TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 6
1. NXL104/1001 試験（5.3.3.1，参考資料） 7
2. NXL104/1002 試験（5.3.3.1，評価資料） 25
3. D4280C00008 試験（5.3.3.1，参考資料） 40
4. D4280C00009 試験（5.3.3.1，参考資料） 45
5. NXL104/1003 試験（5.3.3.3，評価資料） 52
6. NXL104/1004 試験（5.3.3.3，参考資料） 63
7. D4280C00010 試験（5.3.3.3，評価資料） 75
8. D4280C00020 試験（5.3.3.3，参考資料） 89
9. D4280C00011 試験（5.3.3.4，評価資料） 100
10. D4280C00012 試験（5.3.3.4，評価資料） 108
11. D4280C00007 試験（5.3.4.1，評価資料） 115
12. D4280C00023 試験（5.3.4.1，参考資料） 123
13. NXL104/2002 試験（5.3.5.1，参考資料） 134
14. D4280C00001/5 試験（5.3.5.1，評価資料） 144
15. D4280C00018 試験（5.3.5.1，評価資料） 174
16. D4280C00006 試験（5.3.5.1，評価資料） 193
17. NXL104/2001 試験（5.3.5.1，参考資料） 220
18. D4280C00002/4 試験（5.3.5.1，評価資料） 230
19. D4281C00001 試験（5.3.5.1，評価資料） 255
20. C3591036 試験（5.3.5.2，評価資料） 286

LIST OF TABLES

Table 1. Avibactam Powder for Solution 8
Table 2. Ceftazidime Powder for Solution 9
Table 3. Placebo 9
Table 4. Baseline Demographic Characteristics 12
Table 5. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam (Dose Linearity) 15
Table 6. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam (Combination) 17
Table 7. Dose Proportionality of Avibactam C_{max} and AUCs (Dose Range 50–2000 mg) 18

Table 8. Statistical Comparisons Between PK Parameters of Avibactam Alone and in Combination With Ceftazidime 19
Table 9. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime (Combination) 22
Table 10. Avibactam Powder for Solution (Part A) 27
Table 11. Ceftazidime Powder for Solution (Part A) 27
Table 12. Placebo (Part A) 27
Table 13. Avibactam Powder for Solution (Part B) 27
Table 14. Baseline Demographic Characteristics 32
Table 15. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 1 34
Table 16. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 5 35
Table 17. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 10 36
Table 18. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime on Day 1, Day 5 and Day 10 37
Table 19. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam After IV and Oral Administration 38
Table 20. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables 40
Table 21. Objectives and Outcome Variables 45
Table 22. Details of the Investigational Product 47
Table 23. Subject Disposition (All Subjects) 49
Table 24. Summary of Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 AE in Any Category (Safety Analysis Set) 50
Table 25. Baseline Demographic Characteristics 56
Table 26. Plasma PK Parameters for Avibactam 59
Table 27. Summary of Formal Statistical Comparison of Plasma PK Parameters of Avibactam Across Groups 60
Table 28. Avibactam Powder for Solution 65
Table 29. Subject Disposition 68
Table 30. Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters 70
Table 31. Summary of Cohort Comparison 71
Table 32. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events 72
Table 33. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables 76
Table 34. Subject Disposition (Safety Population) 78
Table 35. Summary of Single Dose Avibactam and Ceftazidime Plasma Pharmacokinetic Parameters From Day 1 (Pharmacokinetic Population) 81

