRF.
d. CPIS total score is derived using the method of Luna.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Output File: ./ctd6/PMDA_consul/T020103 Date of Generation: 17JAN2023(05:36)
Table 2.1.3.j is for Pfizer internal use.

3.1.5. 前治療抗菌薬および併用抗菌薬

3.1.5.1. 前治療抗菌薬

REPROVE 試験では，無作為化前 2 週間以内に投与された前治療抗菌薬を記録し，無作為化前 48 時間以内に投与された抗菌薬を投与期間に基づいて要約した。

cMITT 集団では，全体で 16.4%の治験参加者が無作為化前 2 週間以内に前治療抗菌薬を投与されていなかった。過去に全身性抗菌薬の投与を受けた治験参加者の割合は投与群間でおおむね同程度であった。

無作為化前 48 時間以内に前治療薬として全身性抗菌薬を投与された治験参加者のうち，80.9%は 24 時間以内の投与，19.1%は 24 時間を超えて投与された（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.10.2.2）。

cMITT 集団で前治療薬として最も多く投与された全身性抗菌薬はいずれの投与群でもピペラシリン／タゾバクタムであり，CAZ-AVI 群の 21.1%およびメロペネム群の 17.8%の治験参加者で使用された（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.10.1.2）。

3.1.5.2. 併用抗菌薬

REPROVE 試験の cMITT 集団では，全体で 95.3%の治験参加者が併用薬として全身性抗菌薬を投与された。このうち，CAZ-AVI 群の 36 例（10.6%）およびメロペネム群の 42 例（12.0%）は，ベースライン時の原因菌に対して，有効と考えられる併用抗菌薬を投与されていたため，CE 集団から除外した。

併用薬として全身性抗菌薬を投与され，CE 集団から除外しなかった治験参加者は，CAZ-AVI 群で 305 例であった。このうち，204 例（59.8%）には，治験実施計画書で許容された抗菌薬のみが投与され，65 例（19.1%）には治験薬が「治癒せず」と判定された後に NP に対する抗菌薬が投与された。残りの 36 例（10.6%）には「治癒せず」の判定には関係のない，ベースライン時の原因菌に無効と想定される抗菌薬が投与された。同様の結果がメロペネム群でも認められた（D4281C00001 試験総括報告書 Table 28）。

併用抗菌薬の投与状況は，TOC 時点の CE 集団でも同様であった。

3.1.6. ベースライン時の微生物学的評価

ベースライン時に呼吸器または血中から検出された主な原因菌

REPROVE 試験の mMITT 集団でベースライン時に呼吸器または血中から検出された主な原因菌を Table 14 に示した。

mMITT 集団でベースライン時に検出された原因菌のプロファイルは，VAP を含む NP 患者で想定されるプロファイルと一致しており，投与群間で同様であった。mMITT 集団の 259 例（73.0%）で 1 種類以上の腸内細菌目細菌が検出された。最も多く認められた腸内細菌目細菌は *K. pneumoniae*［130 例（36.6%）］であり，次いで *Enterobacter cloacae*［48 例（13.5%）］および *E. coli*［37 例（10.4%）］の順に多かった。

mMITT 集団の 159 例（44.8%）では腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌が検出された。最も多く認められた腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌は *P. aeruginosa*［105 例（29.6%）］であった。好気性グラム陽性菌は全体で 66 例（18.6%）に認められた。最も多く認められた好気性グラム陽性菌は *Staphylococcus aureus*［58 例（16.3%）］であった。

ベースライン時の呼吸器由来の検体の培養検査または血液培養で分離された原因菌のプロファイルは，TOC 時点の eME 集団および TOC 時点の ME 集団でもおおむね同様であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.3.2 および Table 11.1.6.1.3.3）。

Table 14. Common Pathogens (Combined Frequency of ≥10) Identified at Baseline – Respiratory Site or Blood (mMITT Analysis Set)

		Number (%) of Patients		
	Baseline Pathogen	**CAZ-AVI (N=171)**	**Meropenem (N=184)**	**Total (N=355)**
Enterobacterales		121 (70.8)	138 (75.0)	259 (73.0)
	Enterobacter aerogenes	8 (4.7)	8 (4.3)	16 (4.5)
	Enterobacter cloacae	26 (15.2)	22 (12.0)	48 (13.5)
	Escherichia coli	17 (9.9)	20 (10.9)	37 (10.4)
	Klebsiella pneumoniae	59 (34.5)	71 (38.6)	130 (36.6)
	Proteus mirabilis	14 (8.2)	12 (6.5)	26 (7.3)
	Serratia marcescens	15 (8.8)	13 (7.1)	28 (7.9)
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*		79 (46.2)	80 (43.5)	159 (44.8)
	Haemophilus influenzae	16 (9.4)	25 (13.6)	41 (11.5)
	Pseudomonas aeruginosa	58 (33.9)	47 (25.5)	105 (29.6)
Gram-positive aerobes		25 (14.6)	41 (22.3)	66 (18.6)
	Staphylococcus aureus	24 (14.0)	34 (18.5)	58 (16.3)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; mMITT = microbiological modified intent-to-treat.
A patient could have had more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient were counted only once.
Percentages were based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.6.1.3.1.

ベースライン時の原因菌の治験薬に対する感受性の詳細は付録 6.1 項に示した。

セフタジジム耐性好気性グラム陰性菌の詳細は付録 6.2 項に示した。

3.1.7. 治療の遵守状況

REPROVE 試験の cMITT 集団では，治験薬の静脈内投与の遵守状況は投与群間で同様であり，いずれの投与群でも平均遵守率は 100%であった。メロペネム群の 1 例で 120%超の遵守率が認められた以外は，いずれの治験参加者の遵守率も 80%以上 120%未満であった（D4280C00001 試験総括報告書 Table 30）。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，VAP を含む NP 患者を対象とした唯一の第 3 相試験である REPROVE 試験での有効性の結果を示した。

3.2.1. REPROVE 試験の有効性の結果：主要評価項目

REPROVE 試験の cMITT 集団および CE 集団での TOC 時点の臨床効果を Table 15 に示した。

事前に規定した非劣性マージン-12.5%を用いて，cMITT 集団および CE 集団でメロペネムに対する CAZ-AVI の非劣性が検証された。

cMITT 集団では，TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 68.8%，メロペネム群で 73.0%であった［群間差：-4.2%，95% CI：-10.76, 2.46，p=0.007（非劣性に対する p 値）］。

CE 集団では，TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 77.4%，メロペネム群で 78.1%であった［群間差：-0.7%，95% CI：-7.86, 6.39，p<0.001（非劣性に対する p 値）］。

Table 15. Clinical Response at TOC (cMITT and CE Analysis Sets)

Analysis Set	Number (%) of Patients		
Response	CAZ-AVI	Meropenem	Difference[a] (%) 95% CI[b]
cMITT	(N=356)	(N=370)	
Clinical cure	245 (68.8)	270 (73.0)	-4.2 (-10.76, 2.46)
Clinical failure	79 (22.2)	70 (18.9)	
Indeterminate	32 (9.0)	30 (8.1)	
CE	(N=257)	(N=270)	
Clinical cure	199 (77.4)	211 (78.1)	-0.7 (-7.86, 6.39)
Clinical failure	58 (22.6)	59 (21.9)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; cMITT = clinically modified intent-to-treat; SAP = statistical analysis plan; TOC = test-of-cure.
a. Difference is the difference in clinical cure rates (CAZ-AVI treatment group minus meropenem treatment group).
b. Confidence intervals for the difference was calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
Consistent with the SAP, the Sponsor concluded noninferiority if the lower limit of the 95% CI (corresponding to a 97.5% 1-sided lower bound) was greater than -12.5% for both the cMITT and CE analysis sets.
Percentages were based on total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.1.2.

また，日本人集団のTOC時点の臨床効果は，全体集団の結果と整合するCAZ-AVIの有効性が認められた（Table 16）。

Table 16. Summary of Clinical Efficacy Clinical Response at TOC (cMITT and CE Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE

	Number (%) of Patients	
Analysis set response	CAZ-AVI	Meropenem
cMITT	(N=10)	(N=8)
Clinical cure	7 (70.0)	8 (100)
Clinical failure	2 (20.0)	0
Indeterminate	1 (10.0)	0
CE	(N=6)	(N=5)
Clinical cure	5 (83.3)	5 (100)
Clinical failure	1 (16.7)	0

Table 16. Summary of Clinical Efficacy Clinical Response at TOC (cMITT and CE Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE

	Number (%) of Patients	
Analysis set response	**CAZ-AVI**	**Meropenem**

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cMITT = clinically modified intent-totreat; TOC = test of cure.
Percentages were based on total number of patients in the treatment group (N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rdfa Output File: ./ctd6/PMDA_consul/T020401j Date of Generation: 17JAN2023(05:37)
Table 2.4.1.j is for Pfizer internal use.

主要評価項目の感度分析

cMITT 集団および TOC 時点の CE 集団での臨床効果について，事前に規定した層別因子で調整した感度分析を実施した。層別因子は，院内肺炎の種類（VAP または非 VAP）および地理的地域（西欧，東欧，中国および ROW）とした。

層別因子で調整後の臨床効果の群間差は cMITT 集団では-4.2%（95% CI：-10.63, 2.50），TOC 時点の CE 集団では-0.7%（95% CI：-7.95, 6.16）であった。これらの結果は主解析と一致していた。

cMITT 集団で，ベースライン時の原因菌に対して有効と考えられる併用抗菌薬の投与を TOC 時点より前に受けた治験参加者を「判定不能」とした場合，TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 62.1%，メロペネム群で 64.1%であり（群間差：-2.0%，95% CI：-8.99, 5.04），主解析と比較して群間差が 2.2%縮小した。これは，「治癒」と判定された治験参加者のうち，ベースライン時の原因菌に対して有効と考えられる併用抗菌薬を投与されていた治験参加者がメロペネム群（33 例）で CAZ-AVI 群（24 例）より多かったことに起因した。

cMITT 集団および CE 集団で，TOC 時点後から FPFU 時点終了時までに死亡した治験参加者を「治癒せず」とした場合，TOC 時点の臨床効果は主解析と一致していた。例えば，CE 集団での TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 77.0%，メロペネム群で 78.1%であった（群間差：-1.1%，95% CI：-8.27, 6.02）。

感度分析の詳細は D4281C00001 試験総括報告書 7.1.2 項に示した。

TOC 時点の臨床効果について，院内肺炎の種類（VAP または非 VAP）ごとの解析を含む部分集団解析の結果は 3.3.1 項に示した。

3.2.2. REPROVE 試験の有効性の結果：主な副次評価項目

3.2.2.1. 副次解析対象集団での TOC 時点の臨床効果

mMITT 集団，ME 集団および eME 集団での TOC 時点の臨床効果を Table 17 に示した。

TOC 時点の臨床効果の群間差は，-0.2%（95% CI：-10.98, 10.35）（ME 集団）から-4.8%（95% CI：-14.13, 4.46）（mMITT 集団）の範囲であった。

いずれの解析対象集団でも TOC 時点の臨床効果の群間差は主解析の結果と一致していた。ただし，これらの解析対象集団では例数が少なかったため，95% CI は主解析より広かった。いずれの解析対象集団でも「治癒せず」と判定された治験参加者の割合は投与群間で同程度であった（D4281C00001 試験総括報告書 7.1.4.1 項）。

Table 17. Clinical Response at TOC (mMITT, ME, and Extended-ME Analysis Sets)

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Analysis Set	**Response**	**CAZ-AVI**	**Meropenem**	**Difference (%) (95% CI)[a]**
mMITT		(N=171)	(N=184)	
	Clinical cure	120 (70.2)	138 (75.0)	-4.8 (-14.13, 4.46)
	Clinical failure	37 (21.6)	34 (18.5)	
	Indeterminate	14 (8.2)	12 (6.5)	
ME		(N=107)	(N=118)	
	Clinical cure	85 (79.4)	94 (79.7)	-0.2 (-10.98, 10.35)
	Clinical failure	22 (20.6)	24 (20.3)	
Extended-ME		(N=125)	(N=131)	
	Clinical cure	96 (76.8)	103 (78.6)	-1.8 (-12.13, 8.41)
	Clinical failure	29 (23.2)	28 (21.4)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in the treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Confidence intervals for group differences were calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method. Difference = Difference in clinical cure rates (CAZ-AVI treatment group minus meropenem treatment group).
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: D4281C00001試験総括報告書Table 11.2.4.1.1, Table 11.2.4.1.4, Table 11.2.4.1.5.

3.2.2.2. EOT 時点の臨床効果

いずれの解析対象集団でも EOT 時点の臨床効果の群間差は主解析と一致していた。mMITT 集団，cMITT 集団，CE 集団，eME 集団および ME 集団のいずれの解析対象集団でも，EOT 時点で「治癒せず」と判定された治験参加者の割合は投与群間で同程度であった。

cMITT 集団での臨床効果は CAZ-AVI 群で 82.0%，メロペネム群で 83.5%であった。CE 集団での臨床効果は CAZ-AVI 群で 86.9%，メロペネム群で 87.6%であった。

EOT 時点の臨床効果の群間差は，-0.6%（95% CI：-6.09, 4.75）（CE 集団）から-3.9%（95% CI：-11.41, 3.48）（mMITT 集団）の範囲であった。

EOT 時点の臨床効果の詳細は D4281C00001 試験総括報告書 7.1.4.2 項に示した。

3.2.2.3. ベースライン時の原因菌別の臨床効果

mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果について，両投与群合わせて 10 例以上で検出されたベースライン時の主なグラム陰性菌ごとの結果を Table 18 に示した。

mMITT 集団で，腸内細菌目細菌に感染していた治験参加者での臨床効果の群間差は-1.8%（95% CI：-12.57, 8.80）であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.4.2.1）。腸内細菌目細菌で

最も多く認められた原因菌である *K. pneumoniae* に対する臨床効果は，CAZ-AVI 群で 72.9%，メロペネム群で 77.5%であった。

腸内細菌目細菌以外のグラム陰性菌に感染していた治験参加者での臨床効果の群間差は-9.2%（95% CI：-23.33, 5.22）であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.4.2.1）。腸内細菌目細菌以外で最も多く認められた原因菌である *P. aeruginosa* に対する臨床効果は，CAZ-AVI 群で 60.3%（35/58 例），メロペネム群で 74.5%（35/47 例）であった。この数値的な差は，微生物学的効果のデータでは再現されなかった。*P. aeruginosa* に対する TOC 時点の微生物学的効果は，腸内細菌目細菌に対する微生物学的効果より低かったが，mMITT 集団および eME 集団のいずれの解析対象集団でも投与群間で同程度であった（3.2.2.5 項）。さらに，一部の治験参加者では「MIC 上昇を伴う存続」が認められ，これには主に *P. aeruginosa* が関与していた（eME 集団の CAZ-AVI 群 1 例，メロペネム群 10 例，3.2.2.6 項）。eME 集団のメロペネム群では，3 例で重複感染が認められ，3 例で *P. aeruginosa* による新規感染が認められた。eME 集団の CAZ-AVI 群では *P. aeruginosa* による治験薬投与開始後に認められた新たな感染はなかった（D4281C00001 試験総括報告書 7.1.5.1 項）。以上より，臨床的および微生物学的副次評価項目の解析結果から，*P. aeruginosa* に感染した NP 患者での CAZ-AVI の有効性が支持された。

Table 18. Clinical Response at TOC by Common (Combined Frequency of ≥10) Baseline Gram-Negative Pathogen (mMITT Analysis Set)

	Number of Patients					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
Pathogen	**Cure Rate (%)**	**Number of Clinical Cures**	**n**	**Cure Rate (%)**	**Number of Clinical Cures**	**n**
All	**70.2**	**120**	**171**	**75.0**	**138**	**184**
Enterobacterales	**73.6**	**89**	**121**	**75.4**	**104**	**138**
Enterobacter aerogenes	62.5	5	8	50.0	4	8
Enterobacter cloacae	92.3	24	26	54.5	12	22
Escherichia coli	64.7	11	17	75.0	15	20
Klebsiella pneumoniae	72.9	43	59	77.5	55	71
Proteus mirabilis	85.7	12	14	75.0	9	12
Serratia marcescens	73.3	11	15	92.3	12	13
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	**64.6**	**51**	**79**	**73.8**	**59**	**80**
Haemophilus influenzae	81.3	13	16	80.0	20	25
Pseudomonas aeruginosa	60.3	35	58	74.5	35	47

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.
Clinical cure rate for the mMITT analysis set was defined as the number of patients with a clinical response at the TOC visit of clinical cure divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate. Percentages were based on the total number of patients in the subgroup (n).
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.4.2.1.

日本人集団のmMITT集団を対象としたTOC時点の臨床効果について，ベースライン時の主なグラム陰性菌ごとの臨床効果をTable 19に示した。例数が少なく厳密な評価は困難なものの，日本人集団でも全体集団と整合する臨床効果が得られた。

Table 19. Summary of Clinical Efficacy Clinical Response at TOC by Baseline Gram-Negative Pathogen (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE

	Number of Patients					
	CAZ-AVI (N=8)			Meropenem (N=6)		
Pathogen	**Cure Rate (%)**	**Number of clinical cures**	**n**	**Cure Rate (%)**	**Number of clinical cures**	**n**
All	75.0	6	8	100.0	6	6
Enterobacterales	80.0	4	5	100.0	5	5
Escherichia coli		0	0	100.0	1	1
Klebsiella pneumoniae	100.0	1	1	100.0	1	1
Proteus mirabilis	50.0	1	2	100.0	1	1
Raoultella planticola	100.0	1	1		0	0
Serratia marcescens	50.0	1	2	100.0	3	3
Gram negative pathogens other than Enterobacterales	66.7	4	6	100.0	4	4
Haemophilus influenzae	100.0	2	2		0	0
Pseudomonas aeruginosa	66.7	4	6	100.0	4	4

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species in the same patient are counted only once regardless of source (respiratory site or blood) using the isolate with the highest MIC to study drug received.
Clinical cure rate for the mMITT analysis set is defined as the number of patients with a clinical response of clinical cure at the test of cure (TOC) visit divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate.
mMITT Microbiological modified intent-to-treat. N Number of patients in treatment group. Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rdfa Output File: ./ctd6/PMDA_consul/T020402j Date of Generation: 17JAN2023(19:57)
Table 2.4.2.1.j is for Pfizer internal use.

3.2.2.4. 患者ごとの微生物学的効果

患者ごとの微生物学的効果は臨床効果よりおおむね低かったが，各評価時点の患者ごとの微生物学的効果は投与群間で同程度であった。mMITT 集団で，EOT 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 74.9%，メロペネム群で 80.4%であり，TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 55.6%，メロペネム群で 64.1%であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.1）。

eME 集団および ME 集団でも，各評価時点の患者ごとの微生物学的効果は投与群間で同程度であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.5.1.2 および Table 11.2.5.1.3）。群間差の 95%

CI はいずれも 0 を含んでいた。患者ごとの微生物学的効果に投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

日本人集団の mMITT 集団では，EOT 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 50.0%（8 例中 4 例），メロペネム群で 33.3%（6 例中 2 例）であり，TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 0%（8 例中 0 例），メロペネム群で 33.3%（6 例中 2 例）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Table 2.3.1.j）。

3.2.2.5. 原因菌別の微生物学的効果

mMITT 集団での TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果を Table 20 に示した。

mMITT 集団で，10 例以上で検出された腸内細菌目細菌に対する TOC 時点の微生物学的効果の群間差は，-11.9%（95% CI：-27.76, 4.03）（*K. pneumoniae*）から 21.7%（95% CI：-4.42, 46.12）（*E. cloacae*）の範囲であった。

mMITT 集団で，*P. aeruginosa* に対する TOC 時点の微生物学的効果は，腸内細菌目細菌に対する微生物学的効果より低かったが，CAZ-AVI 群で 37.9%（22/58 例），メロペネム群で 38.3%（18/47 例）であり（群間差：-0.4%，95% CI：-19.01, 17.98），投与群間で同程度であった。同様の結果が eME 集団および ME 集団でも認められた。eME 集団では，*P. aeruginosa* に対する TOC 時点の微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 42.9%（18/42 例），メロペネム群で 40.0%（14/35 例）であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.5）。ME 集団では，*P. aeruginosa* に対する TOC 時点の微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 41.9%（13/31 例），メロペネム群で 42.9%（12/28 例）であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.6）。いずれの投与群でも，*P. aeruginosa* に対する臨床効果が微生物学的効果より高かった（3.2.2.3 項）。

Table 20. Per-Pathogen Microbiological Response at TOC – Respiratory Site or Blood (mMITT Analysis Set)

	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)			Comparison Between Groups	
Baseline Pathogen	**Favorable Response Rate (%)**	**Number of Favorable Response**	**n**	**Favorable Response Rate (%)**	**Number of Favorable Response**	**n**	**Difference[a] (%)**	**95% CI[b] for % Difference**
Enterobacterales								
Citrobacter freundii complex	100.0	4	4	100.0	2	2	0.0	(-53.54, 69.74)
Citrobacter koseri	66.7	2	3	100.0	3	3	-33.3	(-81.48, 40.33)
Enterobacter aerogenes	62.5	5	8	62.5	5	8	0.0	(-44.53, 44.53)
Enterobacter cloacae	80.8	21	26	59.1	13	22	21.7	(-4.42, 26.12)
Escherichia coli	76.5	13	17	80.0	16	20	-3.5	(-31.57, 23.52)
Hafnia alvei		0	0	100.0	2	2		
Klebsiella oxytoca	0.0	0	1	75.0	3	4	-75.0	(-96.13, 31.08)
Klebsiella pneumoniae	62.7	37	59	74.6	53	71	-11.9	(-27.76, 4.03)
Morganella morganii		0	0	40.0	2	5		
Proteus mirabilis	78.6	11	14	66.7	8	12	11.9	(-22.72, 45.37)
Proteus vulgaris group		0	0	33.3	1	3		
Providencia stuartii		0	0	0.0	0	1		
Raoultella ornithinolytica		0	0	100.0	2	2		
Raoultella planticola	66.7	2	3	100.0	5	5	-33.3	(-80.89, 24.26)
Salmonella	50.0	1	2		0	0		
Serratia liquefaciens	100.0	1	1		0	0		
Serratia marcescens	66.7	10	15	61.5	8	13	5.1	(-29.56, 39.34)
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*								
Burkholderia cepacian complex	0.0	0	1	0.0	0	2	0.0	(-74.23, 85.21)
Burkholderia gladioli	100.0	1	1		0	0		
Haemophilus influenzae	87.5	14	16	92.0	23	25	-4.5	(-29.65, 15.43)
Haemophilus parainfluenzae	75.0	3	4	50.0	2	4	25.0	(-41.50, 74.18)
Moraxella catarrhalis	100.0	1	1	100.0	2	2	0.0	(-85.21, 74.23)
Neisseria meningitidis	100.0	1	1		0	0		
Pseudomonas aeruginosa	37.9	22	58	38.3	18	47	-0.4	(-19.01, 17.98)

Table 20. Per-Pathogen Microbiological Response at TOC – Respiratory Site or Blood (mMITT Analysis Set)

	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)			Comparison Between Groups	
Baseline Pathogen	**Favorable Response Rate (%)**	**Number of Favorable Response**	**n**	**Favorable Response Rate (%)**	**Number of Favorable Response**	**n**	**Difference[a] (%)**	**95% CI[b] for % Difference**
Pseudomonas oryzihabitans		0	0	100.0	1	1		
Gram-positive aerobes								
Methicillin resistant staphylococcus aureus	100.0	1	1		0	0		
Staphylococcus aureus	45.8	11	24	73.5	25	34	-27.7	(-50.54, -2.10)
Streptococcus agalactiae	100.0	1	1	33.3	1	3	66.7	(-45.21, 95.04)
Streptococcus pneumoniae	33.3	1	3	75.0	3	4	-41.7	(-84.72, 33.40)
Streptococcus pyogenes		0	0	100.0	1	1		

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; N = number of patients in treatment group; TOC = test-of-cure.

a. Difference = Difference in favorable response rates (CAZ-AVI treatment group minus meropenem treatment group).

b. The CI for the difference was calculated using the unstratified Miettinen & Nurminen method.

Response of baseline pathogens cultured from respiratory site or blood. A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once, regardless of source (respiratory or blood) using the isolate with the highest MIC to study drug received.

Percentages were based on the total number of patients with the pathogen (n).

Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.6.1.4.

日本人集団の mMITT 集団での TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果を Table 21 に示した。最も多く認められた原因菌である *P. aeruginosa* に対する TOC 時点の微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 0%（0/6 例），メロペネム群で 0%（0/4 例）であった。

Table 21. Summary of Clinical Efficacy Per-pathogen Microbiological Response at TOC - Respiratory Site or Blood (mMITT Analysis Set) - Japanese Population - REPROVE

	CAZ-AVI (N=8)			Meropenem (N=6)		
Baseline pathogen	**Favorable response rate (%)**	**Number of favorable responses**	**n**	**Favorable response rate (%)**	**Number of favorable responses**	**n**
Enterobacterales						
Escherichia coli		0	0	100.0	1	1
Klebsiella pneumoniae	100.0	1	1	100.0	1	1
Proteus mirabilis	0.0	0	2	100.0	1	1
Raoultella planticola	0.0	0	1		0	0
Serratia marcescens	0.0	0	2	100.0	3	3
Gram negative pathogens other than Enterobacterales						
Haemophilus influenzae	100.0	2	2		0	0
Pseudomonas aeruginosa	0.0	0	6	0.0	0	4
Gram positive aerobes						
Staphylococcus aureus	0.0	0	1	0.0	0	1
Streptococcus agalactiae		0	0	50.0	1	2

Response of baseline pathogens cultured from respiratory site or blood. A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once, regardless of source (respiratory or blood) using the isolate with the highest minimum inhibitory concentration (MIC) to study drug received.
N Number of patients in treatment group. TOC Test of cure. mMITT Microbiological modified intent-to-treat.
Percentages are based on the total number of patients with the pathogen (n).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: admicro Output File: ./ctd6/PMDA consul/T020302 Date of Generation: 26JAN2023(21:21)
Table 2.3.2.j is for Pfizer internal use.

3.2.2.6. 原因菌の MIC 値別の微生物学的効果

全体として，CAZ-AVI の MIC の上昇に伴って微生物学的効果が低下する傾向は認められなかった。メロペネムの原因菌の MIC 値別の微生物学的効果でも同様の結果が認められた（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.6.5.1～Table 11.2.6.5.12）。

eME 集団で，「存続」と判定された治験参加者の割合が高かった原因菌は，*P. aeruginosa*［CAZ-AVI 群 17 例（40.5%），メロペネム群 10 例（28.6%）］，*K. pneumoniae*［CAZ-AVI 群 5 例（13.5%），メロペネム群 5 例（10.2%）］および *S. aureus*［CAZ-AVI 群 8 例（57.1%），メロペネム群 1 例（4.5%）］であった。「MIC 上昇を伴う存続」は，*K. pneumoniae* に対して 3 例

［CAZ-AVI 群 1 例（2.7%），メロペネム群 2 例（4.1%）］，*P. aeruginosa* に対して 11 例［CAZ-AVI 群 1 例（2.4%），メロペネム群 10 例（28.6%）］で認められた（D4281C00001 試験総括報告書 Errata List）。

CAZ-AVI 群で「MIC 上昇を伴う存続」と判定された治験参加者 4 例のうち，3 例では MLST によりベースライン時とは異なる菌株が検出された。これらの治験参加者は REPROVE 試験での定義に基づいて「MIC 上昇を伴う存続」と判定されたが，追跡調査来院時にベースライン時の原因菌は検出されなかった。上記の 4 例中 1 例では，MLST によりベースライン時と同一株が検出され，CAZ-AVI の MIC は 4 mg/L から 256 mg/L に上昇した（D4281C00001 試験総括報告書 Addendum Typing of Persistent Organisms 3.2.4 項）。

3.2.2.7. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での臨床効果および微生物学的効果

セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での臨床効果および微生物学的効果は 3.3 項に示した。

3.2.2.8. 全死亡

全体として全死亡は低く，投与群間で同程度であった。cMITT 集団での TOC 時点の全死亡は CAZ-AVI 群で 8.1%，メロペネム群で 6.8%であり，群間差は 1.4%（95% CI：-2.48, 5.35）であった。cMITT 集団での第 28 日（FPFU 時点）の全死亡は CAZ-AVI 群で 8.4%，メロペネム群で 7.3%であり，群間差は 1.1%（95% CI：-2.84, 5.18）であった。

cMITT 集団，CE 集団および mMITT 集団のいずれの解析対象集団でも，TOC 時点および第 28 日の全死亡は投与群間で同程度であった。ただし，CE 集団では，第 1 日から第 2 日までの死亡または NP とは明らかな関連がない死亡により「判定不能」とされた一部の治験参加者が除外された。原疾患の悪化および有害事象による死亡率も投与群間で同程度であった（D4281C00001 試験総括報告書 7.1.4.11 項）。

3.2.2.9. TOC 時点までに退院した治験参加者の割合

cMITT 集団では，CAZ-AVI 群の 355 例（99.7%）およびメロペネム群の 366 例（98.9%）で入院日が記録された。1 回以上退院した治験参加者の割合は CAZ-AVI 群［206 例（57.9%）］とメロペネム群［206 例（55.7%）］で同程度であり，群間差は 2.2%（95% CI：-5.02, 9.37）であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.10.2）。

TOC 時点の mMITT 集団，cMITT 集団および CE 集団のいずれの解析対象集団でも，TOC 時点までに退院した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった（D4281C00001 試験総括報告書 7.1.4.12 項）。

3.3. 部分集団における結果の比較

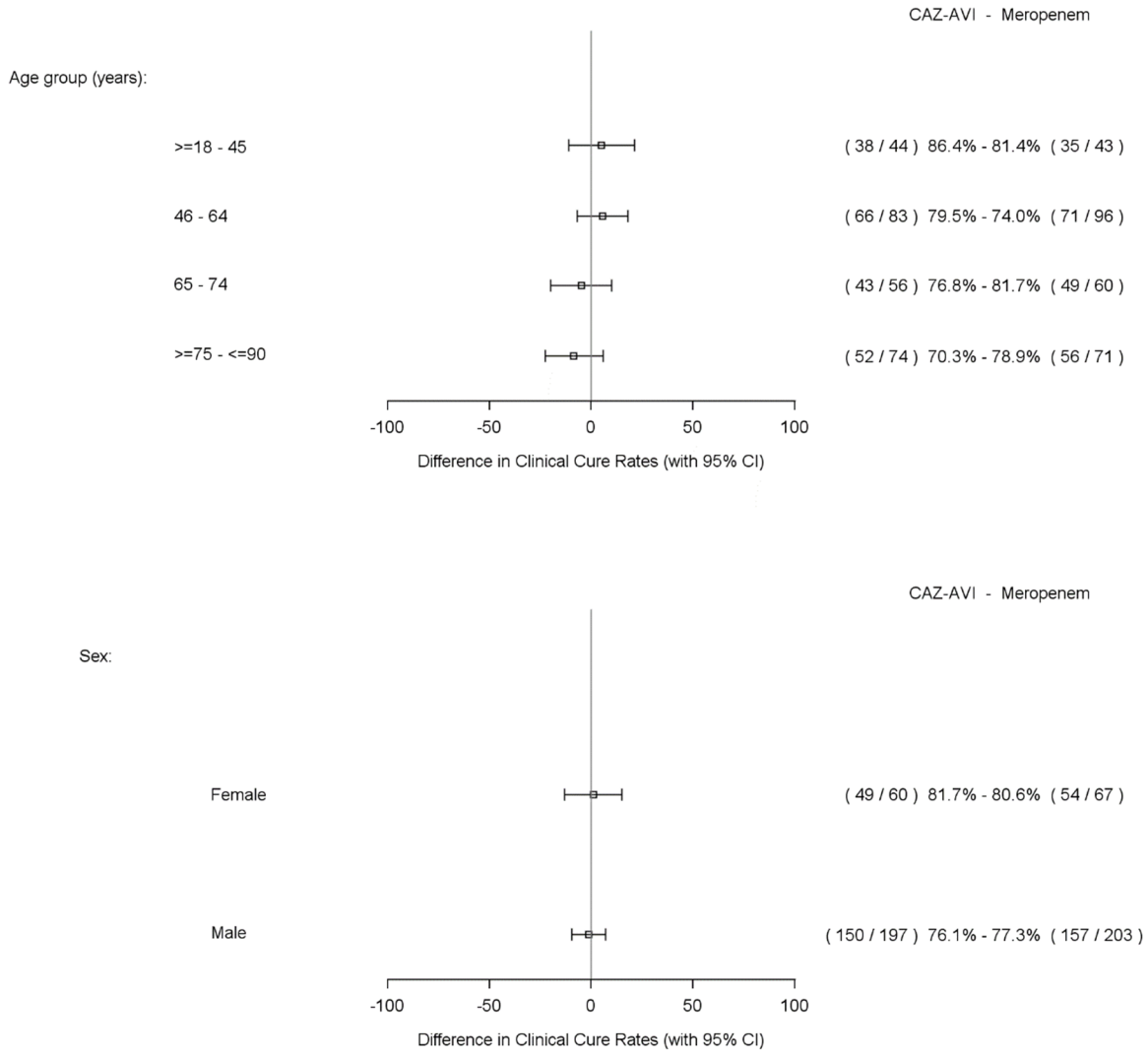
3.3.1. REPROVE 試験：部分集団解析

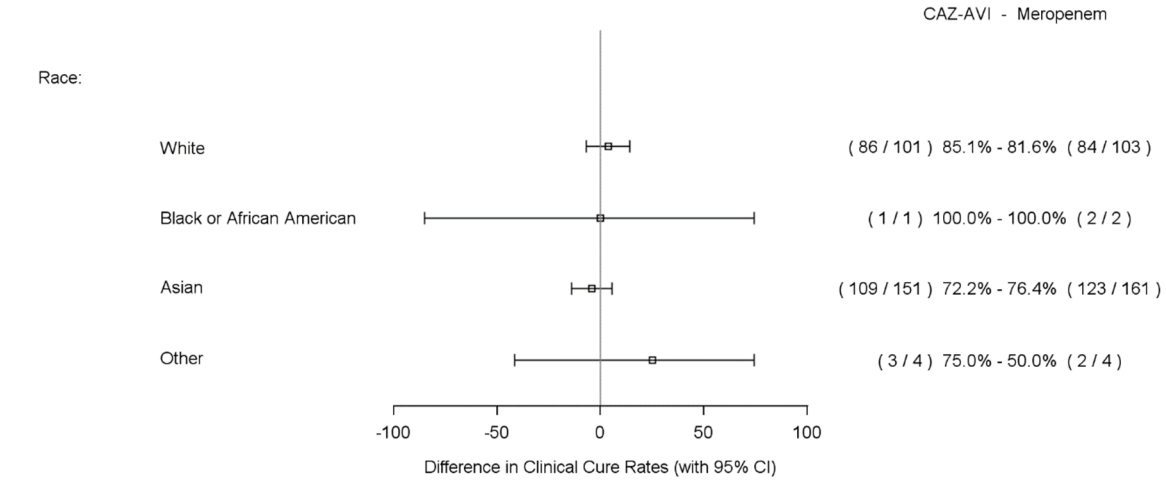
REPROVE 試験の CE 集団での TOC 時点の臨床効果について，主要な人口統計学的特性別の部分集団解析の結果を Figure 3 に，ベースライン時の疾患特性別の部分集団解析の結果を Figure 4 に示した。cMITT 集団での同様の部分集団解析の結果をそれぞれ D4281C00001 試験総括報告書 Figure 11.2.1.1.7.1 および Figure 11.2.1.1.8.1 に示した。

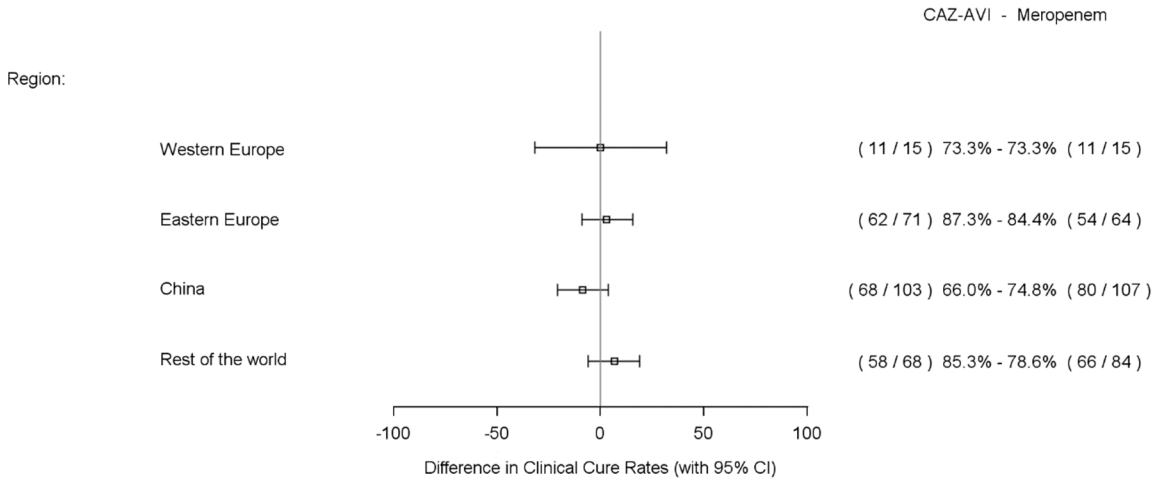
部分集団解析の結果は主解析の結果と一致していた。

治験開始時の想定に反して，VAP 集団および非 VAP 集団での臨床効果は投与群間で同程度であった。想定したとおり，いずれの投与群でも，APACHE II スコアが 20 以上の治験参加者での臨床効果は APACHE II スコアが 20 未満の治験参加者より低かった。前治療抗菌薬を投与された治験参加者での臨床効果は，前治療抗菌薬を投与されていない治験参加者より低かった。これらの傾向は投与群間で同様であった。全体として，部分集団解析の結果は，対象とした各部分集団の例数を考慮すると想定の範囲内であった。

Figure 3. Difference in Clinical Cure Rate at TOC by Baseline Patient and Demographic Characteristic Subgroup – Forest Plot (CE at TOC Analysis Set)

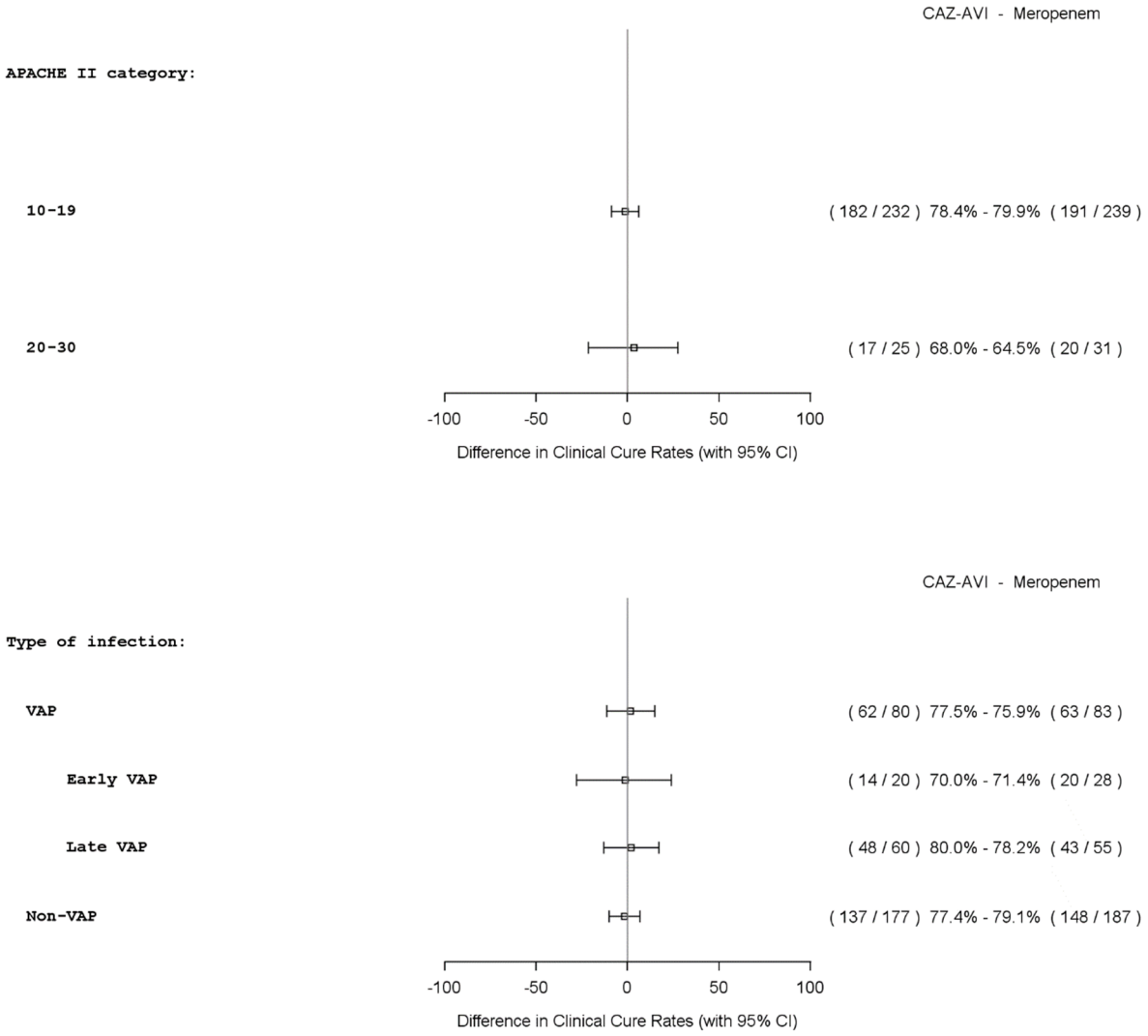


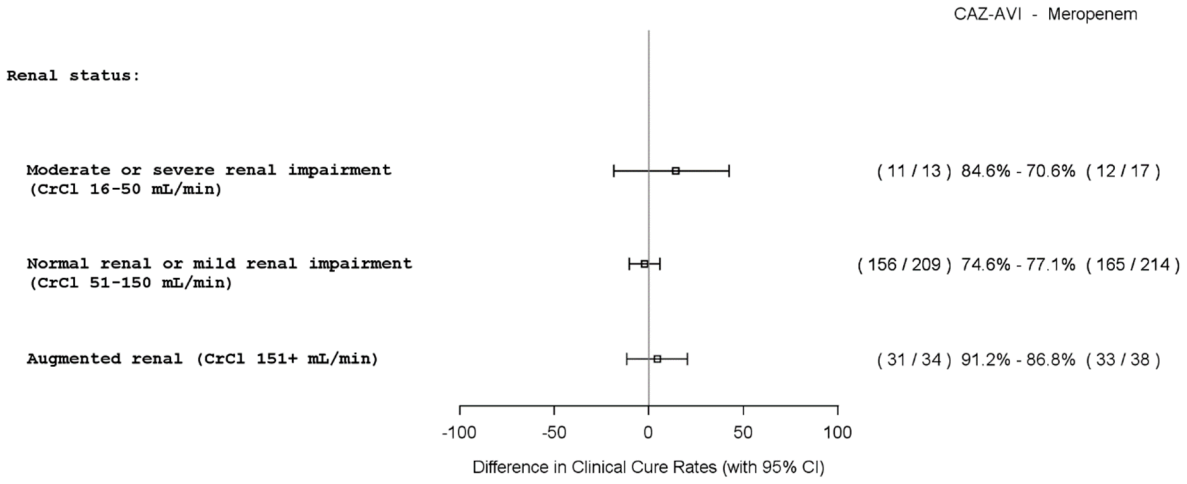


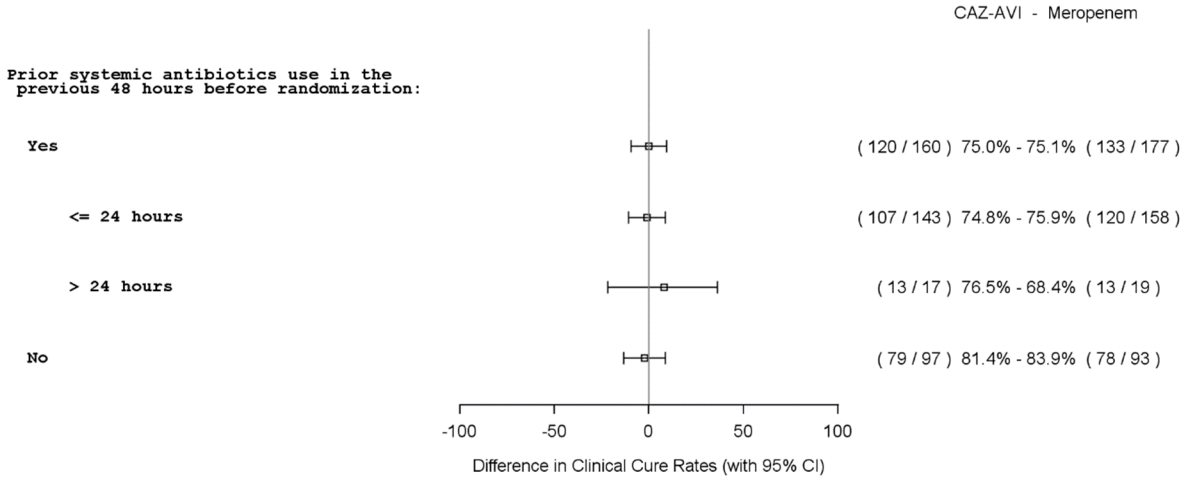


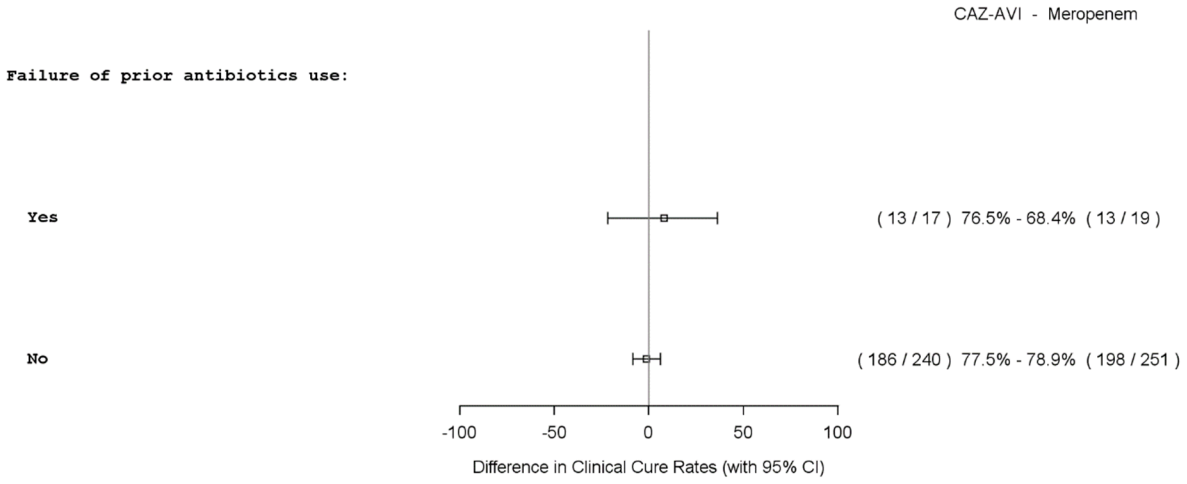
Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; TOC = test-of-cure.
Confidence intervals for the difference were calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Figure 11.2.1.1.7.2.

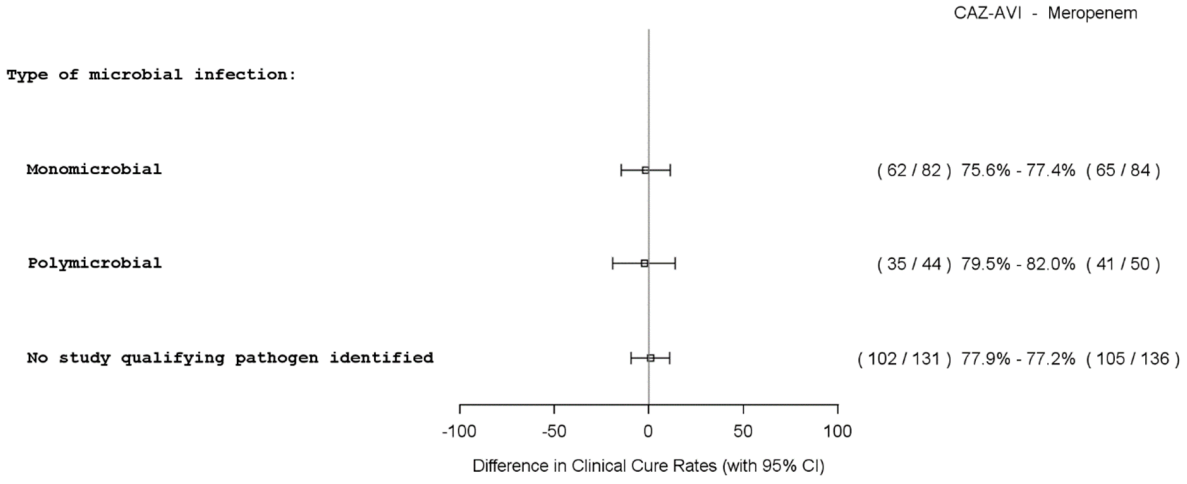
Figure 4. Difference in Clinical Cure Rate at TOC by Baseline Disease Characteristic Subgroup – Forest Plot (CE at TOC Analysis Set)

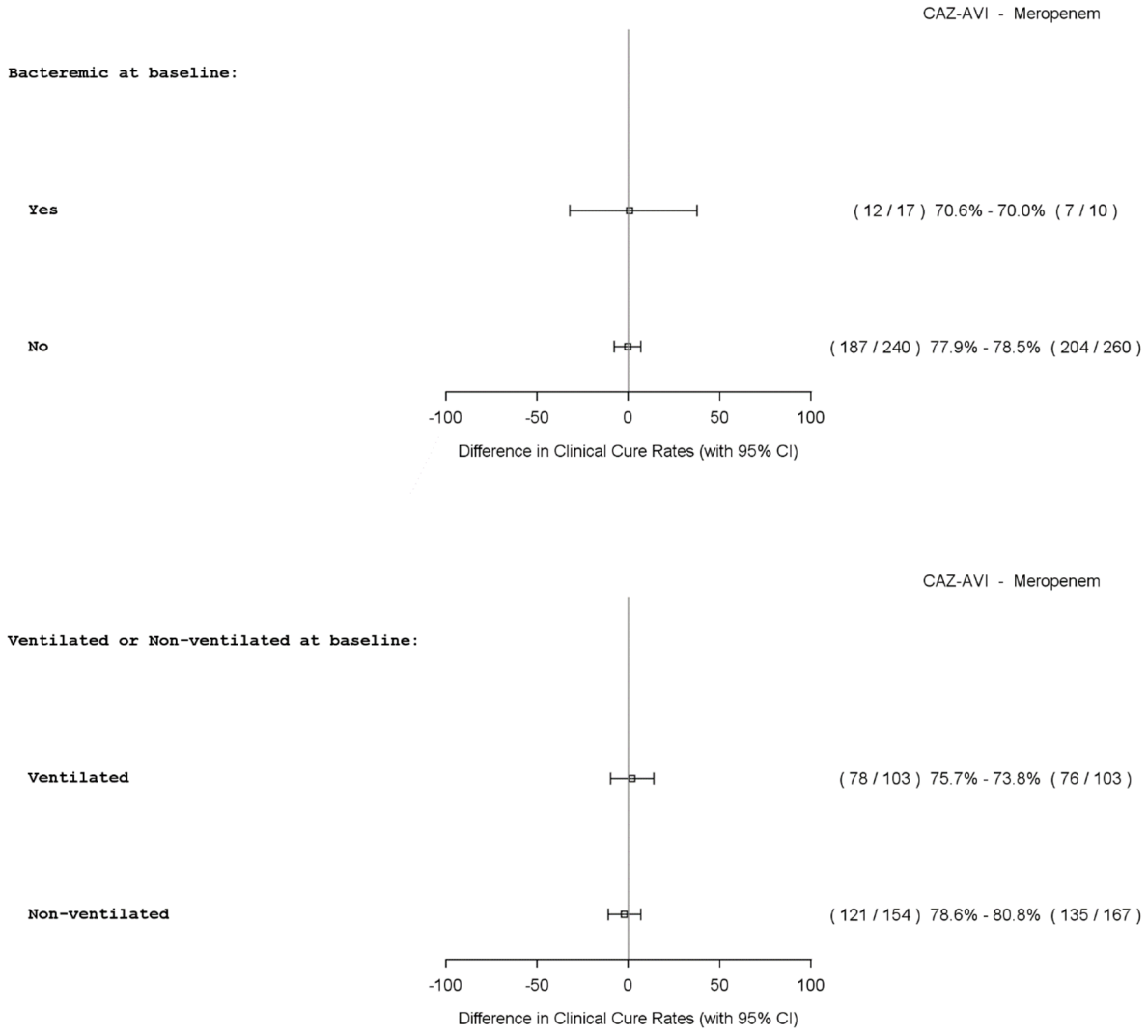



CAZ-AVI - Meropenem
Renal status:
Moderate or severe renal impairment (CrCl 16-50 mL/min)
(11 / 13) 84.6% - 70.6% (12 / 17)
Normal renal or mild renal impairment (CrCl 51-150 mL/min)
(156 / 209) 74.6% - 77.1% (165 / 214)
Augmented renal (CrCl 151+ mL/min)
(31 / 34) 91.2% - 86.8% (33 / 38)
-100
-50
0
50
100
Difference in Clinical Cure Rates (with 95% CI)


CAZ-AVI - Meropenem
Prior systemic antibiotics use in the previous 48 hours before randomization:
Yes
(120 / 160) 75.0% - 75.1% (133 / 177)
<= 24 hours
(107 / 143) 74.8% - 75.9% (120 / 158)
> 24 hours
(13 / 17) 76.5% - 68.4% (13 / 19)
No
(79 / 97) 81.4% - 83.9% (78 / 93)
-100
-50
0
50
100
Difference in Clinical Cure Rates (with 95% CI)


CAZ-AVI - Meropenem
Failure of prior antibiotics use:
Yes
(13 / 17) 76.5% - 68.4% (13 / 19)
No
(186 / 240) 77.5% - 78.9% (198 / 251)
-100
-50
0
50
100
Difference in Clinical Cure Rates (with 95% CI)


CAZ-AVI - Meropenem
Type of microbial infection:
Monomicrobial
(62 / 82) 75.6% - 77.4% (65 / 84)
Polymicrobial
(35 / 44) 79.5% - 82.0% (41 / 50)
No study qualifying pathogen identified
(102 / 131) 77.9% - 77.2% (105 / 136)
-100
-50
0
50
100
Difference in Clinical Cure Rates (with 95% CI)



Abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; CrCl = creatinine clearance; TOC = test-of-cure; VAP = ventilator-associated pneumonia.
Confidence intervals for the difference were calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Figure 11.2.1.1.8.2.

3.3.2. ベースライン時に中等度または重度の腎機能障害を有し，REPROVE 試験の治験実施計画書第 1 版に基づく用量調節を受けた治験参加者（$MSRIB_{orig}$）

$MSRIB_{orig}$ は REPROVE 試験の結果の要約表から除外した（3.1.1 項）。

cMITT 集団で，$MSRIB_{orig}$ での TOC 時点の臨床効果は CAZ-AVI 群で 60.0%（30 例中 18 例），メロペネム群で 57.1%（28 例中 16 例）であった（D4281C00001 試験総括報告書 Appendix 12.1.16 中の Appendix 12.1.14.2.1.1）。TOC 時点の CE 集団では CAZ-AVI 群で 71.4%（21 例中 15

例），メロペネム群で 56.5%（23 例中 13 例）であった（D4281C00001 試験総括報告書 Appendix 12.1.16 中の Appendix 12.1.14.2.1.2）。

$MSRIB_{orig}$での結果は治験参加者全体の結果と一致していた。ただし，この部分集団の例数は少ないため，確定的な結論を得ることはできなかった。

3.3.3. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での有効性

3.3.3.1. セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での臨床効果

REPROVE 試験の mMITT 集団におけるセフタジジム耐性グラム陰性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の臨床効果を Table 22 に示した。比較として，セフタジジム感受性グラム陰性菌に感染した治験参加者での TOC 時点の臨床効果を Table 23 に示した。

mMITT 集団の 355 例中 99 例（CAZ-AVI 群 45 例，メロペネム群 54 例）でベースライン時にセフタジジム耐性グラム陰性菌が検出された。

セフタジジム耐性菌に感染した CAZ-AVI 群の治験参加者での臨床効果は高く，セフタジジム感受性グラム陰性菌に感染した CAZ-AVI 群の治験参加者および治験参加者全体と同程度であった。セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌のいずれの原因菌に対しても同程度の臨床効果が得られたことから，臨床の現場で，セフタジジム耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。

Table 22. Clinical Response at TOC by Common (Combined Frequency of ≥10) Baseline Ceftazidime-Resistant Gram-Negative Pathogen (mMITT Analysis Set)

	Number of Patients					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
Pathogen	Cure Rate (%)	Number of Clinical Cures	n	Cure Rate (%)	Number of Clinical Cures	n
All	**77.8**	**35**	**45**	**74.1**	**40**	**54**
Enterobacterales	**82.4**	**28**	**34**	**70.7**	**29**	**41**
Enterobacter cloacae	100	6	6	66.7	4	6
Escherichia coli	66.7	4	6	60.0	3	5
Klebsiella pneumoniae	80.0	16	20	73.3	22	30
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	**63.6**	**7**	**11**	**81.3**	**13**	**16**
Pseudomonas aeruginosa	63.6	7	11	86.7	13	15

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.
Clinical cure rate for the mMITT analysis set was defined as the number of patients with a clinical response at the TOC visit of clinical cure divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate. Percentages were based on the total number of patients in the subgroup (n).
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.4.4.4.

Table 23. Clinical Response at TOC by Common (Combined Frequency of ≥10) Baseline Ceftazidime-Susceptible Gram-Negative Pathogen (mMITT Analysis Set)

	Number of Patients					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
Pathogen	Cure Rate (%)	Number of Clinical Cures	n	Cure Rate (%)	Number of Clinical Cures	n
All	**67.2**	**80**	**119**	**76.2**	**96**	**126**
Enterobacterales	**70.4**	**57**	**81**	**79.1**	**72**	**91**
Enterobacter aerogenes	50.0	2	4	33.3	2	6
Enterobacter cloacae	88.2	15	17	66.7	8	12
Escherichia coli	70.0	7	10	84.6	11	13
Klebsiella pneumoniae	66.7	24	36	82.1	32	39
Proteus mirabilis	90.9	10	11	87.5	7	8
Serratia marcescens	76.9	10	13	100	8	8
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	**61.4**	**35**	**57**	**75.5**	**40**	**53**
Haemophilus influenzae	78.6	11	14	86.4	19	22
Pseudomonas aeruginosa	56.4	22	39	73.1	19	26

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.
Clinical cure rate for the mMITT analysis set was defined as the number of patients with a clinical response at the TOC visit of clinical cure divided by the number of patients with clinical cure + clinical failure + indeterminate. Percentages were based on the total number of patients in the subgroup (n).
Source: D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.4.5.4.

3.3.3.2. セフタジジム耐性菌に対する患者ごとの微生物学的効果

REPROVE 試験の mMITT 集団，eME 集団および ME 集団におけるセフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での患者ごとの微生物学的効果をそれぞれ D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.5.2.1，Table 11.2.5.2.2 および Table 11.2.5.2.3 に示した。

セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者の部分集団で，CAZ-AVI 群の EOT 時点および TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は，いずれの解析対象集団でもメロペネム群と同程度であり，治験参加者全体での患者ごとの微生物学的効果とも同程度であった。

3.3.3.3. セフタジジム耐性菌に対する原因菌別の微生物学的効果

セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者の部分集団での結果は，治験参加者全体での結果とおおむね一致していた（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.6.4.1～Table 11.2.6.4.12）。

3.3.3.4. セフタジジム耐性菌に対する原因菌の MIC 値別の微生物学的効果

セフタジジム耐性腸内細菌目細菌に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 2 mg/L であり，CAZ-AVI に感受性であることを示すブレイクポイント（8 mg/L）より低値であった。セフタジジム耐性の *P. aeruginosa* に対する CAZ-AVI の MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 8 mg/L および>32 mg/L であった。これらの結果は，mMITT 集団，eME 集団および ME 集団でもおおむね同様であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.1.6.2.7.1～Table 11.1.6.2.7.3）。

セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者の例数は少なかったが，いずれの CAZ-AVI の MIC 値別でも患者ごとの微生物学的効果は有効であり，メロペネムの MIC 値別でも同様であった。mMITT 集団，eME 集団および ME 集団でも，EOT 時点および TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果について同様の結果が認められた。CAZ-AVI の MIC の上昇に伴ってセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する微生物学的効果が低下する傾向は認められなかった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 11.2.6.6.1～Table 11.2.6.6.12）。

3.3.4. 薬剤耐性に関する検討

3.3.4.1. MIC 上昇を伴う存続とされた原因菌の微生物学的特性

REPROVE 試験の mMITT 集団の CAZ-AVI 群（171 例）の内 4 例が治験実施計画書の定義により MIC 上昇を伴う存続とされたが，その内 3 例は MLST の結果により，追跡調査時にはベースラインで分離された菌は検出されなかった。残りの 1 例では，ベースラインと同じ MLST の結果を有する菌株（*K. pneumoniae*）が分離され，EOT および TOC での臨床効果は治癒と判定されたにもかかわらず，その分離株の CAZ-AVI の MIC 値は 4 mg/L から 256 mg/L に上昇していた（D4281C00001 試験総括報告書 Addendum: Typing of Persistent Organisms 3.2.4 項）。

耐性メカニズムの解析により，当該症例の呼吸器感染部位から投与後に得られた分離株で KPC-2 の転移因子の転写部位が 2 ヵ所存在している可能性が示された。1 つは野生型 KPC-2 であり，別のもう 1 つは 5 つのアミノ酸が野生型 KPC-2 の $A_{265}P_{266}$ 残基間に含まれているものであった。一方，KPC-2 のオメガループでは変異はみられなかった。また，CAZ-AVI の感受性に対して直接関与しているかは明らかではないが，cefoxitin およびメロペネムに対する耐性を介在するラクタム利用タンパクである LamB をコードする遺伝子の下流に位置する保存された膜タンパク質において遺伝子変異が検出された。セフタジジムに対するペニシリン結合タンパク

質の構造遺伝子に明らかな変異は認められなかった（CAZ-AVI-M2-177）。これらの変異が当該症例の MIC 値の上昇に関与している可能性が考えられるものの，詳細は不明である。

3.4. 有効性の結論

- REPROVE 試験の主解析では，cMITT 集団および CE 集団での TOC 時点の臨床効果について，群間差の両側 95% CI の下限が事前に規定した非劣性マージン-12.5%を上回ったことから，メロペネムに対する推奨用法・用量での CAZ-AVI の非劣性が検証された。この主要評価項目について，感度分析および部分集団解析でも同様の結果が得られた。

- 他の解析対象集団（mMITT 集団，ME 集団および eME 集団）でも，TOC 時点の臨床効果の群間差は主解析の結果と一致していた。EOT 時点でも，臨床効果の群間差は主解析と一致していた。

- いずれの解析対象集団でも，EOT 時点および TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は投与群間で同程度であった。

- セフタジジム耐性菌に感染した CAZ-AVI 群の治験参加者での TOC 時点の臨床効果は高く，セフタジジム感受性グラム陰性菌に感染した CAZ-AVI 群の治験参加者および治験参加者全体と同程度であった。セフタジジム耐性菌およびセフタジジム感受性菌のいずれの原因菌に対しても同程度の臨床効果が得られたことから，セフタジジム耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼをアビバクタムが阻害することにより，耐性菌に対するセフタジジムの活性がアビバクタムにより回復することが示された。

- セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者の部分集団で，CAZ-AVI 群の EOT 時点および TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は，いずれの解析対象集団でもメロペネム群と同程度であり，治験参加者全体での患者ごとの微生物学的効果とも同程度であった。

- CAZ-AVI の MIC の上昇に伴ってセフタジジム耐性グラム陰性菌に対する微生物学的効果が低下する傾向は認められなかった。

- REPROVE 試験の 1 例で臨床効果は治癒であったが，MIC の上昇を伴う存続と判定された原因菌（*K. pneumoniae*）を認めた。MIC 上昇に関与している可能性のある複数の変異が確認されたが，詳細は不明である。

- 対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが，日本人集団では臨床効果（主要評価項目）で全体集団との整合が認められた。微生物学的効果については，CAZ-AVI 群での明らかな有効性は認められなかった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量の設定根拠

<u>第 3 相試験における用法・用量の設定</u>

第 3 相試験での CAZ-AVI の用法・用量は，CAZ と AVI の両方について事前に定めた曝露量の目標値が 90%以上の患者で同時に達成されたことに基づき選択した。この目標値は，臨床分離株の CAZ-AVI の国際サーベイランスのデータおよび非臨床 PK/PD 試験での CAZ-AVI の活性に

基づいて設定した。CAZ の曝露量の目標値は，CAZ の非結合型血漿中濃度が投与間隔（投与開始から次回投与までの時間）の 50%以上で 8 mg/L を超えていること（50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L）とした。REPROVE 試験の計画時のサーベイランスで腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L 以下であったため，暫定的に CAZ-AVI のブレイクポイントを 8 mg/L と設定した（Table 24）。AVI の曝露量の目標値は，非臨床の in vitro および in vivo 試験の結果に基づき，投与間隔の 50%以上の時間で AVI の非結合型血漿中濃度が閾値濃度である 1 mg/L 超となること（50% *f*T>C_T 1 mg/L）とした。検討内容の詳細は M2.7.2.3.3 に記載した。

Table 24. Susceptibility interpretive criteria for CAZ-AVI

Pathogen	Minimum inhibitory concentration (mg/L)	
	Susceptible	Resistant
Enterobacterales	≤8	>8
Pseudomonas aeruginosa	≤8	>8

Abbreviation: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.

臨床試験結果に基づく推奨用法・用量の検討

NP 患者を対象とした第 3 相試験の開始前に，NP 患者を対象とした CAZ-AVI の臨床試験は実施していないものの，NP 患者での CAZ の曝露量は cIAI 患者と同程度であることが報告されていた[1,2,3]。さらに CAZ が NP に対する適応を有していることも考慮し，NP 患者での用量設定では cIAI 患者と同程度の曝露量を達成し，シミュレーションした集団の 90%以上で PK/PD 目標値を達成する用法・用量を検討した。最終的に NP 患者を対象とした第 3 相試験では，他の疾患と同様の CAZ-AVI の用法・用量（腎機能正常患者または軽度の腎機能障害患者では，CAZ 2000 mg /AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与）を選択した。

NP 患者を対象とする第 3 相試験（REPROVE 試験）では，選択した用法・用量で有効であり，主要評価項目である cMITT および CE 集団での TOC 時点の臨床効果で CAZ-AVI のメロペネムに対する非劣性が検証され，CAZ-AVI に対する新たな安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.6 D4281C00001 試験）。日本人集団（CAZ-AVI 群 10 例，メロペネム群 8 例）でも，対象例数が少ないため厳密な評価は困難であるが，cMITT および CE 集団での TOC 時点の臨床効果について，全体集団と整合する結果が得られた。また，日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった（M2.5.4.3.2.3，M2.7.4.2）。

母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）により，第 3 相試験の NP 患者（REPROVE 試験）に推奨用法・用量を投与したときの PK/PD 目標値に対する PTA が 97%超を達成したことから，NP の治験参加者でこれらの PK/PD 目標値を達成するのに十分な曝露量が得られたことを確認した（M2.7.2.3.4.3.1）。また，母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）を用いて腎機能が異なる仮想患者として NP 患者全体，VAP 患者および非 VAP 患者各 5000 例の曝露量と PTA をシミュレーションしたところ，推奨用法・用量を投与した腎機能正常および軽度の腎機能障害を有する NP 患者における PTA は 98.3%以上であり，集団の 90%超で十分な曝露量が得られることを確認した（M5.3.4.2 CAZ-MS-09 Table 33）。

最終の母集団 PK 解析（CAZ-MS-09）において，内因性要因（適応症，疾患重症度，年齢，性別，腎機能，人種，肥満）の影響を検討した結果，腎機能を除いて用量調節の必要はないと考える（M.2.7.2.3.4.3）。腎機能障害患者での用量調節は 4.2 項に記載する。

2012 年から 2021 年における国際サーベイランス（M5.3.5.4）において腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L 以下であり，CLSI（2022，M100-Ed32）の設定している腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* に対する CAZ-AVI のブレイクポイントは，ともに 8 mg/L 以下であった。これらは，REPROVE 試験の計画時に設定した CAZ-AVI の曝露量の目標値および暫定的なブレイクポイントが現時点においても適切であることを示していると考えられ，REPROVE 試験の結果を用いて日本での推奨用法・用量を設定することを支持するものである。

以上のことから，NP 患者での推奨用法・用量は，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者では CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与することとした。

4.2. 腎機能障害患者での用量調節

CAZ および AVI は，いずれもほとんどが腎排泄によって消失する。いずれの曝露量も腎機能の低下に伴い同程度増加するため，CL_{cr} が 50 mL/min 以下（中等度以上の腎機能障害）の患者では用量調節が必要である。腎機能障害を有する患者での推奨用法・用量の検討の詳細については M2.7.2.3.5.3 に記載した。

第 3 相試験（C3591036 試験を除く）における腎機能障害を有する患者（CL_{cr} が 50 mL/min 以下）に対する用量は，CAZ については既承認の CAZ 単剤の用量調節に基づき，AVI については CAZ の用量の 1/4 に維持した（Table 25）。腎機能カテゴリーに基づく第 3 相試験の用法・用量は，腎機能が一定であることを前提にしたものであった。

Table 25. Original dosage recommendation based on renal function in Phase 3 studies

Renal function	CL_{Cr} (mL/min)[a]	Dose CAZ[b]/AVI	Frequency	Duration
NORM	>80	2000 mg/500 mg	q8h	120 min
MILD	51–80			
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q12h	
SEV1	16–30	1000 mg/250 mg	q24h	
SEV2	6–15	500 mg/125 mg	q24h	
ESRD	<6	500 mg/125 mg	q48h	

a. Estimated based on Cockcroft-Gault equation.
b. Ceftazidime approved dosage.

cIAI 患者を対象とした RECLAIM 試験完了後，有効性の部分集団解析のデータから，ベースライン時に MRIB を有する治験参加者集団において，CAZ-AVI+メトロニダゾール群はメロペネム群と比較して臨床効果が低いことが示された。これらの治験参加者を精査したところ，ベースライン時の推定 CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった治験参加者の大部分で治療開始後に推定 CL_{cr} の急速な上昇が認められ，腎機能が改善しており，これらの治験参加者で過少投与であった期間

が，MRIB 患者における臨床効果の低下に寄与した可能性が示唆された（M2.7.2.3.5.3.1）。NP 患者が対象の REPROVE 試験では，RECLAIM 試験の結果を受けて試験途中で用法・用量を変更し（M2.7.2.3.5.3.2），MSRIB 患者に対して 2 種類の用法・用量を検討した。その結果，REPROVE 試験の MSRIB 患者には，他の第 3 相試験で用いられた当初の用法・用量で投与を受けた治験参加者集団（n=62）[1]と，変更後の用法・用量（臨床推奨用法・用量と同じ）で投与を受けた治験参加者集団が含まれた。MSRIB 部分集団の治験参加者の例数は少なかったが，REPROVE 試験でも RECLAIM 試験以外の第 3 相試験と同様に，MSRIB 部分集団解析の結果は全体の結果と大きな違いはなかった（D4281C00001 試験総括報告書 Figure 5）。

この所見に基づき，CL_{cr} が急速に改善する患者での過少投与の潜在的なリスクに対処するため，各腎機能障害群に対して改定した用法・用量（Table 26）を設定し，その妥当性を PTA 解析により検討した。中等度の腎機能障害患者（推定 CL_{cr} が 31～50 mL/min）に対する用量では，中等度の腎機能障害患者，軽度の腎機能障害患者，腎機能が正常な患者での PTA はそれぞれ 99.3%，94.5%および 65.6%であると予測され，当初設定した用法・用量よりも，軽度の腎機能障害および正常な腎機能を有する患者レベルまで回復した場合の PTA が有意に改善した。また，重度の腎機能障害患者および ESRD 患者に対しても，用量調節の見直しにより，腎機能の急速な改善がみられて過少投与となっている可能性のある患者に対する PTA の改善が得られる（M2.7.2.3.5.3.2）。上記の解析結果に基づき，軽度の腎機能障害では用量調節の必要はなく，CL_{cr} が 50 mL/min 未満の腎機能障害患者について，以下に示す用量調節を行うことを規定した。

Table 26. Revised dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min)

Renal function categories	CL_{cr} (mL/min)[a]	Dose CAZ/AVI[b]	Frequency	Duration
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q8h	120 min
SEV1	16–30	750 mg/187.5 mg	q12h	
SEV2	6–15		q24h	
ESRD[c]	<6		q48h	

a. CL_{cr} calculated using the Cockcroft-Gault formula.
b. Dose recommendations are based on PK modelling.
c. CAZ-AVI should be administered after haemodialysis on haemodialysis day.

以上のことから，NP に対する CAZ-AVI の推奨用法・用量は，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者に対しては，CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 1 日 3 回 2 時間かけて点滴静注することとし，中等度以上の腎機能障害を有する患者に対しては Table 26 を参考に用量を調節することとした。

5. 効果の持続，耐薬性

NP の治療では CAZ-AVI の短期的使用を想定している。しかし，REPROVE 試験の FPFU 時点の有効性評価では新規感染は少なく，投与群間で同様の傾向が認められた。

[1] 当初の用法・用量で投与を受けた MSRIB 患者集団（n=62）は有効性解析から除外された。

抗菌薬治療では，薬剤耐性獲得の可能性も踏まえて耐薬性を評価しなければならない。
REPROVE 試験の 1 例では，ベースライン時に CAZ-AVI 感受性 *K. pneumoniae* の感染が認められたが，「治癒」と判定されたにもかかわらず，投与開始 14 日後の検体から CAZ-AVI 耐性菌が分離された（D4281C00001 試験総括報告書 Addendum Typing of Persistent Organisms 3.2.4 項）。

これまでの臨床試験で分離された CAZ-AVI に対する新規耐性の獲得パターンは，非臨床モデルでの結果および in vitro での薬剤耐性菌の低出現率と一致していた。詳細は M2.6.2 に示した。

6. 付録

6.1. Susceptibility of Baseline Pathogens to Study Therapy

Frequency distribution of MICs of CAZ-AVI

Distribution of CAZ-AVI MICs (µg/mL) against baseline pathogens (respiratory site and blood) are summarized in REPROVE CSR Tables 11.1.6.2.4.1.1 to 11.1.6.2.4.1.3.

Overall, the CAZ-AVI MICs were generally low and balanced between treatment groups, and the MIC distributions were in line with expectations, as described below.

In the mMITT, all *Enterobacterales* isolates (n=317), the CAZ-AVI MIC range was 0.015 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of 0.5 µg/mL. Only 2 *Enterobacterales* isolates, both in the meropenem group, were resistant to CAZ-AVI (ie >8 µg/mL); all other isolates had CAZ-AVI MIC's ≤8 µg/mL. The distribution of CAZ-AVI MIC was left-shifted compared to the ceftazidime MIC distribution (the CAZ-AVI MIC_{90} was 0.5 µg/mL and the ceftazidime MIC_{90} was >32 µg/mL) (REPROVE CSR, Table 11.1.6.2.4.1.1 and Table 11.1.6.2.6.1.1). Thus, avibactam restored the microbiological activity of ceftazidime.

K. pneumoniae, followed by *P. aeruginosa*, was the most common pathogen isolated. In the mMITT, the CAZ-AVI MIC range was 0.015 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of 1 µg/mL; all but 2 *K. pneumoniae* isolates (both in the meropenem group) were susceptible to CAZ-AVI (MIC ≤8 µg/mL). Both of these isolates were non-susceptible to meropenem. Against 101 *P. aeruginosa* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 0.5 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of 8 µg/mL. A total of 9 *P. aeruginosa* isolates were resistant to CAZ-AVI (MIC >8 µg/mL). Among these 9 isolates, 8 were also non-susceptible to meropenem. The distribution of CAZ-AVI MIC for *P. aeruginosa* was left-shifted compared to the ceftazidime MIC distribution (the ceftazidime MIC_{90} was >32 µg/mL against *P. aeruginosa*) (REPROVE CSR Table 11.1.6.2.4.1.1 and Table 11.1.6.2.6.1.1).

Similar results were seen in the extended-ME at TOC and ME at TOC analysis sets (REPROVE CSR, Table 11.1.6.2.4.1.2 and Table 11.1.6.2.4.1.3).

Frequency distribution of MICs of meropenem

Distribution of meropenem MICs (mg/L) against baseline pathogens (respiratory site and blood) are summarized in REPROVE CSR Tables 11.1.6.2.5.1.1 to 11.1.6.2.5.1.3.

Overall, the meropenem MICs were generally low and balanced between the treatment groups. In the mMITT analysis set, against all *Enterobacterales* isolates (n=317), the meropenem MIC range was 0.008 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 0.12 µg/mL. A total of 6 *Enterobacterales* isolates were non-susceptible to meropenem (ie, ≥1 mg/L [CLSI 2012]; 1 isolate had an MIC of 4 µg/mL and 5 isolates had an MIC of >8 µg/mL).

K. pneumoniae, followed by *P. aeruginosa,* was the next most common pathogen isolated. Against 126 *K. pneumoniae* isolates, the meropenem MIC range was 0.015 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 0.12 µg/mL. A total of 5 *K. pneumoniae* isolates, 4 isolates in the meropenem group and 1 isolate in the CAZ-AVI group were non-susceptible to meropenem. Two of these 5 isolates were resistant to CAZ-AVI.

Against 101 *P. aeruginosa* isolates, the meropenem MIC range was 0.03 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of >8 µg/mL. A total of 31 *P. aeruginosa* isolates were non-susceptible to meropenem (10 isolates had an MIC of 4 µg/mL, 4 isolates had an MIC of 8 µg/mL and 17 isolates had an MIC of >8 µg/mL). Among these 31 isolates, 8 were resistant to CAZ-AVI (REPROVE CSR, Appendix 12.2.6.2).

6.2. Ceftazidime-Resistant Aerobic Gram-Negative Pathogens

In this section, the definition of CAZ-resistant includes both the CLSI-breakpoint-defined resistant and intermediate categories ie, MIC ≥8 mg/L for *Enterobacterales* and ≥16 mg/L for *P. aeruginosa* (or disk diffusion diameters ≤20 mm for *Enterobacterales* and ≤17 mm for *P. aeruginosa* from local laboratory).

At baseline, of the 355 patients in the mMITT analysis set, 100 (28.2%) patients had CAZ-resistant baseline Gram-negative isolates. Approximately 25% of *Enterobacterales* and *P. aeruginosa* were resistant to ceftazidime.

Distribution of CAZ-AVI MICs to ceftazidime-resistant Gram-negative baseline pathogens

Distribution of MICs of CAZ-AVI to CAZ-resistant Gram-negative baseline pathogens (respiratory site or blood) is summarized in REPROVE CSR Tables 11.1.6.2.7.1 to 11.1.6.2.7.3 for the mMITT, extended-ME at TOC, and ME at TOC analysis sets, respectively.

Of the 355 patients in the mMITT analysis set, 79 *Enterobacterales* isolates were resistant to ceftazidime. For all these isolates (n=79), the CAZ-AVI MIC range was 0.03 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of 2 µg/mL. Only 2 *Enterobacterales* isolates, in the meropenem group, were resistant to CAZ-AVI with an MIC >8 µg/mL.

For the 49 CAZ-resistant *K. pneumoniae* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 0.03 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of 4 µg/mL (Table 11.1.6.2.7.1). A total of 2 *K. pneumoniae* isolates, in the meropenem group, were resistant to CAZ-AVI with an MIC >8 µg/mL.

For the 25 CAZ-resistant *P. aeruginosa* isolates, the CAZ-AVI MIC range was 1 to >32 µg/mL with an MIC_{90} of >32 µg/mL) (Table 11.1.6.2.7.1). A total of 8 isolates were resistant to CAZ-AVI with an MIC ≥16 µg/mL (5 isolates in the CAZ-AVI group and 3 isolates in the meropenem group).

Similar results were seen in the extended-ME at TOC and ME at TOC analysis sets (REPROVE CSR Table 11.1.6.2.7.2 and Table 11.1.6.2.7.3).

Distribution of meropenem MICs to ceftazidime-resistant Gram-negative baseline pathogens

Distribution of MICs of meropenem to CAZ-resistant Gram-negative baseline pathogens (respiratory site or blood) is summarized in Tables 11.1.6.2.8.1, 11.1.6.2.8.2, and 11.1.6.2.8.3 for the mMITT, extended-ME at TOC, and ME at TOC analysis sets, respectively.

For all *Enterobacterales* isolates in the mMITT analysis set (n=79), the meropenem MIC range was 0.015 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 1 µg/mL (Table 11.1.6.2.8.1). A total of 5 *Enterobacterales* isolates, 2 isolates in the CAZ-AVI group and 3 isolates in the meropenem group, were non-susceptible to meropenem with an MIC >1 µg/mL.

For 49 *K. pneumoniae* isolates, the meropenem MIC range was 0.015 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of 0.25 µg/mL (Table 11.1.6.2.8.1). A total of 4 *Enterobacterales* isolates, 1 isolate in the CAZ-AVI group and 3 isolates in the meropenem group, were non-susceptible to meropenem with an MIC >1 µg/mL.

For 25 *P. aeruginosa* isolates, the meropenem MIC range was 0.12 to >8 µg/mL with an MIC_{90} of >8 µg/mL (Table 11.1.6.2.8.1). A total of 18 *P. aeruginosa* isolates, 7 isolates in the CAZ-AVI group and 11 isolates in the meropenem group, were non-susceptible to meropenem with an MIC >2 µg/mL.

7. 参考文献

1 Bressolle F, de la Coussaye JE, Ayoub R, et al. Endotracheal and aerosol administrations of ceftazidime in patients with nosocomial pneumonia: pharmacokinetics and absolute bioavailability. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(7):1404-11.