Table 36. Summary of Multiple Dose Avibactam and Ceftazidime Plasma Pharmacokinetic Parameters From Day 7 (Pharmacokinetic Population) 82
Table 37. Summary of Cumulative Amount Excreted (Ae), Percentage of Cumulated Urinary Recovery (Fe) and Renal Clearance (CL_R) for Avibactam and Ceftazidime in Urine (ng/mL) by Cumulative Interval for Each Treatment (Pharmacokinetic Population) 83
Table 38. Number and Percentage of Subjects Who Had at Least 1 Treatment-Emergent Adverse Event by Category – Single Dose Period (Safety Population) 85
Table 39. Number and Percentage of Subjects Who Had at Least 1 Treatment-Emergent Adverse Event by Category – Multiple Dose Period (Safety Population) 85
Table 40. Summary of All Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Severity for Each Treatment – Single Dose Period (Safety Population) 87
Table 41. Summary of All Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Each Treatment – Multiple Dose Period (Safety Population) 88
Table 42. Objectives and Outcome Variables 90
Table 43. Subject Disposition (All Subjects) 92
Table 44. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime on Day 1 (PK Analysis Set) 94
Table 45. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime on Day 9 (PK Analysis Set) 95
Table 46. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 1 (PK Analysis Set) 96
Table 47. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 9 (PK Analysis Set) 97
Table 48. Adverse Events in Any Category (Safety Analysis Set) 98
Table 49. Objectives and Outcome Variables 100
Table 50. Identity of Investigational Products 102
Table 51. Subject Disposition (All Subjects) 104
Table 52. Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters in Part B 105
Table 53. Summary of Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 Adverse Event in Any Category (Safety Analysis Set) 106
Table 54. Objectives and Outcome Variables 108
Table 55. Treatment Periods and Sequences 109
Table 56. Healthy Volunteer Disposition (All Healthy Volunteers) 111
Table 57. Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters 112
Table 58. Summary of Number (%) of Healthy Volunteers Who Had at Least 1 AE in Any Category (Safety Analysis Set) 113
Table 59. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables 115
Table 60. Details of Investigational Product and Other Study Treatments 117

Table 61. Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 Adverse Event in Any Category (Safety Analysis Set) 121
Table 62. Objectives and Outcome Variables 124
Table 63. Details of Investigational Product 126
Table 64. Subject Disposition (All Subjects) – Cohort 1 127
Table 65. Subject Disposition (All Subjects) – Cohort 2 128
Table 66. Summary of Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 Adverse Event in Any Category (Safety Analysis Set) – Cohort 1 130
Table 67. Summary of Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 Adverse Event in Any Category (Safety Analysis Set) – Cohort 2 130
Table 68. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables 135
Table 69. Patient Disposition/Patient Withdrawals by Treatment Group – Safety Population 139
Table 70. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Treatment Group – Safety Population 142
Table 71. Objectives and Outcome Variables 145
Table 72. Details of the Study Drugs 148
Table 73. Patient Disposition 151
Table 74. Clinical Response at TOC 152
Table 75. Adverse Events Up to LFU Visit in Any Category (Safety Analysis Set) 154
Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set) 156
Table 77. Objectives and Outcome Variables 175
Table 78. Details of Investigational Products 178
Table 79. Patient Disposition 181
Table 80. Clinical Response at TOC 182
Table 81. Adverse Events Up to the LFU Visit in Any Category (Safety Analysis Set) 185
Table 82. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set) 187
Table 83. Objectives and Outcome Variables 194
Table 84. Details of Investigational Products 197
Table 85. CAZ-AVI Dose, Regimens, and Infusion Times for Patients With Moderate to Severe Renal Impairment (Creatinine Clearance ≤50 mL/min) 198
Table 86. Patient Disposition (All Patients) 202

Table 87. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit in Any Category (Safety Analysis Set) 206
Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set) 210
Table 89. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables 221
Table 90. Disposition – All Patients 225
Table 91. Treatment-Emergent Adverse Event Summary – Safety Population 228
Table 92. Objectives and Outcome Variables 231
Table 93. Details of the Study Drugs 235
Table 94. Patient Disposition 238
Table 95. Patient-Reported Symptomatic Response at Day 5 (mMITT Analysis Set) 239
Table 96. Combined Patient-Reported Symptomatic and Microbiological Response at TOC (mMITT Analysis Set) 239
Table 97. Per-Patient Microbiological Response at TOC (mMITT Analysis Set) 240
Table 98. Adverse Events Up to LFU Visit in Any Category (Safety Analysis Set) 242
Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set) 244
Table 100. Objectives and Outcome Variables 256
Table 101. Details of Investigational Products 259
Table 102. Patient Disposition 263
Table 103. Clinical Response at TOC (cMITT and CE at TOC Analysis Sets): Non-Inferiority Hypothesis Tests 264
Table 104. Adverse Events Up to FPFU Visit in Any Category (Safety Analysis Set) 266
Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set) 268
Table 106. Objectives, Endpoints, and Statistical Methods 287
Table 107. Study Interventions, Dose, Mode of Administration, and Batch Number(s) 289
Table 108. Patient Disposition (All Patients) 292
Table 109. Treatment-Emergent Adverse Events Up to the Late Follow-Up (All Causalities) (Safety Analysis Set) 294
Table 110. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Up to the LFU (All Causalities) (Safety Analysis Set) 296