2 Hanes SD, Wood GC, Herring V, et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. Am J Surg 2000;179:436-40.

3 Young RJ, Lipman J, Gin T, et al. Intermittent bolus dosing of ceftazidime in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 1997;40:269-73.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
略号および用語の定義一覧 3
用語の説明 4
1. 背景および概観 5
1.1. 臨床的有効性の背景および概要 5
1.2. 臨床開発プログラムの概要 5
1.2.1. 解析対象集団 5
1.2.2. 有効性の判定基準 5
1.2.3. 統計解析 6
2. 個々の試験結果の要約 6
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 6
3.1. 試験対象集団 6
3.1.1. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性 6
3.1.1.1. 敗血症患者集団 6
3.1.1.2. 敗血症評価可能患者集団 10
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 20
3.2.1. 敗血症患者集団の有効性 20
3.2.2. 敗血症評価可能患者集団の有効性 26
3.3. 部分集団における結果の比較 34
3.4. 有効性の結論 34
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 34
4.1. 用法・用量の設定根拠 34
4.2. 腎機能障害患者での用量調節 35
5. 効果の持続，耐薬性 36

LIST OF TABLES

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics for Sepsis Patients 7
Table 2. Summary of Clinical Efficacy Listing of Demographic Characteristics (Age, Sex, and Race) and Disease Characteristics (APACHE II, Prior Treatment Failure, Estimated CLcr (mL/min), Renal Status) at Baseline - Sepsis patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 10
Table 3. Demographics and Baseline Characteristics for Sepsis Evaluable Patients 11

Table 4. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (Age, Sex, and Race) and Disease Characteristics (APACHE II, Prior Treatment Failure, Estimated CLcr (mL/min), Renal Status) at Baseline - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 15

Table 5. Clinical Cure Rates for Sepsis Patients 20

Table 6. Clinical Response at TOC by Common Baseline Gram-negative Pathogen for Sepsis Patients 21

Table 7. Per-Patient Microbiological Response for Sepsis Patients 21

Table 8. Microbiological Response at TOC by Common Baseline Gram-negative Pathogen for Sepsis Patients 22

Table 9. Summary of Clinical Efficacy Listing of Clinical and Microbiological Response for Sepsis patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 23

Table 10. Clinical Cure Rates for Sepsis Evaluable Patients 26

Table 11. Clinical Response at TOC by Common Baseline Gram-negative Pathogen for Sepsis Evaluable Patients 27

Table 12. Per-Patient Microbiological Response for Sepsis Evaluable Patients 28

Table 13. Microbiological Response at TOC by Common Baseline Gram-negative Pathogen for Sepsis Evaluable Patients 29

Table 14. Summary of Clinical Efficacy Clinical Cure Rates by Visit for each Indication - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 30

Table 15. Summary of Clinical Efficacy Clinical Response at TOC by Baseline Gram-negative Pathogen for All Indications - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 31

Table 16. Summary of Clinical Efficacy Per-Patient Microbiological Response by Visit, All Indications - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 32

Table 17. Summary of Clinical Efficacy Favourable Per-Pathogen Microbiological Response at TOC by Baseline Gram-negative Pathogen for All Indications - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 33

Table 18. Susceptibility interpretive criteria for CAZ-AVI 34

Table 19. Revised dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min) 36

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム／アビバクタム
CE	clinically evaluable
cIAI	complicated intra-abdominal infection：複雑性腹腔内感染症
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
Comp.	comparator
CRP	C-reactive protein：C 反応性タンパク質
cUTI	complicated urinary tract infection：複雑性尿路感染症
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
eME	extended microbiologically evaluable
EOT	end-of-treatment：治験薬最終投与
HAP	hospital-acquired pneumonia：院内肺炎
ICU	Intensive Care Unit：集中治療室
LFU	late follow-up：後期フォローアップ
MEPM	meropenem
MTZ	metronidazole
NP	nosocomial pneumonia：院内肺炎
PTA	probability of target attainment：目標達成確率
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
RECAPTURE	Studies D4280C00002 and D4280C00004 (Phase 3 cUTI)
RECLAIM	Studies D4280C00001 and D4280C00005 (Phase 3 cIAI)
RECLAIM3	Study D4280C00018 (Phase 3 cIAI)
REPRISE	Study D4280C00006 (Phase 3 cUTI and cIAI)
REPROVE	Study D4281C00001 (Phase 3 NP)
SD	standard deviation
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TOC	test-of-cure：治癒判定

用語の説明

アビバクタム：

開始当初，アビバクタムは NXL104，配合剤である CAZ-AVI は CAZ104 と命名された。治験総括報告書および治験実施計画書の標題ではこれらの旧称が用いられている場合がある。

NP および HAP：

抗菌薬の添付文書では，NP および HAP のいずれも，同等または同様の院内肺炎を指す用語として使用されている。本稿では NP を主に用い，救急治療または長期療養施設に入院後 48 時間以降に発生した肺炎または退院後 7 日目までに発生した肺炎と定義した。この定義は，CAZ-AVI の臨床開発プログラムの一部で対象となった NP 患者集団を反映している。

1. 背景および概観

1.1. 臨床的有効性の背景および概要

M2.5.1 参照。

本資料では敗血症に対する臨床的有効性について記載した。

1.2. 臨床開発プログラムの概要

敗血症に対する CAZ-AVI の有効性は，第 3 相試験 6 試験［RECLAIM 試験（cIAI），RECLAIM3 試験（cIAI），C3591036 試験（cIAI），REPRISE 試験（cUTI，cIAI），RECAPTURE 試験（cUTI）および REPROVE 試験（NP）］に含まれた治験参加者のうち，敗血症患者集団および敗血症患者集団に準ずる定義とした敗血症評価可能患者集団に該当した治験参加者を対象に評価した。これら試験の概要は cIAI の M2.7.3.1.2，NP の M2.7.3.1.2，cUTI の M2.7.3.1.2 に示した。

1.2.1. 解析対象集団

以下の 2 つの集団を解析対象集団とした。

敗血症患者集団：TOC 時点の eME 治験参加者の部分集団として設定した。臨床基準（ベースライン時に，ICU 患者では SOFA の合計スコアが 2 以上であること，非 ICU 患者では qSOFA の 2 項目以上に該当すること）および微生物学的基準［ベースライン時に，感受性にかかわらず最も関連性の高い病原菌（腸内細菌目細菌または腸内細菌目細菌以外の好気性グラム陰性菌）が血液から分離されること］を満たす治験参加者。

敗血症評価可能患者集団：TOC 時点の eME 治験参加者の部分集団として設定した。臨床基準（ベースライン時に以下の基準を 1 つ以上満たす。1）体温が 38°C 以上または 36°C 未満，2）白血球数が 12,000 cells/mm^3 超もしくは 4000 cells/mm^3 未満，または未熟好中球が 10%超，3）心拍数が 90 bpm 超，4）収縮期血圧が 90 mmHg 未満，5）CRP が 20 mg/dL 以上）および微生物学的基準（敗血症患者集団と同じ基準）を満たす治験参加者。

これらの集団の詳細定義は C3591036 試験治験実施計画書 9.3 項参照。

なお，eME 集団とは，CE 集団（対象疾患に適切に診断され，各試験で規定された投与期間，治験実施計画書からの逸脱，臨床効果などの追加基準を満たすすべての治験参加者で，治験薬に反応しないと考えられる特定の細菌種に感染した治験参加者は除外）の部分集団で治験薬に対する感受性の有無を問わず，ベースライン時の培養で原因菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。各試験の eME 集団の定義の詳細は各試験の総括報告書参照。

1.2.2. 有効性の判定基準

臨床効果および微生物学的効果を評価した。詳細は cIAI の M2.7.3.1.2.2.5，cUTI の M2.7.3.1.2.2.5，および NP の M2.7.3.1.2.6 を参照。

1.2.3. 統計解析

国際共同試験として実施された第 3 相試験 5 試験［RECLAIM 試験（cIAI），RECLAIM3 試験（cIAI），REPRISE 試験（cUTI，cIAI），RECAPTURE 試験（cUTI）および REPROVE 試験（NP）］を併合し，敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団に対する追加解析を記述的に行った。

また，日本人が含まれる第 3 相試験 3 試験［C3591036 試験（cIAI），RECAPTURE 試験（cUTI），REPROVE 試験（NP）］を併合し，敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団における日本人集団の部分集団解析を記述的に行った。

2. 個々の試験結果の要約

C3591036 試験（cIAI）以外の個々の試験では敗血症患者に対する有効性は評価しなかった。本資料用に再解析した敗血症患者に特化した内容は 3 項以降に記載した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性

3.1.1.1. 敗血症患者集団

C3591036 試験を除く敗血症患者集団（以降，敗血症患者集団併合データ）には CAZ-AVI 群 7 例（全例 NP 集団），対照薬群 5 例（cIAI 集団と cUTI 集団が各 1 例および NP 集団が 3 例）が含まれた（Table 1）。なお，敗血症患者集団併合データには日本人は含まれていない。例数が少なく厳密な比較は困難なものの，CAZ-AVI 群が対照薬群に比べ女性の割合が多く，平均年齢が約 10 歳高く，白人の割合が多かった（Table 1）。

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics for Sepsis Patients

	Number (%) of patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI +MTZ (N=0)	Comp. (N=1)	CAZ-AVI (N=0)	Comp. (N=1)	CAZ-AVI (N=7)	MEPM (N=3)	CAZ-AVI +/-MTZ (N=7)	Comp. (N=5)
Sex n (%)								
Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	5 (71.4)	0 (0.0)	5 (71.4)	1 (20.0)
Male	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	3 (100)	2 (28.6)	4 (80.0)
Total	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)	7 (100)	3 (100)	7 (100)	5 (100)
Age (years)								
n	0	1	0	1	7	3	7	5
Mean	-	53.0	-	33.0	68.3	70.0	68.3	59.2
SD	-	-	-	-	10.52	14.42	10.52	19.31
Median	-	53.0	-	33.0	65.0	66.0	65.0	58.0
Minimum	-	53	-	33	57	58	57	33
Maximum	-	53	-	33	86	86	86	86
Age group (years) n (%)								
>=18 - 45	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
46 - 64	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (40.0)
65 - 74	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (20.0)
>=75 - <=90	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (20.0)
Total	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)	7 (100)	3 (100)	7 (100)	5 (100)
Race n (%)								
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	2 (66.7)	6 (85.7)	2 (40.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (40.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)	7 (100)	3 (100)	7 (100)	5 (100)

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics for Sepsis Patients

	Number (%) of patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI +MTZ (N=0)	Comp. (N=1)	CAZ-AVI (N=0)	Comp. (N=1)	CAZ-AVI (N=7)	MEPM (N=3)	CAZ-AVI +/-MTZ (N=7)	Comp. (N=5)
APACHE II score (from eCRF)[a]								
n	0	1	0	0	7	3	7	4
Mean	-	7.0	-	-	18.9	17.3	18.9	14.8
SD	-	-	-	-	5.43	2.52	5.43	5.56
Median	-	7.0	-	-	19.0	17.0	19.0	16.0
Minimum	-	7	-	-	13	15	13	7
Maximum	-	7	-	-	29	20	29	20
APACHE II (from eCRF) n (%)								
<10	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
10-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (40.0)
20 - 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (20.0)
Missing/Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Total	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)	7 (100)	3 (100)	7 (100)	5 (100)
Prior treatment failure n (%)								
No	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Missing/Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	7 (100)	3 (100)	7 (100)	4 (80.0)
Total	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)	7 (100)	3 (100)	7 (100)	5 (100)
Estimated CL_{Cr} (mL/min)[b]								
n	0	1	0	1	7	3	7	5
Mean	-	80.09	-	112.72	75.52	76.30	75.52	84.34
SD	-	-	-	-	22.968	42.533	22.968	34.042
Median	-	80.09	-	112.72	76.60	64.10	76.60	80.09
Minimum	-	80.1	-	112.7	50.7	41.2	50.7	41.2
Maximum	-	80.1	-	112.7	118.2	123.6	118.2	123.6
Renal status n (%)								
31-50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
51-80	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	1 (33.3)	5 (71.4)	2 (40.0)
>=81	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	2 (28.6)	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (40.0)
Total	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)	7 (100)	3 (100)	7 (100)	5 (100)

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics for Sepsis Patients

	Number (%) of patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI +MTZ (N=0)	Comp. (N=1)	CAZ-AVI (N=0)	Comp. (N=1)	CAZ-AVI (N=7)	MEPM (N=3)	CAZ-AVI +/-MTZ (N=7)	Comp. (N=5)

Abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; CL_{Cr} = creatinine clearance; Comp. = comparator; cUTI = complicated urinary tract infection; eCRF = electronic case report form; MEPM = meropenem; MTZ = metronidazole; n = number of patients in category or analysis; N = number of patients in a treatment group; NP = nosocomial pneumonia; SD = standard deviation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
a. APACHE II score is calculated programmatically using data obtained at the site and reported in the eCRF.
b. As reported by the site using the Cockcroft Gault method (Cockcroft and Gault 1976) method based on local laboratory data
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 1.1, Table 2.1

日本人集団

敗血症患者集団併合データに含まれない日本人の cIAI を対象とした C3591036 試験では，敗血症患者集団は 2 例であった。人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は男性女性それぞれ 1 例で年齢の範囲は 7[redacted]～8[redacted]歳，APACHE II score は 9～10，ベースライン時の推定 CLcr は 55～98 mL/min であった（Table 2）。

Table 2. Summary of Clinical Efficacy Listing of Demographic Characteristics (Age, Sex, and Race) and Disease Characteristics (APACHE II, Prior Treatment Failure, Estimated CLcr (mL/min), Renal Status) at Baseline - Sepsis patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

Study ID	Subject ID	Treatment	Age	Sex	Race	Ethnic group	APACHE II	Prior treatment failure	Estimated CLcr	Renal status
C3591036	[redacted]	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE	8[redacted]	Male	ASIAN	NOT HISPANIC OR LATINO	10	Missing/Not done	98	>=81
	[redacted]	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE	7[redacted]	Female	ASIAN	NOT HISPANIC OR LATINO	9	Missing/Not done	55	51-80

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsleff Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/l3_j Date of Generation: 13JAN2023 (10:48)

3.1.1.2. 敗血症評価可能患者集団

C3591036 試験を除く敗血症評価可能患者集団（以降，敗血症評価可能患者集団併合データ）には CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）43 例（cIAI 集団が 9 例，cUTI 集団が 21 例および NP 集団が 13 例），対照薬群 35 例（cIAI 集団が 8 例，cUTI 集団が 20 例および NP 集団が 7 例）が含まれた（Table 3）。敗血症評価可能患者集団併合データに日本人は cUTI 集団で CAZ-AVI 群に 6 例，対照薬群に 3 例が含まれた。

例数が少なく厳密な比較は困難なものの，対照薬群では推定 CL_{cr} が 50 mL/min 以下の治験参加者の割合が多かった以外は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）と対照薬群で明らかな違いはなかった（Table 3）。

Table 3. Demographics and Baseline Characteristics for Sepsis Evaluable Patients

	Number (%) of patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI +MTZ (N=9)	Comp. (N=8)	CAZ-AVI (N=21)	Comp. (N=20)	CAZ-AVI (N=13)	MEPM (N=7)	CAZ-AVI +/-MTZ (N=43)	Comp. (N=35)
Sex n (%)								
Female	6 (66.7)	4 (50.0)	19 (90.5)	15 (75.0)	5 (38.5)	1 (14.3)	30 (69.8)	20 (57.1)
Male	3 (33.3)	4 (50.0)	2 (9.5)	5 (25.0)	8 (61.5)	6 (85.7)	13 (30.2)	15 (42.9)
Total	9 (100)	8 (100)	21 (100)	20 (100)	13 (100)	7 (100)	43 (100)	35 (100)
Age (years)								
n	9	8	21	20	13	7	43	35
Mean	59.0	55.4	53.8	62.7	65.4	63.4	58.4	61.2
SD	21.12	11.15	22.06	16.42	11.58	12.53	19.51	14.64
Median	61.0	54.0	59.0	66.0	65.0	65.0	62.0	65.0
Minimum	24	40	19	26	45	49	19	26
Maximum	83	71	79	83	86	86	86	86
Age group (years) n (%)								
>=18 - 45	2 (22.2)	2 (25.0)	7 (33.3)	3 (15.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	10 (23.3)	5 (14.3)
46 - 64	4 (44.4)	4 (50.0)	6 (28.6)	5 (25.0)	4 (30.8)	3 (42.9)	14 (32.6)	12 (34.3)
65 - 74	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (14.3)	7 (35.0)	5 (38.5)	3 (42.9)	8 (18.6)	12 (34.3)
>=75 - <=90	3 (33.3)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (25.0)	3 (23.1)	1 (14.3)	11 (25.6)	6 (17.1)
Total	9 (100)	8 (100)	21 (100)	20 (100)	13 (100)	7 (100)	43 (100)	35 (100)
Race n (%)								
White	5 (55.6)	3 (37.5)	13 (61.9)	11 (55.0)	10 (76.9)	4 (57.1)	28 (65.1)	18 (51.4)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
Asian	4 (44.4)	5 (62.5)	7 (33.3)	5 (25.0)	3 (23.1)	2 (28.6)	14 (32.6)	12 (34.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (14.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	9 (100)	8 (100)	21 (100)	20 (100)	13 (100)	7 (100)	43 (100)	35 (100)
APACHE II score (from eCRF) [a]								
n	9	8	0	0	13	7	22	15
Mean	8.7	10.9	-	-	16.3	14.4	13.2	12.5

Table 3. Demographics and Baseline Characteristics for Sepsis Evaluable Patients

	Number (%) of patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI +MTZ (N=9)	Comp. (N=8)	CAZ-AVI (N=21)	Comp. (N=20)	CAZ-AVI (N=13)	MEPM (N=7)	CAZ-AVI +/-MTZ (N=43)	Comp. (N=35)
SD	6.16	6.47	-	-	5.15	3.46	6.67	5.42
Median	8.0	10.0	-	-	15.0	15.0	13.5	12.0
Minimum	1	3	-	-	10	10	1	3
Maximum	19	24	-	-	29	20	29	24
APACHE II (from eCRF) n (%)								
<10	5 (55.6)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.6)	3 (8.6)
10-19	4 (44.4)	4 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (76.9)	6 (85.7)	14 (32.6)	10 (28.6)
20 - 30	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (14.3)	3 (7.0)	2 (5.7)
Missing/Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (100)	20 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (48.8)	20 (57.1)
Total	9 (100)	8 (100)	21 (100)	20 (100)	13 (100)	7 (100)	43 (100)	35 (100)
Prior treatment failure n (%)								
Yes	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
No	9 (100)	7 (87.5)	2 (9.5)	4 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (25.6)	11 (31.4)
Missing/Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (90.5)	16 (80.0)	13 (100)	7 (100)	32 (74.4)	23 (65.7)
Total	9 (100)	8 (100)	21 (100)	20 (100)	13 (100)	7 (100)	43 (100)	35 (100)
Estimated CLcr (mL/min)[b]								
n	9	8	21	20	13	7	43	35
Mean	84.45	81.52	78.10	59.72	88.81	121.41	82.67	77.04
SD	37.136	33.088	24.695	23.252	25.652	109.203	27.638	56.731
Median	91.86	78.01	72.00	55.68	85.50	64.61	78.92	64.61
Minimum	31.3	34.0	43.4	26.4	52.3	41.2	31.3	26.4
Maximum	129.8	143.2	131.0	112.7	138.0	355.9	138.0	355.9
Renal status n (%)								
0<=30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
31-50	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (9.5)	6 (30.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	4 (9.3)	9 (25.7)
51-80	2 (22.2)	3 (37.5)	11 (52.4)	10 (50.0)	6 (46.2)	3 (42.9)	19 (44.2)	16 (45.7)
>=81	5 (55.6)	3 (37.5)	8 (38.1)	3 (15.0)	7 (53.8)	3 (42.9)	20 (46.5)	9 (25.7)
Total	9 (100)	8 (100)	21 (100)	20 (100)	13 (100)	7 (100)	43 (100)	35 (100)

Table 3. Demographics and Baseline Characteristics for Sepsis Evaluable Patients

	Number (%) of patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI +MTZ (N=9)	Comp. (N=8)	CAZ-AVI (N=21)	Comp. (N=20)	CAZ-AVI (N=13)	MEPM (N=7)	CAZ-AVI +/-MTZ (N=43)	Comp. (N=35)

Abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; CLcr = creatinine clearance; Comp. = comparator; cUTI = complicated urinary tract infection; eCRF = electronic case report form; MEPM = meropenem; MTZ = metronidazole; n = number of patients in category or analysis; N = number of patients in a treatment group; NP = nosocomial pneumonia; SD = standard deviation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
a. APACHE II score is calculated programmatically using data obtained at the site and reported in the eCRF.
b. As reported by the site using the Cockcroft Gault method (Cockcroft and Gault 1976) method based on local laboratory data
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 1.2, Table 2.2

日本人集団

敗血症評価可能患者集団併合データの日本人に C3591036 試験（cIAI 集団）の対象例を加えた日本人集団には CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）7 例，対照薬群 3 例が含まれた。例数が少ないため厳密な比較は困難であるが，いずれの群も全体集団より平均年齢が高く，推定 CL_{cr} の平均値が低かった（Table 4）。

Table 4. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (Age, Sex, and Race) and Disease Characteristics (APACHE II, Prior Treatment Failure, Estimated CLcr (mL/min), Renal Status) at Baseline - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		Number (%) of Patients							
		cIAI		cUTI		NP		Total	
		CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)
Sex n (%)	Female	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	2 (66.7)
	Male	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Total	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	3 (100)
Age (years)	n	1	0	6	3	0	0	7	3
	Mean	78.0	-	65.0	71.3	-	-	66.9	71.3
	SD	-	-	21.42	5.51	-	-	20.16	5.51
	Median	78.0	-	72.5	74.0	-	-	76.0	74.0
	Minimum	78	-	23	65	-	-	23	65
	Maximum	78	-	79	75	-	-	79	75
Age group (years) n (%)	>=18 - 45	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
	46 - 64	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

Table 4. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (Age, Sex, and Race) and Disease Characteristics (APACHE II, Prior Treatment Failure, Estimated CLcr (mL/min), Renal Status) at Baseline - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		Number (%) of Patients							
		cIAI		cUTI		NP		Total	
		CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)
	65 - 74	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (66.7)
	>=75 - <=90	1 (100)	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	1 (33.3)
	Total	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	3 (100)
Race n (%)	White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	3 (100)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	3 (100)

Table 4. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (Age, Sex, and Race) and Disease Characteristics (APACHE II, Prior Treatment Failure, Estimated CLcr (mL/min), Renal Status) at Baseline - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		Number (%) of Patients							
		cIAI		cUTI		NP		Total	
		CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)
APACHE II score (from eCRF) [a]	n	1	0	0	0	0	0	1	0
	Mean	9.0	-	-	-	-	-	9.0	-
	SD	-	-	-	-	-	-	-	-
	Median	9.0	-	-	-	-	-	9.0	-
	Minimum	9	-	-	-	-	-	9	-
	Maximum	9	-	-	-	-	-	9	-
APACHE II (from eCRF) n (%)	<10	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
	Missing/Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	3 (100)
	Total	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	3 (100)
Prior treatment failure n (%)	Missing/Not done	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	3 (100)

Table 4. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (Age, Sex, and Race) and Disease Characteristics (APACHE II, Prior Treatment Failure, Estimated CLcr (mL/min), Renal Status) at Baseline - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		Number (%) of Patients							
		cIAI		cUTI		NP		Total	
		CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)
	Total	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	3 (100)
Estimated CLcr (mL/min) [b]	n	1	0	6	3	0	0	7	3
	Mean	54.60	-	67.12	53.47	-	-	65.33	53.47
	SD	-	-	12.716	4.738	-	-	12.535	4.738
	Median	54.60	-	69.01	56.00	-	-	67.30	56.00
	Minimum	54.6	-	43.4	48.0	-	-	43.4	48.0
	Maximum	54.6	-	78.6	56.4	-	-	78.6	56.4
Renal status n (%)	31-50	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (33.3)
	51-80	1 (100)	0 (0.0)	5 (83.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	2 (66.7)
	Total	1 (100)	0 (0.0)	6 (100)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	3 (100)

Table 4. Summary of Clinical Efficacy Demographic Characteristics (Age, Sex, and Race) and Disease Characteristics (APACHE II, Prior Treatment Failure, Estimated CLcr (mL/min), Renal Status) at Baseline - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of Patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)

[a] APACHE II score is calculated programmatically using data obtained at the site and reported in the eCRF.

[b] As reported by the site using the Cockcroft Gault method (Cockcroft and Gault 1976) method based on local laboratory data

n Number of patients in category or analysis. SD Standard deviation.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

eCRF Electronic case report form.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/t1_2 Date of Generation: 13JAN2023 (10:48)

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 敗血症患者集団の有効性

敗血症患者集団併合データについて各評価時点の臨床効果を Table 5，TOC 時点の原因菌別の臨床効果を Table 6，各評価時点の患者ごとの微生物学的効果を Table 7，TOC 時点の原因菌別の細菌学的効果を Table 8 に示した。なお，敗血症患者集団併合データには日本人は含まれていない。

例数が少なく厳密な比較は困難なものの，疾患別の結果も考慮すると，臨床効果，細菌学的効果ともに CAZ-AVI 群と対照薬群で明らかな違いはなく，CAZ-AVI 群の有効性が示唆された。

Table 5. Clinical Cure Rates for Sepsis Patients

	Number (%) of patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI +MTZ	Comp.	CAZ-AVI	Comp.	CAZ-AVI	MEPM	CAZ-AVI +/-MTZ	Comp.
	(N=0)	(N=1)	(N=0)	(N=1)	(N=7)	(N=3)	(N=7)	(N=5)
EOT								
Cure	0	1 (100)	0	1 (100)	7 (100)	2 (66.7)	7 (100)	4 (80.0)
Failure	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)
Indeterminate	0	0	0	0	0	0	0	0
TOC								
Cure	0	1 (100)	0	1 (100)	4 (57.1)	2 (66.7)	4 (57.1)	4 (80.0)
Failure	0	0	0	0	3 (42.9)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (20.0)
Indeterminate	0	0	0	0	0	0	0	0
	(N=0)	(N=1)	(N=0)	(N=1)	-	-	(N=0)	(N=2)
LFU								
Cure	0	1 (100)	0	1 (100)	-	-	0	2 (100)
Failure	0	0	0	0	-	-	0	0
Indeterminate	0	0	0	0	-	-	0	0

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; Comp. = comparator; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; LFU = late follow-up; MEPM = meropenem; MTZ = metronidazole; N = number of patients in a treatment group; NP = nosocomial pneumonia; TOC = test-of-cure.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Responses are not assessed at LFU for NP.
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 3.1, Table 4.1, M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Table 3.1.g

Table 6. Clinical Response at TOC by Common Baseline Gram-negative Pathogen for Sepsis Patients

	All Indications					
	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)			Comp. (N=5)		
Baseline pathogen	Cure Rate (%)	Number of clinical cures	n	Cure Rate (%)	Number of clinical cures	n
All	57.1	4	7	80.0	4	5
Enterobacterales	66.7	4	6	80.0	4	5
Enterobacter cloacae	100.0	3	3		0	0
Escherichia coli	0.0	0	1	100.0	3	3
Klebsiella pneumoniae	100.0	3	3	100.0	2	2
Morganella morganii		0	0	0.0	0	1
Proteus mirabilis	100.0	1	1	0.0	0	1
Salmonella	0.0	0	1		0	0
Serratia marcescens		0	0	100.0	1	1
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	33.3	1	3		0	0
Pseudomonas aeruginosa	33.3	1	3		0	0

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; Comp. = comparator; MTZ = metronidazole; n = number of patients in category or analysis; N = number of patients in a treatment group; TOC = test-of-cure.
A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species in the same patient are counted only once.
The All row represents the count of unique patients who contributed to this table.
Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 5.1

Table 7. Per-Patient Microbiological Response for Sepsis Patients

	Number (%) of patients	
	All Indications	
	CAZ-AVI+/-MTZ	Comp. (N=5)
	(N=7)	(N=5)
EOT		
Favorable	4 (57.1)	4 (80.0)
Unfavorable	3 (42.9)	1 (20.0)
TOC		
Favorable	3 (42.9)	3 (60.0)
Unfavorable	4 (57.1)	2 (40.0)
	(N=0) [a]	(N=2) [a]
LFU		
Favorable	-	2 (100)
Unfavorable	-	0

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; Comp. = comparator; EOT = end-of-treatment; LFU = late follow-up; MTZ = metronidazole; N = number of patients in a treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Responses are not assessed at LFU for NP.
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 6.1, M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Table 6.1.g

Table 8. Microbiological Response at TOC by Common Baseline Gram-negative Pathogen for Sepsis Patients

	All Indications					
	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)			Comp. (N=5)		
Baseline pathogen	**Favorable response rate (%)**	**Number of favorable responses**	**n**	**Favorable response rate (%)**	**Number of favorable responses**	**n**
Enterobacterales						
Enterobacter cloacae	100.0	3	3		0	0
Escherichia coli	100.0	1	1	100.0	3	3
Klebsiella pneumoniae	66.7	2	3	100.0	2	2
Morganella morganii		0	0	0.0	0	1
Proteus mirabilis	100.0	1	1	0.0	0	1
Salmonella	100.0	1	1		0	0
Serratia marcescens		0	0	0.0	0	1
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*						
Pseudomonas aeruginosa	0.0	0	3		0	0

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; Comp. = comparator; MTZ = metronidazole; n = number of patients in category or analysis; N = number of patients in a treatment group; TOC = test-of-cure.
A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once.
Percentages are based on the total number of patients with the pathogen (n).
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 7.1

日本人集団

日本人の敗血症患者集団（C3591036 試験）の有効性データを Table 9 に示した。

例数が少なく厳密な比較は困難なものの，日本人集団の敗血症患者集団 2 例はいずれも臨床効果は治癒であり，微生物学的効果は有効であった。

Table 9. Summary of Clinical Efficacy Listing of Clinical and Microbiological Response for Sepsis patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

Study ID	Subject ID	Treatment	Response Type	Analysis Visit	Baseline pathgon	Response	Response from CRF
C3591036	[redacted]	CAZ-AVI+MTZ	Clinical Response	End of Treatment		Clinical cure	
		CAZ-AVI+MTZ	Clinical Response	Test of Cure		Clinical cure	
		CAZ-AVI+MTZ	Clinical Response	Late Follow-up		Clinical cure	
		CAZ-AVI+MTZ	Per-patient Microbiological	End of Treatment		Favorable	
		CAZ-AVI+MTZ	Per-patient Microbiological	Test of Cure		Favorable	
		CAZ-AVI+MTZ	Per-patient Microbiological	Late Follow-up		Favorable	
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	End of Treatment	ENTEROCOCCUS GALLINARUM	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Test of Cure	ENTEROCOCCUS GALLINARUM	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Late Follow-up	ENTEROCOCCUS GALLINARUM	Favorable	PRESUMED ERADICATION

Table 9. Summary of Clinical Efficacy Listing of Clinical and Microbiological Response for Sepsis patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

Study ID	Subject ID	Treatment	Response Type	Analysis Visit	Baseline pathgon	Response	Response from CRF
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	End of Treatment	ESCHERICHIA COLI	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Test of Cure	ESCHERICHIA COLI	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Late Follow-up	ESCHERICHIA COLI	Favorable	PRESUMED ERADICATION
	[redacted]	CAZ-AVI+MTZ	Clinical Response	End of Treatment		Clinical cure	
		CAZ-AVI+MTZ	Clinical Response	Test of Cure		Clinical cure	
		CAZ-AVI+MTZ	Clinical Response	Late Follow-up		Clinical cure	
		CAZ-AVI+MTZ	Per-patient Microbiological	End of Treatment		Favorable	
		CAZ-AVI+MTZ	Per-patient Microbiological	Test of Cure		Favorable	
		CAZ-AVI+MTZ	Per-patient Microbiological	Late Follow-up		Favorable	
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	End of Treatment	ESCHERICHIA COLI	Favorable	PRESUMED ERADICATION

Table 9. Summary of Clinical Efficacy Listing of Clinical and Microbiological Response for Sepsis patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

Study ID	Subject ID	Treatment	Response Type	Analysis Visit	Baseline pathgon	Response	Response from CRF
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Test of Cure	ESCHERICHIA COLI	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Late Follow-up	ESCHERICHIA COLI	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	End of Treatment	KLEBSIELLA PNEUMONIAE	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Test of Cure	KLEBSIELLA PNEUMONIAE	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Late Follow-up	KLEBSIELLA PNEUMONIAE	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	End of Treatment	PEPTOSTREPTOCOCCUS	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Test of Cure	PEPTOSTREPTOCOCCUS	Favorable	PRESUMED ERADICATION
		CAZ-AVI+MTZ	Per-pathogen Microbiological	Late Follow-up	PEPTOSTREPTOCOCCUS	Favorable	PRESUMED ERADICATION

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsleff Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/l4_j Date of Generation: 24JAN2023 (16:10)

なお，日本人では上述の 2 例以外に敗血症患者集団の臨床基準および微生物学的基準を満たした治験参加者が 1 例（C3591036 試験，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群）組み入れられた。本治験参加者は EOT 時点までは評価されたが，その後治験薬と関連なしの有害事象により治験を中止した（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.7.2）。敗血症患者集団は TOC 時点の eME 集団の部分集団であるため，本治験参加者は敗血症患者集団から除外された（C3591036 試験総括報告書 Appendix 16.1.9，Appendix 16.1.13）。本治験参加者の EOT 時点の臨床効果は治癒で，微生物学的効果は有効であった（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.6.1，Table 16.2.6.3）。

3.2.2. 敗血症評価可能患者集団の有効性

敗血症評価可能患者集団併合データについて各評価時点の臨床効果を Table 10，TOC 時点の原因菌別の臨床効果を Table 11，各評価時点の患者ごとの微生物学的効果を Table 12，TOC 時点の原因菌別の細菌学的効果を Table 13 に示した。

例数が少なく厳密な比較は困難なものの，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む），対照薬群ともに高い臨床効果，微生物学的効果を示した。

Table 10. Clinical Cure Rates for Sepsis Evaluable Patients

	Number (%) of patients							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
	CAZ-AVI +MTZ	Comp.	CAZ-AVI	Comp.	CAZ-AVI	MEPM	CAZ-AVI +/-MTZ	Comp.
	(N=9)	(N=8)	(N=21)	(N=20)	(N=13)	(N=7)	(N=43)	(N=35)
EOT								
Cure	7 (77.8)	7 (87.5)	21 (100)	20 (100)	11 (84.6)	5 (71.4)	39 (90.7)	32 (91.4)
Failure	2 (22.2)	1 (12.5)	0	0	2 (15.4)	2 (28.6)	4 (9.3)	3 (8.6)
Indeterminate	0	0	0	0	0	0	0	0
TOC								
Cure	7 (77.8)	7 (87.5)	21 (100)	18 (90.0)	9 (69.2)	4 (57.1)	37 (86.0)	29 (82.9)
Failure	2 (22.2)	1 (12.5)	0	2 (10.0)	4 (30.8)	3 (42.9)	6 (14.0)	6 (17.1)
Indeterminate	0	0	0	0	0	0	0	0
	(N=9)	(N=8)	(N=21)	(N=20)	-	-	(N=30)	(N=28)
LFU								
Cure	7 (77.8)	7 (87.5)	20 (95.2)	16 (80.0)	-	-	27 (90.0)	23 (82.1)
Failure	2 (22.2)	1 (12.5)	0	3 (15.0)	-	-	2 (6.7)	4 (14.3)
Indeterminate	0	0	1 (4.8)	1 (5.0)	-	-	1 (3.3)	1 (3.6)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; Comp. = comparator; cUTI = complicated urinary tract infection; EOT = end-of-treatment; LFU = late follow-up; MEPM = meropenem; MTZ = metronidazole; N = number of patients in a treatment group; NP = nosocomial pneumonia; TOC = test-of-cure.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Responses are not assessed at LFU for NP.
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 3.2, Table 4.2, M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Table 3.2.g

Table 11. Clinical Response at TOC by Common Baseline Gram-negative Pathogen for Sepsis Evaluable Patients

Baseline pathogen	All Indications					
	CAZ-AVI+/-MTZ (N=43)			Comp. (N=35)		
	Cure Rate (%)	Number of clinical cures	n	Cure Rate (%)	Number of clinical cures	n
All	86.0	37	43	82.9	29	35
Enterobacterales	87.5	35	40	82.4	28	34
Citrobacter freundii complex	100.0	1	1		0	0
Enterobacter cloacae	100.0	4	4	100.0	1	1
Escherichia coli	86.7	26	30	87.5	21	24
Klebsiella pneumoniae	100.0	8	8	80.0	8	10
Morganella morganii		0	0	66.7	2	3
Proteus mirabilis	100.0	3	3	0.0	0	1
Providencia rettgeri		0	0	100.0	1	1
Salmonella	0.0	0	1		0	0
Serratia marcescens	100.0	1	1	100.0	1	1
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*	75.0	9	12	66.7	2	3
Pseudomonas aeruginosa	72.7	8	11	66.7	2	3

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; Comp. = comparator; MTZ = metronidazole; n = number of patients in category or analysis; N = number of patients in a treatment group; TOC = test-of-cure.
A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species in the same patient are counted only once.
The All row represents the count of unique patients who contributed to this table.
Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 5.2

Table 12. Per-Patient Microbiological Response for Sepsis Evaluable Patients

	Number (%) of patients	
	All Indications	
	CAZ-AVI+/-MTZ	Comp.
	(N=43)	(N=35)
EOT		
Favorable	34 (79.1)	30 (85.7)
Unfavorable	7 (16.3)	4 (11.4)
Indeterminate	2 (4.7)	1 (2.9)
TOC		
Favorable	34 (79.1)	24 (68.6)
Unfavorable	9 (20.9)	11 (31.4)
	(N=30)[a]	(N=28)[a]
LFU		
Favorable	24 (80.0)	19 (67.9)
Unfavorable	4 (13.3)	9 (32.1)
Indeterminate	2 (6.7)	0

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; Comp. = comparator; EOT = end-of-treatment; LFU = late follow-up; MTZ = metronidazole; N = number of patients in a treatment group; TOC = test-of-cure.
a. Responses are not assessed at LFU for NP.
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 6.2, M5.3.5.3 J-CTD SCE Additional Appendix Table 6.2.g

Table 13. Microbiological Response at TOC by Common Baseline Gram-negative Pathogen for Sepsis Evaluable Patients

	All Indications					
	CAZ-AVI+/-MTZ (N=43)			Comp. (N=35)		
Baseline pathogen	**Favorable response rate (%)**	**Number of favorable responses**	**n**	**Favorable response rate (%)**	**Number of favorable responses**	**n**
Enterobacterales						
Citrobacter freundii complex	100.0	1	1		0	0
Enterobacter cloacae	100.0	4	4	100.0	1	1
Escherichia coli	90.0	27	30	95.8	23	24
Klebsiella pneumoniae	87.5	7	8	70.0	7	10
Morganella morganii		0	0	66.7	2	3
Proteus mirabilis	100.0	3	3	0.0	0	1
Providencia rettgeri		0	0	0.0	0	1
Salmonella	0	0	1		0	0
Serratia marcescens	100.0	1	1	0.0	0	1
Gram-negative pathogens other than *Enterobacterales*						
Pseudomonas aeruginosa	54.5	6	11	33.3	1	3

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; Comp. = comparator; MTZ = metronidazole; n = number of patients in category or analysis; N = number of patients in a treatment group; TOC = test-of-cure.
A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once.
Percentages are based on the total number of patients with the pathogen (n).
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Appendix Table 7.2

日本人集団

日本人の敗血症評価可能患者集団について各評価時点の臨床効果を Table 14，TOC 時点の原因菌別の臨床効果を Table 15，各評価時点の患者ごとの微生物学的効果を Table 16，TOC 時点の原因菌別の細菌学的効果を Table 17 に示した。

例数が少なく厳密な比較は困難なものの，日本人の敗血症評価可能患者集団の臨床効果および微生物学的効果は敗血症評価可能患者集団併合データと整合する結果であった。

Table 14. Summary of Clinical Efficacy Clinical Cure Rates by Visit for each Indication - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of Patients		Number (%) of Patients		Number (%) of Patients		Number (%) of Patients	
	cIAI		cUTI		NP		All Indications	
Response	CAZ-AVI +MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI +/- MTZ (N=7)	Comparator (N=3)
End of treatment								
Clinical cure	1 (100)	0	6 (100)	3 (100)	0	0	7 (100)	3 (100)
Clinical failure	0	0	0	0	0	0	0	0
Indeterminate	0	0	0	0	0	0	0	0
Test of cure								
Clinical cure	1 (100)	0	6 (100)	3 (100)	0	0	7 (100)	3 (100)
Clinical failure	0	0	0	0	0	0	0	0
Indeterminate	0	0	0	0	0	0	0	0
Late follow-up								
Clinical cure	1 (100)	0	6 (100)	3 (100)	-	-	7 (100)	3 (100)
Clinical failure	0	0	0	0	-	-	0	0
Indeterminate	0	0	0	0	-	-	0	0

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

For REPROVE (NP), Responses are not assessed at LFU.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsleff Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/t3_2 Date of Generation: 13JAN2023 (10:48)

Table 15. Summary of Clinical Efficacy Clinical Response at TOC by Baseline Gram-negative Pathogen for All Indications - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		All Indications					
		CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)			Comparator (N=3)		
	Baseline pathogen	Cure Rate (%)	Number of clinical cures	n	Cure Rate (%)	Number of clinical cures	n
All		100.0	7	7	100.0	3	3
Enterobacterales		100.0	7	7	100.0	2	2
	Escherichia coli	100.0	7	7	100.0	2	2
	Klebsiella pneumoniae	100.0	1	1		0	0
Gram negative pathogens other than Enterobacterales			0	0	100.0	1	1
	Pseudomonas aeruginosa		0	0	100.0	1	1

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species in the same patient are counted only once.
The All row represents the count of unique patients who contributed to this table.
TOC Test of cure. N Number of patients in treatment group.
Percentages are based on the total number of patients in the subgroup (n).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsleff Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/t5_2_1 Date of Generation: 17JAN2023 (20:19)

Table 16. Summary of Clinical Efficacy Per-Patient Microbiological Response by Visit, All Indications - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

Time point	Per-patient microbiological response	Number (%) of Patients All Indications CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Number (%) of Patients All Indications Comparator (N=3)
End of treatment	Favorable	7 (100)	3 (100)
	Unfavorable	0	0
	Indeterminate	0	0
Test of cure	Favorable	7 (100)	2 (66.7)
	Unfavorable	0	1 (33.3)
	Indeterminate	0	0
Late follow-up	Favorable	5 (71.4)	2 (66.7)
	Unfavorable	2 (28.6)	1 (33.3)
	Indeterminate	0	0

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: microeff Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/t6_2 Date of Generation: 17JAN2023 (20:19)

Table 17. Summary of Clinical Efficacy Favourable Per-Pathogen Microbiological Response at TOC by Baseline Gram-negative Pathogen for All Indications - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		All Indications					
		CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)			Comparator (N=3)		
	Baseline pathogen	Favourable response rate (%)	Number of favourable responses	n	Favourable response rate (%)	Number of favourable responses	n
Enterobacterales							
	Escherichia coli	100.0	7	7	100.0	2	2
	Klebsiella pneumoniae	100.0	1	1		0	0
Gram negative pathogens other than Enterobacterales							
	Pseudomonas aeruginosa		0	0	100.0	1	1

A patient can have more than 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once.
N Number of patients in treatment group. TOC Test of cure.
Percentages are based on the total number of patients with the pathogen (n).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsleff Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/t7_2_1 Date of Generation: 30JAN2023 (12:51)

なお，日本人では上記の 10 例以外に敗血症評価可能患者集団の臨床基準および微生物学的基準を満たした症例が 1 例（C3591036 試験，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群）組み入れられた。本治験参加者は EOT 時点までは評価されたが，その後治験薬と関連なしの有害事象により治験を中止した（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.7.2）。敗血症評価可能患者集団は TOC 時点の eME 集団の部分集団であるため，本治験参加者は敗血症評価可能患者集団から除外された（C3591036 試験総括報告書 Appendix 16.1.9，Appendix 16.1.13）。本治験参加者の EOT 時点の臨床効果は治癒で，微生物学的効果は有効であった（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.6.1，Table 16.2.6.3）。

3.3. 部分集団における結果の比較

例数が少ないため部分集団解析は実施しなかった。

3.4. 有効性の結論

敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団ともに例数が少ないため，厳密な評価は難しいもののいずれの集団でも CAZ-AVI の有効性が示唆された。日本人集団でも全体集団と整合する結果であった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法・用量の設定根拠

第 3 相試験における用法・用量の設定

第 3 相試験での CAZ-AVI の用法・用量は，CAZ と AVI の両方について事前に定めた曝露量の目標値が 90%以上の患者で同時に達成されたことに基づき選択した。この目標値は，臨床分離株の CAZ-AVI の国際サーベイランスのデータおよび非臨床 PK/PD 試験での CAZ-AVI の活性に基づいて設定した。CAZ の曝露量の目標値は，CAZ の非結合型血漿中濃度が投与間隔（投与開始から次回投与までの時間）の 50%以上で 8 mg/L を超えていること（50% *f*T>CAZ-AVI MIC 8 mg/L）とした。国際共同第 3 相試験[1]の計画時のサーベイランスで腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L 以下であったため，暫定的に CAZ-AVI のブレイクポイントを 8 mg/L と設定した（Table 18）。AVI の曝露量の目標値は，非臨床の in vitro および in vivo 試験の結果に基づき，投与間隔の 50%以上の時間で AVI の非結合型血漿中濃度が閾値濃度である 1 mg/L 超となること（50% *f*T>C_T 1 mg/L）とした。検討内容の詳細は M2.7.2.3.3 に記載した。

Table 18. Susceptibility interpretive criteria for CAZ-AVI

Pathogen	Minimum inhibitory concentration (mg/L)	
	Susceptible	Resistant
Enterobacterales	≤8	>8
Pseudomonas aeruginosa	≤8	>8

Abbreviation: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.

臨床試験結果に基づく推奨用法・用量の検討

第 3 相試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験および REPRISE 試験）で TOC 時点の eME 集団で臨床基準および微生物学的基準を満たす治験参加者で構成される敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団では，例数が少ないため厳密な比較は困難であるものの，いずれの集団でも CAZ-AVI の有効性が示唆された。第 3 相試験（C3591036 試験，RECAPTURE 試験および REPROVE 試験）に参加した日本人の敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団の有効性は，全体として例数が少なく厳密な比較は困難なも

[1] RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験および REPRISE 試験

のの，いずれもそれぞれの全体集団と整合する結果であった（M2.5.4）。また，敗血症患者特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった（M2.5.5.4.2）。

母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）により，第 3 相試験の cIAI 患者，cUTI および NP 患者における PK/PD 目標値に対する PTA がそれぞれ 98.6%，98.5%，97%超を達成したことから，敗血症の治験参加者でこれらの PK/PD 目標値を達成するのに十分な曝露量が得られたことを確認した（M2.7.2.3.4.3.1）。また，母集団 PK の最終モデル（CAZ-MS-09）を用いて腎機能が異なる各疾患（cIAI，cUTI および NP）の仮想患者各 5000 例の曝露量と PTA をシミュレーションしたところ，推奨用法・用量を投与した腎機能正常および軽度の腎機能障害を有する患者における PTA は，いずれの疾患においても集団の 90%超で十分な曝露量が得られることを確認した（M5.3.4.2 CAZ-MS-09 Table 33）。したがって，敗血症患者に対する用法・用量は，原疾患の違いによらず共通の用法・用量を選択することが可能と考えられた。

最終の母集団 PK 解析（CAZ-MS-09）において，内因性要因（適応症，疾患重症度，年齢，性別，腎機能，人種，肥満）の影響を検討した結果，腎機能を除いて用量調節の必要はないと考える（M.2.7.2.3.4.3）。腎機能障害患者での用量調節は 4.2 項に記載する。

2012 年から 2021 年における国際サーベイランス（M5.3.5.4）において腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CAZ-AVI の MIC_{90} は 8 mg/L 以下であり，CLSI（2022，M100-Ed32）の設定している腸内細菌目細菌および *P. aeruginosa* に対する CAZ-AVI のブレイクポイントは，ともに 8 mg/L 以下であった。これらは，国際共同第 3 相試験の計画時に設定した CAZ-AVI の曝露量の目標値および暫定的なブレイクポイントが現時点においても適切であることを示していると考えられ，国内外第 3 相試験の敗血症患者集団および敗血症評価可能患者集団の結果を用いて日本での推奨用法・用量を設定することを支持するものである。

以上のことから，敗血症患者での推奨用法・用量は，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者では CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 8 時間ごとに 120 分かけて静脈内投与することとした。

4.2. 腎機能障害患者での用量調節

CAZ および AVI は，いずれもほとんどが腎排泄によって消失する。いずれの曝露量も腎機能の低下に伴い同程度増加するため，CL_{cr} が 50 mL/min 以下（中等度以上の腎機能障害）の患者では用量調節が必要である。腎機能障害を有する患者での推奨用法・用量の検討の詳細については M2.7.2.3.5.3 に記載した。

敗血症患者での CAZ-AVI の推奨用法・用量は，原疾患である cIAI，cUTI および NP 患者と同様である（4.1 項）ため，腎機能障害患者での用量調節についても各疾患と同様とし，軽度の腎機能障害では用量調節の必要はなく，CL_{cr} が 50 mL/min 以下の腎機能障害患者について，以下に示す用量調節を行うことを規定した。

Table 19. Revised dosage in patients with renal impairment (CL_{cr} <50 mL/min)

Renal function categories	CL_{cr} (mL/min)[a]	Dose CAZ/AVI[b]	Frequency	Duration
MODE	31–50	1000 mg/250 mg	q8h	120 min
SEV1	16–30	750 mg/187.5 mg	q12h	
SEV2	6–15		q24h	
ESRD[c]	<6		q48h	

a. CL_{cr} calculated using the Cockcroft-Gault formula.
b. Dose recommendations are based on PK modelling.
c. CAZ-AVI should be administered after haemodialysis on haemodialysis day.

以上のことから，敗血症に対する CAZ-AVI の推奨用法・用量は，腎機能が正常な患者および軽度の腎機能障害を有する患者に対しては，CAZ 2000 mg/AVI 500 mg を 1 日 3 回 2 時間かけて点滴静注することとし，中等度以上の腎機能障害を有する患者に対しては Table 19 を参考に用量を調節することとした。

5. 効果の持続，耐薬性

本疾患について，CAZ-AVI の効果の持続，耐薬性について，他の疾患と異なる新たな情報は得られていない。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
略号および用語の定義一覧 7
臨床的安全性の概要に含まれる試験および用語の説明 9
1. 医薬品への曝露 11
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 11
1.1.1. 背景 11
1.1.2. 安全性試験および併合解析方法の要約 11
1.1.3. 安全性パラメータおよび評価方法 12
1.1.3.1. MedDRA Version 13
1.1.3.2. 有害事象 13
1.1.3.3. 重篤な有害事象 13
1.1.3.4. 安全性に関する注目すべき項目 14
1.1.3.5. 臨床検査パラメータ 14
1.1.3.6. Hy's Law に該当する可能性のある治験参加者の定義 14
1.2. 全般的な曝露状況 15
1.2.1. 全般的な曝露状況：第 1 相試験併合データ 15
1.2.2. 全般的な曝露状況：第 2/3 相試験併合データ 15
1.2.2.1. 全般的な曝露状況：全体集団 15
1.2.2.2. 全般的な曝露状況：cIAI 集団 17
1.2.2.3. 全般的な曝露状況：cUTI 集団 18
1.2.2.4. 全般的な曝露状況：NP 集団 19
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 21
1.3.1. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：第 2/3 相試験併合データ 21
1.3.1.1. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：全体集団 21
1.3.1.2. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：cIAI 集団 26
1.3.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：cUTI 集団 27
1.3.1.4. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：NP 集団 27
1.3.2. 治験参加者の内訳 28
1.3.2.1. 治験参加者の内訳：第 2/3 相試験併合データ 28
2. 有害事象 29

2.1. 有害事象の解析 29
2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 29
2.1.1.1. 比較的よくみられる有害事象：第 2/3 相試験併合データ 29
2.1.2. 死亡 40
2.1.2.1. 死亡：第 2/3 相試験併合データ 41
2.1.3. その他の重篤な有害事象 45
2.1.3.1. 重篤な有害事象：第 2/3 相試験併合データ 46
2.1.4. その他の重要な有害事象 53
2.1.4.1. 有害事象による投与中止：第 2/3 相試験併合データ（全体集団） 53
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 54
2.1.5.1. 肝障害 55
2.1.5.2. *Clostridium difficile* 関連下痢症を含む下痢 56
2.1.5.3. 重度の過敏症 58
2.1.5.4. 血液学的障害 60
2.1.5.5. 腎障害 65
2.2. 個別有害事象の文章による説明 67
3. 臨床検査値の評価 67
3.1. 臨床検査値の評価：血液学的検査値 67
3.1.1. 血液学的検査値：第 2/3 試験併合データ（全体集団） 67
3.2. 臨床検査値の評価：血液生化学的検査値 69
3.2.1. 血液生化学的検査値：第 2/3 相試験併合データ（全体集団） 69
3.3. 臨床検査値の評価：血液凝固検査値 72
3.3.1. 血液凝固検査値：第 2/3 相試験併合データ（全体集団） 72
3.4. 第 2/3 試験併合データに含まれない C3591036 試験（日本人試験，cIAI）の結果 73
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 75
4.1. バイタルサイン 75
4.1.1. バイタルサイン：第 2 相および第 3 相試験 76
4.2. 心電図 76
4.2.1. 心電図：第 2 相および第 3 相試験 76
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 76
5.1. 内因性要因 76
5.1.1. 人種または民族の影響 76

5.1.1.1. 人種または民族の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団） 76
5.1.2. 年齢の影響 78
5.1.2.1. 年齢の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団） 78
5.1.3. 性別の影響 81
5.1.3.1. 性別の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団） 81
5.1.4. BMI の影響 83
5.1.4.1. BMI の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団） 83
5.1.5. 腎機能の影響 88
5.1.5.1. 腎機能の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団） 88
5.1.6. 敗血症 94
5.1.6.1. 敗血症患者集団での安全性 94
5.1.6.2. 敗血症評価可能患者集団での安全性 98
5.2. 外因性要因 106
5.2.1. 地域別の有害事象 106
5.3. 薬物相互作用 109
5.3.1. エタノールとの相互作用 109
5.3.2. 薬物相互作用 109
5.4. 妊娠および授乳時の使用 109
5.5. 過量投与 110
5.5.1. 第 1 相試験 111
5.5.2. 第 2 相および第 3 相試験 111
5.6. 薬物乱用 112
5.7. 離脱症状および反跳現象 112
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 112
6. 市販後データ 112
7. 付録 114
7.1. Phase 1 Studies Safety Information 114
7.2. Phase 2 and Phase 3 Studies Safety Information 123
7.3. Deaths in the CAZ-AVI Clinical Program 128
8. 参考文献 133

LIST OF TABLES

Table 1. Phase 1, 2, and 3 Studies (Study Numbers) 9
Table 2. Duration of Exposure on Study Drug in Total - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)..... 16
Table 3. Summary of Clinical Safety Duration of Exposure (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))..... 17
Table 4. Duration of Exposure on Study Drug in cIAI Patients - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 18
Table 5. Duration of Exposure on Study Drug in cUTI Patients - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 19
Table 6. Duration of Exposure on Study Drug in NP Patients - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 20
Table 7. Demographic and Baseline Characteristics in Total - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 22
Table 8. Summary of Clinical Safety Demographic and Baseline Characteristics - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 24
Table 9. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 29
Table 10. Most Common Adverse Events (≥2% in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator) up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 30
Table 11. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 31
Table 12. Summary of Clinical Safety Most Common (>=2 Patients) Adverse Events up to Last Visit by Decreasing Order (of the Total) of Incidence for CAZ-AVI +/- Metronidazole and Preferred Term - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))..... 32
Table 13. Most Common (Reported by >2 Patients) Severe Adverse Events up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 36
Table 14. All Deaths up to the Last Visit - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 42
Table 15. Number (%) of Patients Who Died by Time Interval up to the Last Visit - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)..... 44
Table 16. Related Sections for Deaths and Serious Adverse Events in Each Clinical Study Report of Phase 2/3 Studies 46
Table 17. Serious Adverse Events Occurring in >2 Patients up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 48

Table 18. Serious Adverse Events Considered Related to Study Drug up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 49

Table 19. Discontinuations Due to Adverse Events Occurring in >2 Patients by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 54

Table 20. Most Common Adverse Events of Liver Disorders (≥1% in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator) up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 55

Table 21. Adverse Events of Diarrhea up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 57

Table 22. Most Common Adverse Events of Hypersensitivity (≥1% in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator) up to the Last Visit by Subgroup and Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 59

Table 23. Adverse Events of Hematological Disorders up to the Last Visit by System Organ Class and Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 62

Table 24. Adverse Events of Renal Disorders up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 65

Table 25. Potentially Clinically Significant Postbaseline (Any Time up to the Last Visit) Hematology Values - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 68

Table 26. Potentially Clinically Significant Postbaseline (Any Time up to the Last Visit) Chemistry Values - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 71

Table 27. Potentially Clinically Significant Postbaseline (Any Time up to the Last Visit) Coagulation Values - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 73

Table 28. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) (Safety Analysis Set) (Protocol C3591036) 74

Table 29. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Race - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 77

Table 30. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Age Group - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 79

Table 31. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Age Group - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 80

Table 32. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Gender - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 81

Table 33. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Gender - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 82

Table 34. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Baseline BMI (kg/m^2) Group - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 84

Table 35. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Baseline BMI (kg/m^2) Group - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 86

Table 36. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Baseline Renal Status CL_{cr} (mL/min) - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 90

Table 37. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Baseline Renal Status CLcr (mL/min) - (Safety Analysis Set) - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 92

Table 38. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category in Sepsis Patients - Phase 3 Pool (except for C3591036 study) 95

Table 39. Adverse Events up to the Last Visit by System Organ Class and Preferred Term in Sepsis Patients- Phase 3 Pool (except for C3591036 study) 96

Table 40. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category in Sepsis Evaluable Patients - Phase 3 Pool (except for C3591036 study) 99

Table 41. Adverse Events up to the Last Visit by System Organ Class and Preferred Term (≥2 Patients in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator for Total) in Sepsis Evaluable Patients - Phase 3 Pool (except for C3591036 study) 100

Table 42. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 102

Table 43. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit by System Organ Class and Preferred Term - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP)) 104

Table 44. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Region - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set) 108

Table 45. Incidence of Adverse Events in Phase 1 Pool (Safety Analysis Set) 114

Table 46. Description of Phase 1 Studies Pertinent to the Analysis of Safety 116

Table 47. Description of Phase 2 and Phase 3 Studies Pertinent to the Analysis of Safety 123

Table 48. Deaths in the CAZ-AVI Clinical Program 128

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AE	adverse event：有害事象
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
AmpC	a type of Class C β-lactamase：クラス C のβ-ラクタマーゼの一種
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAT	best available therapy：利用可能な最善の治療法
BMI	body mass index：肥満指数
CaPS	CDISC and Pfizer Standards
CAZ-AVI	ceftazidime-avibactam：セフタジジム／アビバクタム
CDS	Core Data Sheet：企業中核データシート
cIAI	complicated intra-abdominal infection：複雑性腹腔内感染症
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report：治験総括報告書
cUTI	complicated urinary tract infection：複雑性尿路感染症
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
EOT	end-of-treatment：治験薬最終投与
ESBL	extended spectrum β-lactamase：基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
HAP	hospital-acquired pneumonia：院内肺炎
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
INR	international normalized ratio：国際標準比
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase：*Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MSRIB	moderate or severe renal impairment at baseline：ベースライン時の中等度または重度の腎機能障害
$MSRIB_{orig}$	MSRIB patients who received the original protocol defined dose adjustments in the REPROVE study：ベースライン時に中等度または重度の腎機能障害を有し，REPROVE 試験の治験実施計画書第 1 版に基づく用量調節を受けた治験参加者
MTZ	metronidazole：メトロニダゾール
NP	nosocomial pneumonia：院内肺炎
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OAT1	organic anion transporter 1：有機アニオントランスポーター1
OAT3	organic anion transporter 3：有機アニオントランスポーター3
OXA	a type of Class D β-lactamase (OXA = Oxacillin)：クラス D のβ-ラクタマーゼの一種（OXA：オキサシリン）
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula：Bazett の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula：Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT 間隔
RECAPTURE	Studies D4280C00002 and D4280C00004 (Phase 3 cUTI)
RECLAIM	Studies D4280C00001 and D4280C00005 (Phase 3 cIAI)
RECLAIM3	Study D4280C00018 (Phase 3 cIAI)
REPRISE	Study D4280C00006 (Phase 3 cUTI and cIAI)

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
REPROVE	Study D4281C00001 (Phase 3 NP)
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画書
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SCS	Summary of Clinical Safety
SD	standard deviation：標準偏差
SmPC	Summary of Product Characteristics：欧州製品概要
SMQ	Standardised MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
Study 2001	Study NXL104/2001 (Phase 2 cUTI)
Study 2002	Study NXL104/2002 (Phase 2 cIAI)
TOC	test-of-cure：治癒判定
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VAP	ventilator-associated pneumonia：人工呼吸器関連肺炎

臨床的安全性の概要に含まれる試験および用語の説明

Table 1. Phase 1, 2, and 3 Studies (Study Numbers)

Study Number
Phase 1 Studies
Study NXL104/1001
Study NXL104/1002
Study NXL104/1003
Study NXL104/1004
Study D4280C00007
Study D4280C00008
Study D4280C00009
Study D4280C00010
Study D4280C00011
Study D4280C00012
Study D4280C00020
Study D4280C00023
Phase 2 Studies
Study NXL104/2001 (Study 2001)
Study NXL104/2002 (Study 2002)
Phase 3 Studies
Study D4280C00001/Study D4280C00005 (RECLAIM)
Study D4280C00018 (RECLAIM3)
Study D4280C00002/Study D4280C00004 (RECAPTURE)
Study D4281C00001 (REPROVE)
Study D4280C00006 (REPRISE)
Study C3591036

RECLAIM 試験は，cIAI の成人入院患者を対象に CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性，安全性および忍容性をメロペネムと比較した第 3 相，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験であった。RECLAIM3 試験は RECLAIM 試験とほぼ同じデザインであったが，アジア地域の患者を対象に実施した。

RECAPTURE 試験は，急性腎盂腎炎を含むグラム陰性菌による cUTI の成人入院患者を対象に CAZ-AVI を投与し，その後適切な経口抗菌薬に切り替えたときの有効性，安全性および忍容性をドリペネムと比較した第 3 相，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間試験であった。

REPROVE 試験は，VAP を含む NP の成人入院患者を対象に CAZ-AVI の有効性，安全性および忍容性をメロペネムと比較した第 3 相，無作為化，多施設共同，二重盲検，ダブルダミー，並行群間試験であった。なお，REPROVE 試験では，治験実施計画書改訂第 2 版で，MSRIB（CL_{cr}：16～50 mL/min）を有する患者のさらなる組み入れを中止し，改訂第 3 版で同患者集団

に対する用量を変更して組み入れを再開した。組み入れが中止される前に無作為化された MSRIB 治験参加者では，改訂第 3 版以降での用量（本剤の推奨用量）より低い用量での用量調節が行われた。改訂前の用量調節（original regimen）を受けた治験参加者を $MSRIB_{orig}$ と命名し，該当する 62 例を REPROVE 試験の主解析から除外したが，本資料では含めて解析した。

REPRISE 試験は，セフタジジム耐性グラム陰性菌による cIAI または cUTI を対象に CAZ-AVI および BAT を評価した第 3 相，非盲検，無作為化，多施設共同試験であった。本資料では，REPRISE 試験のデータを治験参加者集団（cIAI または cUTI）ごとに示した。

C3591036 試験は，日本人の cIAI 成人入院患者を対象に CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性および安全性を評価した多施設共同，非盲検，単群試験であった。本治験は，cIAI 患者を対象とした国際共同試験では日本人が含まれていなかったため，日本人 cIAI 患者における CAZ-AVI の有効性および安全性に関する一定の評価を行うために実施した。

本資料では，［試験番号/総括報告書での治験参加者番号］の形式で治験参加者を表示した。

抗菌薬の添付文書では，NP および HAP のいずれも，同等または同様の院内肺炎を指す用語として使用されている。本資料では NP という用語を主に用い，救急治療または長期療養施設に入院後 48 時間以降に発生した肺炎または退院後 7 日目までに発生した肺炎と定義した。この定義は，CAZ-AVI の臨床開発プログラムの一部で対象となった NP 患者集団を反映している。

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 背景

CAZ-AVI（旧称 CAZ104）は，セフタジジムとアビバクタム（旧称 NXL104）で構成される。セフタジジムは，確立された第 3 世代の注射用セファロスポリン系抗菌薬（FORTUM®およびセフタジジム静注用 0.5g/1g）である。アビバクタムは，Ambler 分類でクラス A の ESBL および KPC 型酵素，クラス C の AmpC 型酵素ならびに OXA-48 型など一部のクラス D 酵素に対し阻害活性を有する新規のβ-ラクタム骨格を持たないβ-ラクタマーゼ阻害薬である。

CAZ-AVI の安全性プロファイルは，第 1 相試験 12 試験（健康成人治験参加者，軽度，中等度および重度の腎機能障害患者ならびに血液透析を要する末期腎不全患者が対象），第 2 相試験 2 試験（cUTI 試験および cIAI 試験が各 1 試験）および第 3 相試験 6 試験（cIAI 試験が 3 試験，cUTI 試験が 1 試験，VAP を含む NP 試験が 1 試験および cIAI と cUTI の両方を含む 1 試験）で評価した（Table 47 および Table 46）。第 2 相試験は Study 2001 試験（cUTI）および Study 2002 試験（cIAI）で，成人第 3 相試験は RECLAIM 試験および RECLAIM3 試験（いずれも cIAI），C3591036 試験（cIAI），RECAPTURE 試験（cUTI），REPROVE 試験（VAP を含む NP）ならびに REPRISE 試験（cIAI および cUTI）であった。

今回，成人患者（18 歳以上）における以下の適応症に対する CAZ-AVI の製造販売承認申請を行う。

- cIAI
- 腎盂腎炎を含む cUTI
- VAP を含む NP
- 敗血症

推奨用法・用量は，セフタジジム 2 g＋アビバクタム 0.5 g を 8 時間ごとに 120 分かけて 5 日間以上（NP の場合は 7 日間以上）静脈内投与とした。

1.1.2. 安全性試験および併合解析方法の要約

ICH M4E ガイドラインに従い，以下の 3 つの安全性併合データを用いて臨床的安全性を評価した。

- 第 1 相試験併合データ：CAZ-AVI またはアビバクタム単独の第 1 相試験 12 試験のデータを併合した。これらの試験では，健康治験参加者 400 例および特別な治験参加者（高齢者および腎機能障害を有する治験参加者）41 例を組み入れた。
- 第 2/3 相試験併合データ：C3591036 試験を除く CAZ-AVI の第 2 相および第 3 相試験 7 試験における 4050 例のデータを併合した。併合集団での結果を示すとともに，適応症ごとの結果も示した。

- 日本人併合データ： CAZ-AVI の第 3 相試験 3 試験（RECAPTURE 試験，REPROVE 試験および C3591036 試験）で組み入れた日本人治験参加者 143 例のデータを併合した。

第 2/3 相試験併合データには，個々の試験の安全性解析対象集団には含まれなかった治験参加者も含めた。また，有害事象の併合解析では，個々の試験の総括報告書とは異なる MedDRA version を用いた。このため，第 2/3 相試験併合データに基づく有害事象の結果を，個々の試験の総括報告書に記載された有害事象の結果と比較することはできない。

第 2/3 相試験併合データでの CAZ-AVI の用法・用量は，申請用法・用量（セフタジジム 2 g＋アビバクタム 0.5 g を 8 時間ごとに投与）と同じであった。ただし，Study 2001 試験では，セフタジジム 0.5 g＋アビバクタム 0.125 g を 8 時間ごとに投与した。第 3 相試験での CAZ-AVI の静脈内投与時間は，申請用法における投与時間（120 分）と同じであった。

Study 2001 試験では，低用量での CAZ-AVI を評価した。治験薬の静脈内投与を 4 日間以上受け，治験実施計画書で規定された臨床的改善の基準を満たした場合は，シプロフロキサシン 500 mg の 12 時間ごとの経口投与（シプロフロキサシンの使用が適切でないと考えられる場合は代替の経口抗菌薬）に切り替えてよいこととした。治療期間は 7～14 日間であった。

REPRISE 試験は二重盲検試験ではなく，対照薬としての BAT は治験担当医師が選択した。このため，REPRISE 試験では単一の対照薬群は存在しない。一方，第 2/3 相試験併合データに含まれる他の試験では，メロペネム群，イミペネム／シラスタチン群またはドリペネム群の単一の対照薬群を設けた。

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者とし，1 回目の静脈内投与の途中で投与を中止した治験参加者も含めた。

第 2 相および第 3 相試験の要約を Table 47 に，第 1 相試験の要約を Table 46 に示した。敗血症患者の結果は 5.1.6 項に示した。

1.1.3. 安全性パラメータおよび評価方法

安全性の要約表および一覧表はいずれも安全性併合データに基づく。すべての CAZ-AVI 試験から安全性データを収集し，有害事象（重篤な有害事象および有害事象による投与中止を含む），臨床検査値，バイタルサイン測定値，心電図データ，尿検査値および身体学的検査所見に基づいて安全性を評価した。安全性評価の実施時点は各試験の総括報告書に記載した。

本項以降で使用した用語の定義は，特段の断りがない限り，第 2 相および第 3 相試験での定義に基づく。

ベースラインは，特別に定義されていない限り，治験薬投与開始前の欠測のない最終評価時点と定義し，全試験のすべての安全性パラメータに適用した。クロスオーバーデザインを用いた第 1 相試験では，第 2 投与期のベースラインを，第 2 投与期開始前かつ第 1 投与期の EOT 時点後の欠測のない最終評価時点とした。3 つ以上の投与期からなる試験でも，第 3 投与期以降のベースラインを第 2 投与期と同様に定義した。

安全性データは，EOT 時点までのデータに加えて，各試験の報告期間終了時点である最終フォローアップ時点（本資料では「最終来院時点」）までのデータを要約した。安全性に関する考察は，最終来院時点までの安全性データに基づいて行った。

臨床検査の実施時点は各試験の総括報告書に記載した。

1.1.3.1. MedDRA Version

個々の試験では，試験ごとに異なる MedDRA version を用いて有害事象を器官別大分類および基本語にコード化した。第 2/3 相試験併合解析では MedDRA version 19.0 を，日本人集団併合解析では MedDRA version 25.1 を用いて，全試験の有害事象をコード化した。日本語訳には MedDRA version 25.1 を用いた。

1.1.3.2. 有害事象

有害事象の集計期間は，第 2 相試験ではスクリーニング期間中の同意取得日から EOT 時点の 14 日後（本資料では「最終来院時点」）までとした。第 3 相試験ではスクリーニング期間中の同意取得日から最終フォローアップ時点（本資料では「最終来院時点」）までとした。最終フォローアップ時点は試験ごとに異なっていた。ただし，C3591036 試験の収集期間は治験薬の最終投与後少なくとも 28 暦日までとした。

有害事象の重症度は，治験担当医師が軽度，中等度または重度に分類した。

有害事象の治験薬との因果関係は，治験担当医師が「関連なし」または「関連あり」で判断した。第 2 相試験では，治験薬の投与開始後またはフォローアップ期間中に発現し，かつ症例報告書に「certain」または「probable」と記録された有害事象を治験薬と関連ありとみなした。第 3 相試験では，当該事象が治験薬の静脈内投与によって引き起こされた合理的な可能性があるかどうかを治験担当医師が判断し，その結果に基づいて治験薬との因果関係を「あり」または「なし」で記録した。

1.1.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，死に至るもの，生命を脅かすもの，入院もしくは入院期間の延長が必要となるもの，永続的もしくは重大な障害・機能不全に至るもの，先天性異常・先天性欠損をきたすもの，または治験参加者を危機にさらしたり，上記のいずれかの結果に至らないよう医学的介入を必要としたりするようなその他の重大な医学的事象に該当するすべての有害事象と定義した。

原疾患の悪化は，各試験の対象疾患に起因する医学的状態の悪化と定義した。原疾患の悪化には，対象疾患の重症度または症状の悪化を含めた。原疾患の悪化は重篤な有害事象に含めなかった。第 3 相試験で報告された原疾患の悪化による死亡は重篤な有害事象に含めなかった。第 3 相試験では，死亡が原疾患の悪化によるものであったかを治験担当医師が判断した。第 2 相試験の治験実施計画書では，原疾患の悪化による死亡に関する記載がなかったため，第 3 相試験での評価基準を用いて，死亡が原疾患の悪化によるものであったかを申請者が判断した。

1.1.3.4. 安全性に関する注目すべき項目

セファロスポリン系抗菌薬の既知のクラスエフェクトおよびセフタジジムの SmPC[1]に基づき，以下の 5 つの安全性に関する注目すべき項目を事前に特定した。また，安全性に関する注目すべき項目に関連する事象を特定するため，MedDRA SMQ を基に検索方法を開発・更新した。

- 有害事象および 1 種類以上の肝酵素値の上昇を含む肝障害
- *Clostridium difficile* 関連下痢症を含む下痢
- 重度の過敏症
- 有害事象および血球数低値により特定された血液学的障害
- 有害事象および臨床検査値異常を含む腎障害

1.1.3.5. 臨床検査パラメータ

臨床検査値は，規定の来院日かどうかにかかわらず，中央検査機関（第 1 相および第 3 相試験）または各治験実施医療機関の検査室（第 2 相試験および C3591036 試験）で測定された結果に基づいて臨床的に意義があるかどうかを判断した。

データが利用可能な場合は，以下の臨床検査パラメータについて要約した。

- 血液学的検査パラメータ：好塩基球数，好酸球数，ヘマトクリット（赤血球容積比），ヘモグロビン，リンパ球数，単球数，好中球数，血小板数，赤血球数（赤血球濃度），白血球数，直接抗グロブリン試験（クームス試験）
- 血液生化学的検査パラメータ：ALT，アルブミン，ALP，AST，重炭酸塩，直接ビリルビン，総ビリルビン，カルシウム，クロール，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，グルコース（非空腹時），リン，カリウム，総タンパク，ナトリウム，クレアチニン，血中尿素窒素
- 血液凝固検査パラメータ：プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，INR

1.1.3.6. Hy’s Law に該当する可能性のある治験参加者の定義

治験期間中のいずれかの時点で，AST または ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上の場合，Hy’s law に該当する可能性ありと判断した。AST，ALT および総ビリルビンのすべてが同時に上昇または規定の時間枠内で上昇がみられている必要はないが，総ビリルビンの上昇に加えて少なくとも AST または ALT のいずれかの上昇がみられていることを必須とした。

C3591036 試験については，AST または ALT および総ビリルビンのベースライン値が基準範囲内であった治験参加者は，前述とほぼ同様の基準（AST または ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に加えて，ALP（ULN の 2 倍未満または値が不明）を評価し，Hy’s law に該当する可能性の有無を判断した。AST，ALT または総ビリルビンのベースライン値が基準範囲を超えていた場合は必要に応じ更なる基準を用いて評価した（C3591036 試験の治験実施計画書 10.5 項）。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 全般的な曝露状況：第 1 相試験併合データ

CAZ-AVI＋メトロニダゾールの最高用量は，セフタジジム 2 g＋アビバクタム 0.5 g＋メトロニダゾール 0.5 g（反復投与，28 例）であった。CAZ-AVI の最高用量は，セフタジジム 3 g＋アビバクタム 2 g（単回投与，46 例）およびセフタジジム 3 g＋アビバクタム 1 g（反復投与，21 例）であった。アビバクタムの最高用量は，健康治験参加者では 2 g（単回投与，8 例）および 1 g（反復投与，8 例），特別な患者集団では 0.5 g（単回投与，16 例）および 0.1 g（反復投与，6 例）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.3.2）。

CAZ-AVI＋メトロニダゾール群，CAZ-AVI 群，セフタジジム群およびメトロニダゾール群での曝露期間の中央値は 4 日であった。アビバクタム群（健康治験参加者および特別な患者集団）およびプラセボ群での曝露期間の中央値は 1 日であった。曝露期間の最小値は，CAZ-AVI 群，アビバクタム群（健康治験参加者および特別な患者集団）およびプラセボ群で 1 日であった。曝露期間の最大値は，CAZ-AVI 群で 11 日，アビバクタム群（特別な患者集団）で 12 日であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.3.1）。

1.2.2. 全般的な曝露状況：第 2/3 相試験併合データ

1.2.2.1. 全般的な曝露状況：全体集団

全体集団では，CAZ-AVI（メトロニダゾール併用を含む）の投与を受けた治験参加者は 2024 例，対照薬の投与を受けた治験参加者は 2026 例であった。曝露期間の平均値（SD）は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 8.2（3.2）日，対照薬群で 8.4（3.2）日であった（Table 2）。

さらに，年齢カテゴリーおよび性別ごとの曝露状況も評価した。65 歳以上の治験参加者は 661 例であった。このうち，65 歳以上 75 歳未満が 347 例（男性 202 例，女性 145 例），75 歳以上 85 歳未満が 272 例（男性 154 例，女性 118 例），85 歳以上が 42 例（男性 21 例，女性 21 例）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.3.1）。

Table 2. Duration of Exposure on Study Drug in Total - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Exposure (days), n (%)[a]	1	30 (1.5)	27 (1.3)
	2 - 4	110 (5.4)	77 (3.8)
	5 - 10	1480 (73.1)	1503 (74.2)
	11 - 14	383 (18.9)	396 (19.5)
	15 - 21	19 (0.9)	22 (1.1)
	>21	0 (0.0)	1 (<0.1)
Exposure (days)[a]	n	2022	2026
	Mean	8.2	8.4
	SD	3.2	3.2
	Median	8.0	8.0
	Minimum	1	1
	Maximum	21	23

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients included in the analysis; SD = standard deviation.
a. Duration of exposure was calculated as the difference between the last study therapy date and the first study therapy date converted to days plus 1 day. Actual calculated duration could be shorter or longer than a full day.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Patients D4280C00001/[redacted] and D4280C00001/[redacted] took the study drug, but exposure duration could not be calculated programmatically because of missing data points (ie, start or end times/dates of infusions).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.3.

日本人併合データ

日本人集団では，CAZ-AVI（メトロニダゾール併用を含む）の投与を受けた治験参加者は 106 例，対照薬の投与を受けた治験参加者は 37 例であった。曝露期間の平均値（SD）は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 6.8（2.3）日，対照薬群で 6.4（2.1）日であった（Table 3）。

Table 3. Summary of Clinical Safety Duration of Exposure (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		Number (%) of Patients	
		Total	
		CAZ-AVI+/-MTZ (N=106)	Comparator (N=37)
Exposure (days) n(%) [a]	1	0 (0.0)	1 (2.7)
	2 - 4	6 (5.7)	2 (5.4)
	5 - 10	92 (86.8)	32 (86.5)
	11 - 14	6 (5.7)	2 (5.4)
	15 - 21	2 (1.9)	0 (0.0)
	> 21	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure (days) [a]	n	106	37
	Mean	6.8	6.4
	SD	2.3	2.1
	Median	6.0	7.0
	Minimum	2	1
	Maximum	15	11

[a] Duration of exposure is calculated as the difference between the last study therapy date and the first study therapy date converted to days plus 1 day. Actual calculated duration could be shorter or longer than a full day.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
n Number of patients included in analysis. SD Standard deviation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsex Output File: ./ctd6/D4280ROWSUB/ex200_31a Date of Generation: 13JAN2023 (01:54)
Table 4.3.2.3.t is for Pfizer internal use.

1.2.2.2. 全般的な曝露状況：cIAI 集団

cIAI 集団では，CAZ-AVI＋メトロニダゾールの投与を受けた治験参加者は 857 例，対照薬の投与を受けた治験参加者は 863 例であった。曝露期間の平均値（SD）は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 7.7（3.2）日，対照薬群で 8.0（3.2）日であった。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 90%超の治験参加者が，治験実施計画書で規定された期間（5～14 日間）投与された（Table 4）。

さらに，年齢カテゴリーおよび性別ごとの曝露状況も評価した。65 歳以上の治験参加者は 168 例であった。このうち，65 歳以上 75 歳未満が 107 例（男性 59 例，女性 48 例），75 歳以上 85 歳未満が 56 例（男性 23 例，女性 33 例），85 歳以上が 5 例（いずれも女性）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.3.1）。

Table 4. Duration of Exposure on Study Drug in cIAI Patients - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		CAZ-AVI + MTZ (N=857)	Comparator (N=863)
Exposure (days), n (%)[a]	1	16 (1.9)	11 (1.3)
	2 - 4	38 (4.4)	21 (2.4)
	5 - 10	634 (74.0)	667 (77.3)
	11 - 14	162 (18.9)	157 (18.2)
	15 - 21	5 (0.6)	6 (0.7)
	>21	0 (0.0)	1 (0.1)
Exposure (days)[a]	n	855	863
	Mean	7.7	8.0
	SD	3.2	3.2
	Median	7.0	7.0
	Minimum	1	1
	Maximum	21	23

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients included in the analysis; SD = standard deviation.

a. Duration of exposure was calculated as the difference between the last study therapy date and the first study therapy date converted to days plus 1 day. Actual calculated duration could be shorter or longer than a full day.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Patients D4280C00001/[redacted] and D4280C00001/[redacted] took the study drug, but exposure duration could not be calculated programmatically because of missing data points (ie, start or end times/dates of infusions).
cIAI patients participated in Studies NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.3.

日本人集団（C3591036 試験）

CAZ-AVI＋メトロニダゾールの投与を受けた治験参加者は 60 例であった。曝露期間の平均値（SD）は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 7.2（2.2）日であり，cIAI 集団全体での CAZ-AVI＋メトロニダゾール群と同程度であった。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 95.0%超の治験参加者が，治験実施計画書で規定された期間（5～14 日間）投与された（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.3.a）。

1.2.2.3. 全般的な曝露状況：cUTI 集団

cUTI 集団では，CAZ-AVI の投与を受けた治験参加者は 731 例，対照薬の投与を受けた治験参加者は 729 例であった。曝露期間の平均値（SD）は，CAZ-AVI 群で 7.9（3.0）日，対照薬群で

8.1（3.1）日であった。CAZ-AVI 群の 80%超の治験参加者が，治験実施計画書で規定された期間（5～10 日間）投与された（Table 5）。

さらに，年齢カテゴリーおよび性別ごとの曝露状況も評価した。65 歳以上の治験参加者は 257 例であった。このうち，65 歳以上 75 歳未満が 133 例（男性 66 例，女性 67 例），75 歳以上 85 歳未満が 110 例（男性 57 例，女性 53 例），85 歳以上が 14 例（男性 6 例，女性 8 例）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.3.1）。

Table 5. Duration of Exposure on Study Drug in cUTI Patients - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		CAZ-AVI (N=731)	Comparator (N=729)
Exposure (days), n (%)[a]	1	6 (0.8)	7 (1.0)
	2 - 4	46 (6.3)	36 (4.9)
	5 - 10	612 (83.7)	608 (83.4)
	11 - 14	53 (7.3)	63 (8.6)
	15 - 21	14 (1.9)	15 (2.1)
	>21	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure (days)[a]	n	731	729
	Mean	7.9	8.1
	SD	3.0	3.1
	Median	7.0	8.0
	Minimum	1	1
	Maximum	21	21

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients included in the analysis; SD = standard deviation.
a. Duration of exposure was calculated as the difference between the last study therapy date and the first study therapy date converted to days plus 1 day. Actual calculated duration could be shorter or longer than a full day.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
cUTI patients participated in Studies NXL104/2001, D4280C00002/4 (RECAPTURE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.3.

日本人集団（RECAPTURE 試験）

日本人の cUTI 集団（RECAPTURE 試験）では，CAZ-AVI の投与を受けた治験参加者は 32 例，対照薬の投与を受けた治験参加者は 23 例であった。曝露期間の平均値（SD）は，CAZ-AVI 群で 5.7（1.3）日，対照薬群で 5.8（1.2）日であった。CAZ-AVI 群の 90%超の治験参加者が，治験実施計画書で規定された期間（5～10 日間）投与された（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.3.b）。

1.2.2.4. 全般的な曝露状況：NP 集団

NP 集団では，CAZ-AVI の投与を受けた治験参加者は 436 例，メロペネムの投与を受けた治験参加者は 434 例であった。曝露期間の平均値（SD）は，CAZ-AVI 群で 9.5（3.3）日，メロペネ

ム群で 9.7（3.3）日であり，治験実施計画書で規定された期間（7～14 日間）投与された（Table 6）。

さらに，年齢カテゴリーおよび性別ごとの曝露状況も評価した。65 歳以上の治験参加者は 236 例であった。このうち，65 歳以上 75 歳未満が 107 例（男性 77 例，女性 30 例），75 歳以上 85 歳未満が 106 例（男性 74 例，女性 32 例），85 歳以上が 23 例（男性 15 例，女性 8 例）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.3.1）。

Table 6. Duration of Exposure on Study Drug in NP Patients - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		CAZ-AVI (N=436)	Meropenem (N=434)
Exposure (days), n (%)[a]	1	8 (1.8)	9 (2.1)
	2 - 4	26 (6.0)	20 (4.6)
	5 - 10	234 (53.7)	228 (52.5)
	11 - 14	168 (38.5)	176 (40.6)
	15 - 21	0 (0.0)	1 (0.2)
	>21	0 (0.0)	0 (0.0)
Exposure (days)[a]	n	436	434
	Mean	9.5	9.7
	SD	3.3	3.3
	Median	10.0	10.0
	Minimum	1	1
	Maximum	14	15

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients included in the analysis; NP = nosocomial pneumonia; SD = standard deviation.
a. Duration of exposure was calculated as the difference between the last study therapy date and the first study therapy date converted to days plus 1 day. Actual calculated duration could be shorter or longer than a full day.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
NP patients participated in Study D4281C00001 (REPROVE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.3.

日本人集団（REPROVE 試験）

日本人の NP 集団（REPROVE 試験）では，CAZ-AVI の投与を受けた治験参加者およびメロペネムの投与を受けた治験参加者はいずれも 14 例であった。曝露期間の平均値（SD）は，CAZ-AVI 群で 7.7（3.5）日，メロペネム群で 7.3（2.9）日であり，治験実施計画書で規定された期間（7～14 日間）投与された（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.3.c）。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：第 2/3 相試験併合データ

1.3.1.1. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：全体集団

全体集団において，人口統計学的特性およびその他のベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。治験参加者は男性（約 56%）がやや多く，人種では白人（約 62%）が最も多く，地域では東欧（約 49%）が最も多かった。年齢の平均値は約 53 歳（範囲：18～90 歳）であった。CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）および対照薬群のいずれの投与群でも，治験参加者の約 1/3 が 65 歳以上であった。BMI の平均値は約 25 kg/m^2 であった。治験参加者の半数超（56%超）でベースライン時の CL_{cr} が 81 mL/min 以上であり，約 10%の治験参加者でベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった（Table 7）。

Table 7. Demographic and Baseline Characteristics in Total - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Gender, n (%)	Female	891 (44.0)	879 (43.4)
	Male	1133 (56.0)	1147 (56.6)
Age (years)	n	2024	2026
	Mean (SD)	53.5 (18.73)	53.7 (18.91)
	Median	55.0	56.0
	Min-Max	18-90	18-90
Age group (years), n (%)	≥18 - 45	697 (34.4)	680 (33.6)
	46 - 64	666 (32.9)	673 (33.2)
	65 - 74	347 (17.1)	354 (17.5)
	≥75 - ≤90	314 (15.5)	319 (15.7)
Race, n (%)	White	1255 (62.0)	1277 (63.0)
	Black or African American	15 (0.7)	19 (0.9)
	Asian	636 (31.4)	613 (30.3)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<0.1)	0 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	7 (0.3)	9 (0.4)
	Other	108 (5.3)	108 (5.3)
	Missing	2 (0.1)	0 (0.0)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	188 (9.3)	211 (10.4)
	Not Hispanic or Latino	1726 (85.3)	1710 (84.4)
	Not reported	110 (5.4)	105 (5.2)
BMI (kg/m^2)	n	1997	2001
	Mean (SD)	25.39 (5.712)	25.38 (5.436)
	Median	24.51	24.66
	Min-Max	11.1-60.0	13.2-58.1
Region, n (%)	Western Europe	107 (5.3)	103 (5.1)
	Eastern Europe	989 (48.9)	996 (49.2)
	China	273 (13.5)	281 (13.9)
	Rest of World[a]	655 (32.4)	646 (31.9)
Estimated CL_{cr} (mL/min)	n	2014	2021
	Mean (SD)	95.0 (46.70)	94.9 (43.13)
	Median	87.5	87.0
	Min-Max	11-739	11-356

Table 7. Demographic and Baseline Characteristics in Total - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Renal status (mL/min), n (%)	≥81	1136 (56.1)	1157 (57.1)
	51 - 80	681 (33.6)	656 (32.4)
	31 - 50	175 (8.6)	190 (9.4)
	≤30	22 (1.1)	18 (0.9)
	Missing	10 (0.5)	5 (0.2)

Abbreviations: BMI = body mass index; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients in category or analysis; SD = standard deviation; US = United States.

a. Rest of World consists of Argentina, Brazil, Canada, Chile, India, Israel, Lebanon, Mexico, Malaysia, Peru, Thailand, Taiwan, the US, Guatemala, Jordan, South Korea, Japan, Vietnam, the Philippines, and South Africa.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.2.

日本人併合データ

日本人集団では女性がやや多く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 51.9%，対照薬群で 56.8%であった。年齢の平均値は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）が 58.7 歳（範囲：18～90 歳）で，対照薬群 65.9 歳（範囲：23～90 歳）の方が高かった。65 歳以上の割合は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で約半数，対照薬群で約 65%であった。BMI の平均値は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）が約 23 kg/m^2，対照薬群が約 21 kg/m^2 でほぼ同様であった。ベースライン時の CL_{cr} が 81 mL/min 以上の治験参加者は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で半数，対照薬群では 35.1%であり，ベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下の治験参加者は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 8.5%，対照薬群では 24.3%であった。いずれの群でも女性が多く，また対照薬群で年齢の平均値が高く，CL_{cr} の平均値が低かったが，それ以外は投与群間および全体集団で概して同様の結果であった。

Table 8. Summary of Clinical Safety Demographic and Baseline Characteristics - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		Number (%) of Patients	
		Total	
		CAZ-AVI+/-MTZ (N=106)	Comparator (N=37)
Sex n(%)	Female	55 (51.9)	21 (56.8)
	Male	51 (48.1)	16 (43.2)
	Total	106 (100)	37 (100)
Age (years)	n	106	37
	Mean	58.7	65.9
	SD	18.52	18.45
	Median	63.0	73.0
	Minimum	18	23
	Maximum	90	90
Age group (years) n(%)	>=18 - 45	26 (24.5)	7 (18.9)
	46 - 64	32 (30.2)	6 (16.2)
	65 - 74	24 (22.6)	7 (18.9)
	>=75 - <=90	24 (22.6)	17 (45.9)
	Total	106 (100)	37 (100)
Race n(%)	Asian	106 (100)	37 (100)
	Total	106 (100)	37 (100)
Ethnic group n(%)	Not Hispanic or Latino	106 (100)	37 (100)
	Total	106 (100)	37 (100)
Weight (kg)	n	106	36
	Mean	59.5	51.9
	SD	12.64	10.62
	Median	57.0	51.4
	Minimum	36	35
	Maximum	110	79
Height (cm)	n	106	36
	Mean	160.8	158.1
	SD	9.39	9.27

Table 8. Summary of Clinical Safety Demographic and Baseline Characteristics - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		Number (%) of Patients	
		Total	
		CAZ-AVI+/-MTZ (N=106)	Comparator (N=37)
	Median	160.0	159.6
	Minimum	142	135
	Maximum	184	177
BMI (kg/m^2)	n	106	36
	Mean	22.92	20.75
	SD	3.806	3.954
	Median	22.40	20.14
	Minimum	15.5	13.2
	Maximum	34.0	29.1
BMI group n(%)	<18.5	12 (11.3)	12 (32.4)
	18.5 - <25	65 (61.3)	18 (48.6)
	25 - <30	24 (22.6)	6 (16.2)
	>=30	5 (4.7)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	1 (2.7)
	Total	106 (100)	37 (100)
Region n(%)	Rest of World	106 (100)	37 (100)
	Total	106 (100)	37 (100)
Estimated CLcr (mL/min)	n	105	36
	Mean	99.3	74.8
	SD	83.89	45.01
	Median	81.0	58.5
	Minimum	31	22
	Maximum	739	207
Renal status (mL/min) n(%)	>=81	53 (50.0)	13 (35.1)
	51 - 80	43 (40.6)	14 (37.8)
	31 - 50	9 (8.5)	8 (21.6)
	<=30	0 (0.0)	1 (2.7)

Table 8. Summary of Clinical Safety Demographic and Baseline Characteristics - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

		Number (%) of Patients	
		Total	
		CAZ-AVI+/-MTZ (N=106)	Comparator (N=37)
	Missing	1 (0.9)	1 (2.7)
	Total	106 (100)	37 (100)

n Number of patients in category or analysis. Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
CLcr Creatinine clearance. SD Standard deviation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Output File: ./ctd6/D4280ROWSUB/dm200_31_ta Date of Generation: 13JAN2023 (01:54)
Table 4.3.2.2.t is for Pfizer internal use.