LIST OF FIGURES

Figure 1. Disposition of Subjects 12
Figure 2. Mean Plasma Concentration Versus Time Profiles of Avibactam (Log-Linear Scale)..... 13
Figure 3. Mean Cumulated Urine Amounts of Avibactam Excreted in % of the Dose (Linear Scale)..... 14
Figure 4. Mean Plasma Concentration Versus Time Profiles of Ceftazidime (Log-Linear Scale)..... 20
Figure 5. Mean Cumulated Urine Amounts of Ceftazidime Excreted in % of the Dose (Linear Scale)..... 21
Figure 6. Disposition of Subjects 32
Figure 7. Disposition of Subjects 56
Figure 8. Mean (+SD) Plasma Concentration of Avibactam vs. Time Profile After a 30-Min Intravenous Infusion of 100 mg in Individuals From Groups 1 to 4, and From Group 5 Off-Dialysis (Linear/Linear Scale)..... 57
Figure 9. Avibactam Renal Clearance vs. Calculated (Cockcroft–Gault) Creatinine Clearance..... 58
Figure 10. Subject Dispostion 119

1. NXL104/1001 試験（5.3.3.1，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に NXL104（アビバクタム）を単独またはセフタジジム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

1.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（フランス）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的：健康治験参加者を対象にアビバクタム（50～2000 mg）を単独またはセフタジジム（2 用量）と併用して単回漸増静脈内投与したときの安全性および忍容性を評価する。

副次目的：健康治験参加者を対象にアビバクタムを単独投与（50～2000 mg 単回静脈内投与）またはセフタジジムと併用投与（2 用量：アビバクタム 250 mg＋セフタジジム 1000 mg，アビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg）したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本治験は若年健康成人男性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，漸増投与試験（2 回目の投与を受けた第 3 用量群および第 4 用量群を除く）であり，7 つの用量群を設け，各用量群に 10 例（被験薬群：8 例，プラセボ群：2 例）を割り付けた。

本治験は，21 日間のスクリーニング期，ベースライン（投与前日），単回静脈内投与日および投与終了来院日（投与後 7～9 日目）から構成された。第 3 用量群および第 4 用量群の治験参加者には，アビバクタムを単独投与後，7 日間の休薬期間を挟んでセフタジジムとの併用投与を行った。

アビバクタムとセフタジジムの併用投与では下記の 2 用量を設定し，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 段階デザインで評価した。

- アビバクタム 250 mg＋セフタジジム 1000 mg
- アビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg

アビバクタム単独投与およびアビバクタムとセフタジジムの併用投与を 2 段階で評価した第 3 用量群および第 4 用量群の治験参加者を除き，治験薬の投与は 1 回に限られた。

次用量への移行の判断は，安全性および忍容性の結果（有害事象，臨床検査値，局所部位および全身の忍容性，臨床所見）ならびに可能であれば 10 例中 8 例以上の PK データに基づいて行った。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

下記の選択基準をすべて満たす者を本治験への組み入れに適格とした。

- 18～45 歳の健康な男性
- 肥満指数（body mass index：BMI）が 18～27 kg/m^2 の者
- 詳細な既往歴および手術歴ならびにバイタルサイン，12 誘導心電図，血液学的検査，血液生化学検査および尿検査を含む全身検査の結果に基づき，治験担当医師により正常または臨床的に重要でない異常と判断された者
- ヒト免疫不全ウイルス抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原および C 型肝炎ウイルス抗体が陰性の者
- 尿検査で大麻，エクスタシー，アヘン，コカイン代謝物，アンフェタミン，バルビツレート，ベンゾジアゼピンが陰性かつアルコール呼気検査が陰性の者
- フランスの社会福祉制度下で登録された者
- ペニシリン系抗生物質，セファロスポリン系抗生物質およびその他の薬物に対する過敏症の既往歴がない者
- 登録前に文書による同意が得られた者