1.3.1.2. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：cIAI 集団

cIAI 集団において，人口統計学的特性およびその他のベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。治験参加者の約 65%が男性，約 55%が白人であり，約 43%が東欧で組み入れられた。年齢の平均値は約 49 歳（範囲：18～90 歳）であり，cUTI 集団および NP 集団より低かった。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群および対照薬群のいずれの投与群でも，治験参加者の約 20%が 65 歳以上であった。BMI の平均値は約 25 kg/m^2 であった。ベースライン時の CL_{cr} の平均値は約 100 mL/min であり，cUTI 集団および NP 集団より高かった。治験参加者の 66%超でベースライン時の CL_{cr} が 81 mL/min 以上であり，約 7%の治験参加者でベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.2）。

さらに，ベースライン時の疾患重症度を APACHE II スコアを用いて評価した。APACHE II スコアは，集中治療室に入室した患者の疾患重症度を評価するためにデザインされたスコアリングシステムである[2]。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群およびメロペネム群の APACHE II スコアの平均値は，RECLAIM 試験ではそれぞれ 6.6 および 6.5，RECLAIM3 試験ではそれぞれ 4.8 および 5.2，REPRISE 試験の cIAI 治験参加者ではそれぞれ 7.0 および 9.4 であった（D4280C00001/5 試験総括報告書 Table 21，D4280C00018 試験総括報告書 Table 19 および D4280C00006 試験総括報告書 Table 11.1.5.3.1.1）。

日本人集団（C3591036 試験）

治験参加者（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群，60 例）の 56.7%が男性で，年齢の平均値は 56.5 歳（範囲：20～90 歳）であり，治験参加者の 38.3%が 65 歳以上であった。BMI の平均値は約 23 kg/m^2 であった。ベースライン時の CL_{cr} の平均値は約 96 mL/min であった。治験参加者の約 63%がベースライン時の CL_{cr} が 81 mL/min 以上であり，ベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下の治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.2.j）。APACHE II スコアの平均値は 8.1 であった（C3591036 試験総括報告書 Table 14.1.2.3.2）。年齢の平均値が高かったが，それ以外は cIAI 集団全体と概して同様の結果であった。

1.3.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：cUTI 集団

cUTI 集団において，人口統計学的特性およびその他のベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。治験参加者の約 64%が女性，約 83%が白人であり，いずれの割合も cIAI 集団および NP 集団より高かった。年齢の平均値は約 54 歳（範囲：18～90 歳）であった。CAZ-AVI 群および対照薬群のいずれの投与群でも，治験参加者の約 34%が 65 歳以上であった。BMI の平均値は約 27 kg/m^2 であった。ベースライン時の CL_{cr} の平均値は約 87 mL/min であり，cIAI 集団および NP 集団より低かった。治験参加者の約半数でベースライン時の CL_{cr} が 81 mL/min 以上であり，約 11%の治験参加者でベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.2）。

日本人集団（RECAPTURE 試験）

日本人の cUTI 集団（CAZ-AVI 群 32 例，対照薬群 23 例）でも，治験参加者は女性が多く CAZ-AVI 群の治験参加者の約 84%，対照薬群の約 70%で，年齢の平均値はいずれも約 60 歳（範囲：18～85 歳）であった。いずれの投与群でも治験参加者の約半数が 65 歳以上であった。BMI の平均値は CAZ-AVI 群が約 23 kg/m^2，対照薬群で約 22 kg/m^2 であった。ベースライン時の CL_{cr} の平均値は CAZ-AVI 群が約 70 mL/min，対照薬群で約 68 mL/min であった。ベースライン時の CL_{cr} が 81 mL/min 以上の治験参加者は CAZ-AVI 群が約 19%，対照薬群で約 35%であり，ベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下の治験参加者は CAZ-AVI 群が約 19%，対照薬群で約 22%であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.2.j）。cUTI 集団全体と比べて，女性の割合と年齢の平均値が高く，CL_{cr} の平均値が低かった。

1.3.1.4. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：NP 集団

NP 集団において，人口統計学的特性およびその他のベースライン特性は投与群間でおおむね同様であった。治験参加者の約 74%が男性，約 56%がアジア人であり，いずれの割合も cIAI 集団および cUTI 集団より高かった。年齢の平均値は約 63 歳（範囲：18～90 歳）であり，cIAI 集団および cUTI 集団より高かった。CAZ-AVI 群およびメロペネム群のいずれの投与群でも，治験参加者の半数超（約 54%）が 65 歳以上であった。BMI の平均値は約 24 kg/m^2 であった。ベースライン時の CL_{cr} の平均値は約 97 mL/min であった。治験参加者の約半数でベースライン時の CL_{cr} が 81 mL/min 以上であり，約 12%の治験参加者でベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.2）。

APACHE II スコアは CAZ-AVI 群とメロペネム群で同程度であった。APACHE II スコアの平均値（SD）は全体で 14.7（4.05）（範囲：6～30）であった。治験参加者の 13.2%［CAZ-AVI 群

52 例（12.8%），メロペネム群 55 例（13.6%）］では，APACHE II スコアが 20～30 であった（D4281C00001 試験総括報告書 Table 21）。

日本人集団（REPROVE 試験）

日本人の NP 集団（CAZ-AVI 群 14 例，メロペネム群 14 例）でも，治験参加者は男性が多く CAZ-AVI 群の治験参加者の約 86%，メロペネム群の約 64%で，年齢の平均値は CAZ-AVI 群が約 65 歳（範囲：22～89 歳），メロペネム群で約 77 歳（範囲：60～90 歳）であった。65 歳以上の治験参加者は CAZ-AVI 群で約 64%，メロペネム群で約 79%であった。BMI の平均値は CAZ-AVI 群が約 22 kg/m^2，メロペネム群で約 19 kg/m^2 であった。ベースライン時の CL_{cr} の平均値は CAZ-AVI 群が約 179 mL/min，メロペネム群で約 87 mL/min であった。ベースライン時の CL_{cr} が 81 mL/min 以上の治験参加者は CAZ-AVI 群が約 64%，メロペネム群で約 36%であり，ベースライン時の CL_{cr} が 50 mL/min 以下の治験参加者は CAZ-AVI 群で約 21%，メロペネム群で約 29%であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.2.j）。メロペネム群で年齢の平均値，CAZ-AVI 群で CL_{cr} の平均値が高かった以外は，投与群間および NP 集団全体と概して同様の結果であった。

1.3.2. 治験参加者の内訳

1.3.2.1. 治験参加者の内訳：第 2/3 相試験併合データ

全体集団では，合計 2024 例が CAZ-AVI（メトロニダゾール併用を含む）の投与を受け，2026 例が対照薬の投与を受けた。治験参加者の大部分［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）88.5%，対照薬群 90.6%］が治験薬の投与を完了した。多く認められた投与中止の理由は，「治験参加者の判断」［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）2.8%，対照薬群 1.9%，以下同順］，「有害事象」（2.5%，1.7%）および「治療効果なし」（2.5%，2.6%）であった。

また，治験参加者の大部分［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）89.8%，対照薬群 91.3%］が治験を完了した。治験を中止した CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 207 例および対照薬群の 177 例のうち，多く認められた治験中止の理由は，「治験参加者の判断」［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）2.8%，対照薬群 1.7%，以下同順］，「死亡」（2.8%，2.3%）および「追跡不能」（2.4%，3.2%）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.1）。

日本人併合データ

日本人集団では，合計 106 例が CAZ-AVI（メトロニダゾール併用を含む）の投与を受け，37 例が対照薬の投与を受けた。治験参加者の大部分［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）90.6%，対照薬群 86.5%］が治験薬の投与を完了した。主な投与中止の理由は，「登録時に採取した検体の培養結果や感受性結果」［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）3.8%，対照薬群 2.7%，以下同順］「有害事象」（2.8%，8.1%），「治験参加者の判断」（1.9%，0.0%）および「治療効果なし」（0.9%，0.0%）であった。

また，治験参加者の大部分［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）93.4%，対照薬群 97.3%］が治験を完了した。治験を中止した CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 7 例および対照薬群の 1 例のうち，主な治験中止の理由は，「治験参加者の判断」［CAZ-AVI 群

（メトロニダゾール併用を含む）2.8%，対照薬群 0.0%，以下同順］，「死亡」（1.9%，2.7%）および「有害事象」（0.9%，0.0%）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.1.j）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

第 2/3 相試験併合データについては，治験薬の初回投与日時から最終来院時点までに発現した有害事象を集計した。

2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1. 比較的よくみられる有害事象：第 2/3 相試験併合データ

2.1.1.1.1. 比較的よくみられる有害事象：全体集団

全体集団で最終来院時点までに認められた有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 49.2%，対照薬群で 47.6%であり，投与群間で同程度であった（Table 9）。EOT 時点までに認められた有害事象の発現頻度も，最終来院時点までの発現頻度とおおむね同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.3）。

Table 9. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

AE Category, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Any AE	996 (49.2)	965 (47.6)
Any AE with outcome of death[a]	41 (2.0)	37 (1.8)
Any SAE	176 (8.7)	145 (7.2)
DAE[b]	52 (2.6)	34 (1.7)
Any AE of severe intensity	125 (6.2)	127 (6.3)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; DAE = discontinuation of study drug due to AEs; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; SAE = serious adverse event.
a. Deaths due to disease progression are not presented.
b. The IP was permanently stopped in response to the AE. Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
MedDRA version 19.0 was used.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.10.

最終来院時点までに認められた主な基本語別の有害事象は，下痢［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）7.4%，対照薬群 6.2%，以下同順］および悪心（5.0%，3.2%）であった（Table 10）。EOT 時点までに多く認められた有害事象も下痢（6.0%，5.2%）および悪心（4.5%，2.8%）であり，それぞれの発現頻度は，最終来院時点までの発現頻度と同程度であっ

た（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.33）。EOT 時点および最終来院時点までに認められた主な有害事象の要約は，M5.3.5.3 SCS Appendix のそれぞれ Table 4.3.2.4.33 および Table 4.3.2.4.34 に示した。

全体集団で最終来院時点までに認められた注射部位反応または注入部位反応の発現頻度は低かった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.24）。

治験薬の初回投与開始前に発現した有害事象の要約は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.1 に示した。EOT 時点および最終来院時点までに認められた有害事象の要約は，M5.3.5.3 SCS Appendix のそれぞれ Table 4.3.2.4.23 および Table 4.3.2.4.24 に示した。

Table 10. Most Common Adverse Events (≥2% in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator) up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any AE	996 (49.2)	965 (47.6)
Diarrhoea	150 (7.4)	126 (6.2)
Nausea	102 (5.0)	64 (3.2)
Headache	83 (4.1)	97 (4.8)
Vomiting	78 (3.9)	50 (2.5)
Pyrexia	65 (3.2)	71 (3.5)
Constipation	62 (3.1)	66 (3.3)
Hypokalaemia	57 (2.8)	45 (2.2)
Hypertension	47 (2.3)	56 (2.8)
Anaemia	46 (2.3)	38 (1.9)
Aspartate aminotransferase increased	37 (1.8)	41 (2.0)
Alanine aminotransferase increased	35 (1.7)	43 (2.1)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; PT = preferred term.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.34.

日本人併合データ

日本人集団［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）106 例，対照薬群 37 例］で最終来院時点までに認められた有害事象の発現頻度は全体集団に比べて高く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 70.8%，対照薬群で 70.3%であり，投与群間では同程度であった（Table 11）。EOT 時点までに認められた有害事象の発現頻度は，最終来院時点までの発現頻度

より低く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 58.5%，対照薬群で 54.1%であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.3.j）。

Table 11. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

AE category	Number (%) of Patients [a] Total CAZ-AVI+/-MTZ (N=106)	Comparator (N=37)
Any AE	75 (70.8)	26 (70.3)
Any AE with outcome = death [b]	2 (1.9)	1 (2.7)
Any SAE	9 (8.5)	3 (8.1)
Any AE leading to discontinuation of IP [c]	3 (2.8)	3 (8.1)
Any AE of severe intensity	3 (2.8)	3 (8.1)

[a] Patients with multiple adverse events (AEs) in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in
more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Deaths due to disease progression are not presented here. [c] Action taken, investigational product (IP) permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the
last visit. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsae Output File: ./ctd6/D4280ROWSUB/ae201_31_tb Date of Generation: 13JAN2023 (01:52)
Table 4.3.2.4.10.t is for Pfizer internal use.

最終来院時点までに認められた CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の主な基本語別の有害事象は，下痢［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）11.3%，対照薬群 8.1%，以下同順］，不眠症（7.5%，2.7%）および便秘（6.6%，5.4%）であった（Table 12）。EOT 時点までに多く認められた CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の有害事象も下痢（8.5%，5.4%）および不眠症（5.7%，2.7%）であり，それぞれの発現頻度は，最終来院時点までの発現頻度と同程度であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.17.j）。

日本人集団で最終来院時点までに認められた注入部位反応の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）に 1 例（cIAI）のみ認められた。注射部位反応は認められなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.24.j）。

Table 12. Summary of Clinical Safety Most Common (>=2 Patients) Adverse Events up to Last Visit by Decreasing Order (of the Total) of Incidence for CAZ-AVI +/- Metronidazole and Preferred Term - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of Patients [a]	
	Total	
	CAZ-AVI+/-MTZ (N=106)	Comparator (N=37)
Patients with any AE	75 (70.8)	26 (70.3)
Diarrhoea	12 (11.3)	3 (8.1)
Insomnia	8 (7.5)	1 (2.7)
Constipation	7 (6.6)	2 (5.4)
Headache	5 (4.7)	7 (18.9)
Nausea	5 (4.7)	1 (2.7)
Dehydration	4 (3.8)	0 (0.0)
Eczema	4 (3.8)	1 (2.7)
Hypertension	4 (3.8)	0 (0.0)
Pyrexia	4 (3.8)	0 (0.0)
Wound complication	4 (3.8)	0 (0.0)
Abdominal pain	3 (2.8)	0 (0.0)
Atelectasis	3 (2.8)	0 (0.0)
Back pain	3 (2.8)	1 (2.7)
Blister	3 (2.8)	0 (0.0)
Decubitus ulcer	3 (2.8)	0 (0.0)
Liver function test increased	3 (2.8)	0 (0.0)
Pleural effusion	3 (2.8)	1 (2.7)
Pneumonia	3 (2.8)	1 (2.7)
Pruritus	3 (2.8)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	3 (2.8)	0 (0.0)

Table 12. Summary of Clinical Safety Most Common (>=2 Patients) Adverse Events up to Last Visit by Decreasing Order (of the Total) of Incidence for CAZ-AVI +/- Metronidazole and Preferred Term - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of Patients [a]	
	Total	
	CAZ-AVI+/-MTZ (N=106)	Comparator (N=37)
Urinary tract infection	3 (2.8)	2 (5.4)
Alanine aminotransferase increased	2 (1.9)	2 (5.4)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.9)	2 (5.4)
Cellulitis	1 (0.9)	1 (2.7)
Dermatitis contact	1 (0.9)	2 (5.4)
Hepatic enzyme increased	1 (0.9)	2 (5.4)
Hypokalaemia	1 (0.9)	1 (2.7)
Hyponatraemia	1 (0.9)	1 (2.7)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.9)	1 (2.7)
Oedema peripheral	1 (0.9)	1 (2.7)
Skin candida	1 (0.9)	1 (2.7)
Tinea cruris	1 (0.9)	1 (2.7)
Vomiting	1 (0.9)	2 (5.4)
Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (2.7)
Abdominal pain lower	0 (0.0)	1 (2.7)
Acute respiratory failure	0 (0.0)	1 (2.7)
Anal erythema	0 (0.0)	1 (2.7)
Cerebral infarction	0 (0.0)	1 (2.7)
Cholecystitis acute	0 (0.0)	1 (2.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	0 (0.0)	1 (2.7)
Cystitis	0 (0.0)	1 (2.7)
Deep vein thrombosis	0 (0.0)	1 (2.7)
Dermal cyst	0 (0.0)	1 (2.7)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	1 (2.7)
Drug eruption	0 (0.0)	1 (2.7)
Dyspepsia	0 (0.0)	1 (2.7)

Table 12. Summary of Clinical Safety Most Common (>=2 Patients) Adverse Events up to Last Visit by Decreasing Order (of the Total) of Incidence for CAZ-AVI +/- Metronidazole and Preferred Term - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of Patients [a]	
	Total	
	CAZ-AVI+/-MTZ (N=106)	Comparator (N=37)
Face injury	0 (0.0)	1 (2.7)
Functional gastrointestinal disorder	0 (0.0)	1 (2.7)
Genital ulceration	0 (0.0)	1 (2.7)
Hiccups	0 (0.0)	1 (2.7)
Hyperkalaemia	0 (0.0)	1 (2.7)
Nasal disorder	0 (0.0)	1 (2.7)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	2 (5.4)
Night sweats	0 (0.0)	1 (2.7)
Pneumothorax	0 (0.0)	2 (5.4)
Rhabdomyolysis	0 (0.0)	1 (2.7)
Skin exfoliation	0 (0.0)	1 (2.7)
Skin haemorrhage	0 (0.0)	1 (2.7)
Vulvovaginal candidiasis	0 (0.0)	1 (2.7)

[a] Number (%) of patients who reported at least 1 adverse event (AE) for a preferred term, sorted in decreasing order of frequency in patients treated with CAZ-AVI+/-MTZ.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsae Output File: ./ctd6/D4280ROWSUB/ae203_31_td Date of Generation: 13JAN2023 (01:52)
Table 4.3.2.4.34.t is for Pfizer internal use.

<u>重症度別の有害事象</u>

最終来院時点までに認められた有害事象の大部分は軽度または中等度であった。重度の有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 6.2%，対照薬群で 6.3%であ

り，投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.36）。EOT 時点までに発現した重症度別の有害事象の要約は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.35 に示した。

最終来院時点までに認められた主な基本語別の重度の有害事象は，呼吸不全［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）0.4%，対照薬群 0.5%，以下同順］，急性腎障害（0.3%，0.1%）および肺炎（0.3%，0.4%）であった（Table 13）。EOT 時点および最終来院時点までに 2 例以上の治験参加者に認められた重度の有害事象の要約は，M5.3.5.3 SCS Appendix のそれぞれ Table 4.3.2.4.37 および Table 4.3.2.4.38 に示した。上記の重度の有害事象のうち，急性腎障害および呼吸不全は，EOT 時点までに認められた主な有害事象としても報告され，それぞれの発現頻度［急性腎障害（0.2%，0.0%），呼吸不全（0.2%，0.4%）］は最終来院時点までの発現頻度と同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.37）。

Table 13. Most Common (Reported by >2 Patients) Severe Adverse Events up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any severe AE	125 (6.2)	127 (6.3)
Respiratory failure	9 (0.4)	10 (0.5)
Pneumonia	7 (0.3)	9 (0.4)
Acute kidney injury	7 (0.3)	2 (0.1)
Cardiac failure	5 (0.2)	3 (0.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	5 (0.2)	1 (<0.1)
Cardiac arrest	4 (0.2)	3 (0.1)
Pulmonary embolism	4 (0.2)	3 (0.1)
Septic shock	3 (0.1)	3 (0.1)
Sepsis	3 (0.1)	2 (0.1)
Death	3 (0.1)	1 (<0.1)
Renal failure	3 (0.1)	1 (<0.1)
Acute respiratory distress syndrome	3 (0.1)	0 (0.0)
Pneumonia aspiration	2 (0.1)	3 (0.1)
Pneumothorax	1 (<0.1)	4 (0.2)
Cardio-respiratory arrest	1 (<0.1)	3 (0.1)
Headache	1 (<0.1)	3 (0.1)
Intestinal obstruction	0 (0.0)	3 (0.1)
Pleural effusion	0 (0.0)	3 (0.1)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; PT = preferred term.
Number (%) of patients who reported at least 1 AE for a PT, sorted in decreasing order of frequency in patients treated with CAZ-AVI +/− MTZ.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.38.

重度の有害事象を基本語別に精査したところ，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 6 例（0.3%）および対照薬群の 2 例（0.1%）は，重篤な有害事象の急性腎障害を発現していた。これらの治験参加者の詳細については 2.1.5.5 項に示した。

日本人併合データ

最終来院時点までに認められた有害事象の大部分は軽度または中等度であった。重度の有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 3 例（2.8%），対照薬群で 3 例（8.1%）

認められた。その内訳はCAZ-AVI群（メトロニダゾール併用を含む）では肺炎，低アルブミン血症，誤嚥性肺臓炎および誤嚥性肺炎（各1例），対照薬群では高カリウム血症，低ナトリウム血症，脳梗塞および急性呼吸不全（各1例）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.36.j）。EOT時点までに発現した重症度別の有害事象の要約はM5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.35.jに示した。

治験薬との因果関係

全体集団で最終来院時点までに認められた，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI群（メトロニダゾール併用を含む）で10.7%，対照薬群で9.6%であり，投与群間で同程度であった。最終来院時点までに認められた主な治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で1%以上）は，下痢［CAZ-AVI群（メトロニダゾール併用を含む）2.2%，対照薬群1.5%，以下同順］，頭痛（1.0%，1.5%），悪心（1.0%，0.7%）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.8%，1.0%）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.40）。EOT時点までに認められた有害事象について，治験薬との因果関係の有無別の要約はM5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.39に示した。

日本人併合データ

日本人集団で最終来院時点までに認められた，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI群（メトロニダゾール併用を含む）で15.1%，対照薬群で27.0%であった。最終来院時点までに認められた主な治験薬と関連のある有害事象［CAZ-AVI群（メトロニダゾール併用を含む）で2%以上］は，下痢［CAZ-AVI群（メトロニダゾール併用を含む）7.5%，対照薬群2.7%］であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.40.j）。EOT時点までに認められた有害事象について，治験薬との因果関係の有無別の要約はM5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.39.jに示した。

2.1.1.1.2. 比較的よくみられる有害事象：cIAI集団

cIAI集団で最終来院時点までに認められた有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で46.4%，対照薬群で44.1%であり，投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.10）。

cIAI集団で最終来院時点までに認められた主な有害事象は，悪心（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群7.8%，対照薬群4.1%，以下同順）および下痢（7.0%，4.4%）であり，いずれの発現頻度も全体集団と同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.34）。

重症度別の有害事象

cIAI集団で最終来院時点までに認められた有害事象の多くは軽度または中等度（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で41.7%，対照薬群で37.9%）であり，重度の有害事象の発現頻度はそれぞれ4.8%および6.3%であった。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群では，重度の有害事象の発現頻度は低かった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.36）。

主な重度の有害事象は全体集団とおおむね同様であった。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で最も多く認められた重度の有害事象は，急性腎障害（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群0.5%，対照

薬群 0.1%，以下同順）であった。対照薬群で認められた主な重度の有害事象は，呼吸不全（0.4%，0.6%）および肺炎（0.1%，0.6%）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.38）。

治験薬との因果関係

cIAI 集団で最終来院時点までに認められた，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 8.1%，対照薬群で 6.4%であった。全体集団と同様に，最終来院時点までに認められた主な治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は，下痢（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 1.6%，対照薬群 0.5%，以下同順）および悪心（1.5%，0.5%）であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.40）。

日本人集団（C3591036 試験）

治験参加者（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群）60 例のうち，最終来院時点までに有害事象が認められた治験参加者は 42 例（70.0%）であり，cIAI 全体集団の発現頻度より高かった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.10.j）。

主な有害事象は，下痢および便秘がいずれも 7 例（11.7%）および不眠症が 6 例（10.0%）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.34.j）。有害事象の多くは軽度または中等度であり，重度の有害事象は 1 例（1.7%，誤嚥性肺炎）であった。（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.36.j）。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は 7 例（11.7%）であった。最終来院時点までに複数の治験参加者に認められた治験薬と関連のある有害事象は，下痢 5 例（8.3%）のみであった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table Table 4.3.2.4.40.j）。

2.1.1.1.3. 比較的よくみられる有害事象：cUTI 集団

cUTI 集団で最終来院時点までに認められた有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群で 37.6%，対照薬群で 36.1%であり，投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.10）。

cUTI 集団で最終来院時点までに最も多く認められた有害事象は，頭痛（CAZ-AVI 群 7.3%，対照薬群 9.9%）であった。頭痛の発現頻度は cIAI 集団および NP 集団より高かった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.34）。

cUTI 集団で最終来院時点までに認められた注射部位反応（CAZ-AVI 群 0.4%，対照薬群 0.8%）または注入部位反応（CAZ-AVI 群 0.3%，対照薬群 1.4%）の発現頻度は cIAI 集団および NP 集団より高かった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.24）。

重症度別の有害事象

cUTI 集団で最終来院時点までに認められた有害事象の多くは軽度または中等度（CAZ-AVI 群で 35.4%，対照薬群で 33.6%）であり，重度の有害事象の発現頻度はそれぞれ 2.2%および 2.5%であった。重度の有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.36）。

CAZ-AVI 群で 2 例以上に認められた重度の有害事象はなかった。対照薬群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は，心肺停止（CAZ-AVI 群 0.1%，対照薬群 0.3%，以下同順）および頭痛（0.1%，0.4%）のみであった。これらの事象について特段の傾向は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.38）。

治験薬との因果関係

cUTI 集団で最終来院時点までに認められた，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群で 10.1%，対照薬群で 11.2%であった。全体集団とおおむね同様に，最終来院時点までに認められた主な治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は，頭痛（CAZ-AVI 群 2.1%，対照薬群 3.7%，以下同順），下痢（1.4%，1.0%），悪心（0.5%，1.2%）および注入部位反応（0.3%，1.4%）であり（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.40），いずれも CAZ-AVI で想定された事象であった。

日本人集団（RECAPTURE 試験）

日本人の cUTI 集団（CAZ-AVI 群 32 例，ドリペネム群 23 例）で最終来院時点までに認められた有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群で 21 例（65.6%），ドリペネム群で 15 例（65.2%）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.10.j）。いずれの投与群も cUTI 全体集団の発現頻度より高かった。最も多く認められた有害事象は頭痛［CAZ-AVI 群 3 例（9.4%），ドリペネム群 7 例（30.4%）］，脱水および湿疹［いずれも CAZ-AVI 群のみに各 3 例（9.4%）］であった M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.34.j）。

有害事象はすべて軽度または中等度であり，重度の有害事象の発現頻度は認められなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.36.j）。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は，CAZ-AVI 群で 3 例（9.4%），ドリペネム群で 5 例（21.7%）認められた。最終来院時点までに複数の治験参加者に認められた CAZ-AVI 群の治験薬と関連のある有害事象はなかった。（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table Table 4.3.2.4.40.j）。

2.1.1.1.4. 比較的よくみられる有害事象：NP 集団

NP 集団で最終来院時点までに認められた有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群で 74.1%，メロペネム群で 74.0%であり，投与群間で同程度であった。また，これらの発現頻度は cIAI 集団および cUTI 集団より高かった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.10）。

NP 集団で最終来院時点までに認められた主な有害事象は，下痢（CAZ-AVI 群 15.4%，メロペネム群 15.4%，以下同順）および低カリウム血症（10.8%，8.5%）であった。下痢および低カリウム血症の発現頻度は cIAI 集団および cUTI 集団より高かった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.34）。

重症度別の有害事象

NP 集団で最終来院時点までに認められた有害事象の多くは軽度または中等度（CAZ-AVI 群で 58.5%，メロペネム群で 61.3%）であり，重度の有害事象の発現頻度はそれぞれ 15.6%および 12.7%であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.36）。

NP 集団で最終来院時点までに認められた主な重度の有害事象は全体集団とおおむね同様であった。主な重度の有害事象は，呼吸不全（CAZ-AVI 群 1.4%，メロペネム群 1.2%，以下同順）および肺炎（1.4%，0.9%）であり，いずれも対象の感染症を反映していた（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.38）。

治験薬との因果関係

NP 集団で最終来院時点までに認められた，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群で 17.0%，メロペネム群で 13.1%であり，投与群間で同程度であった。最終来院時点までに認められた主な治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）は，下痢（CAZ-AVI 群 4.6%，メロペネム群 4.6%，以下同順），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.8%，1.8%）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.1%，1.4%）であり（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.40），いずれも CAZ-AVI で想定された事象であった。

日本人集団（REPROVE 試験）

日本人の NP 集団（CAZ-AVI 群 14 例，メロペネム群 14 例）で最終来院時点までに認められた有害事象の発現頻度は CAZ-AVI 群で 12 例（85.7%），メロペネム群で 11 例（78.5%）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.10.j）。いずれの投与群も NP 全体集団の発現頻度よりやや高かった。

最終来院時点までに認められた主な有害事象は，下痢［CAZ-AVI 群，メロペネム群ともに 3 例（21.4%）以下同順］および肺炎［3 例（21.4%），1 例（7.1%）］であった。（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.34.j）。

最終来院時点までに認められた有害事象の多くは軽度または中等度であり，重度の有害事象は CAZ-AVI 群で 2 例（14.3%）およびメロペネム群で 3 例（21.4%）であった。その内訳は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で肺炎，低アルブミン血症および誤嚥性肺臓炎（各 1 例），対照薬群では高カリウム血症，低ナトリウム血症，脳梗塞および急性呼吸不全（各 1 例）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.36.j）。

最終来院時点までに認められた，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象は，CAZ-AVI 群で 6 例（42.9%），メロペネム群で 5 例（35.7%）であり，投与群間で同程度であった。最終来院時点までに CAZ-AVI 群の複数の治験参加者に認められた治験薬と関連のある有害事象は，下痢［CAZ-AVI 群 2 例（14.3%），メロペネム群 1 例（7.1%）］であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table Table 4.3.2.4.40.j）。

2.1.2. 死亡

C3591036 試験を除く第 2 相および第 3 相試験では，最終来院時点までに全体で 117 例［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）64 例，対照薬群 53 例］が死亡した。なお，第

1 相試験では死亡は認められなかった（7.1 項）。上記の 117 例に加えて，治験完了後（すなわち最終来院後）に 2 例が死亡した。

このうちの 1 例（治験参加者番号 D4280C00001/[redacted]）は，RECLAIM 試験に参加した 6[redacted] 歳，体重 8[redacted] kg の女性で，糖尿病の既往歴があった。この女性は，CAZ-AVI＋メトロニダゾールの投与を受け，第 39 日に心筋梗塞の重篤で重度の有害事象を発現し，その結果，最終来院後の第 61 日に死亡した。もう 1 例（治験参加者番号 NXL104/2002/[redacted]）は，Study 2002 試験に参加した 5[redacted] 歳の男性で，S 状結腸の穿孔および敗血症の既往歴があった。この男性は，CAZ-AVI＋メトロニダゾールの投与を 1 回のみ受け，敗血症性ショックと呼吸不全の重篤な有害事象を発現した。最終来院後の第 68 日に突然の呼吸停止および心停止を発現し，死亡に至った。これらの 2 例は，以降の考察，集計および表に含めなかった。上記 2 例の死亡に至った有害事象は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

また，C3591036 試験では治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された死亡が 1 例（誤嚥性肺炎）認められた。本治験参加者の詳細は 2.1.3.1.2 項に示した。

死亡した治験参加者の叙述は各試験の総括報告書に記載した。

2.1.2.1. 死亡：第 2/3 相試験併合データ

C3591036 試験を除く第 2 相および第 3 相試験では，cIAI の治験参加者 30 例，cUTI の治験参加者 7 例および NP の治験参加者 80 例の合計 117 例が死亡した（Table 14）。

NP を対象とした REPROVE 試験では，高齢（1.3.1.4 項）かつ健康状態の悪い患者集団（別の理由で入院した後，肺炎を発症した患者集団）を反映して，死亡した治験参加者が多かった。

上記の 117 例の死亡のうち，77 例［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）40 例，対照薬群 37 例，以下同順］は有害事象により死亡に至り，40 例（24 例，16 例）は原疾患の悪化により死亡に至った（Table 14）。死亡に至った有害事象で，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。原疾患の悪化による死亡の定義は 1.1.3.3 項に示した。死亡の要約は Table 48 に示した。叙述は各試験の総括報告書に記載した。

Study 2001 試験および Study 2002 試験でも原疾患の悪化による死亡が合計 3 例で報告されたが，これらの試験では原疾患の悪化の評価を行わなかったため，各総括報告書には原疾患の悪化とは記載しなかった。Study 2001 試験の 1 例（イミペネム／シラスタチン群）および Study 2002 試験の 2 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群およびメロペネム群の各 1 例）の死亡は，申請者により原疾患の悪化による死亡と判断された。ただし，第 2/3 相試験併合データでは，死亡の転帰を伴う有害事象として集計した（Table 48）。

死亡に関する詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.5.1～Table 4.3.2.5.6 に示した。

Table 14. All Deaths up to the Last Visit - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

	cIAI		cUTI		NP		Total	
AE Category, n (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=857)	Comparator (N=863)	CAZ-AVI (N=731)	Comparator (N=729)	CAZ-AVI (N=436)	Meropenem (N=434)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Total number of deaths	18 (2.1)	12 (1.4)	3 (0.4)	4 (0.5)	43 (9.9)	37 (8.5)	64 (3.2)	53 (2.6)
Death due to disease progression	8 (0.9)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (3.7)	13 (3.0)	24 (1.2)	16 (0.8)
Number of patients with any AE with the outcome of death	10 (1.2)	9 (1.0)	3 (0.4)	4 (0.5)	27 (6.2)	24 (5.5)	40 (2.0)	37 (1.8)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; NP = nosocomial pneumonia.
Includes deaths with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.5.2.

期間別の死亡

全体集団で，死亡の大部分［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）47/64 例，対照薬群 37/53 例］は治験参加後第 7 日より後の時点で認められた。原疾患の悪化による死亡の半数は第 7 日以前に認められた（Table 15）。

Table 15. Number (%) of Patients Who Died by Time Interval up to the Last Visit - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)					Comparator (N=2026)				
AE Category, n (%)	≤Day 7	≤Day 14	≤Day 21	≤Day 28	All Deaths Up to the Last Visit	≤Day 7	≤Day 14	≤Day 21	≤Day 28	All Deaths Up to the Last Visit
Total number of deaths	17 (0.8)	31 (1.5)	50 (2.5)	63 (3.1)	64 (3.2)	16 (0.8)	29 (1.4)	43 (2.1)	49 (2.4)	53 (2.6)
Death due to disease progression	12 (0.6)	17 (0.8)	20 (1.0)	24 (1.2)	24 (1.2)	8 (0.4)	11 (0.5)	16 (0.8)	16 (0.8)	16 (0.8)
Number of patients with any AE with the outcome of death	5 (0.2)	14 (0.7)	30 (1.5)	39 (1.9)	40 (2.0)	8 (0.4)	18 (0.9)	27 (1.3)	33 (1.6)	37 (1.8)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group.
Number of deaths are presented cumulatively up to and including each timepoint.
Date of death for meropenem Patient NXL104/2002/[redacted] was recorded in the clinical database as [redacted] 20[redacted] (Day 36) but should have been [redacted] 20[redacted] (Day 5).
Day 36 was used for the calculation of time interval of death.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.5.5.

日本人併合データ

日本人集団では，死亡に至った有害事象は，NP を対象とした REPROVE 試験の CAZ-AVI 群の 1 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]，誤嚥性肺炎[1]）および対照薬群の 1 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]，脳梗塞）ならびに cIAI を対象とした C3591036 試験の CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例（治験参加者番号 C3591036/[redacted]，誤嚥性肺炎）が認められた。いずれも原疾患の悪化でなく，治験薬との関連なしと判断された（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.7.4，Table 16.2.7.5，M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.5.2.j, Listing 2.c）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が認められた治験参加者の叙述は各試験の総括報告書に記載した。第 2 相および第 3 相試験で報告された死亡を含む重篤な有害事象については，総括報告書内の関連セクションを Table 16 に示した。なお，第 1 相試験では重篤な有害事象は認められなかった（7.1 項）。

[1] 総括報告書で用いた MedDRA version 18.1 でコード化した基本語（MedDRA version 25.1 では誤嚥性肺臓炎）

Table 16. Related Sections for Deaths and Serious Adverse Events in Each Clinical Study Report of Phase 2/3 Studies

	Related Sections in CSRs	Related Sections in Narratives	Death Listings SAE Listings
Phase 2 Studies			
Study NXL104/2001	8.3 (Death 8.3.1, SAE 8.3.2)	Death 11.3.3.3 SAE 11.3.4.3	Death Listing 16.3.7 SAE Listing 16.3.6.1
Study NXL104/2002	8.3 (Death 8.3.1, SAE 8.3.2)	Death 8.3.1 SAE 8.3.2	Death Table 59 SAE Listing 16.2.7.2
Phase 3 Studies			
Study D4280C00001/ Study D4280C00005 (RECLAIM)	8.3 (Death 8.3.1, SAE 8.3.2)	Death 11.4.1 SAE 11.4.2	AEs leading to death: Table 85 Deaths due to disease progression: Table 11.3.3.2.3 All SAEs: Table 11.3.4.2
Study D4280C00018 (RECLAIM3)	8.3 (Death 8.3.1, SAE 8.3.2)	Death 11.4.1 SAE 11.4.2	AEs leading to death: Table 61 Deaths due to disease progression: Table 11.3.3.2.3 All SAEs: Table 11.3.4.2
Study D4280C00002/ Study D4280C00004 (RECAPTURE)	8.3 (Death 8.3.1 [no death], SAE 8.3.2)	SAE 11.4.2	All SAEs: Table 11.3.4.2
Study D4281C00001 (REPROVE)	8.3 (Death 8.3.1, SAE 8.3.2)	Death 11.4.1 SAE 11.4.2	AEs leading to death: Table 55 Deaths due to disease progression: Table 11.3.3.2.3 All SAEs: Table 11.3.4.2
Study D4280C00006 (REPRISE)	8.3 (Death 8.3.1, SAE 8.3.2)	Death 11.4.1 SAE 11.4.2	AEs leading to death: Table 51 Deaths due to disease progression: Table 11.3.3.2.3 (no deaths due to disease progression) All SAEs: Table 11.3.4.2.
Study C3591036	Death 5.2.1.2, SAE 5.2.1.3	Death 14.3.3 SAE 14.3.3	AEs leading to death: Table 16.2.7.5 All SAEs: Table 16.2.7.4

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = clinical study report; NA = not applicable; SAE = serious adverse event.

2.1.3.1. 重篤な有害事象：第 2/3 相試験併合データ

2.1.3.1.1. 重篤な有害事象：全体集団

全体集団で最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 8.7%，対照薬群で 7.2%であった。CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で認められた主な重篤な有害事象は，肺炎［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用

を含む）0.5%，対照薬群 0.7%，以下同順］，急性腎障害（0.4%，0.1%）および呼吸不全（0.4%，0.4%）であった（Table 17）。

急性腎障害および腎不全の重篤な有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 12 例および対照薬群の 3 例に認められた。Study 2001 試験の 1 例（治験参加者番号 NXL104/2001/[redacted]）で認められた急性腎障害の重篤な有害事象は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。これらの重篤な有害事象の詳細は 2.1.5.5 項に記載した。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 12 例に 14 件および対照薬群の 6 例に 6 件の合計 18 例に 20 件認められた（Table 18）。

第 2/3 相試験併合データでの重篤な有害事象に関する詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.1～Table 4.3.2.6.6 に示した。その他の詳細は各試験の総括報告書に記載した。

Table 17. Serious Adverse Events Occurring in >2 Patients up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any SAE	176 (8.7)	145 (7.2)
Pneumonia	11 (0.5)	14 (0.7)
Acute kidney injury	9 (0.4)	3 (0.1)
Respiratory failure	8 (0.4)	8 (0.4)
Sepsis	6 (0.3)	5 (0.2)
Cardiac failure	6 (0.3)	4 (0.2)
Pulmonary embolism	5 (0.2)	2 (0.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	5 (0.2)	1 (<0.1)
Septic shock	4 (0.2)	4 (0.2)
Cardiac arrest	4 (0.2)	3 (0.1)
Pneumonia aspiration	4 (0.2)	3 (0.1)
Cardiac failure congestive	3 (0.1)	1 (<0.1)
Death	3 (0.1)	1 (<0.1)
Acute respiratory distress syndrome	3 (0.1)	0 (0.0)
Diarrhoea	3 (0.1)	0 (0.0)
Renal failure	3 (0.1)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	3 (0.1)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	1 (<0.1)	4 (0.2)
Intestinal obstruction	1 (<0.1)	4 (0.2)
Pleural effusion	1 (<0.1)	4 (0.2)
Pneumothorax	1 (<0.1)	4 (0.2)
Urosepsis	1 (<0.1)	3 (0.1)
Cardio-respiratory arrest	1 (<0.1)	3 (0.1)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; SAE = serious adverse event; PT = preferred term.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes SAEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.6.

Table 18. Serious Adverse Events Considered Related to Study Drug up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Diarrhoea	2 (0.1)	0 (0.0)
Accidental overdose	1 (<0.1)	0 (0.0)
Acute coronary syndrome	1 (<0.1)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (<0.1)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (<0.1)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (<0.1)	0 (0.0)
Chronic hepatitis C	1 (<0.1)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	1 (<0.1)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	1 (<0.1)	0 (0.0)
Hypersensitivity	1 (<0.1)	0 (0.0)
Liver function test abnormal	1 (<0.1)	0 (0.0)
Pyrexia	1 (<0.1)	0 (0.0)
Subacute hepatic failure	1 (<0.1)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	0 (0.0)	1 (<0.1)
Clostridium difficile colitis	0 (0.0)	1 (<0.1)
Confusional state	0 (0.0)	1 (<0.1)
Drug eruption	0 (0.0)	1 (<0.1)
Hyperkalaemia	0 (0.0)	1 (<0.1)
Transaminases increased	0 (0.0)	1 (<0.1)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients in category; PT = preferred term.
MedDRA version 19.0 was used.
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Listing 4.3.3.15.3.

<u>重篤な有害事象：ベースライン時の腎機能別の発現頻度および腎機能との関連</u>

MSRIB（CL_{cr}：50 mL/min 以下）の治験参加者で最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 17.3%，対照薬群で 14.4%であった。全体集団と同様に，MSRIB の部分集団で認められた主な重篤な有害事象は，急性腎障害［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）1.5%，対照薬群 0%，以下同順］，肺炎（0.5%，1.9%）および誤嚥性肺炎（1.5%，0.5%）であり，全体集団と大きく異なる点は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.3.11.2）。MSRIB の部分集団では全体集団より重篤な有害事象の発現頻度がやや高かったが，MSRIB の部分集団の被験者数が少なかったことに加え，MSRIB の治験参加者では健康状態が比較的悪く，重篤な有害事象を発現しやすいと想定されることから，結果の解釈には注意が必要である。

過量投与を伴う重篤な有害事象

cUTI を対象とした Study 2001 試験では，8[redacted] 歳の治験参加者 1 例（治験参加者番号 NXL/104/2001/[redacted]）で偶発的過量投与の重篤な有害事象が認められた。この治験参加者は治験薬の投与を 1 回のみ受けたが，治験実施計画書で規定された用量であるセフタジジム 0.5 g＋アビバクタム 0.125 g ではなく，セフタジジム 2 g＋アビバクタム 1 g が不注意により投与されていた。本治験参加者はその後も在院し，次の 2 日間にわたり有害事象や新たな臨床検査値異常は認められず，2 週間のフォローアップにおいても臨床的後遺症は認められなかった。Study 2001 試験では，有害事象を伴わない，または非重篤な有害事象のみを伴う治験薬の「重大な過量投与」を重篤な有害事象報告書にて速やかに報告することが規定されていた（NXL104/2001 試験総括報告書 Appendix 12.1.1）。

重篤な有害事象を伴わない過量投与が報告された治験参加者については 5.5 項に記載した。

また，「重篤な有害事象：ベースライン時の腎機能別の発現頻度および腎機能との関連」に示したように，用量調節を受けなかった腎機能障害を有する治験参加者で，重篤な有害事象の発現傾向に差は認められなかった。

日本人併合データ

日本人集団で最終来院時点までに認められた重篤な有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む，106 例）では 9 例に 12 件（誤嚥性肺臓炎 2 件ならびに挫傷，誤嚥性肺炎，イレウス，大腿骨骨折，腎盂腎炎，痛風，過換気，結腸癌，肺炎および肝機能検査異常が各 1 件），対照薬群（37 例）では 3 例に 4 件（高カリウム血症，低ナトリウム血症，脳梗塞および急性呼吸不全が各 1 件）報告された（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.6.2.j）。

2.1.3.1.2. 重篤な有害事象：cIAI 集団

cIAI 集団で最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 7.2%，対照薬群で 7.8%であり，投与群間で同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.6）。

cIAI 集団で認められた主な重篤な有害事象は，急性腎障害（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 0.7%，対照薬群 0.2%，以下同順）および肺炎（0.5%，0.8%）であり，全体集団とおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.6）。

日本人集団（C3591036 試験）

cIAI を対象とした C3591036 試験（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 60 例）で，最終来院時点までに重篤な有害事象は 3 例に 6 件（誤嚥性肺炎，挫傷，イレウス，大腿骨骨折，腎盂腎炎，痛風）認められた（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.6.2.j）。これらの重篤な有害事象について，簡潔な叙述を以下に示した。

治験参加者番号 C3591036/[redacted]：9[redacted] 歳の日本人男性で，第 16 日に重度の誤嚥性肺炎（報告用語：誤嚥性肺炎），軽度の挫傷（報告用語：頭部挫傷），中等度のイレウス（報告用語：イ

レウス）および中等度の大腿骨骨折（報告用語：左の大腿骨転子部骨折）を発現した。重篤な有害事象が発現時はすでに治験薬の投与を終了していたため，これらの事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。誤嚥性肺炎により治験参加者は第 16 日に死亡した。これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.7.1，Table 16.2.7.4，C3591036 試験総括報告書 14.3.3 項）。

治験参加者番号 C3591036/[redacted]：6[redacted] 歳の日本人女性で，第 8 日に中等度の腎盂腎炎（報告用語：右の腎盂腎炎）を発現した。腎盂腎炎は第 16 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.7.1，Table 16.2.7.4，C3591036 試験総括報告書 14.3.3 項）。

治験参加者番号 C3591036/[redacted]：6[redacted] 歳の日本人男性で，第 16 日に中等度の痛風（報告用語：痛風発作）を発現した。痛風は第 49 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.7.1，Table 16.2.7.4，C3591036 試験総括報告書 14.3.3 項）。

2.1.3.1.3. 重篤な有害事象：cUTI 集団

cUTI 集団で最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群で 4.8%，対照薬群で 2.6%であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.6）。

cUTI 集団で最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の多くは 2 例以下に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は腎結石（CAZ-AVI 群 3 例，対照薬群 0 例）のみであった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.6）。腎結石の重篤な有害事象は，cUTI の患者集団を反映したものであった。

日本人集団（RECAPTURE 試験）

日本人の cUTI 集団（CAZ-AVI 群 32 例，ドリペネム群 23 例）の重篤な有害事象は CAZ-AVI 群の 2 例に 2 件（過換気および結腸癌）認められた（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.6.2.j）。これらの重篤な有害事象について，簡潔な叙述を以下に示した。

- 治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]：CAZ-AVI 群の 7[redacted] 歳の日本人女性で，第 34 日に軽度の過換気（報告用語：過換気症候群）を発現した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。過換気は第 35 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（D4280C00002/4 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table Listing 1.b）。

- 治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]：CAZ-AVI 群の 5[redacted] 歳の日本人男性で，第 20 日に軽度の結腸癌（報告用語：早期結腸癌）を発現した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。結腸癌の転帰は未回復であった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（D4280C00002/4 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table Listing 1.b）。

2.1.3.1.4. 重篤な有害事象：NP 集団

NP 集団で EOT 時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群で 8.5%，メロペネム群で 6.9%であり，投与群間でおおむね同程度であった。最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群で 18.1%，メロペネム群で 13.6%であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.5 および Table 4.3.2.6.6）。臨床経過やその後の治療を反映し，EOT 時点よりも最終来院時点までに認められた重篤な有害事象の発現頻度は増加した。

NP 集団で最終来院時点までに認められた主な重篤な有害事象は，肺炎（CAZ-AVI 群 1.6%，メロペネム群 1.4%，以下同順），敗血症（1.1%，0.9%）および呼吸不全（1.1%，0.9%）であり，全体集団とおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.6）。これらの重篤な有害事象は，NP の患者集団を反映したものであった。

日本人集団（REPROVE 試験）

日本人の NP 集団（CAZ-AVI 群 14 例，メロペネム群 14 例）の重篤な有害事象は CAZ-AVI 群の 4 例に 4 件（誤嚥性肺臓炎 2 件ならびに肺炎および肝機能検査異常が各 1 件），メロペネム群の 3 例に 4 件（高カリウム血症，低ナトリウム血症，脳梗塞および急性呼吸不全が各 1 件）認められた（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.6.2.j）。これらの重篤な有害事象について，簡潔な叙述を以下に示した。

- 治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]：CAZ-AVI 群の 5[redacted] 歳の日本人男性で，第 15 日に肺炎（報告用語：NP の再発）を発現した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。肺炎は第 25 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 2.c）。

- 治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]：CAZ-AVI 群の 2[redacted] 歳の日本人男性で，第 3 日に肝機能検査異常［報告用語：肝機能検査値（AST，ALT および総ビリルビン）の異常］が発現した。本事象に対して治験薬の投与が中止された。肝機能検査異常は第 19 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 2.c）。

- 治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]：CAZ-AVI 群の 6[redacted] 歳の日本人男性で，第 28 日に誤嚥性肺炎[1]［報告用語：肺炎（誤嚥性肺炎）の再発］を発現した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。誤嚥性肺炎の転帰は未回復であった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 2.c）。

- 治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]：CAZ-AVI 群の 7[redacted] 歳の日本人男性で，$MSRIB_{orig}$ に該当する治験参加者であった。第 17 日に誤嚥性肺炎[2]（報告用語：誤嚥性肺炎の再発）を発現し，同日に死亡した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかっ

[1] 総括報告書で用いた MedDRA version 18.1 でコード化した基本語（MedDRA version 25.1 では誤嚥性肺臓炎）

[2] 総括報告書で用いた MedDRA version 18.1 でコード化した基本語（MedDRA version 25.1 では誤嚥性肺臓炎）

た。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 2.c）。

- 治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]：メロペネム群の 8[redacted] 歳の日本人男性で，$MSRIB_{orig}$ に該当する治験参加者であった。第 12 日に低ナトリウム血症（報告用語：低ナトリウム血症）および高カリウム血症（報告用語：高カリウム血症）を発現した。これらの事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。高カリウム血症は第 18 日に回復したが，低ナトリウム血症の転帰は未回復であった。治験担当医師により，低ナトリウム血症は治験薬と関連なしと判断され，高カリウム血症は治験薬と関連ありと判断された（D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 2.c）。

- 治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]：メロペネム群の 8[redacted] 歳の日本人男性で，第 14 日に脳梗塞（報告用語：脳梗塞）を発現し，同日に死亡した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 2.c）。

- 治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]：メロペネム群の 8[redacted] 歳の日本人男性で，$MSRIB_{orig}$ に該当する治験参加者であった。第 2 日に急性呼吸不全（報告用語：急性呼吸不全）を発現した。本事象に対して治験薬の投与が中止された。急性呼吸不全は第 9 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項および M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 2.c）。

2.1.4. その他の重要な有害事象

本項では，その他の重要な有害事象として，有害事象による治験薬の投与中止について記載した。有害事象により治験薬の投与を中止した治験参加者の叙述は各試験の総括報告書に記載した。なお，第 1 相試験では有害事象により治験薬の投与を中止した治験参加者は 1 例（蕁麻疹）認められた（7.1 項）。

2.1.4.1. 有害事象による投与中止：第 2/3 相試験併合データ（全体集団）

全体集団で有害事象により治験薬の投与を中止した治験参加者の割合は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 2.6%，対照薬群で 1.7%であり，投与群間でおおむね同程度であった。いずれかの投与群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，悪心［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）4 例，対照薬群 0 例，以下同順］，下痢（3 例，0 例）および頭痛（2 例，3 例）であり（Table 19），いずれも想定内の事象であった。

投与中止に至った有害事象に関する詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.7.1 および Table 4.3.2.7.2 に記載した。

Table 19. Discontinuations Due to Adverse Events Occurring in >2 Patients by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any DAE	52 (2.6)	34 (1.7)
Nausea	4 (0.2)	0 (0.0)
Diarrhoea	3 (0.1)	0 (0.0)
Headache	2 (0.1)	3 (0.1)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; DAE = discontinuation of study drug due to an adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; PT = preferred term.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes adverse events with an onset date on or after the date of the first dose.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.7.3.

日本人併合データ

有害事象により治験薬の投与を中止した日本人の治験参加者は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む，106 例）で 3 例（2.8%），対照薬群（37 例）で 3 例（8.1%）認められた。複数の治験参加者に認められた治験薬の投与に至った有害事象はなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.7.1.j）。

その内訳は cUTI を対象とした RECAPTURE 試験では CAZ-AVI 群で 2 例［胸水および低蛋白血症（治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]）および肝膿瘍（治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]）］およびドリペネム群で 1 例［腹部不快感（治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]）］，NP を対象とした REPROVE 試験では CAZ-AVI 群で 1 例［肝機能検査異常（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）］およびメロペネム群で 2 例［急性呼吸不全（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）および薬疹（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）］であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 1.b, Listing 2.c）。

cIAI を対象とした C3591036 試験では有害事象により治験薬の投与を中止した日本人の治験参加者は認められなかったが，治験薬と関連なしの有害事象により治験を中止した治験参加者は 2 例［腎盂腎炎（治験参加者番号 C3591036/[redacted]）および誤嚥性肺炎（治験参加者番号 C3591036/[redacted]）］認められた（C3591036 試験総括報告書 Table 35，Table 16.2.7.2）。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

安全性に関する注目すべき項目は 1.1.3.4 項に記載した。

第 2/3 相試験併合データにおいて，最終来院時点までに認められた，安全性に関する注目すべき項目に関する基本語別有害事象および臨床的に意義があると考えられる臨床検査値を評価した。

2.1.5.1. 肝障害

Hy's law に該当する治験参加者はいなかった。Hy's law に該当する可能性のある治験参加者の定義は 1.1.3.6 項に示した。

第 2/3 相試験併合解析で用いた肝障害関連の有害事象の基本語の一覧は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6 に，日本人集団併合解析で用いた基本語の一覧は C3591036 試験総括報告書 Table 14.3.1.9.7 に示した。

2.1.5.1.1. 肝障害：第 2/3 相試験併合データ（全体集団）

全体集団において，肝障害関連の有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 3.7%，対照薬群で 3.9%であり，投与群間で同程度であった。主な肝障害関連の有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）1.8%，対照薬群 2.0%，以下同順］およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.7%，2.1%）であり（Table 20），いずれも CAZ-AVI で想定される事象であった。

Table 20. Most Common Adverse Events of Liver Disorders (≥1% in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator) up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with at least 1 AE with PT relevant to liver disorders	74 (3.7)	79 (3.9)
Aspartate aminotransferase increased	37 (1.8)	41 (2.0)
Alanine aminotransferase increased	35 (1.7)	43 (2.1)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; PT = preferred term.
Patients with multiple AEs are counted once under each PT.
PTs included for this review are listed in M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
A patient can have 1 or more PTs reported under a given topic.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.8.2.

CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 6 例および対照薬群の 1 例では，肝障害関連の重篤な有害事象が認められ，いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。これらの有害事象の内訳は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（同一治験参加者に発現）ならびに慢性 C 型肝炎，肝酵素上昇，肝機能異常，肝機能検査異常および亜急性肝不全が各 1 例，対照薬群ではトランスアミナーゼ上昇が 1 例であった（Table 18）。このう

ち，肝機能検査異常および肝酵素上昇の重篤な有害事象は，投与中止に至った有害事象でもあった（M5.3.5.3 SCS Appendix Listing 4.3.3.15.3）。

最終来院時点までに認められた，臨床的に意義があると考えられる臨床検査値異常の発現頻度は，ALT について CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 3.6%に対し対照薬群で 3.9%（以下同順），AST について 3.6%に対し 3.0%であり，いずれの発現頻度も低く，投与群間でおおむね同程度であった（Table 26）。来院時点ごとの肝機能検査値に特段の傾向は認められず，上記の肝酵素上昇の発現頻度は想定される範囲内であった。

Hy's law に該当する可能性ありと判断された治験参加者は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 27 例（1.3%）および対照薬群の 30 例（1.5%）の合計 57 例であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.11.4）。Hy's law に該当する可能性ありと判断された治験参加者で，実際に Hy's law に該当した治験参加者はいなかった。これらの治験参加者の叙述は各試験の総括報告書に記載した。

肝障害について安全性上の懸念は認められなかった。

第 2/3 相試験併合データにおける肝障害関連の有害事象の要約は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.8.1 および Table 4.3.2.8.2 に，肝機能検査値の要約は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.11.1～Table 4.3.2.11.5 に示した。

日本人併合データ

肝障害関連の有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む，106 例）で 5 例（4.7%），対照薬群（37 例）で 4 例（10.8%）認められた。主な肝障害関連の有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加で発現頻度はいずれも CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）1.9%，対照薬群 5.4%であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.8.2.j）。

Hy's law に該当する可能性ありと判断された治験参加者は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 2 例（cIAI 集団および cUTI 集団の各 1 例）であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.11.4.j，C3591036 試験総括報告書 Table◦16.2.8.1.3 および 5.2.1.5.1 項）。Hy's law に該当する可能性ありと判断された治験参加者で，実際に Hy's law に該当した治験参加者はいなかった。

概して，全体集団と大きく異なる結果ではなかった。

2.1.5.2. *Clostridium difficile* 関連下痢症を含む下痢

抗菌薬では，胃腸管に作用し腸内の細菌叢を変化させることで，*C. difficile* 関連大腸炎を含む抗菌薬関連下痢症を引き起こす可能性が知られている。RECAPTURE 試験，RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験および REPRISE 試験の治験実施計画書では，治験薬の静脈内投与中または投与後に重大な下痢が認められた場合，治験担当医師の裁量により，糞便を採取し *C. difficile* 毒素について検出検査を行うこととした。なお，C3591036 試験ではこの検出検査は実施しなかった。

第 2/3 相試験併合解析で用いた下痢関連の有害事象の基本語の一覧は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6 に，日本人集団併合解析で用いた基本語の一覧は C3591036 試験総括報告書 Table 14.3.1.9.7 に示した。

2.1.5.2.1. 下痢：第 2/3 相試験併合データ（全体集団）

全体集団で最終来院時点までに認められた下痢関連の有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 7.6%，対照薬群で 6.5%であり，投与群間で同程度であった（Table 21）。

Table 21. Adverse Events of Diarrhea up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with at least 1 AE with PT relevant to diarrhoea	154 (7.6)	132 (6.5)
Diarrhoea	150 (7.4)	126 (6.2)
Pseudomembranous colitis	1 (<0.1)	2 (0.1)
Enteritis	1 (<0.1)	0 (0.0)
Enterocolitis	1 (<0.1)	0 (0.0)
Endoscopy gastrointestinal abnormal	1 (<0.1)	0 (0.0)
Colitis	0 (0.0)	3 (0.1)
Diarrhoea haemorrhagic	0 (0.0)	1 (<0.1)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; PT = preferred term.
Patients with multiple AEs are counted once under each PT.
PTs included for this review are listed in M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
A patient can have 1 or more PTs reported under a given topic.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.8.4.

CAZ-AVI 群の 2 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted] および NXL104/2001/[redacted]）では下痢関連の重篤な有害事象が認められ，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 3 例（治験参加者番号 D4280C00005/[redacted]，D4280C00002/[redacted] および D4280C00004/[redacted]）は，下痢関連の有害事象により治験薬の投与を中止した。下痢関連の有害事象により死亡した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.5.4）。

C. difficile 関連大腸炎は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 5 例，対照薬群で 3 例認められた。そのうち，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）および対照薬群の各 3 例

では，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.40）。治験薬と関連なしと判断された *C. difficile* 関連大腸炎のうち 1 件（治験参加者番号 D4280C00004/[redacted]）は重篤な有害事象と判断された。この事象は重度と判断され，toxin A 陽性／toxin B 陽性であり，治験薬への処置はなく転帰は回復であった（D4280C00002/4 試験総括報告書 8.2.2.6 項，Table 87）。

第 2/3 相試験併合データにおける下痢関連の有害事象の要約は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.8.3 および Table 4.3.2.8.4 に示した。

日本人併合データ

最終来院時点までに下痢関連の有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む，106 例）で 13 例（12.3%），対照薬群（37 例）で 3 例（8.1%）認められた（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.8.4.j）。*C. difficile* 関連大腸炎は認められなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.40.j）。

概して，全体集団と大きく異なる結果ではなかった。

2.1.5.3. 重度の過敏症

重度の過敏症は，以下の 3 つのサブグループに基づいて評価した。第 2/3 相試験併合解析で用いた各サブグループに該当する有害事象の基本語の一覧は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6 に，日本人集団併合解析で用いた基本語の一覧は C3591036 試験総括報告書 Table 14.3.1.9.7 に示した。

- アナフィラキシー反応
- 血管浮腫
- 重度の皮膚反応

さらに，有害事象として報告されなかった可能性のある潜在的な過敏症を評価するため，臨床的に意義があると考えられる好酸球数についての精査も行った。

2.1.5.3.1. 重度の過敏症：第 2/3 相試験併合データ（全体集団）

全体集団で最終来院時点までに認められた過敏症関連の有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 8.3%，対照薬群で 7.5%であり，投与群間でおおむね同程度であった。サブグループではアナフィラキシー反応に該当する有害事象が多く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 8.0%および対照薬群の 7.2%に認められた（Table 22）。

Table 22. Most Common Adverse Events of Hypersensitivity (≥1% in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator) up to the Last Visit by Subgroup and Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

Subgroup PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with at least 1 AE with PT relevant to hypersensitivity/ anaphylaxis	167 (8.3)	152 (7.5)
Anaphylactic reaction	161 (8.0)	145 (7.2)
Cough	30 (1.5)	29 (1.4)
Hypotension	26 (1.3)	25 (1.2)
Rash	20 (1.0)	27 (1.3)
Dyspnoea	20 (1.0)	18 (0.9)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; PT = preferred term.
Patients with multiple AEs are counted once under each subgroup and PT.
Hypersensitivity subgroup category is in bold font. Subgroups and PTs included for this review are listed in M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
A patient can have 1 or more PTs reported under a given topic or subgroup.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.8.6.

有害事象の基本語としてのアナフィラキシー反応は，CAZ-AVI 群の 1 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）に認められた。この治験参加者は，CAZ-AVI の初回投与後にバンコマイシンの初回投与を受けた。バンコマイシンの静脈内投与直後に中等度の非重篤な有害事象として「バンコマイシンに対するアレルギー反応－アナフィラキシー」を発現し，バンコマイシンの投与を中止した。CAZ-AVI の投与は継続された。本事象は回復し，さらなる症状は認められなかったことから，CAZ-AVI に対するリチャレンジ陰性（再投与による再発なし）が示された。本事象は治験担当医師により CAZ-AVI と関連なしと判断された（D4281C00001 試験総括報告書 8.2.2.4 項）。

CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 3 例（治験参加者番号 NXL104/2002/[redacted], NXL104/2002/[redacted] および D4280C00018/[redacted]）で認められた非重篤な過敏症関連の有害事象［そう痒性皮疹（NXL104/2002/[redacted]），斑状皮疹（NXL104/2002/[redacted]）ならびにそう痒症および蕁麻疹（D4280C00018/[redacted]）］は，いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され，治験薬の投与中止に至った。これらの治験参加者について，簡潔な叙述を以下に示した。

- 治験参加者番号 NXL104/2002/[redacted]：CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 3[redacted] 歳の女性で，開腹手術を受けていた。第 10 日に ALT 上昇，AST 上昇および ALP 上昇が初めて認められたが，重篤とは判断されなかった。第 12 日に，悪心および嘔吐ならびに顔面と頸部にそう痒性皮疹が認められた。そう痒性皮疹は軽度の麻疹様発疹として報告され，浮腫を伴わない皮疹であった。これらの有害事象により第 13 日に治験薬の投与が中止された。第 14 日にそう痒性皮疹は回復した。肝酵素値は低下したが依然として ULN を上回っていた。そう痒性皮疹は，治験担当医師により，軽度で治験薬とおそらく関連ありと判断された（NXL104/2002 試験総括報告書 8.3.2 項）。

- 治験参加者番号 NXL104/2002/[redacted]：CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 6[redacted] 歳の女性で，幽門形成術を受けていた。CAZ-AVI＋メトロニダゾールの投与を 5 日間受け，斑状皮疹により投与を中止した。斑状皮疹に対してジフェンヒドラミンが投与され，本事象は第 8 日に回復した。斑状皮疹は，治験担当医師により，中等度で治験薬とおそらく関連ありと判断された（NXL104/2002 試験総括報告書 8.3.3 項）。

- 治験参加者番号 D4280C00018/[redacted]：CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 4[redacted] 歳の男性で，虫垂穿孔または虫垂周囲膿瘍と診断され，経皮的アンギオカテーテルドレナージ（膿瘍ドレナージ）を受けていた。CAZ-AVI＋メトロニダゾールの投与を受け，第 1 日に蕁麻疹およびそう痒症を発現し，同日に治験薬の投与が中止された。これらの有害事象は，治験担当医師により，軽度で治験薬と関連ありと判断された（D4280C00018 試験総括報告書 11.4.3 項）。

CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例（治験参加者番号 D4280C00005/[redacted]）では，過敏症の重篤な有害事象が認められ，治験薬の投与が中止された。本事象は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され，転帰は回復であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.2 および D4280C00001/5 試験総括報告書 11.4.2 項）。

第 2/3 相試験併合データにおける過敏症関連の有害事象に関する詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.8.5 および Table 4.3.2.8.6 に示した。

日本人併合データ

最終来院時点までに過敏症関連の有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む，106 例）で 10 例（9.4%），対照薬群（37 例）で 1 例（2.7%）認められた。サブグループでアナフィラキシー反応に該当する有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 9 例（8.5%）および対照薬群の 1 例（2.7%）に認められた（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.8.6.j）。

概して，全体集団と大きく異なる結果ではなかった。

2.1.5.4. 血液学的障害

血液学的障害は，血液学的検査値に関する以下の 4 つのサブグループに基づいて評価した。これらのサブグループは，臨床検査値異常に関連する有害事象のサブグループに基づいて設定した。第 2/3 相試験併合解析で用いた各サブグループに該当する有害事象の基本語の一覧は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6 に，臨床的に意義があると考えられる血液学的検査値異常の基準は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.8.4 に示した。日本人集団併合解析で用いた各サブグ

ループに該当する有害事象の基本語の一覧は C3591036 試験総括報告書 Table 14.3.1.9.7 に示した。

- 白血球数低値（白血球減少症）
- 赤血球数低値（赤血球減少症）
- 血小板数低値（血小板減少症）
- 白血球数，赤血球数および血小板数のすべてが低値（血球減少症）

2.1.5.4.1. 血液学的障害：第 2/3 相試験併合データ（全体集団）

全体集団で最終来院時点までに認められた血液学的障害関連の有害事象の発現頻度は低く（4.0%未満），投与群間でおおむね同程度であった（Table 23）。いずれの血液学的障害サブグループでも，該当する有害事象の発現頻度は低かった［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 1.0%以下］。ただし，赤血球数低値（赤血球減少症）のサブグループに該当する有害事象の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 2.8%，対照薬群で 2.2%であり，他のサブグループより高かった。

Table 23. Adverse Events of Hematological Disorders up to the Last Visit by System Organ Class and Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

Subgroup PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with at least 1 AE with PT relevant to haematological disorder	71 (3.5)	67 (3.3)
Low WBC (Haemopoietic leukopenias)	4 (0.2)	5 (0.2)
Leukopenia	3 (0.1)	3 (0.1)
White blood cell count decreased	1 (<0.1)	3 (0.1)
Low RBC (Haemopoietic erythropenias)	56 (2.8)	45 (2.2)
Anaemia	46 (2.3)	38 (1.9)
Haemoglobin decreased	6 (0.3)	7 (0.3)
Haematocrit decreased	2 (0.1)	4 (0.2)
Red blood cell count decreased	2 (0.1)	2 (0.1)
Microcytic anaemia	2 (0.1)	0 (0.0)
Low platelets (Haemopoietic thrombocytopenias)	14 (0.7)	18 (0.9)
Platelet count decreased	8 (0.4)	6 (0.3)
Thrombocytopenia	6 (0.3)	13 (0.6)
WBC, RBC, and platelets all low (Haemopoietic cytopenias affecting >1 cell type)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Cytopenia	1 (<0.1)	0 (0.0)
Bone marrow failure	0 (0.0)	1 (<0.1)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; PT = preferred term; RBC = red blood cell; WBC = white blood cell.
Patients with multiple AEs are counted once under each subgroup and PT.
Haematological disorder subgroup categories are in bold font. Subgroups and PTs included for this review are listed in M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
A patient can have 1 or more PTs reported under a given topic or subgroup.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.8.8.

<u>白血球数低値（白血球減少症）</u>

白血球数低値のサブグループに該当する有害事象は，白血球減少症および白血球数減少のみであった。白血球減少症は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）および対照薬群の各 3 例（各 0.1%）に認められ，白血球数減少は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 1 例

（<0.1%）および対照薬群の 3 例（0.1%）に認められた（Table 23）。これらの有害事象のうち，重篤な有害事象と判断された事象はなく，いずれも投与中止には至らなかった。また，白血球数低値により死亡に至った治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.2，Table 4.3.2.7.1 および Table 4.3.2.5.4）。

赤血球数低値（赤血球減少症）

赤血球数低値のサブグループに該当する有害事象の発現頻度は 3.0%未満であり，投与群間でおおむね同程度であった。赤血球数低値のサブグループに該当する有害事象で最も多く認められた事象は貧血であり，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 2.3%および対照薬群の 1.9%に認められた（Table 23）。重篤な有害事象と判断された貧血は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 2 例（治験参加者番号 D4280C00018/[redacted] および D4281C00001/[redacted]）に 2 件認められ，対照薬群では認められなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.2）。上記の 2 例うち，1 例（治験参加者番号 D4280C00018/[redacted]）は，治験薬の最終投与 22 日後に貧血の重篤な有害事象を発現し，重症度は中等度と判断された。ヘモグロビン値は 6.5 g/dL であり，輸血のため入院した。本事象は 4 日後に回復し，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。貧血の重篤な有害事象が発現する約 9 日前には，胃炎，血便排泄およびメレナが認められていた（D4280C00018 試験総括報告書 11.4.2 項）。もう 1 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）は，第 7 日（治験薬最終投与日）に貧血の重篤な有害事象を発現した。本事象は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。この治験参加者ではベースライン時にヘモグロビン低値が認められており，治療期間中にヘモグロビン値が 10 g/L 以上低下していた（D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項）。対照薬群の 1 例が貧血により治験薬（対照薬）の投与を中止した（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.7.2）。赤血球数低値により死亡に至った治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.5.4）。

最終来院時点までに認められた，臨床的に意義があると考えられる貧血関連の血液学的検査値（ヘモグロビン値）の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 5.7%，対照薬群で 5.6%であった（Table 25）。ヘモグロビン値がベースラインから減少した治験参加者の割合は，投与群間でおおむね同程度であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.1.7 および Table 4.3.2.10.1.8）。

血小板数低値（血小板減少症）

血小板数低値のサブグループに該当する有害事象の発現頻度は低く（1.0%未満），投与群間で同程度であった（Table 23）。Study 2002 試験のメロペネム群の 1 例（治験参加者番号 NXL104/2002/[redacted]）では，2 件の重篤な有害事象（血小板数減少および肺炎）が認められ，いずれも死亡の転帰を伴った（Table 48）。REPROVE 試験の CAZ-AVI 群の 1 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）では，血小板数減少の重篤な有害事象が認められ，重度と判断された。本事象は第 11 日に発現し（投与は予定通り第 11 日に中止），治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。この治験参加者は第 17 日に原因不明の死亡に至ったが，死亡時には血小板数減少は軽快していた（M5.3.5.3 SCS Appendix Listing 4.3.3.15.3 および D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項）。

最終来院時点までに認められた，臨床的に意義があると考えられる血小板数減少の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 1.0%，対照薬群で 1.2%であった（Table 25）。

白血球数，赤血球数および血小板数のすべてが低値（血球減少症）

白血球数，赤血球数および血小板数のすべてが低値のサブグループに該当する重篤な有害事象は，メロペネム群の 1 例に 1 件（敗血症による生命を脅かす骨髄機能不全）認められ，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）では報告されなかった（Table 23）。上記の重篤な有害事象は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（D4280C00001/5 試験総括報告書 11.4.5 項）。本事象により治験中止や死亡には至らなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.7.2 および Table 4.3.2.5.4）。さらに，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例で血球減少症の非重篤な有害事象が認められた。血球減少症により治験中止に至ることはなく，本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.2, Table 4.3.2.7.2 および Table 4.3.2.4.40）。

シフトテーブルを用いて評価した血液学的検査値の推移も投与群間でおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.1.1 および Table 4.3.2.10.1.8）。

日本人併合データ

最終来院時点までに認められた血液学的障害関連の有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む，106 例）で 2 例（1.6%）認められたが，対照薬群（37 例）では認められなかった。発現した有害事象の内訳はヘモグロビン減少と血小板数減少であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.8.8.j）。有害事象の発現頻度は低く，概して，全体集団と大きく異なる結果ではなかった。

2.1.5.4.1.1. クームス試験セロコンバージョン

セフタジジムを用いた患者でクームス試験陽性（5%）が報告されている[1]。第 2/3 相試験併合データにおいて，ベースライン時のクームス試験が陰性で，その後 1 回以上のクームス試験が行われた治験参加者のデータに基づいて，クームス試験セロコンバージョン率を推定した。全体集団では，最終来院時点までに認められた，臨床的に意義があると考えられるクームス試験セロコンバージョンの発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 13.0%（128/986 例），対照薬群で 3.8%（37/978 例）であった（Table 25）。CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）では，クームス試験セロコンバージョン率は cUTI 集団で最も低く（6.3%），NP 集団で最も高かった（21.4%）（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.2）。治験期間中に溶血性貧血の有害事象が認められた治験参加者はいなかった M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.24）。

全体集団において最終来院時点までに認められた臨床的に意義があると考えられる臨床検査値として，溶血を示唆する総ビリルビン上昇の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 0.2%，対照薬群で 0.7%であり，いずれの投与群でも低く，投与群間で同程度であった（Table 26）。

クームス試験セロコンバージョンに関する血液学的障害について，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.1.5.5. 腎障害

第 2/3 相試験併合解析で用いた腎障害関連の有害事象の基本語の一覧は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6 に，日本人集団併合解析で用いた基本語の一覧は C3591036 試験総括報告書 Table 14.3.1.9.7 に示した。

2.1.5.5.1. 腎障害：第 2/3 相試験併合データ（全体集団）

全体集団で 1 件以上の腎障害関連の有害事象が認められた治験参加者は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 32 例（1.6%），対照薬群で 24 例（1.2%）であった。急性腎障害は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 12 例（0.6%）および対照薬群の 7 例（0.3%）に認められた。さらに，腎不全が両投与群の各 4 例（0.2%）に，腎機能障害が各 3 例（0.1%）に認められた（Table 24）。

Table 24. Adverse Events of Renal Disorders up to the Last Visit by Preferred Term - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with at least 1 AE with PT relevant to renal disorders	32 (1.6)	24 (1.2)
Acute kidney injury	12 (0.6)	7 (0.3)
Proteinuria	5 (0.2)	4 (0.2)
Oliguria	5 (0.2)	3 (0.1)
Renal failure	4 (0.2)	4 (0.2)
Renal impairment	3 (0.1)	3 (0.1)
Protein urine present	2 (0.1)	3 (0.1)
Urine output decreased	1 (<0.1)	0 (0.0)
Azotaemia	1 (<0.1)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; PT = preferred term.
Patients with multiple AEs are counted once under each PT.
PTs included for this review are listed in M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.7.6.
MedDRA version 19.0 was used.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.
A patient can have 1 or more PTs reported under a given topic or subgroup.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.8.10.

CAZ-AVI 群の 1 例（治験参加者番号 D4280C00006/[redacted]）は，腎不全の重篤な有害事象により死亡した。ベースライン時の CL_{cr} は，14.4 mL/min（中央検査機関）および 14.2 mL/min（治験実施医療機関の検査室）であった。治療期間中の CL_{cr} は 19 mL/min 未満で推移してい

た。腎不全の重篤な有害事象は第 14 日（治験薬最終投与 8 日後）に発現した。本事象は重度で，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。TOC 時点（第 14 日）の臨床効果は「治癒」と判定された。本治験参加者は，腎不全の重篤な有害事象により，第 22 日に死亡した（D4280C00006 試験総括報告書 11.4.2 項）。腎障害関連の有害事象により死亡した治験参加者は他にいなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.5.4）。

2.1.3.1 項に示したように，重篤な有害事象と判断された急性腎障害は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 9 例および対照薬群の 3 例に認められた。重篤な有害事象と判断された腎不全は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 3 例に認められ，対照薬群では認められなかった。重篤な有害事象と判断された腎機能障害は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 2 例および対照薬群の 1 例に認められた（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.6.2）。おそらく治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された重篤な有害事象は，CAZ-AVI 群の 1 例（治験参加者番号 NXL104/2001/[redacted]，急性腎障害，中等度）にのみ認められた。この治験参加者のベースライン時の CL_{cr} は 143.43 mL/min であった（NXL104/2001 試験総括報告書 11.3.4.3 項）。その他の腎障害関連の重篤な有害事象（上記 1 例以外の急性腎障害，腎不全および腎機能障害）は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（NXL104/2001 試験総括報告書，NXL104/2002 試験総括報告書，D4280C00001/5 試験総括報告書，D4280C00018 試験総括報告書，D4280C00002/4 試験総括報告書，D4281C00001 試験総括報告書および D4280C00006 試験総括報告書）。また，非重篤な有害事象として対照薬群で腎不全および尿中蛋白陽性が各 1 例に認められ，いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.40）。

治験薬の投与中止に至った急性腎障害の有害事象は，CAZ-AVI 群の 1 例および対照薬群の 2 例に認められた（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.7.2）。治験薬の投与中止に至った腎不全の有害事象は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 2 例および対照薬群の 1 例に認められた（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.7.2）。治験薬の投与中止に至った腎機能障害の有害事象は，CAZ-AVI 群の 1 例に認められた（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.7.2）。治験薬の投与中止に至った腎障害関連の有害事象は他には認められなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.7.2）。

以上の腎障害関連の有害事象に加えて，MedDRA SMQ では検出されないが急性腎障害を示唆する有害事象の基本語について精査したところ，以下の結果が得られた（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.32 および Table 4.3.2.6.2）。

- 血中クレアチニン増加：CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）6 例，対照薬群 6 例
- 血中尿素増加：CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）1 例，対照薬群 2 例
- 腎クレアチニンクリアランス減少：CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）1 例，対照薬群 0 例

最終来院時点までに認められた，臨床的に意義があると考えられる腎障害関連の血液生化学的検査値（クレアチニンおよび血中尿素窒素）の発現頻度は低く（1%未満），投与群間で同程度であった（Table 26）。

日本人併合データ

最終来院時点までに腎障害関連の有害事象が認められた治験参加者は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む，106 例）で 2 例（1.9%）であり，対照薬群（37 例）では認められなかった。発現した有害事象の内訳は尿量減少と腎機能障害であった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.8.10.j）。

有害事象の発現頻度は低く，概して，全体集団と大きく異なる結果ではなかった。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

個々の治験参加者の叙述は各試験の総括報告書に記載した。第 2 相および第 3 相試験で報告された死亡を含む重篤な有害事象については，総括報告書内の関連セクションを Table 16 に示した。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 臨床検査値の評価：血液学的検査値

3.1.1. 血液学的検査値：第 2/3 試験併合データ（全体集団）

最終来院時点までに認められた，臨床的に意義があると考えられる血液学的検査値の発現頻度は投与群間で同程度であった。例えば，白血球増加症の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 1.8%，対照薬群で 2.1%であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.2）。

最終来院時点までに最も多く認められた臨床的に意義があると考えられる血液学的検査値は，直接クームス試験陽性（ベースライン時は陰性）であり，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）の 13.0%および対照薬群の 3.8%に認められた。その他に多く認められた臨床的に意義があると考えられる血液学的検査値は，赤血球容積比減少［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）5.5%，対照薬群 6.0%，以下同順］およびヘモグロビン減少（5.7%，5.6%）であった（Table 25）。第 2/3 相試験併合データには対象疾患として cIAI が含まれており，cIAI では外科的処置を要する場合があることを踏まえると，上記の結果は想定内であった。臨床的に意義があると考えられる血液学的検査値が認められた個々の治験参加者に関する詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Listing 4.3.2.10.7 に示した。

血液学的検査値の推移は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.1.7 に示した。血液学的検査値のボックスプロットは，M5.3.5.3 SCS Appendix Figure 4.4.2.1.1.3，Figure 4.4.2.1.1.6，Figure 4.4.2.1.1.9，Figure 4.4.2.1.1.12，Figure 4.4.2.1.1.15，Figure 4.4.2.1.1.18，Figure 4.4.2.1.1.21，Figure 4.4.2.1.1.24，Figure 4.4.2.1.1.27，Figure 4.4.2.1.1.30，Figure 4.4.2.1.2.3，Figure 4.4.2.1.2.6，Figure 4.4.2.1.2.9，Figure 4.4.2.1.2.12，Figure 4.4.2.1.2.15，Figure 4.4.2.1.2.18，Figure 4.4.2.1.2.21，Figure 4.4.2.1.2.24，Figure 4.4.2.1.2.27 および Figure 4.4.2.1.2.30 に示した。

Table 25. Potentially Clinically Significant Postbaseline (Any Time up to the Last Visit) Hematology Values - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

Clinical Laboratory Variable (SI Unit)	PCS Criteria	Number (%) of Patients	
		CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Basophils, particle concentration (10^9/L)	n	1729	1732
	>4×ULN and >300% increase from baseline	1 (0.1)	2 (0.1)
Coombs test, direct	n	986	978
	Negative at baseline and positive at postbaseline	128 (13.0)	37 (3.8)
Eosinophils, particle concentration (10^9/L)	n	1736	1742
	>4×ULN and >300% increase from baseline	2 (0.1)	3 (0.2)
Erythrocyte, volume fraction (ratio)	n	1578	1573
	<0.8×LLN and >20% decrease from baseline	87 (5.5)	94 (6.0)
	>1.3×ULN and >30% increase from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythrocytes, particle concentration (10^{12}/L)	n	1759	1772
	<0.8×LLN and >20% decrease from baseline	95 (5.4)	92 (5.2)
	>1.3×ULN and >30% increase from baseline	1 (0.1)	0 (0.0)
Haemoglobin (g/L)	n	1760	1772
	<0.8×LLN and >20% decrease from baseline	101 (5.7)	100 (5.6)
	>1.3×ULN and >30% increase from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukocytes, particle concentration (10^9/L)	n	1759	1772
	<0.65×LLN and >60% decrease from baseline	13 (0.7)	13 (0.7)
	>1.6×ULN and >100% increase from baseline	32 (1.8)	37 (2.1)
Lymphocytes, particle concentration (10^9/L)	n	1747	1754
	<0.25×LLN and >75% decrease from baseline	3 (0.2)	6 (0.3)
	>1.5×ULN and >100% increase from baseline	6 (0.3)	11 (0.6)

Table 25. Potentially Clinically Significant Postbaseline (Any Time up to the Last Visit) Hematology Values - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

Clinical Laboratory Variable (SI Unit)	PCS Criteria	Number (%) of Patients	
		CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Monocytes, particle concentration (10^9/L)	n	1743	1746
	>4×ULN and >300% increase from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)
Neutrophils, particle concentration (10^9/L)	n	1743	1747
	<0.65×LLN and >75% decrease from baseline	16 (0.9)	17 (1.0)
	>1.6×ULN and >100% increase from baseline	70 (4.0)	59 (3.4)
Platelets, particle concentration (10^9/L)	n	1663	1673
	<0.65×LLN and >50% decrease from baseline	17 (1.0)	20 (1.2)
	>1.5×ULN and >100% increase from baseline	59 (3.5)	63 (3.8)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; LLN = lower limit of normal value; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with both baseline and postbaseline values; PCS = potentially clinically significant; SI = International System of Units; ULN = upper limit of normal.
Baseline is the last non-missing value before the start of the treatment period in which study treatment was received.
Percentages are based on the number of patients with a baseline and at least 1 postbaseline value.
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.2.

3.2. 臨床検査値の評価：血液生化学的検査値

肝障害および腎障害に関する血液生化学的検査値については，安全性に関する注目すべき項目としてそれぞれ 2.1.5.1 項および 2.1.5.5 項に記載した。本項では，肝障害および腎障害以外の臨床的に意義があると考えられる血液生化学的検査値について示す。

3.2.1. 血液生化学的検査値：第 2/3 相試験併合データ（全体集団）

肝障害および腎障害以外の臨床的に意義があると考えられる血液生化学的検査値の発現頻度は低く，投与群間で同程度であった（Table 26）。臨床的に意義があると考えられる血液生化学的検査値が認められた個々の治験参加者に関する詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Listing 4.3.2.10.8 に示した。

最終来院時点までの血液生化学的検査値およびその推移は投与群間でおおむね同様であり，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で特段の傾向や安全性上の懸念は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.3.7）。

血液生化学的検査値のボックスプロットは，M5.3.5.3 SCS Appendix Figure 4.4.2.2.1.3，Figure 4.4.2.2.1.6，Figure 4.4.2.2.1.9，Figure 4.4.2.2.1.12，Figure 4.4.2.2.1.15，Figure 4.4.2.2.1.18，Figure

4.4.2.2.1.21，Figure 4.4.2.2.1.24，Figure 4.4.2.2.1.27，Figure 4.4.2.2.1.30，Figure 4.4.2.2.1.33，Figure 4.4.2.2.1.36，Figure 4.4.2.2.1.39，Figure 4.4.2.2.1.42，Figure 4.4.2.2.1.45，Figure 4.4.2.2.1.48，Figure 4.4.2.2.1.51，Figure 4.4.2.2.2.3，Figure 4.4.2.2.2.6，Figure 4.4.2.2.2.9，Figure 4.4.2.2.2.12，Figure 4.4.2.2.2.15，Figure 4.4.2.2.2.18，Figure 4.4.2.2.2.21，Figure 4.4.2.2.2.24，Figure 4.4.2.2.2.27，Figure 4.4.2.2.2.30，Figure 4.4.2.2.2.33，Figure 4.4.2.2.2.36，Figure 4.4.2.2.2.39，Figure 4.4.2.2.2.42，Figure 4.4.2.2.2.45，Figure 4.4.2.2.2.48 および Figure 4.4.2.2.2.51 に示した。

Table 26. Potentially Clinically Significant Postbaseline (Any Time up to the Last Visit) Chemistry Values - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients	
Clinical Laboratory Variable (SI Unit)	**PCS Criteria**	**CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)**	**Comparator (N=2026)**
Alanine aminotransferase (µkat/L)	n	1818	1821
	>3×ULN and >200% increase from baseline	66 (3.6)	71 (3.9)
Albumin (g/L)	n	1837	1829
	<0.5×LLN and >50% decrease from baseline	2 (0.1)	3 (0.2)
	>1.5×ULN and >50% increase from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
Alkaline phosphatase (µkat/L)	n	1919	1923
	<0.5×LLN and >80% decrease from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2×ULN and >100% increase from baseline	51 (2.7)	44 (2.3)
Aspartate aminotransferase (µkat/L)	n	1761	1757
	>3×ULN and >200% increase from baseline	63 (3.6)	53 (3.0)
Bilirubin, direct (Conjugated) (µmol/L)	n	1403	1381
	>2.5×ULN and >150% increase from baseline	4 (0.3)	17 (1.2)
Bilirubin, total (µmol/L)	n	1841	1836
	>2×ULN and >150% increase from baseline	4 (0.2)	13 (0.7)
Creatinine (µmol/L)	n	1929	1928
	>2×ULN and >100% increase from baseline	8 (0.4)	12 (0.6)
Gamma-glutamyl-transferase (µkat/L)	n	1763	1759
	>3×ULN and >200% increase from baseline	78 (4.4)	84 (4.8)
Potassium (mmol/L)	n	1893	1882
	<0.8xLLN and >20% decrease from baseline	43 (2.3)	39 (2.1)
	>1.2xULN and >20% increase from baseline	15 (0.8)	13 (0.7)

Table 26. Potentially Clinically Significant Postbaseline (Any Time up to the Last Visit) Chemistry Values - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients	
Clinical Laboratory Variable (SI Unit)	**PCS Criteria**	**CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)**	**Comparator (N=2026)**
Urea nitrogen (mmol/L)	n	1930	1927
	<0.2×LLN and >100% decrease from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3×ULN and >200% increase from baseline	3 (0.2)	3 (0.2)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; LLN = lower limit of normal value; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with both baseline and postbaseline values; PCS = potentially clinically significant; SI = International System of Units; ULN = upper limit of normal.
Baseline is the last non-missing value before the start of the treatment period in which study treatment was received.
Percentages are based on the number of patients with a baseline and at least 1 postbaseline value.
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.4.

3.3. 臨床検査値の評価：血液凝固検査値

3.3.1. 血液凝固検査値：第 2/3 相試験併合データ（全体集団）

最終来院時点までの血液凝固検査値の推移は投与群間でおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.5.7）。臨床的に意義があると考えられる INR およびプロトロンビン時間の発現頻度は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で対照薬群より高かった（Table 27）。ただし，該当する治験参加者は少なく，群間差も小さかった。メトロニダゾールの添付文書では，メトロニダゾールをワルファリンと併用するとワルファリンの抗凝血作用を増強する可能性が示唆されている[3]。血液凝固検査値について，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で安全性上の懸念は認められなかった。

第 2/3 相試験併合データにおける血液凝固検査値に関する詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.6 および Table 4.3.2.10.9 に示した。血液凝固検査値のボックスプロットは，M5.3.5.3 SCS Appendix Figure 4.4.2.3.1.3，Figure 4.4.2.3.1.6，Figure 4.4.2.3.1.9，Figure 4.4.2.3.2.3，Figure 4.4.2.3.2.6 および Figure 4.4.2.3.2.9 に示した。

Table 27. Potentially Clinically Significant Postbaseline (Any Time up to the Last Visit) Coagulation Values - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients	
Clinical Laboratory Variable (SI Unit)	**PCS Criteria**	**CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)**	**Comparator (N=2026)**
Activated partial thromboplastin time (s)	n	1617	1642
	<0.5×LLN and >50% decrease from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2×ULN and >100% increase from baseline	8 (0.5)	18 (1.1)
Prothrombin complex INR (ratio)	n	1638	1663
	<0.5×LLN and >50% decrease from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2×ULN and >100% increase from baseline	24 (1.5)	13 (0.8)
Prothrombin time (s)	n	1627	1652
	<0.5×LLN and >50% decrease from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2×ULN and >100% increase from baseline	24 (1.5)	14 (0.8)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; INR = international normalized ratio; LLN = lower limit of normal value; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with both baseline and postbaseline values; PCS = potentially clinically significant; s = second; SI= International System of Units; ULN = upper limit of normal.
Baseline is the last non-missing value before the start of the treatment period in which study treatment was received.
Percentages are based on the number of patients with a baseline and at least 1 postbaseline value.
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.10.6.