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 1（アビバクタム），Table 2（セフタジジム）および Table 3（プラセボ）に示した。

Table 1. Avibactam Powder for Solution

Formulation	Vial containing 1000 mg of avibactam lyophilized powder to be reconstituted with 10 mL of water for injection to obtain a 100 mg/mL solution for IV infusion
Doses	50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg
Route	IV infusion in volume of 250 mL 5% glucose for 30 minutes
Manufacturer	MP5 10, rue des boules 63200 Riom France
Batch N°, expiry date	0609906324, 03/2007

Abbreviations: IV = intravenous; N = number.

Table 2. Ceftazidime Powder for Solution

Formulation	Vial containing 1000 mg of ceftazidime powder to be diluted with 9 mL of water for injection to obtain a 100 mg/mL solution for IV infusion
Doses	250 mg of avibactam combined with 1000 mg of ceftazidime, 500 mg of avibactam combined with 2000 mg of ceftazidime
Route	IV infusion in a volume of 250 mL 5% glucose for 30 minutes
Manufacturer	Sandoz GmbH, A-6250 Kundl/Austria
Batch N°, expiry date	0610106325, 03/2008

Abbreviations: IV = intravenous; N = number.

Table 3. Placebo

Formulation	5% glucose
Doses	-
Route	IV infusion of 250 mL for 30 minutes
Manufacturer	Braun Medical. Commercial Bag will be supplied by SGS ASTER
Batch N°, expiry date	6064A241, 01/2009 6342A241, 07/2009

Abbreviations: IV = intravenous; N = number.

1.1.4.2. 用法および用量

1.1.4.1 項を参照。

1.1.4.3. 投与期間

1.1.2 項を参照。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態の評価項目

血液検体の採取方法：フッ化ナトリウム（5 mL 当たり 12.5 mg）およびシュウ酸カリウム（5 mL 当たり 10 mg）を含む 5 mL 採血管 2 本に合計 10 mL の血液検体を採取し，血漿を輸送時まで–80°C で保管した。採血時間は，投与前ならびに投与開始後 10 分（静脈内投与中），30 分（静脈内投与終了時），40 分，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，36 および 48 時間とし，合計 15 の血液検体を得た。

尿検体の採取方法：投与前，投与後 0～6 時間，6～12 時間，12～24 時間および 24～48 時間に 10 mL の尿検体を採取した。

分析方法：未変化体のアビバクタムおよびセフタジジムの血漿中濃度および尿中濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて定量した。アビバクタムの血漿中濃度および尿中濃度の定量下限値はそれぞれ 10 ng/mL および 100 ng/mL，セフタジジムの血漿中濃度および尿中濃度の定量下限値はそれぞれ 50 ng/mL および 100 ng/mL であった。投与開始後 30 分，4 時間および 8 時間のアビバクタムおよびセフタジジムの非結合型血漿中濃度を測定した。血漿中濃度および尿中濃度の測定にはバリデートされた分析法を用いた。

PK 解析：ノンコンパートメント解析法を用いて次の血漿中 PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（time to maximum concentration：T_{max}），最終測定可能時点の血漿中濃度（last measurable concentration：C_{last}），最終測定可能時点の血漿中濃度到達時間（time associated with last measurable concentration：T_{last}），投与後 0 時間から最終測定可能時点の血漿中濃度到達時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積［area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration：AUC_{0-t}］，投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity：$AUC_{0-\infty}$），血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve：AUC）の比，外挿した AUC の比率，AUC/投与量，C_{max}/投与量，消失速度定数（terminal rate constant：ke），消失半減期（terminal half-life：$t_{1/2}$），終末相の境界濃度，定常状態時の見かけの分布容積（apparent volume of distribution at steady state：V_{ss}），クリアランス（clearance：CL）および平均滞留時間（mean residence time：MRT）。尿データについては，次の PK パラメータを算出した：部分および累積尿中排泄量，部分および累積尿中回収率（%投与量）ならびに部分および累積した腎クリアランス（renal clearance：CL_r）

1.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，局所部位の忍容性，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧および心拍数），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査および尿検査），体重および口腔体温の評価を行った。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 解析対象集団[a]

無作為化集団：本治験に組み入れられ，無作為化されたすべての治験参加者

安全性および忍容性解析対象集団：無作為化され，治験薬の静脈内投与を開始したすべての治験参加者

PK 解析対象集団：アビバクタムの投与を受け，治験依頼者によりアビバクタムの血漿中濃度が評価可能と判断されたすべての治験参加者

1.1.6.2. 統計解析

PK パラメータについて，例数（N），幾何平均値，変動係数（coefficient of variation：CV），算術平均値，標準偏差（standard deviation：SD），最小値（minimum：min），中央値および最大値（maximum：max）を投与群別に示した。

PK パラメータは WinNonlin バージョン 6.3（Pharsight Corporation）を用いて算出した。PK パラメータの統計学的比較は SAS バージョン 8.2（SAS Institute）を用いてパーソナルコンピュータ上で実施した。

血漿中 PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

[a] 総括報告書本文 4.2 項から補足

アビバクタムの AUC および C_{max} の用量比例性はパワーモデルを用いて評価した。

さらに，セフタジジムがアビバクタムの PK に影響を与えるか評価するため，アビバクタム 250 mg および 500 mg 単独投与時とセフタジジム併用投与時の対数変換した PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$）について，対応のある Student の t 検定を用いて比較した。

有害事象は治験参加者別に集計した。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）の頻度を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類および基本語を用いて用量群別に集計し，プラセボ群と比較した。

安全性データはいずれも投与群別および測定時点別に集計し，必要に応じて一般的な記述統計量と共に示した。

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査および尿検査）は，施設の基準範囲を比較対象とした。バイタルサインおよび心電図データは，事前に規定した範囲を比較対象とした。