3.4. 第 2/3 試験併合データに含まれない C3591036 試験（日本人試験，cIAI）の結果

C3591036 試験の臨床検査値はファイザー標準の CaPS に基づき評価された。

主な臨床検査値異常は血液学的検査ではリンパ球／白血球減少，好中球／白血球増加および単球／白血球増加であった。血液生化学検査では C 反応性タンパク増加が全例に認められた他に，アルブミン値減少，タンパク減少が多く認められた。ALT 増加は 3 例（5.0%），AST 増加は 5 例（8.3%）に認められた（Table 28）。

Table 28. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) (Safety Analysis Set) (Protocol C3591036)

Laboratory Abnormalities:			PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE	
Number of Participants Evaluable for Laboratory Abnormalities:			60	
Number (%) of Participants with Laboratory Abnormalities:			60 (100.0%)	
Group	**Parameter (Units)**	**Primary Criteria**	**N**	**n (%)**
HEMATOLOGY	Hemoglobin (g/L)	< 0.8x LLN	60	10 (16.7)
	Hematocrit (L/L)	< 0.8x LLN	60	9 (15.0)
	Erythrocytes (10^12/L)	< 0.8x LLN	60	9 (15.0)
	Platelets (10^9/L)	< 0.5x LLN	60	2 (3.3)
		> 1.75x ULN	60	1 (1.7)
	Leukocytes (10^9/L)	< 0.6x LLN	60	1 (1.7)
		> 1.5x ULN	60	11 (18.3)
	Lymphocytes (10^9/L)	< 0.8x LLN	9	6 (66.7)
	Lymphocytes/Leukocytes (%)	< 0.8x LLN	60	48 (80.0)
		> 1.2x ULN	60	1 (1.7)
	Neutrophils (10^9/L)	> 1.2x ULN	15	10 (66.7)
	Neutrophils/Leukocytes (%)	< 0.8x LLN	60	2 (3.3)
		> 1.2x ULN	60	21 (35.0)
	Basophils/Leukocytes (%)	> 1.2x ULN	59	9 (15.3)
	Eosinophils (10^9/L)	> 1.2x ULN	8	1 (12.5)
	Eosinophils/Leukocytes (%)	> 1.2x ULN	60	8 (13.3)
	Monocytes (10^9/L)	> 1.2x ULN	8	1 (12.5)
	Monocytes/Leukocytes (%)	> 1.2x ULN	60	16 (26.7)
CLINICAL CHEMISTRY	Bilirubin (umol/L)	> 1.5x ULN	60	2 (3.3)
	Direct Bilirubin (umol/L)	> 1.5x ULN	60	2 (3.3)
	Aspartate Aminotransferase (ukat/L)	> 3.0x ULN	60	5 (8.3)
	Alanine Aminotransferase (ukat/L)	> 3.0x ULN	60	3 (5.0)
	Gamma Glutamyl Transferase (ukat/L)	> 3.0x ULN	60	4 (6.7)
	Protein (g/L)	< 0.8x LLN	60	26 (43.3)
	Albumin (g/L)	< 0.8x LLN	60	53 (88.3)
	Urea Nitrogen (mmol/L)	> 1.3x ULN	60	4 (6.7)

Table 28. Incidence of Laboratory Test Abnormalities (Without Regard to Baseline Abnormality) (Safety Analysis Set) (Protocol C3591036)

Laboratory Abnormalities:			PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE	
Number of Participants Evaluable for Laboratory Abnormalities:			60	
Number (%) of Participants with Laboratory Abnormalities:			60 (100.0%)	
Group	**Parameter (Units)**	**Primary Criteria**	**N**	**n (%)**
	Creatinine (umol/L)	> 1.3x ULN	60	2 (3.3)
	Sodium (mmol/L)	< 0.95x LLN	60	1 (1.7)
	Potassium (mmol/L)	< 0.9x LLN	60	5 (8.3)
		> 1.1x ULN	60	1 (1.7)
	Calcium (mmol/L)	< 0.9x LLN	60	16 (26.7)
	Glucose (mmol/L)	> 1.5x ULN	60	20 (33.3)
	C Reactive Protein (mg/L)	> 1.1x ULN	60	60 (100.0)
URINALYSIS	URINE Glucose	≥ 1	60	8 (13.3)
	URINE Protein	≥ 1	60	10 (16.7)
	URINE Hemoglobin	≥ 1	60	29 (48.3)

NOTE: N = total number of participants with at least one observation of the given laboratory test while on study treatment or during lag time.
n = number of participants with a laboratory abnormality meeting specified criteria while on study treatment or during lag time.
Percentages are displayed for the laboratory tests having a category with >= 1 evaluable participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2022 (11:34) Source Data: adlb Table Generation: 11JAN2023 (11:53)
(Database snapshot date : 07DEC2022) Output File: ./csr6/C3591036/adlb_s301
Table 14.3.4.1.1 PF-06947386 is for Pfizer internal use.

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

バイタルサイン測定値は，EOT 時点および最終来院時点までのデータを要約した。規定の時点で脈拍数／心拍数，収縮期血圧および拡張期血圧を測定し，これらのバイタルサイン測定値について，臨床的に意義があると考えられるベースラインからの変化を評価した。

4.1.1. バイタルサイン：第 2 相および第 3 相試験

バイタルサインについては，第 2 相および第 3 相試験のデータを併合しなかった。バイタルサイン測定値の平均値の推移は，Study 2001 試験，Study 2002 試験，RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験，REPRISE 試験および C3591036 試験で評価した。これらの推移は投与群間で同様であり，いずれの試験でも重大な変化ではなく，明らかに治験薬と関連のある傾向は認められなかった。臨床的に意義があると考えられるバイタルサイン測定値の異常はいずれの試験でも報告されなかった（NXL104/2001 試験総括報告書 8.5.2 項，NXL104/2002 試験総括報告書 8.5.2 項，D4280C00001/5 試験総括報告書 8.5.1 項，D4280C00018 試験総括報告書 8.5.1 項，D4280C00002/4 試験総括報告書 8.5.1 項，D4281C00001 試験総括報告書 8.5.1 項ならびに D4280C00006 試験総括報告書 8.5.1 項，C3591036 試験総括報告書 5.2.3.1 項）。

4.2. 心電図

4.2.1. 心電図：第 2 相および第 3 相試験

心電図については，第 2 相および第 3 相試験のデータを併合しなかった。なお，C3591036 試験では治験薬投与後に心電図検査を実施しなかった。

Study 2001 試験および Study 2002 試験において心電図データを事後的に解析したところ，投与期間中に心拍数の著しい低下が認められた。これは，発熱および感染症の管理におそらく関連がある変化と考えられた。この心拍数の変動を QTcF で補正することができなかったため，観察された QTcF のわずかな延長および投与群間の不均衡の解釈には注意が必要である。Study 2001 試験および Study 2002 試験のいずれの試験でも，心電図データのばらつきが大きく，投与群間でデータ範囲が広く重なり合うことから，臨床的に意義がある群間差ではないと考えられた（NXL104/2001 試験心電図解析レポート 7 項および NXL104/2002 試験心電図解析レポート 7 項）。

心電図データについて，QTcB および QTcF ならびにそれらのベースラインからの変化の平均値は，RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験および REPRISE 試験で評価した。これらのデータおよび変化はいずれの試験でも投与群間で同様であった。明らかに治験薬と関連のある傾向や安全性上の懸念は認められなかった（D4280C00001/5 試験総括報告書 8.5.2 項および 8.5.3 項，D4280C00018 試験総括報告書 8.5.2 項および 8.5.3 項，D4280C00002/4 試験総括報告書 8.5.2 項および 8.5.3 項，D4281C00001 試験総括報告書 8.5.2 項ならびに D4280C00006 試験総括報告書 8.5.2 項および 8.5.3 項）。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

安全性に関する内因性要因および外因性要因は第 2/3 相試験併合データに基づいて評価した。

5.1. 内因性要因

5.1.1. 人種または民族の影響

5.1.1.1. 人種または民族の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団）

全体集団では，治験参加者の大部分が白人であった［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）62.0%，対照薬群 63.0%］。アジア人の治験参加者の割合は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾー

ル併用を含む）で 31.4%，対照薬群で 30.3%であった。その他の人種カテゴリーでは該当する治験参加者が少なかったため（各投与群 20 例未満；ただし「その他」は各投与群 108 例），意味のある比較はできなかった（Table 7）。

ヒスパニック/ラテン系の治験参加者の割合は，CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 9.3%，対照薬群で 10.4%であった（Table 7）。

最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，人種間（白人およびアジア人）および投与群間でおおむね同程度であった（Table 29）。

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，人種間（白人およびアジア人）および投与群間でおおむね同程度であった。ただし，報告された有害事象の件数が限定されており，国別の有害事象発現傾向およびその影響を評価することはできなかった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.27）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.13 に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.27 に示した。各対象疾患において臨床的に意義がある差は認められなかったが，一部の人種および有害事象カテゴリーでは該当する事象の件数が限定されたため，確定的な結論を得ることはできなかった。

Table 29. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Race - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

	CAZ-AVI +/− MTZ		Comparator	
AE Category[a], n (%)	**White (N=1255)**	**Asian (N=636)**	**White (N=1277)**	**Asian (N=613)**
Any AE	547 (43.6)	364 (57.2)	534 (41.8)	349 (56.9)
Any AE with outcome of death[b]	29 (2.3)	11 (1.7)	28 (2.2)	8 (1.3)
Any SAE	113 (9.0)	54 (8.5)	99 (7.8)	37 (6.0)
Any DAE[c]	27 (2.2)	22 (3.5)	18 (1.4)	15 (2.4)
Any AE of severe intensity	76 (6.1)	43 (6.8)	88 (6.9)	32 (5.2)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; DAE = discontinuation of study drug due to an adverse event; IP = investigational product; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b. Deaths due to disease progression are not presented.
c. Action taken with the IP was permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.

Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.13.

5.1.2. 年齢の影響

5.1.2.1. 年齢の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団）

全体集団では，年齢カテゴリーが高齢になるほど治験参加者が少なく，この傾向は投与群間で同様であった（Table 7）。最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度を Table 30 に示した。有害事象の発現頻度は投与群間でおおむね同程度であった。また，いずれの投与群でも，高齢になるほど各有害事象カテゴリーの有害事象の発現頻度が高くなる傾向が認められた。高齢になるほど併存疾患の発症率や死亡率が高くなることを考慮すると，これらの傾向は想定内であった。

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，年齢カテゴリー間および投与群間でおおむね同程度であった。ただし，報告された有害事象の件数が限定されるため，年齢カテゴリー間または投与群間で差が認められる場合でもその差の解釈には注意が必要である（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.26）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.12 に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.26 に示した。各対象疾患において臨床的に意義がある差は認められなかったが，一部の年齢カテゴリーおよび有害事象カテゴリーでは該当する事象の件数が限定されたため，確定的な結論を得ることはできなかった。

Table 30. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Age Group - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

	CAZ-AVI +/− MTZ				Comparator			
AE Category[a], n (%)	**≥18 to 45 years (N=697)**	**46 to 64 years (N=666)**	**65 to 74 years (N=347)**	**75 to 90 years (N=314)**	**≥18 to 45 years (N=680)**	**46 to 64 years (N=673)**	**65 to 74 years (N=354)**	**75 to 90 years (N=319)**
Any AE	301 (43.2)	334 (50.2)	175 (50.4)	186 (59.2)	281 (41.3)	322 (47.8)	163 (46.0)	199 (62.4)
Any AE with outcome of death[b]	5 (0.7)	11 (1.7)	8 (2.3)	17 (5.4)	2 (0.3)	5 (0.7)	13 (3.7)	17 (5.3)
Any SAE	35 (5.0)	62 (9.3)	34 (9.8)	45 (14.3)	28 (4.1)	37 (5.5)	38 (10.7)	42 (13.2)
Any DAE[c]	14 (2.0)	20 (3.0)	9 (2.6)	9 (2.9)	9 (1.3)	10 (1.5)	9 (2.5)	6 (1.9)
Any AE of severe intensity	22 (3.2)	39 (5.9)	27 (7.8)	37 (11.8)	23 (3.4)	34 (5.1)	30 (8.5)	40 (12.5)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; DAE = discontinuation of study drug due to an adverse event; IP = investigational product; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.

b. Deaths due to disease progression are not presented.

c. Action taken with the IP was permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.

Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).

The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).

Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.12.

日本人併合データ

日本人集団で最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，対象例数が少ないものの，概して，全体集団と大きく異なる結果ではなかった（Table 31）。

Table 31. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Age Group - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Total							
	Number (%) of Patients [a]							
	CAZ-AVI+/-MTZ				Comparator			
AE category	>=18-45 (N=26)	46-64 (N=32)	65-74 (N=24)	75-90 (N=24)	>=18-45 (N=7)	46-64 (N=6)	65-74 (N=7)	75-90 (N=17)
Any AE	20 (76.9)	24 (75.0)	13 (54.2)	18 (75.0)	6 (85.7)	4 (66.7)	6 (85.7)	10 (58.8)
Any AE with outcome = death [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
Any SAE	1 (3.8)	3 (9.4)	2 (8.3)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)
Any AE leading to discontinuation of IP [c]	1 (3.8)	1 (3.1)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (11.8)
Any AE of severe intensity	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (17.6)

[a] Patients with multiple adverse events (AEs) in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in
more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Deaths due to disease progression are not presented here. [c] Action taken, investigational product (IP) permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.
Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsae Output File: ./ctd6/D4280ROWSUB/ae223_31_th Date of Generation: 13JAN2023 (01:53)
Table 4.3.2.4.12.t is for Pfizer internal use.

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，報告された有害事象の件数が限定され，対象例数が少ないものの，概して全体集団と大きく異なる結果ではなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.26.j）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.12.j に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix 4.3.2.4.26.j に示した。

5.1.3. 性別の影響

5.1.3.1. 性別の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団）

最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，男女間および投与群間でおおむね同程度であった（Table 32）。

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，男女間および投与群間でおおむね同程度であった。ただし，報告された有害事象の件数が限定されるため，男女間または投与群間で差が認められる場合でもその差の解釈には注意が必要である（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.25）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.11 に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.25 に示した。各対象疾患において臨床的に意義がある差は認められなかったが，一部の有害事象カテゴリーでは該当する事象の件数が限定されたため，確定的な結論を得ることはできなかった。

Table 32. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Gender - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

	CAZ-AVI +/− MTZ		Comparator	
AE Category[a], n (%)	Male (N=1133)	Female (N=891)	Male (N=1147)	Female (N=879)
Any AE	556 (49.1)	440 (49.4)	563 (49.1)	402 (45.7)
Any AE with outcome of death[b]	29 (2.6)	12 (1.3)	24 (2.1)	13 (1.5)
Any SAE	115 (10.2)	61 (6.8)	97 (8.5)	48 (5.5)
Any DAE[c]	31 (2.7)	21 (2.4)	25 (2.2)	9 (1.0)
Any AE of severe intensity	83 (7.3)	42 (4.7)	83 (7.2)	44 (5.0)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; DAE = discontinuation of study drug due to an adverse event; IP = investigational product; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b. Deaths due to disease progression are not presented.
c. Action taken with the IP was permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.

Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.11.

日本人併合データ

日本人集団で最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，対象例数が少ないものの，概して全体集団と大きく異なる結果ではなかった（Table 33）。

Table 33. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Gender - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Total			
	Number (%) of Patients [a]			
	CAZ-AVI+/-MTZ		Comparator	
AE category	Male (N=51)	Female (N=55)	Male (N=16)	Female (N=21)
Any AE	39 (76.5)	36 (65.5)	12 (75.0)	14 (66.7)
Any AE with outcome = death [b]	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
Any SAE	7 (13.7)	2 (3.6)	3 (18.8)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of IP [c]	3 (5.9)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (4.8)
Any AE of severe intensity	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)

[a] Patients with multiple adverse events (AEs) in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in
more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Deaths due to disease progression are not presented here. [c] Action taken, investigational product (IP) permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.
Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsae Output File: ./ctd6/D4280ROWSUB/ae223_31_tg Date of Generation: 13JAN2023 (01:53)
Table 4.3.2.4.11.t is for Pfizer internal use.

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，報告された有害事象の件数が限定され，対象例数が少ないものの，概して全体集団と大きく異なる結果ではなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.25.j）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.11.j に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.25.j に示した。

5.1.4. BMI の影響

5.1.4.1. BMI の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団）

全体集団では，治験参加者の大部分で BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満であった［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）45.5%，対照薬群 45.7%］（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.2）。

最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，BMI カテゴリー間および投与群間でおおむね同程度であった（Table 34）。

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，BMI カテゴリー間および投与群間でおおむね同程度であった。ただし，報告された有害事象の件数が限定されるため，BMI カテゴリー間または投与群間で差が認められる場合でもその差の解釈には注意が必要である（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.28）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.14 に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.28 に示した。各対象疾患において臨床的に意義がある差は認められなかったが，一部の BMI カテゴリーおよび有害事象カテゴリーでは該当する事象の件数が限定されたため，確定的な結論を得ることはできなかった。

Table 34. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Baseline BMI (kg/m^2) Group - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

	CAZ-AVI +/− MTZ					Comparator				
AE Category[a], n (%)	**<18.5 (N=156)**	**18.5 to <25 (N=920)**	**25 to <30 (N=564)**	**≥30 (N=357)**	**Missing (N=27)**	**<18.5 (N=152)**	**18.5 to <25 (N=925)**	**25 to <30 (N=557)**	**≥30 (N=367)**	**Missing (N=25)**
Any AE	92 (59.0)	458 (49.8)	250 (44.3)	177 (49.6)	19 (70.4)	84 (55.3)	442 (47.8)	267 (47.9)	158 (43.1)	14 (56.0)
Any AE with outcome of death[b]	7 (4.5)	15 (1.6)	7 (1.2)	8 (2.2)	4 (14.8)	3 (2.0)	17 (1.8)	12 (2.2)	4 (1.1)	1 (4.0)
Any SAE	20 (12.8)	72 (7.8)	47 (8.3)	31 (8.7)	6 (22.2)	11 (7.2)	63 (6.8)	45 (8.1)	25 (6.8)	1 (4.0)
Any DAE[c]	2 (1.3)	22 (2.4)	11 (2.0)	12 (3.4)	5 (18.5)	6 (3.9)	12 (1.3)	10 (1.8)	6 (1.6)	0 (0.0)
Any AE of severe intensity	17 (10.9)	52 (5.7)	28 (5.0)	22 (6.2)	6 (22.2)	11 (7.2)	59 (6.4)	37 (6.6)	19 (5.2)	1 (4.0)

Abbreviations: AE = adverse event; BMI = body mass index; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; DAE = discontinuation of study drug due to an adverse event; IP = investigational product; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b. Deaths due to disease progression are not presented.
c. Action taken with the IP was permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.

Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.14.

日本人併合データ

日本人集団で最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，対象例数が少ないものの，概して，全体集団と大きく異なる結果ではなかった（Table 35）。

Table 35. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Baseline BMI (kg/m^2) Group - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Total									
	Number (%) of Patients [a]									
	CAZ-AVI+/-MTZ					Comparator				
AE category	< 18.5 (N=12)	18.5 - <25 (N=65)	25 - 30 (N=24)	>= 30 (N=5)	Missing (N=0)	< 18.5 (N=12)	18.5 - <25 (N=18)	25 - 30 (N=6)	>= 30 (N=0)	Missing (N=1)
Any AE	8 (66.7)	51 (78.5)	12 (50.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	10 (83.3)	13 (72.2)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE with outcome = death [b]	1 (8.3)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE	1 (8.3)	6 (9.2)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of IP [c]	1 (8.3)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE of severe intensity	1 (8.3)	1 (1.5)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 35. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Baseline BMI (kg/m^2) Group - (Safety Analysis Set) - Japanese Population - Total (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Total									
	Number (%) of Patients [a]									
	CAZ-AVI+/-MTZ					Comparator				
AE category	< 18.5 (N=12)	18.5 - <25 (N=65)	25 - 30 (N=24)	>= 30 (N=5)	Missing (N=0)	< 18.5 (N=12)	18.5 - <25 (N=18)	25 - 30 (N=6)	>= 30 (N=0)	Missing (N=1)

[a] Patients with multiple adverse events (AEs) in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Deaths due to disease progression are not presented here. [c] Action taken, investigational product (IP) permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.
Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsae Output File: ./ctd6/D4280ROWSUB/ae223_31_tj Date of Generation: 13JAN2023 (01:53)
Table 4.3.2.4.14.t is for Pfizer internal use.

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，報告された有害事象の件数が限定され，対象例数が少ないものの，概して全体集団と大きく異なる結果ではなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.28.j）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.14.j に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.28.j に示した。

5.1.5. 腎機能の影響

5.1.5.1. 腎機能の影響：第 2/3 試験併合データ（全体集団）

該当試験では以下の CL_{cr} が認められた患者を除外した。

- 70 mL/min 未満（Study 2001 試験）
- 50 mL/min 未満（Study 2002 試験）
- 50 mL/min 以下（RECLAIM3 試験の治験実施計画書改訂第 3 版で，CL_{cr} が 30 mL/min 超 50 mL/min 以下の中等度の腎機能障害を有する患者を除外したが，それまでは適格としていた）
- 30 mL/min 以下（RECLAIM 試験および RECAPTURE 試験）
- 16 mL/min 未満（REPROVE 試験）
- 6 mL/min 未満（REPRISE 試験）

各治験実施医療機関の検査室で測定されたベースライン時の CL_{cr}（Cockcroft–Gault 計算式を用いて算出）に基づいて，全体集団の治験参加者を以下の腎機能カテゴリーに分類した。

- CL_{cr} が 81 mL/min 以上：腎機能正常
- CL_{cr} が 51～80 mL/min：軽度の腎機能障害
- CL_{cr} が 31～50 mL/min：中等度の腎機能障害
- CL_{cr} が 30 mL/min 以下：重度の腎機能障害

全体集団では，治験参加者の大部分が正常な腎機能または軽度の腎機能障害（CL_{cr} が 51 mL/min 以上）を有していた［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）89.8%，対照薬群 89.5%］。重度の腎機能障害を有する治験参加者は少なく（各投与群で 25 例未満），意味のある比較はできなかった。CL_{cr} に基づく腎機能カテゴリー別の治験参加者数は，投与群間でおおむね同程度であった（Table 7）。

最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，腎機能カテゴリー間および投与群間でおおむね同程度であった（Table 36）。

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，腎機能カテゴリー間および投与群間でおおむね同程度であった。ただし，報告された有害事象の件数が限定されるため，腎機能カテゴリー間または投与群間で差が認められる場合でもその差の解釈には注意が必要である（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.29）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.15 に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.29 に示した。各対象疾患において臨床的に意義がある差は認められなかったが，一部の腎機能カテゴリーおよび有害事象カテゴリーでは該当する事象の件数が限定されたため，確定的な結論を得ることはできなかった。

Table 36. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Baseline Renal Status CL_{cr} (mL/min) - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

	CAZ-AVI +/− MTZ					Comparator				
AE Category[a], n (%)	**≤30 (N=22)**	**31 to 50 (N=175)**	**51 to 80 (N=681)**	**≥81 (N=1136)**	**Missing (N=10)**	**≤30 (N=18)**	**31 to 50 (N=190)**	**51 to 80 (N=656)**	**≥81 (N=1157)**	**Missing (N=5)**
Any AE	14 (63.6)	102 (58.3)	325 (47.7)	549 (48.3)	6 (60.0)	15 (83.3)	101 (53.2)	318 (48.5)	529 (45.7)	2 (40.0)
Any AE with outcome of death[b]	2 (9.1)	9 (5.1)	19 (2.8)	11 (1.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	7 (3.7)	21 (3.2)	8 (0.7)	0 (0.0)
Any SAE	3 (13.6)	31 (17.7)	63 (9.3)	79 (7.0)	0 (0.0)	6 (33.3)	24 (12.6)	50 (7.6)	65 (5.6)	0 (0.0)
Any DAE[c]	1 (4.5)	10 (5.7)	13 (1.9)	27 (2.4)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (2.6)	12 (1.8)	17 (1.5)	0 (0.0)
Any AE of severe intensity	2 (9.1)	24 (13.7)	46 (6.8)	53 (4.7)	0 (0.0)	7 (38.9)	22 (11.6)	45 (6.9)	53 (4.6)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{cr} = creatinine clearance; DAE = discontinuation of study drug due to an adverse event; IP = investigational product; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b. Deaths due to disease progression are not presented.
c. Action taken with the IP was permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.

Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.15.

日本人併合データ

第 2/3 試験併合データに含まれなかった C3591036 試験では，推定 CL_{cr} が 50 mL/min 以下の患者は除外した。日本人集団で最終来院時点までに認められた有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，対象例数が少ないものの，概して，全体集団と大きく異なる結果ではなかった（Table 37）。

Table 37. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Baseline Renal Status CLcr (mL/min) - (Safety Analysis Set) - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Total									
	Number (%) of Patients [a]									
	CAZ-AVI+/-MTZ					Comparator				
AE category	<= 30 (N=0)	31 - 50 (N=9)	51 - 80 (N=43)	>= 81 (N=53)	Missing (N=1)	<= 30 (N=1)	31 - 50 (N=8)	51 - 80 (N=14)	>= 81 (N=13)	Missing (N=1)
Any AE	0 (0.0)	7 (77.8)	28 (65.1)	40 (75.5)	0 (0.0)	1 (100.0)	4 (50.0)	9 (64.3)	12 (92.3)	0 (0.0)
Any AE with outcome = death [b]	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE	0 (0.0)	1 (11.1)	5 (11.6)	3 (5.7)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of IP [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE of severe intensity	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (2.3)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 37. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit in Any Category by Baseline Renal Status CLcr (mL/min) - (Safety Analysis Set) - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Total									
	Number (%) of Patients [a]									
	CAZ-AVI+/-MTZ					Comparator				
AE category	<= 30 (N=0)	31 - 50 (N=9)	51 - 80 (N=43)	>= 81 (N=53)	Missing (N=1)	<= 30 (N=1)	31 - 50 (N=8)	51 - 80 (N=14)	>= 81 (N=13)	Missing (N=1)

[a] Patients with multiple adverse events (AEs) in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Deaths due to disease progression are not presented here. [c] Action taken, investigational product (IP) permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.
Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsae Output File: ./ctd6/D4280ROWSUB/ae223_31_tk Date of Generation: 13JAN2023 (01:53)
Table 4.3.2.4.15.t is for Pfizer internal use.

最終来院時点までに認められた有害事象（基本語）の発現頻度は，報告された有害事象の件数が限定され，対象例数が少ないものの，概して全体集団と大きく異なる結果ではなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.29.j）。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.15.j に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 4.3.2.4.29.j に示した。

5.1.6. 敗血症

5.1.6.1. 敗血症患者集団での安全性

敗血症の診断定義を満たす治験参加者集団を「敗血症患者集団」と定義した。詳細は敗血症の M2.7.3 に記載した。

第 3 相試験併合データ（C3591036 試験を除く）

第 3 相試験 5 試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験および REPRISE 試験）を対象とした併合データでは，敗血症患者集団での有害事象の発現頻度は投与群間で大きな違いはなかった（Table 38）。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象は認められなかった。CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）では，重篤な有害事象として，REPROVE 試験の 1 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）に左室不全（重度，回復）が認められ，別の 1 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）に敗血症（中等度，軽快）が認められた。いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Listing 25.1，D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項）。

敗血症患者集団の CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で最も多く認められた有害事象は，セフタジジム単剤で既知の事象である下痢であった（Table 39）。

Table 38. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category in Sepsis Patients - Phase 3 Pool (except for C3591036 study)

	cIAI		cUTI		NP		Total	
AE Category[a], n (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=0)	Comparator (N=1)	CAZ-AVI (N=0)	Comparator (N=1)	CAZ-AVI (N=7)	Meropenem (N=3)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=7)	Comparator (N=5)
Any AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (60.0)
Any AE with outcome of death[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of IP[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
Any AE of severe intensity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in a treatment group; NP = nosocomial pneumonia; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b. Deaths due to disease progression are not presented.
c. Action taken, IP permanently stopped.

Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit.
MedDRA version 19.0.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Table 8.1.

Table 39. Adverse Events up to the Last Visit by System Organ Class and Preferred Term in Sepsis Patients- Phase 3 Pool (except for C3591036 study)

	cIAI		cUTI		NP		Total	
SOC PT, n (%)[a]	CAZ-AVI + MTZ (N=0)	Comparator (N=1)	CAZ-AVI (N=0)	Comparator (N=1)	CAZ-AVI (N=7)	Meropenem (N=3)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=7)	Comparator (N=5)
Patients with any AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (60.0)
Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	1 (33.3)	4 (57.1)	1 (20.0)
Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
Device related sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (20.0)
Confusional state	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
Nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Hypertonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Conjunctival oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (66.7)	1 (14.3)	2 (40.0)
Atrial fibrillation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
Sinus tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
Ventricular tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
Left ventricular failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	1 (33.3)	4 (57.1)	1 (20.0)
Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)
Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

Table 39. Adverse Events up to the Last Visit by System Organ Class and Preferred Term in Sepsis Patients- Phase 3 Pool (except for C3591036 study)

	cIAI		cUTI		NP		Total	
SOC PT, n (%)[a]	CAZ-AVI + MTZ (N=0)	Comparator (N=1)	CAZ-AVI (N=0)	Comparator (N=1)	CAZ-AVI (N=7)	Meropenem (N=3)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=7)	Comparator (N=5)
Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (20.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Myopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (20.0)
Renal failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
Haematuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in a treatment group; NP = nosocomial pneumonia; PT = preferred term; SOC = system organ class.

a. Number (%) of patients with AEs, sorted by system organ class in international order and by preferred term in MedDRA hierarchy.

A patient can have 1 or more preferred terms reported under a given system organ class.

Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 19.0.

Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Table 23.1.

日本人併合データ

日本人の敗血症患者集団は C3591036 試験（cIAI）の CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）2 例が含まれた。いずれの治験参加者も有害事象を発現したが，重篤な有害事象，重度の有害事象，投与中止に至った有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 8.1.j）。有害事象の内訳は下痢，抹消腫脹，皮膚カンジダ，股部白癬，四肢痛，感覚鈍麻でいずれも 1 例に発現した（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Table 23.1.j）。

5.1.6.2. 敗血症評価可能患者集団での安全性

敗血症患者集団に準ずる治験参加者集団を「敗血症評価可能患者集団」と定義した。詳細は敗血症の M2.7.3 に記載した。

第 3 相試験併合データ（C3591036 試験を除く）

第 3 相試験 5 試験（RECLAIM 試験，RECLAIM3 試験，RECAPTURE 試験，REPROVE 試験および REPRISE 試験）を対象とした併合データでは，敗血症評価可能患者集団での有害事象の発現頻度は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で対照薬群より高かった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった（Table 40）。

敗血症評価可能患者集団の CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で報告された重篤な有害事象で，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された事象は，RECAPTURE 試験の 1 例（治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]）で認められた慢性 C 型肝炎（軽度，回復）のみであった。CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で報告されたその他の重篤な有害事象は，腎結石症（治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]，中等度，回復），過換気（治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]，軽度，回復，日本人），うっ血性心不全（治験参加者番号 D4280C00005/[redacted]，重度，回復したが後遺症あり），急性腎障害（治験参加者番号 D4280C00005/[redacted]，重度，回復），左室不全（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]，重度，回復），敗血症（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]，中等度，軽快），処置による出血（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]，重度，回復）および末梢動脈閉塞性疾患（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]，重度，回復）であり，いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Listing 25.2, D4280C00001/5 試験総括報告書 11.4.2 項，D4280C00002/4 試験総括報告書 11.4.2 項，D4281C00001 試験総括報告書 11.4.2 項）。

敗血症評価可能患者集団の CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で多く認められた有害事象は，セフタジジム単剤で既知の事象である下痢，悪心および嘔吐であった（Table 41）。

Table 40. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category in Sepsis Evaluable Patients - Phase 3 Pool (except for C3591036 study)

	cIAI		cUTI		NP		Total	
AE Category[a], n (%)	**CAZ-AVI + MTZ (N=9)**	**Comparator (N=8)**	**CAZ-AVI (N=21)**	**Comparator (N=20)**	**CAZ-AVI (N=13)**	**Meropenem (N=7)**	**CAZ-AVI +/− MTZ (N=43)**	**Comparator (N=35)**
Any AE	7 (77.8)	5 (62.5)	16 (76.2)	9 (45.0)	13 (100.0)	5 (71.4)	36 (83.7)	19 (54.3)
Any AE with outcome of death[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE	1 (11.1)	3 (37.5)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	7 (16.3)	3 (8.6)
Any AE leading to discontinuation of IP[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (14.3)	1 (2.3)	1 (2.9)
Any AE of severe intensity	1 (11.1)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (7.0)	2 (5.7)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in a treatment group; NP = nosocomial pneumonia; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b. Deaths due to disease progression are not presented.
c. Action taken, IP permanently stopped.

Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit.
MedDRA version 19.0.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Table 8.2.

Table 41. Adverse Events up to the Last Visit by System Organ Class and Preferred Term (≥2 Patients in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator for Total) in Sepsis Evaluable Patients - Phase 3 Pool (except for C3591036 study)

	cIAI		cUTI		NP		Total	
SOC PT, n (%)[a]	CAZ-AVI + MTZ (N=9)	Comparator (N=8)	CAZ-AVI (N=21)	Comparator (N=20)	CAZ-AVI (N=13)	Meropenem (N=7)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=43)	Comparator (N=35)
Patients with any AE	7 (77.8)	5 (62.5)	16 (76.2)	9 (45.0)	13 (100.0)	5 (71.4)	36 (83.7)	19 (54.3)
Infections and infestations	2 (22.2)	2 (25.0)	6 (28.6)	5 (25.0)	5 (38.5)	3 (42.9)	13 (30.2)	10 (28.6)
Pneumonia	1 (11.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (2.3)	4 (11.4)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (5.7)
Urinary tract infection	1 (11.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (14.3)	3 (7.0)	2 (5.7)
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (14.3)	2 (10.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (9.3)	3 (8.6)
Headache	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (9.5)	2 (10.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.0)	3 (8.6)
Cardiac disorders	2 (22.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	3 (42.9)	3 (7.0)	4 (11.4)
Atrial fibrillation	2 (22.2)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (4.7)	2 (5.7)
Vascular disorders	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (9.3)	0 (0.0)
Hypertension	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	5 (55.6)	1 (12.5)	6 (28.6)	1 (5.0)	6 (46.2)	1 (14.3)	17 (39.5)	3 (8.6)
Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (5.0)	5 (38.5)	0 (0.0)	6 (14.0)	1 (2.9)
Constipation	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)
Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	5 (11.6)	0 (0.0)
Vomiting	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (14.3)	5 (11.6)	2 (5.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (5.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	5 (11.6)	1 (2.9)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (4.7)	1 (2.9)
Renal and urinary disorders	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (14.3)	4 (9.3)	1 (2.9)
Nephrolithiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)

Table 41. Adverse Events up to the Last Visit by System Organ Class and Preferred Term (≥2 Patients in the CAZ-AVI +/− MTZ or Comparator for Total) in Sepsis Evaluable Patients - Phase 3 Pool (except for C3591036 study)

	cIAI		cUTI		NP		Total	
SOC PT, n (%)[a]	CAZ-AVI + MTZ (N=9)	Comparator (N=8)	CAZ-AVI (N=21)	Comparator (N=20)	CAZ-AVI (N=13)	Meropenem (N=7)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=43)	Comparator (N=35)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (9.5)	4 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	5 (14.3)
Infusion site phlebitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; N = number of patients in a treatment group; NP = nosocomial pneumonia; PT = preferred term; SOC = system organ class.
a. Number (%) of patients with AEs, sorted by system organ class in international order and by preferred term in MedDRA hierarchy.
A patient can have 1 or more preferred terms reported under a given system organ class.
Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
MedDRA version 19.0.
Source: M5.3.5.3 Summary of Clinical Efficacy and Safety Sepsis Table 23.2.

日本人併合データ

敗血症評価可能患者集団での有害事象は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む，7 例）で 5 例，対照薬群（3 例）で 1 例認められた。重篤な有害事象は CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で 1 例認められたが，治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象はいずれの群でも認められなかった（Table 42）。重篤な有害事象は過換気（治験参加者番号 D4280C00002/[redacted]，軽度，回復）で治験薬と関連なしと判断された（M5.3.5.3 J-CTD SCS Additional Appendix Listing 1.b）。

Table 42. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of patients [a]							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
AE category	CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)
Any AE	1 (100.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	1 (33.3)
Any AE with outcome = death [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of IP [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE of severe intensity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 42. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of patients [a]							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
AE category	CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)

[a] Patients with multiple adverse events (AEs) in the same category are counted only once in that category.
Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
[b] Deaths due to disease progression are not presented here.
[c] Action taken, investigational product (IP) permanently stopped.
Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit.
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsae Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/t8_2 Date of Generation: 13JAN2023 (10:48)

敗血症評価可能患者集団の CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）で複数の治験参加者に認められた有害事象は，四肢痛のみであった（Table 43）。

Table 43. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit by System Organ Class and Preferred Term - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of patients [a]							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
System organ class/ Preferred term	CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)
Patients with any AE	1 (100.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	1 (33.3)
Infections and infestations	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (33.3)
Tinea cruris	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Tinea pedis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Nervous system disorders	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (33.3)
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Hypoaesthesia	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Hyperventilation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

Table 43. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit by System Organ Class and Preferred Term - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of patients [a]							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
System organ class/ Preferred term	CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
Eczema asteatotic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Acne	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)
Periarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Pain in extremity	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
Peripheral swelling	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Non-cardiac chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Investigations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Hepatic enzyme increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

Table 43. Summary of Clinical Safety Adverse Events up to Last Visit by System Organ Class and Preferred Term - Sepsis Evaluable Patients - Japanese Population (Studies C3591036(cIAI), RECAPTURE(cUTI), REPROVE(NP))

	Number (%) of patients [a]							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
System organ class/ Preferred term	CAZ-AVI+MTZ (N=1)	Comparator (N=0)	CAZ-AVI (N=6)	Comparator (N=3)	CAZ-AVI (N=0)	Meropenem (N=0)	CAZ-AVI+/-MTZ (N=7)	Comparator (N=3)

[a] Number (%) of patients who reported at least 1 adverse event (AE) for a preferred term, sorted in decreasing order of frequency in patients treated
with CAZ-AVI+/-MTZ. Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last visit.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.1.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: rsae Output File: ./ctd6/Sepsis_C359/t23_2 Date of Generation: 13JAN2023 (12:57)

5.2. 外因性要因

5.2.1. 地域別の有害事象

第 1 相試験は，西欧（英国，フランス，ベルギーおよびスウェーデン），中国およびその他の地域（米国等）で実施した。C3591036 試験を除く第 2 相および第 3 相試験は，西欧（ベルギー，フランス，ドイツ，ギリシャ，イタリア，オランダ，ポルトガル，スペインおよび英国），東欧（ブルガリア，クロアチア，チェコ，ハンガリー，ラトビア，リトアニア，ポーランド，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，トルコおよびウクライナ），中国およびその他の地域（アルゼンチン，ブラジル，カナダ，チリ，グアテマラ，インド，イスラエル，日本，ヨルダン，レバノン，マレーシア，メキシコ，ペルー，フィリピン，韓国，南アフリカ，台湾，タイ，米国およびベトナム）で実施した（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.2.1）。

第 2/3 相試験併合データの全体集団において，地域別の治験参加者数は投与群間で同程度であり（Table 7），治験参加者の大部分が東欧［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）48.9%，対照薬群 49.2%，以下同順］またはその他の地域（32.4%，31.9%）で組み入れられた。

いずれの地域でも，有害事象カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，投与群間でおおむね同程度であり，西欧で最も高かった。死亡に至った有害事象の発現頻度は，西欧以外の地域ではおおむね同程度であった。東欧では，いずれの有害事象カテゴリーでも，報告された有害事象は少なかった（Table 44）。

個々の有害事象の地域別の発現頻度は，CAZ-AVI の既知の安全性プロファイルと一致していた。頭痛の発現頻度は，西欧［CAZ-AVI 群（メトロニダゾール併用を含む）13 例（12.1%），対照薬群 10 例（9.7%），以下同順］で東欧［21 例（2.1%），21 例（2.1%）］，その他の地域［47 例（7.2%），62 例（9.6%）］および中国［2 例（0.7%），4 例（1.4%）］より高かった（M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.30）。ただし，西欧の治験参加者はそれ以外の地域より少なく，上記の頭痛の発現頻度の違いが安全性プロファイルの違いを示唆するものとは考えられなかった。

いずれの地域でも，安全性プロファイルの違いを示唆する有害事象は認められなかった。

各対象疾患における有害事象カテゴリー別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.16 に，基本語別の有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.30 に示した。各対象疾患において臨床的に意義がある差は認められなかったが，一部の地域および有害事象カテゴリーでは該当する事象の件数が限定されたため，確定的な結論を得ることはできなかった。

Table 44. Adverse Events up to the Last Visit in Any Category by Region - Phase 2/3 Pool (Safety Analysis Set)

	CAZ-AVI +/− MTZ				Comparator			
AE Category[a], n (%)	**Western Europe (N=107)**	**Eastern Europe (N=989)**	**Rest of World (N=655)**	**China (N=273)**	**Western Europe (N=103)**	**Eastern Europe (N=996)**	**Rest of World (N=646)**	**China (N=281)**
Any AE	87 (81.3)	341 (34.5)	427 (65.2)	141 (51.6)	80 (77.7)	316 (31.7)	413 (63.9)	156 (55.5)
Any AE with outcome of death[b]	7 (6.5)	16 (1.6)	13 (2.0)	5 (1.8)	4 (3.9)	16 (1.6)	12 (1.9)	5 (1.8)
Any SAE	18 (16.8)	65 (6.6)	63 (9.6)	30 (11.0)	12 (11.7)	60 (6.0)	48 (7.4)	25 (8.9)
Any DAE[c]	5 (4.7)	13 (1.3)	26 (4.0)	8 (2.9)	4 (3.9)	12 (1.2)	12 (1.9)	6 (2.1)
Any AE of severe intensity	16 (15.0)	44 (4.4)	35 (5.3)	30 (11.0)	17 (16.5)	49 (4.9)	40 (6.2)	21 (7.5)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; DAE = discontinuation of study drug due to an adverse event; IP = investigational product; MTZ = metronidazole; N = number of patients in the treatment group; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category are counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category are counted once in each of those categories.
b. Deaths due to disease progression are not presented.
c. Action taken with the IP was permanently stopped. Includes AEs and SAEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.

Percentages are based on the total number of patients in the subgroup and treatment group (N).
The Phase 2/3 pool consists of Studies NXL104/2001, NXL104/2002, D4280C00001/5 (RECLAIM), D4280C00018 (RECLAIM3), D4280C00002/4 (RECAPTURE), D4281C00001 (REPROVE), and D4280C00006 (REPRISE).
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.16.