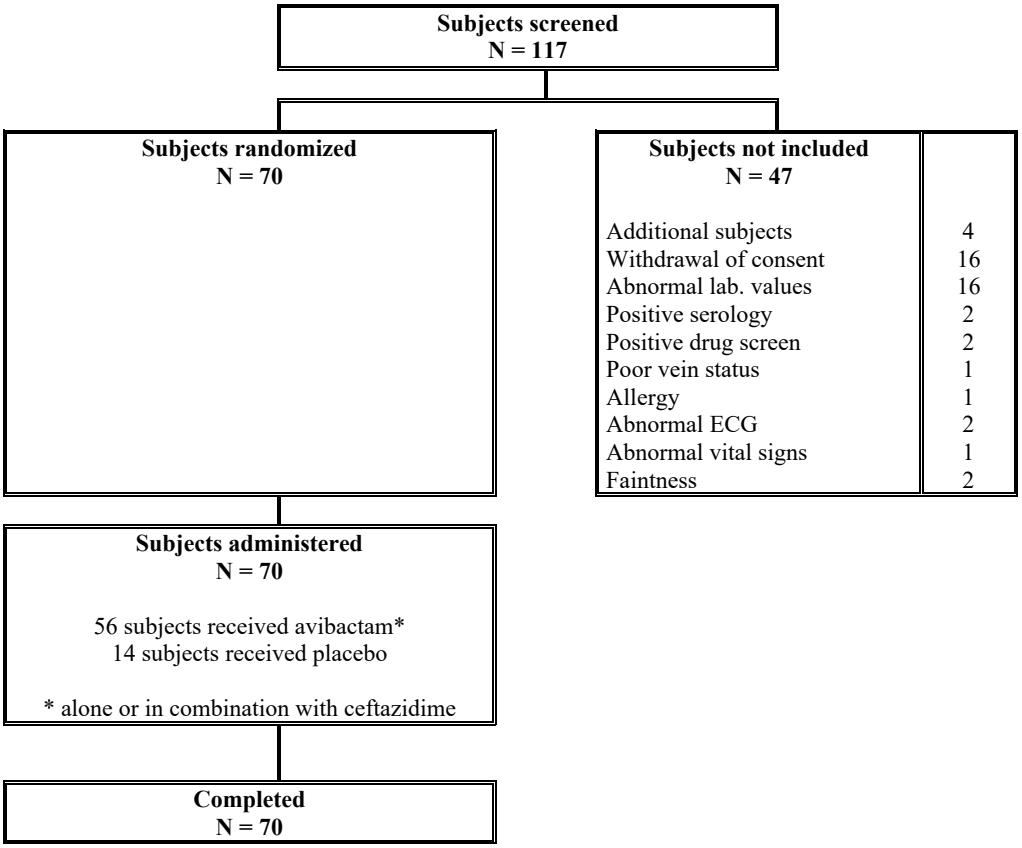
1.2. 試験結果

1.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Figure 1 に，治験参加者のベースライン時の人口統計学的特性を Table 4 に示した。

健康治験参加者 70 例を本治験に組み入れた。治験を中止した治験参加者はいなかった。治験実施計画書からの重大な逸脱はなく全例が治験を完了し，56 例を PK 解析対象集団に含めた。

Figure 1. Disposition of Subjects



Abbreviation: ECG = electrocardiogram.
Source: 総括報告書本文 Figure 1.

Table 4. Baseline Demographic Characteristics

Parameter	Safety Analysis Set (N=70)	PK Analysis Set (N=56)
Age (mean±SD)	29.6±6.9	29.4±7.1
BMI (mean±SD)	23.32±2.35	23.34±2.35
Ethnic group		
Caucasian	49	37
Black	13	13
Asian	1	1
Other	7	5

Abbreviations: BMI = body mass index; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation.