5.3. 薬物相互作用

5.3.1. エタノールとの相互作用

CAZ-AVI とエタノールの相互作用は評価していない。N-メチルテトラゾールチオール基を有するセファロスポリン系抗菌薬（セフメノキシム，moxalactam およびセフォペラゾン）では，アルコールと併用投与した際に，ジスルフィラム様反応をまれに引き起こすことが知られているが[4]，セフタジジムには N-メチルテトラゾールチオール基はない。

5.3.2. 薬物相互作用

アミノグリコシド系抗菌薬や強力な利尿剤（フロセミドなど）などの腎毒性を有する薬剤と高用量のセファロスポリン系抗菌薬を併用投与すると，腎機能に有害な影響を及ぼす可能性がある。

クロラムフェニコールは，in vitro でセフタジジムや他のセファロスポリン系抗菌薬と拮抗することが示されている。この臨床的重要性は不明であるが，CAZ-AVI とクロラムフェニコールを併用投与する場合は，拮抗作用の可能性を考慮すべきである。

アビバクタムは顕著な CYP 阻害作用を示さなかった。In vitro において，アビバクタムおよびセフタジジムは，臨床で想定される曝露量の範囲で CYP を誘導しなかった。アビバクタムおよびセフタジジムは，臨床で想定される曝露量の範囲で主要な腎および肝トランスポーターを阻害しなかった。

In vitro において，アビバクタムは OAT1 および OAT3 の基質となり，これらのトランスポーターがアビバクタムの取り込みに関与し，アビバクタムの排泄に影響を与える可能性が示唆されている。In vitro において，プロベネシド（強力な OAT 阻害薬）は OAT1 および OAT3 によるアビバクタムの取り込みを 56%～70%阻害したことから，併用投与によりアビバクタムの排泄が変化する可能性が考えられた。アビバクタムとプロベネシドの臨床薬物相互作用試験は実施していないため，アビバクタムとプロベネシドの併用は推奨していない。

また，海外市販後の臨床使用経験（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から，MATE1 および MATE2-K の基質薬または阻害薬との相互作用に基づくと思われる安全性上の懸念は認められなかった（M5.3.6 Safety Review – ceftazidime avibactam and potential DDI with MATE1/MATE2-K substrate/inhibitors）。

したがって，腎および肝トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（M2.7.2.3.1.3）。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊婦または授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験では，妊娠についてスクリーニングを行い，妊娠検査が陽性の患者を除外した。第 2 相試験では，ヒト絨毛性ゴナドトロピン上昇が認められた女性で CAZ-AVI を投与された者はいなかった。

第 1 相試験の D4280C00023 試験では，1 例で妊娠が認められた。この治験参加者はコホート 2 に組み入れられ，セフタロリンフォサミル／アビバクタムの投与を受けた。スクリーニング時および投与前日の血清妊娠検査は陰性であったが，追跡調査時に陽性となった。本治験参加者

は，避妊薬としてノルエチステロンを使用していた。妊娠検査陽性を受け，医学的な理由によらない選択的中絶が行われた。本治験参加者は，妊娠検査が陽性となる前に治験薬の投与を完了していた。

C3591036 試験を除く第 3 相試験では，8 例で妊娠が認められた。このうち 2 例は RECLAIM 試験の治験参加者で，いずれもメロペネム群の治験参加者であった。1 例は健常児を満期出産し，もう 1 例では選択的中絶が行われた。残りの 6 例は RECAPTURE 試験の治験参加者で，2 例は CAZ-AVI 群，4 例はドリペネム群の治験参加者であった。ドリペネム群の 4 例のうち，3 例は健常児を満期出産し，1 例は自然流産に至った（この治験参加者は過去にも 1 回の自然流産を経験していた）。CAZ-AVI 群の 2 例のうち，1 例は健常児を満期出産したが，最終月経期が治験薬最終投与 8 日後であったことから，胎児の治験薬への曝露はなかったと考えられた。
CAZ-AVI 群のもう 1 例では，医学的な理由によらない選択的中絶が行われた。

REPRISE 試験では，cUTI を有する 6[redacted] 歳の閉経期の女性で，血清妊娠検査が 1 回偽陽性となった。この治験参加者は，CAZ-AVI 群に割り付けられ投与を受けていたが，治験を継続した。

C3591036 試験では妊娠例は認められなかった。

<u>妊婦への影響</u>

妊婦での CAZ-AVI の投与に関する臨床データは限られている。動物を用いた胚・胎児発生に関する試験では，セフタジジムまたはアビバクタムの治療濃度に相当する曝露量で有害な影響は認められていない。妊娠ラットに妊娠期間および授乳期間を通じて，アビバクタムを投与したところ，出生児の腎臓および尿管の形態にわずかな変化が認められた。

CAZ-AVI は，明らかに必要な場合および潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回る場合を除き，妊娠中に使用してはならない。

<u>授乳婦への影響</u>

CAZ-AVI のヒト母乳中への移行性に関するデータはない。セフタジジムは少量がヒトの母乳中に移行する。アビバクタムがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。CAZ-AVI は，授乳中の女性には，明らかに必要な場合にのみ投与すべきである。授乳している場合は，中断が推奨される。

<u>受胎能への影響</u>

CAZ-AVI がヒトの受胎能に及ぼす影響は検討されていない。動物を用いたセフタジジムまたはアビバクタムの試験では，受胎能に関する有害な影響は認められていない。

5.5. 過量投与

CAZ-AVI は，cIAI，cUTI，NP 等の感染症に対する非経口療法を適応として開発されており，CAZ-AVI の投与は，訓練を受けた医療従事者による管理・監視を要する。そのため，意図的または偶発的な過量投与の可能性は低いと考えられる。ただし，中等度から重度の腎機能障害を有する患者および末期腎不全の患者では，適切な用量調節が行われなかった場合に，過量投与が起きる可能性がある。

5.5.1. 第 1 相試験

第 1 相試験では，過量投与を受けた治験参加者は認められなかった。なお，第 1 相試験 2 試験では，治験実施計画書の規定に基づき，推奨用量より高用量で CAZ-AVI を投与した。

D4280C00007 試験では，健康治験参加者の 1 投与群にセフタジジム 3 g＋アビバクタム 2 g（生理食塩液を 30 分かけて静脈内投与後，CAZ-AVI を 30 分かけて単回静脈内投与）を投与した。この投与群では，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が 7 件（紅斑性皮疹，嘔吐，消化不良，悪心，そう痒症，蕁麻疹および排尿困難が各 1 件）認められた。このうち，蕁麻疹は，投与中止に至った有害事象でもあった。

D4280C00009 試験では，健康治験参加者の 1 投与群にセフタジジム 3 g＋アビバクタム 1 g（3 日間にわたり合計 9 回，1 回当たり 2 時間かけて静脈内投与）を投与した。この投与群では，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が 7 件（下痢 2 件ならびに腹部不快感，注入部位反応，不安，感覚鈍麻および咳嗽が各 1 件）認められた。重篤な有害事象は認められなかった。

以上の有害事象を精査したところ，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

5.5.2. 第 2 相および第 3 相試験

第 2/3 相試験併合データにおいて，CAZ-AVI の過量投与が 14 例に報告された。これらの過量投与について，詳細を以下に示した。

Study 2001 試験の 1 例（治験参加者番号 NXL104/2001/[redacted]）では CAZ-AVI の偶発的過量投与が認められた（2.1.3.1.1 項）。

REPROVE 試験の 1 例（治験参加者番号 D4281C00001/[redacted]）では，誤って CAZ-AVI が増量投与された（予定されたセフタジジム 1 g＋アビバクタム 0.25 g ではなく，セフタジジム 2 g＋アビバクタム 0.5 g が投与された）。この過量投与による有害事象は認められなかった。

CAZ-AVI の過量投与が報告されたその他の 12 例（RECLAIM 試験 4 例および RECAPTURE 試験 8 例）では，CL_{cr} の低下が確認された後，中等度の腎機能障害を有する治験参加者で必要な用量調節（減量）が遅延したことで過量投与に至った。これらの過量投与による有害事象は認められなかった。

CAZ-AVI の過量投与が認められた 14 例のうち，重篤な有害事象として過量投与が報告された治験参加者は 1 例のみであった。この治験参加者は Study 2001 試験の 1 例であり，偶発的過量投与の重篤な有害事象を発現したが，本事象に伴う症状は認められなかった。その他の 13 例では，CAZ-AVI の過量投与に関連する有害事象は認められなかった。

第 2 相および第 3 相試験では，上記以外にも過量投与の有害事象が 1 件認められたが，治験薬ではない acenocoumarol の過量投与であったため，上記の考察には含めなかった。本事象は RECLAIM 試験で CAZ-AVI＋メトロニダゾールの投与を受けた cIAI の治験参加者 1 例で報告された（D4280C00001/5 試験総括報告書 Appendix 12.2.7.1）。なお，C3591036 試験では CAZ-AVI の過量投与は認められなかった（C3591036 試験総括報告書 Table 16.2.7.3）。

CL_{cr} が 50 mL/min 以下に低下した治験参加者では，治験担当医師の裁量により用量調節を行うこととした。しかし，この用量調節は必ずしも実施されるわけではなく，また，事前準備（瀉血，臨床検査値測定，報告，用量変更の指示，用量変更の決定など）により遅延が見込まれた。したがって，これらの治験参加者では推奨用量より高用量で治験薬が投与された可能性があった。実際に推奨用量より高用量で治験薬が投与された場合でも，必ずしも治験担当医師により過量投与として報告されるわけではなかった。これらの治験参加者で安全性シグナルは認められなかった。

以上の過量投与について精査したところ，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

CAZ-AVI の過量投与の可能性は低い。ただし，中等度から重度の腎機能障害を有する患者や血液透析を受けている末期腎不全患者では過量投与が発生する可能性がある。CAZ-AVI の過量投与により，セフタジジムを原因とする脳症，痙攣，昏睡などの神経学的後遺症が生じる可能性がある。

過量投与に対する治療は，各国の標準的な治療法に従うものとする。セフタジジムおよびアビバクタムはいずれも血液透析により一部が除去可能である。

5.6. 薬物乱用

セファロスポリン系β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤と乱用の可能性との関連は不明であり，CAZ-AVI の乱用の可能性に関する化学的または薬理学的な根拠は知られていない。いずれの臨床試験でも CAZ-AVI の乱用の可能性を示す有害事象は認められておらず，セフタジジムの乱用の可能性に関する疫学的データも存在しない。

5.7. 離脱症状および反跳現象

セファロスポリン系β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤と離脱症状または反跳現象との関連は不明であり，離脱症状または反跳現象の可能性は予想されていない。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する影響を評価する試験は実施していない。ただし，自動車運転能力および機械操作能力に影響を与え得る副作用（浮動性めまいなど）が生じる可能性はある。

6. 市販後データ

PSUR 第 [redacted] 報（報告期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を基に，CAZ-AVI に関する全世界での市販後安全性情報を以下に示した。

欧州連合では，CAZ-AVI は成人および小児（生後 3 ヵ月以上）における以下の感染症の治療に適応を有する。

- cIAI
- 腎盂腎炎を含む cUTI
- VAP を含む NP

- 上記の感染症のいずれかに関連する，または関連が疑われる成人における菌血症

これらに加え，治療選択肢が限定される成人および小児（生後 3 ヵ月以上）の患者における好気性グラム陰性菌による感染症の治療にも適応を有する。

CAZ-AVI の臨床開発プログラムには現在までの累積で 5030 例が参加したと推定され，1635 例が CAZ-AVI の単独投与を受けた。

CAZ-AVI の発売開始後からの累積曝露は約 9986 人年であり，投与患者は 444,848 例であった。今回の報告期間における曝露は約 2911 人年であり，投与患者は 129,673 例であった。

2023 年 2 月現在，CAZ-AVI は 93 ヵ国で製造販売承認を得ている。

今回の PSUR では，2021 年 11 月 18 日付の CDS を安全性参照情報としている。今回の報告期間において，上記安全性参照情報の安全性関連の変更はなかった。

規制当局または製造販売業者により，CAZ-AVI について安全性上の理由に基づく措置は取られなかった。

今回の報告期間において，新規に検出されたシグナル，評価継続中のシグナルおよび評価が終了したシグナルは認められなかった。

現行の欧州 RMP 第 3.2 版（2020 年 5 月）（EMEA/H/C/004027/II/0015）の記載のとおり，CAZ-AVI について重要な特定されたリスクはない。重要な潜在的リスクとして，肝毒性および薬剤耐性菌の出現が挙げられている。

不足情報としては，妊婦，授乳婦および免疫不全患者への影響が挙げられている。

今回の報告期間において，新たな重要なリスクは認められなかった。

CAZ-AVI のベネフィットに照らして，CAZ-AVI のリスクを評価した。CAZ-AVI の安全性および有効性に関する利用可能なデータから，全体的なベネフィット・リスクプロファイルは良好に維持されていると判断された。

以上より，CAZ-AVI について，安全性参照情報の変更および追加のリスク最小化活動は不要と判断された。

7. 付録

7.1. Phase 1 Studies Safety Information

Common Adverse Events: Phase 1 Pool

A summary of the incidence of AEs by treatment group is presented in Table 45. Because of the small number of subjects in the treatment groups, results are interpreted with caution. Overall, results showed similar incidence of AEs for avibactam administered to healthy volunteers compared with placebo and broadly similar incidences for avibactam administered to renally impaired or healthy elderly subjects. Although the number of healthy volunteers in the CAZ-AVI plus MTZ treatment group was small, a higher incidence of AEs compared with other treatment groups was noted and likely reflected the addition of the safety profile of metronidazole.

Table 45. Incidence of Adverse Events in Phase 1 Pool (Safety Analysis Set)

Group (Number of Subjects in Treatment Group)	Number of Subjects With an AE n (%)
CAZ-AVI+MTZ (N=28)	15 (53.6)
CAZ-AVI (N=216)	91 (42.1)
CAZ (N=27)	8 (29.6)
AVI	
Healthy volunteers (N=151)	23 (15.2)
Renally impaired or healthy elderly (N=41)	15 (36.6)
MTZ (N=27)	10 (37.0)
Placebo (N=76)	10 (13.2)

Abbreviations: AE = adverse event; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MTZ = metronidazole; N = number of subjects in the treatment group; n = number of patients in category or analysis.
Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.4.5.

The most common AEs (in >5% of healthy volunteers) in the CAZ-AVI plus MTZ treatment group were Headache (14.3%), Diarrhoea (10.7%), Contact dermatitis (10.7%), Back pain (7.1%), Dysgeusia (7.1%), Nausea (7.1%), and Sunburn (7.1%). The most common AEs (in >5% of healthy volunteers) in the CAZ-AVI treatment group were Headache (8.3%) and Diarrhoea (6.9%). The most common AEs (in >5% of healthy volunteers) in the ceftazidime only treatment groups were Headache (11.1%) and Abnormal urine odour (7.4%) (see Module 5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.4.5).

Three of the 4 healthy volunteers with an AE of Sunburn had extended exposure to the sun without using sunscreen (2 CAZ-AVI plus MTZ and 1 MTZ healthy volunteers), and 1 of the 4 healthy volunteers was sunburned after exposure to a tanning bed (1 CAZ-AVI healthy volunteer); 3 of these healthy volunteers reported no recurrence of sunburn after the initial event. All events of Sunburn were of mild intensity, and none were considered related to study drug (see Module 5.3.5.3 SCS Appendix Tables 4.1.1.4.4, 4.1.1.4.8, and 4.1.1.4.9, Study D4280C00012 CSR). Thus, no safety concerns with regard to phototoxicity were identified.

Infusion site reactions were reviewed to determine rates in clinical studies. In the Phase 1 pool, 1 (3.6%) CAZ-AVI plus MTZ healthy volunteer; 5 (2%) CAZ-AVI healthy volunteers; 1 (3.7%) ceftazidime healthy volunteer; 2 (1.3%) avibactam healthy volunteers; 2 (7.4%) metronidazole healthy volunteers; and 2 (2.6%) placebo healthy volunteers had an infusion site reaction; all were nonserious, and none were severe or resulted in a discontinuation (see Module 5.3.5.3 SCS Appendix Tables 4.1.1.4.8, 4.1.1.5, 4.1.1.6.1, and 4.1.1.7.7).

In the avibactam (healthy volunteers) and placebo groups, AEs were uncommon, with no AE occurring in >5% of healthy volunteers (see Module 5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.4.6). Application site bruise was the most common AE in the special population avibactam treatment group (7.3% of patients). See Module 5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.4.6 for AEs presented by decreasing order of incidence for avibactam.

For a summary of AEs by decreasing order of incidence for placebo, see Module 5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.4.7.

Deaths: Phase 1 Pool

No healthy volunteers or special population subjects died during a Phase 1 clinical study (see Module 5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.4.1).

Serious Adverse Events: Phase 1 Pool

No healthy volunteers or special population subjects had an SAE during a Phase 1 clinical study (see Module 5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.1.1.4.3).

Discontinuations Due to Adverse Events: Phase 1 Pool

Only 1 subject (D4280C00007/[redacted] [CAZ-AVI]) discontinued study drug in the Phase 1 pool due to an expected AE of Urticaria (see Module 5.3.5.3 SCS Appendix Tables 4.1.1.6.1 and 4.1.1.6.2). A full narrative for this subject is presented in the CSR (see Study D4280C00007 CSR).

Table 46. Description of Phase 1 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI or Avibactam Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results
Phase 1 Studies				
Pharmacokinetic studies in healthy volunteers				
NXL104/1001 Assessment of safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating single intravenous doses of NXL104 alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers in a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Single dose of placebo (5% glucose); 30-minute IV infusion	Single dose of avibactam 50, 100, 250, 500, 1000, 1500, or 2000 mg; 30-minute IV infusion Single dose of CAZ-AVI (ceftazidime 1000 mg + avibactam 250 mg or ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 30-minute IV infusion	70 total healthy volunteers 56 avibactam (16 also exposed to CAZ-AVI) 14 placebo	AEs: 7.1% avibactam; CAZ-AVI none; placebo none Related AEs: 5.4% avibactam SAEs: none Deaths: none DAEs: none
NXL104/1002 A Phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, safety, tolerability, and pharmacokinetic study of NXL104 administered as repeated intravenous doses in escalating sequence for 5 days and preliminary evaluation of the absolute bioavailability of a single oral dose in healthy male volunteers	Part A: Multiple doses of placebo (5% glucose); 30-minute IV infusions q8h for 5 days or 10 days Part B: NC	Part A: Multiple doses of avibactam 500, 750, or 1000 mg or CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 30-minute IV infusions q8h for 5 days (avibactam alone) or 10 days (CAZ-AVI) Part B: Single oral dose and single 30-minute IV infusion of avibactam 500 mg, separated by 7-day washout	49 total healthy volunteers Part A: 41 25 avibactam 8 CAZ-AVI 8 placebo Part B (crossover design): 8 avibactam alone	Part A AEs: 11.1% avibactam; 37.5% CAZ-AVI; 12.5% placebo Related AEs: none SAEs: none Deaths: none DAEs: none Part B AEs: none

Table 46. Description of Phase 1 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI or Avibactam Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results
NXL104/1004 Effect of age and gender on the pharmacokinetics and safety of NXL104 in healthy volunteers	NC	Single dose of avibactam 500 mg; 30-minute IV infusion	33 avibactam/NC total healthy volunteers 9 young males 8 elderly males 8 young females 8 elderly females	AEs: 30.3% avibactam (young males, 11.1%; elderly males, 25.0%; young females, 37.5%; and elderly males, 50.0%) Related AEs: 9.1% avibactam SAEs: none Deaths: none DAEs: none
D4280C00007 A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-way crossover Phase I study to investigate the effect on QT/QTc interval of a single dose of intravenous ceftazidime NXL104 (3000/2000 mg) or ceftaroline fosamil NXL104 (1500/2000 mg), compared with placebo, using open-label moxifloxacin (Avelox®) as a positive control, in healthy male subjects	Single dose of moxifloxacin 400 mg; oral tablet Single dose of placebo (saline); 1-hour IV infusion	Single doses of CAZ-AVI (ceftazidime 3000 mg + avibactam 2000 mg; 30-minute IV infusion) and CXL (ceftaroline fosamil 1500 mg + avibactam 2000 mg; 1-hour IV infusion), separated by a ≥3-day washout period	Crossover design: 46 CAZ-AVI 50 CXL (These 50 healthy volunteers are not included in the CAZ-AVI safety population.) 46 moxifloxacin 47 placebo	AEs: 30.4% CAZ-AVI; 54.0% CXL; 17.4% moxifloxacin; 17.0% placebo Related AEs: 15.2% CAZ-AVI; 38.0% CXL; 2.2% moxifloxacin; placebo none SAEs: none Deaths: none DAEs: 2.2% CAZ-AVI; 6.0% CXL; moxifloxacin and placebo none

Table 46. Description of Phase 1 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI or Avibactam Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results
D4280C00008 An open label single-dose study in healthy male subjects designed to assess the mass balance recovery, metabolite profile and metabolite identification of [^{14}C]AVI (previously known as [^{14}C]NXL104)	NC	Single dose of [^{14}C]avibactam 500 mg (≤300 µCi [11.1 MBq]); 1-hour IV infusion	6 avibactam/NC total healthy volunteers	AEs:16.7% avibactam Related AEs: none SAEs: none Deaths: none DAEs: none
D4280C00009 A Phase I open-label, 2-part, 3-cohort, single-centre study to assess the concentration of ceftazidime and avibactam in epithelial lining fluid and plasma using at least two different dosing regimens in healthy volunteers	NC	Part 1: No administration of study drug Part 2: Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg or ceftazidime 3000 mg + avibactam 1000 mg); 2-hour IV infusions q8h for 3 days, followed by bronchoscopy with bronchoalveolar lavage once on each healthy volunteer 2, 4, 6, or 8 hours after the last dose	43/NC total healthy volunteers Part 1: 2 no study drug administered Part 2: 43 CAZ-AVI	Part 2 AEs: 62.8% (2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam, 68.2%; 3000 mg ceftazidime + 1000 mg avibactam, 57.1%) Related AEs: 32.6% (2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam, 36.4%; 3000 mg ceftazidime + 1000 mg avibactam, 28.6%) SAEs: none Deaths: none DAEs: none

Table 46. Description of Phase 1 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI or Avibactam Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results
D4280C00010 A Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of NXL104 alone and in combination with ceftazidime administered as single and repeated intravenous doses in healthy Japanese subjects	Placebo (normal saline); 2-hour IV infusions, single dose on Days 1 and 7 and multiple doses q8h on Days 3 to 6	Avibactam 500 mg or CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusions, single dose on Days 1 and 7 and multiple doses q8h on Days 3 to 6	16 total healthy volunteers 7 CAZ-AVI 6 avibactam alone 3 placebo	Single-dose period AEs: CAZ-AVI none; 16.7% avibactam; placebo none Related AEs: CAZ-AVI none; 16.7% avibactam; placebo none SAEs: none Deaths: none DAEs: none Multiple-dose period AEs: 14.3% CAZ-AVI; 33.3% avibactam; placebo none Related AEs: 14.3% CAZ-AVI; 33.3% avibactam; placebo none SAEs: none Deaths: none DAEs: none

Table 46. Description of Phase 1 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI or Avibactam Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results
D4280C00011 A Phase I, 2-part, open-label, pharmacokinetic and drug-drug interaction study of CAZ104 (avibactam and ceftazidime) in healthy subjects	NC	Part A: CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusions, single dose on Days 1 and 11 and multiple doses q8h on Days 2 to 10 Part B: 3-Way crossover of avibactam 500 mg, ceftazidime 2000 mg, and CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusions, single dose on Days 1 and 4 and multiple doses q8h on Days 2 to 3 Treatments in Part B were separated by a ≥2-day washout period.	43/NC total healthy volunteers Part A: 16 CAZ-AVI Part B (crossover design): 27 avibactam alone, 27 ceftazidime alone 27 CAZ-AVI	Part A AEs: 56.3% CAZ-AVI Related AEs: 43.8% CAZ-AVI SAEs: none Deaths: none DAEs: none Part B AEs: 29.6% avibactam; 29.6 ceftazidime; 33.3% CAZ-AVI Related AEs: 18.5% avibactam; 14.8% ceftazidime; 25.9% CAZ-AVI SAEs: none Deaths: none DAEs: none

Table 46. Description of Phase 1 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI or Avibactam Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results
D4280C00012 A Phase 1, open-label, three-way crossover, pharmacokinetic and drug-drug interaction study of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI [formerly CAZ104]) and metronidazole when administered alone and in combination in healthy volunteers	NC	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusions, single dose on Days 1 and 4 and multiple doses q8h on Days 2 and 3 (8 infusions total) MTZ 500 mg (1-hour IV infusions) followed by CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusions), single dose on Days 1 and 4 and multiple doses q8h on Days 2 and 3 (8 infusions total of each product) Treatments were separated by a ≥2-day washout period.	28/NC total healthy volunteers Crossover design: 28 CAZ-AVI 28 CAZ-AVI plus MTZ 27 MTZ alone	AEs: 42.9% CAZ-AVI; 53.6% CAZ-AVI plus MTZ; 37.0% MTZ Related AEs: 3.6% CAZ-AVI; 14.3% CAZ-AVI plus MTZ; 3.7% MTZ SAEs: none Deaths: none DAEs: none
D4280C00020 A Phase I, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam administered as single and repeated intravenous doses in healthy Chinese subjects	Placebo (normal saline, 0.9%); 2-hour IV infusions, single dose on Days 1 and 9 and multiple doses q8h on Days 2 to 8	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusions, single dose on Days 1 and 9 and multiple doses q8h on Days 2 to 8	16 total healthy volunteers 12 CAZ-AVI 4 placebo	AEs: 25.0% CAZ-AVI; 25.0% placebo Related AEs: 16.7% CAZ-AVI; placebo none SAEs: none Deaths: none DAEs: none

Table 46. Description of Phase 1 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI or Avibactam Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results
D4280C00023 A Phase 1, open-label, multiple-dose, single centre study to investigate the effect of administration of CAZ-AVI and CXL on the intestinal flora of healthy volunteers	NC	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusions, multiple doses q8h on Days 1 to 6 (inclusive) and a single dose on Day 7 (19 infusions total) CXL (ceftaroline fosamil 600 mg + avibactam 600 mg); 1-hour IV infusions, multiple doses q8h on Days 1 to 6 (inclusive) and a single dose on Day 7 (19 infusions total)	28/NC total healthy volunteers 13 CAZ-AVI 15 CXL	AEs: 92.3% CAZ-AVI; 100.0% CXL Related AEs: 76.9% CAZ-AVI; 93.3% CXL SAEs: none Deaths: none DAEs: CAZ-AVI none; 6.7% CXL
Pharmacokinetic studies in subjects with renal impairment				
NXL104/1003 Pharmacokinetics of NXL104 100 mg in normal subjects and patients with varying degrees of renal impairment	NC	Single dose of avibactam 100 mg; 30-minute IV infusion Patients with renal failure received 2 single doses of avibactam 100 mg (30-minute IV infusion), separated by a 7 to 14-day washout period	31 avibactam/NC total subjects 25 patients with renal impairment 6 healthy volunteers	AEs: 29.0% avibactam Related AEs: 9.7% avibactam SAEs: none Deaths: none DAEs: none

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CSR = clinical study report; CXL = ceftaroline fosamil-avibactam; DAE = discontinuation of study drug due to an adverse event; ID = identification; IV = intravenous; MTZ = metronidazole; NC = no comparator; NXL104 = former name for avibactam; q8h = every 8 hours; QTc = QT interval corrected for heart rate; SAE = serious adverse event.
Source: NXL104/1001 CSR, NXL104/1002 CSR, NXL104/1004 CSR, D4280C00007 CSR, D4280C00008 CSR, D4280C00009 CSR, D4280C00010 CSR, D4280C00011 CSR, D4280C00012 CSR, D4280C00020 CSR, D4280C00023 CSR, NXL104/1003 CSR.

7.2. Phase 2 and Phase 3 Studies Safety Information

Table 47. Description of Phase 2 and Phase 3 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results[a]
Phase 2 Studies				
NXL104/2001 A prospective, multicentre, investigator-blinded, randomized, comparative study to estimate the safety, tolerability, and efficacy of ceftazidime NXL104 vs imipenem cilastatin followed by appropriate oral therapy in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalised adults	Multiple doses of imipenem cilastatin 500 mg; 30-minute IV infusion q6h for 7 to 14 days total treatment, with possible switch to oral ciprofloxacin 500 mg twice daily after 4 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 500 mg + avibactam 125 mg); 30-minute IV infusion q8h for 7 to 14 days total treatment, with possible switch to oral ciprofloxacin 500 mg twice daily after 4 days	135 total patients 68 CAZ-AVI 67 imipenem cilastatin	AEs: 67.6% CAZ-AVI; 76.1% imipenem cilastatin Related AEs: 35.3% CAZ-AVI; 50.7% imipenem cilastatin SAEs: 8.8% CAZ-AVI; 3.0% imipenem cilastatin Deaths: 0 CAZ-AVI; 1 imipenem cilastatin; not drug related DAEs: 2.9% CAZ-AVI; 0% imipenem cilastatin
NXL104/2002 A prospective, multicentre, double-blind, randomized, comparative study to estimate the safety, tolerability, and efficacy of NXL104/ceftazidime plus metronidazole vs meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults	Multiple doses of meropenem 1000 mg; 30-minute IV infusion q8h for 5 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg, 30-minute IV infusion) + MTZ 500 mg (1-hour IV infusion), q8h for 5 to 14 days	203 total patients 101 CAZ-AVI plus MTZ 102 meropenem	AEs: 64.4% CAZ-AVI plus MTZ; 57.8% meropenem Related AEs: 14.9% CAZ-AVI plus MTZ; 16.7% meropenem SAEs: 8.9% CAZ-AVI plus MTZ; 10.8% meropenem Deaths: 3 CAZ-AVI plus MTZ; 2 meropenem; none drug related DAEs: 4.0% CAZ-AVI plus MTZ; 2.9% meropenem

Table 47. Description of Phase 2 and Phase 3 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results[a]
Phase 3 Studies				
D4280C00001/5 **(RECLAIM)** A Phase 3, randomized, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) plus metronidazole vs meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAIs) in hospitalised adults	Multiple doses of meropenem 1000 mg; 30-minute IV infusion q8h for 5 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) followed by MTZ 500 mg (1-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	1058 total patients 529 CAZ-AVI plus MTZ/ 529 meropenem	AEs: 45.9% CAZ-AVI plus MTZ; 42.9% meropenem Related AEs: 6.6% CAZ-AVI plus MTZ; 4.9% meropenem SAEs: 7.9% CAZ-AVI plus MTZ; 7.6% meropenem Deaths (including deaths due to disease progression): 13 CAZ-AVI plus MTZ; 8 meropenem; none drug related DAEs: 2.6% CAZ-AVI plus MTZ; 1.3% meropenem
D4280C00018 **(RECLAIM3)** A Phase 3, randomized, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) plus metronidazole vs meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAIs) in hospitalised adults	Multiple doses of meropenem 1000 mg; 30-minute IV infusion q8h for 5 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) followed by MTZ 500 mg (1-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	432 total patients 215 CAZ-AVI plus MTZ/ 217 meropenem	AEs: 38.1% CAZ-AVI plus MTZ; 38.2% meropenem Related AEs: 7.0% CAZ-AVI plus MTZ; 4.6% meropenem SAEs: 4.2% CAZ-AVI plus MTZ; 5.1% meropenem Deaths (including deaths due to disease progression): 2 CAZ-AVI plus MTZ; 1 meropenem; none drug related DAEs: 3.3% CAZ-AVI plus MTZ; 1.4% meropenem

Table 47. Description of Phase 2 and Phase 3 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results[a]
D4280C00002/4 **(RECAPTURE)** A Phase 3, randomized, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI, formerly CAZ104) vs doripenem followed by appropriate oral therapy in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, with a Gram-negative pathogen in hospitalised adults	Multiple doses of doripenem 500 mg; 1-hour IV infusion q8h for 5 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	1020 total patients 511 CAZ-AVI/ 509 doripenem including 55 Japanese patients 32 CAZ-AVI/ 23 doripenem	AEs: 36.2% CAZ-AVI; 31.0% doripenem Related AEs: 7.8% CAZ-AVI; 7.7% doripenem SAEs: 4.1% CAZ-AVI; 2.4% doripenem Deaths (including deaths due to disease progression): 0 CAZ-AVI; 0 doripenem DAEs: 1.4% CAZ-AVI; 1.2% doripenem
D4281C00001 **(REPROVE)** Phase 3, randomized, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) vs meropenem in the treatment of nosocomial pneumonia (NP) including ventilator-associated pneumonia (VAP) in hospitalised adults	Multiple doses of meropenem 1000 mg; 30 minute IV infusion q8h for 7 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusion q8h for 7 to 14 days	870 total patients 436 CAZ-AVI/ 434 meropenem including 21 Japanese patients 11 CAZ-AVI/ 10 meropenem	AEs: 74.1% CAZ-AVI; 74.0% meropenem Related AEs: 17.0% CAZ-AVI; 13.1% meropenem SAEs: 18.1% CAZ-AVI; 13.6% meropenem Deaths (including deaths due to disease progression): 43 CAZ-AVI; 37 meropenem DAEs: 3.7% CAZ-AVI; 3.0% meropenem

Table 47. Description of Phase 2 and Phase 3 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results[a]
D4280C00006 **(REPRISE)** An open-label, randomized, multicenter, Phase 3 study of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) and best available therapy for the treatment of infections due to ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens	Investigator's BAT choice Preferred choices: cIAI: meropenem, imipenem, doripenem, tigecycline, and colistin with MTZ for anaerobic coverage cUTI: meropenem, imipenem, doripenem, and colistin	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusion q8h for 5 to 21 days Patients with cIAI also receive MTZ 500 mg 1 hr IV q8h following completion of CAZ-AVI infusion for 5 to 21 days.	332 total patients 27 cIAI: 12 CAZ-AVI plus MTZ 15 BAT 305 cUTI: 152 CAZ-AVI 153 BAT	AEs: cIAI - 66.7% CAZ-AVI plus MTZ; 80.0% BAT cUTI - 28.3% CAZ-AVI; 35.3% BAT Related AEs: cIAI - 33.3% CAZ-AVI plus MTZ; 13.3% BAT cUTI - 6.6% CAZ-AVI; 5.9% BAT SAEs: cIAI - 16.7% CAZ-AVI plus MTZ; 33.3% BAT cUTI - 4.6% CAZ-AVI; 3.3% BAT Deaths: cIAI - 0 CAZ-AVI plus MTZ; 1 BAT; cUTI - 3 CAZ-AVI; 3 BAT; none drug related or due to disease progression DAEs: cIAI - 0% CAZ-AVI plus MTZ; 6.7% BAT cUTI - 0% CAZ-AVI; 0.7% BAT
C3591036 A phase 3, multicenter, open-label, single-arm study to assess the efficacy and safety of ceftazidime-avibactam (PF-06947386) plus metronidazole in Japanese adult patients with complicated intra-abdominal infection requiring hospitalization	NA	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) followed by MTZ 500 mg (1-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	60 patients	AEs: 70.0% Related AEs: 11.7% SAEs: 5.0% Deaths: 1.7% DAEs: 0%

Table 47. Description of Phase 2 and Phase 3 Studies Pertinent to the Analysis of Safety

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI Dosage Regimen	Total Safety Population	Safety Results[a]

Abbreviations: AE = adverse event; BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; CSR = clinical study report; DAE = discontinuation of study drug due to an AE; ID = identification; IV = intravenous; MSRIB = moderate or severe renal impairment at baseline; $MSRIB_{orig}$ = MSRIB patients who received the original protocol defined dose adjustments in the REPROVE study; MTZ = metronidazole; NA = not applicable; NXL104 = former name for avibactam; q6h = every 6 hours; q8h = every 8 hours; SAE = serious adverse event.

a. AEs captured in the Phase 2 studies are those AEs that occurred or worsened after the first dose of study medication and up to 14 days after the end of study treatment, and AEs captured in the Phase 3 studies are those AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.

Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.4.10, Table 4.3.2.4.40, Table 4.3.2.4.42, Table 4.3.2.5.2, Table 4.3.2.6.4, Table 4.3.2.7.1, NXL104/2001 CSR, NXL104/2002 CSR, D4280C00001/5 CSR, D4280C00018 CSR, D4380C00002/4 CSR, D4280C00006 CSR, C3591036 CSR.

7.3. Deaths in the CAZ-AVI Clinical Program

Table 48. Deaths in the CAZ-AVI Clinical Program

Patient ID	AE/SAE (PT) With an Outcome of Death or Primary Cause of Death for Disease Progression	Disease Progression[a] (Yes/No)	Study Day of Death
BAT			
D4280C00006/[redacted]	Cardiac arrest	No	17
D4280C00006/[redacted]	Respiratory failure	No	6
D4280C00006/[redacted]	Cardio-respiratory arrest	No	18
D4280C00006/[redacted]	Pneumonia aspiration	No	17
CAZ-AVI			
D4280C00006/[redacted]	Cardio-respiratory arrest	No	3
D4280C00006/[redacted]	Cardiac arrest	No	17
D4280C00006/[redacted]	Renal failure	No	22
D4281C00001/[redacted]	Sepsis	Yes	24
D4281C00001/[redacted]	Sepsis	No	25
D4281C00001/[redacted]	Hypoxia	No	14
D4281C00001/[redacted]	Multi-organ failure	Yes	6
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	No	17
D4281C00001/[redacted]	Acute myocardial infarction	No	7
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	3
D4281C00001/[redacted]	Death	No	23
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	18
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	22
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	4
D4281C00001/[redacted]	Lung infection	Yes	3
D4281C00001/[redacted]	Respiratory failure	No	16
D4281C00001/[redacted]	Lung infection	Yes	19
D4281C00001/[redacted]	Nasopharyngeal cancer	No	16
D4281C00001/[redacted]	Death	No	17
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	19

Table 48. Deaths in the CAZ-AVI Clinical Program

Patient ID	AE/SAE (PT) With an Outcome of Death or Primary Cause of Death for Disease Progression	Disease Progression[a] (Yes/No)	Study Day of Death
D4281C00001/[redacted]	Respiratory failure	No	23
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	3
D4281C00001/[redacted]	Multi-organ failure	No	17
D4281C00001/[redacted]	Cardiac failure	No	34
D4281C00001/[redacted]	Cardiac failure	No	21
D4281C00001/[redacted]	Cardiac failure	No	23
D4281C00001/[redacted]	Enterobacter pneumonia	No	28
D4281C00001/[redacted]	Metastases to peritoneum	No	20
D4281C00001/[redacted]	Aneurysm ruptured	No	12
D4281C00001/[redacted]	Respiratory failure	No	17
D4281C00001/[redacted]	Multi-organ failure	Yes	14
D4281C00001/[redacted]	Huntington’s disease	No	10
D4281C00001/[redacted]	Cardiac arrest	No	20
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia aspiration	No	19
D4281C00001/[redacted]	Sepsis	Yes	3
D4281C00001/[redacted]	Cardiac arrest	No	17
D4281C00001/[redacted]	Acute respiratory failure	No	16
D4281C00001/[redacted]	Multi-organ failure	Yes	27
D4281C00001/[redacted]	Acute respiratory distress syndrome	Yes	7
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	14
D4281C00001/[redacted]	Cerebral infarction	No	8
D4281C00001/[redacted]	Acute respiratory distress syndrome	No	5
D4281C00001/[redacted]	Acute respiratory distress syndrome	No	14
D4281C00001/[redacted]	Cardiopulmonary failure	No	17
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	14
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	No	21

CAZ-AVI plus MTZ

Table 48. Deaths in the CAZ-AVI Clinical Program

Patient ID	AE/SAE (PT) With an Outcome of Death or Primary Cause of Death for Disease Progression	Disease Progression[a] (Yes/No)	Study Day of Death
NXL104/2002/[redacted]	Multi-organ failure	No	13
NXL104/2002/[redacted]	Sepsis	Yes[b]	20
NXL104/2002/[redacted]	Cardiac arrest	No	2
D4280C00001/[redacted]	Sudden death	No	24
D4280C00001/[redacted]	Candida sepsis	No	22
D4280C00001/[redacted][c]	Cardiac failure	No	2
D4280C00001/[redacted]	Bronchopneumonia	No	9
D4280C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	2
D4280C00001/[redacted]	Multi-organ failure	Yes	2
D4280C00001/[redacted]	Shock	No	8
D4280C00001/[redacted]	Disseminated intravascular coagulation	No	26
D4280C00005/[redacted]	Septic shock	Yes	2
D4280C00005/[redacted]	Septic shock	Yes	3
D4280C00005/[redacted]	Gastric ulcer perforation	Yes	23
D4280C00005/[redacted]	Respiratory failure	No	13
D4280C00005/[redacted]	Sepsis	Yes	13
D4280C00018/[redacted]	Septic shock	Yes	4
D4280C00018/[redacted]	Multi-organ failure	Yes	11
C3591036/[redacted]	Pneumonia aspiration	No	16
Meropenem			
NXL104/2002/[redacted]	Peritonitis	Yes[b]	5[d]
NXL104/2002/[redacted]	Pneumonia and Platelet count decreased	No	8
D4280C00001/[redacted]	Cardiac failure	No	11
D4280C00001/[redacted]	Myocardial infarction	No	23
D4280C00005/[redacted]	Multi-organ failure	Yes	1

Table 48. Deaths in the CAZ-AVI Clinical Program

Patient ID	AE/SAE (PT) With an Outcome of Death or Primary Cause of Death for Disease Progression	Disease Progression[a] (Yes/No)	Study Day of Death
D4280C00005/[redacted]	Disease progression	Yes	2
D4280C00005/[redacted]	Acute myocardial infarction	No	10
D4280C00005/[redacted]	Sudden death	No	36
D4280C00005/[redacted]	Cardio-respiratory arrest	No	19
D4280C00005/[redacted]	Septic shock	Yes	8
D4280C00018/[redacted]	Pneumonia aspiration	No	29
D4281C00001/[redacted]	Sepsis	No	13
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	1
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	6
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	No	6
D4281C00001/[redacted]	Pneumothorax	No	15
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	No	28
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	21
D4281C00001/[redacted]	Nosocomial infection	Yes	9
D4281C00001/[redacted]	Respiratory failure	No	13
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	No	14
D4281C00001/[redacted]	Death	No	23
D4281C00001/[redacted]	Cardiac arrest	No	4
D4281C00001/[redacted]	Lung infection	Yes	14
D4281C00001/[redacted]	Cardiac failure	No	34
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	4
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	2
D4281C00001/[redacted]	Cardiac failure	No	16
D4281C00001/[redacted]	Cardiac failure	No	27
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	6
D4281C00001/[redacted]	Hypotension	No	4
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	17

Table 48. Deaths in the CAZ-AVI Clinical Program

Patient ID	AE/SAE (PT) With an Outcome of Death or Primary Cause of Death for Disease Progression	Disease Progression[a] (Yes/No)	Study Day of Death
D4281C00001/[redacted]	Ischaemic stroke	No	23
D4281C00001/[redacted]	Weaning failure	No	18
D4281C00001/[redacted]	Head injury	No	4
D4281C00001/[redacted]	Respiratory failure	Yes	18
D4281C00001/[redacted]	Cardiovascular insufficiency	No	16
D4281C00001/[redacted]	Cerebral infarction	No	14
D4281C00001/[redacted]	Septic shock	Yes	4
D4281C00001/[redacted]	Respiratory failure	No	9
D4281C00001/[redacted]	Cardiac failure acute	No	23
D4281C00001/[redacted]	Pneumonia	Yes	19
D4281C00001/[redacted]	Multi-organ failure	Yes	17
D4281C00001/[redacted]	Acute respiratory failure	No	13
D4281C00001/[redacted]	Ventricular fibrillation	No	4
D4281C00001/[redacted]	Cor pulmonale chronic	No	10
D4281C00001/[redacted]	Cardiac failure acute	No	5
D4281C00001/[redacted]	HIV infection	No	21
Imipenem cilastatin			
NXL104/2001/[redacted]	Urosepsis	Yes[b]	46

Abbreviations: AE = adverse event; BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; HIV = human immunodeficiency virus; ID = identification; MSRIB = moderate or severe renal impairment at baseline; MTZ = metronidazole; PT = preferred term; SAE = serious adverse event.

a. Disease progression was defined as a worsening of a patient's condition attributable to the disease for which CAZ-AVI was being studied. It may have been an increase in the severity of the disease under study and/or an increase in the symptoms of the disease. Disease progression was assessed by the Applicant in the Phase 2 studies and by the Investigator in all the other studies; the same assessment criteria were applied for all assessments.
b. The patient's death was assessed by the Applicant as being due to disease progression, but was captured as AE with an outcome of death in the Phase 2 and Phase 3 tables.
c. Although this patient was recorded as a clinical failure due to death related to cIAI, this patient was reported to have died as a result of an SAE (Cardiac failure) rather than disease progression.
d. The date of death for Patient NXL104/2002/[redacted] in the meropenem group (Study 2002) was recorded in the clinical database as [redacted] 20[redacted] (Day 36), but the date of death was [redacted] 20[redacted] (Day 5). Day 36 was used for the calculation of time interval of death.

Source: M5.3.5.3 SCS Appendix Table 4.3.2.5.6, Listing 4.3.3.6, NXL104/2001 CSR, NXL104/2002 CSR Table 59, C3591036 CSR Table 16.2.7.5.

8. 参考文献

1 Fortum (ceftazidime) European Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline, UK; October 2021.

2 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-29.

3 アネメトロ®点滴静注液 500mg 添付文書．ファイザー株式会社；2020 年 6 月改訂（第 1 版）．

4 Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Vol 1. 5th ed. Philadelphia (Pennsylvania): Churchill Livingstone; 2000. p. 274-91.

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2.6　参考文献

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

複雑性尿路感染症（cUTI）の 2.7.3.7　参考文献

院内肺炎（NP）の 2.7.3.7　参考文献

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4.8　参考文献