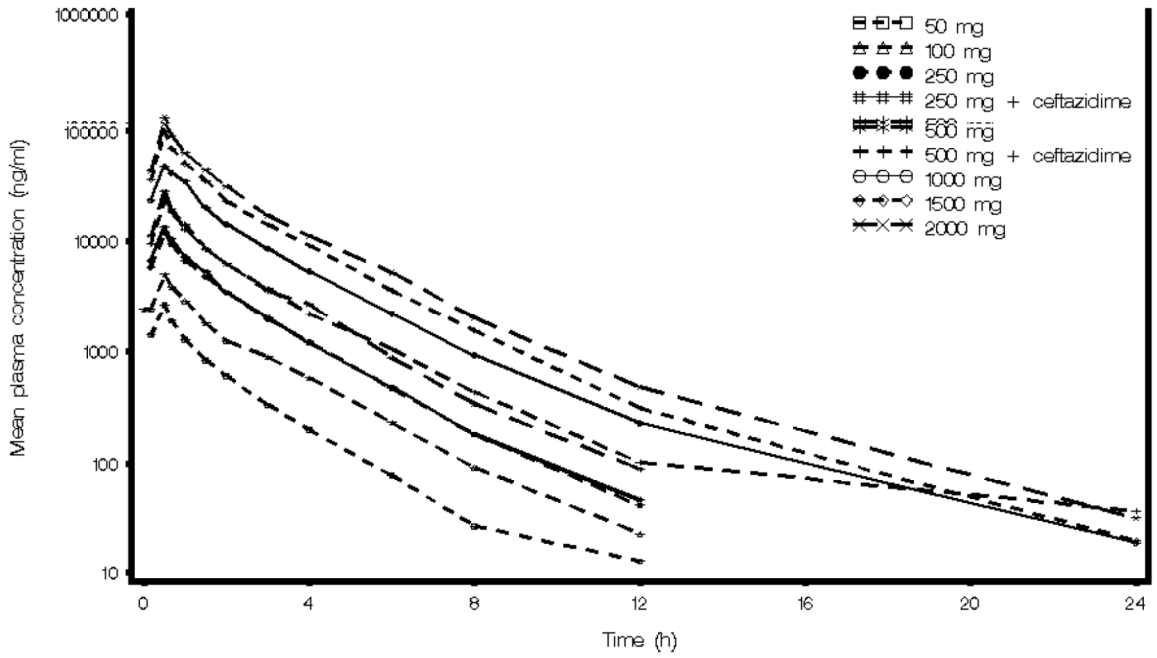
1.2.2. 薬物動態の結果

アビバクタムの PK データ

アビバクタムを単独またはセフタジジムと併用して漸増静脈内投与したときのアビバクタムの血漿中濃度―時間曲線（片対数グラフ）を Figure 2 に示した。

いずれの用量群でも，おおむね静脈内投与終了時（投与開始後 0.5 時間）にアビバクタム血漿中濃度が C_{max} に到達した。C_{max} 到達後，アビバクタム血漿中濃度は 2 相性または 3 相性の多相的に急激に低下した。最低用量群（50 mg）では投与開始後 8 時間まで，100 mg 群，250 mg 群，500 mg 群および 1000 mg 群では投与開始後 12 時間まで，1500 mg 群および 2000 mg 群では投与開始後 24 時間まで，全治験参加者でアビバクタム血漿中濃度が測定可能であった。いずれの用量群でも，個々の治験参加者における投与開始後 36 時間および 48 時間でのアビバクタム血漿中濃度は一貫して定量下限値（10 ng/mL）を下回っていた[a]。

Figure 2. Mean Plasma Concentration Versus Time Profiles of Avibactam (Log-Linear Scale)



Source: 総括報告書 Errata Figure 1.

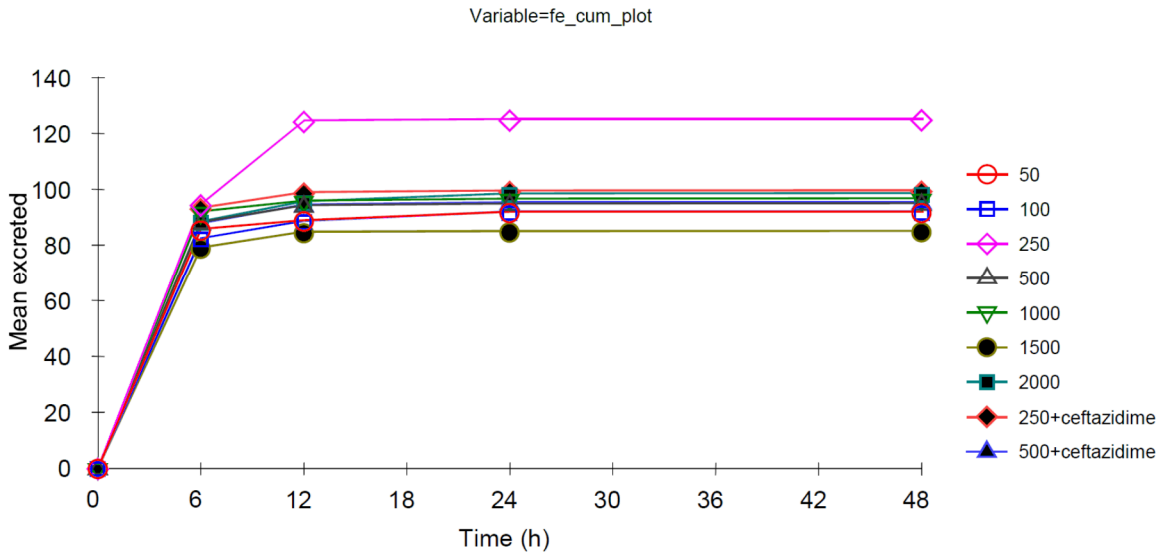
アビバクタムを単独またはセフタジジムと併用して漸増静脈内投与したときのアビバクタムの累積尿中排泄率の推移を Figure 3 に示した。

アビバクタムは未変化体として大部分が尿中に排泄され，いずれの用量群でも，投与開始後 48 時間の累積尿中排泄率の平均値は 100%に近く，投与開始後 6 時間以内に投与量の 80%が排泄された。250 mg 群では，8 例中 6 例でアビバクタムの累積尿中排泄率が 100%を上回ったため（113%～151%），累積尿中排泄率の平均値は 100%を上回った（125%）。このような傾向は他の用量群の一部の治験参加者でも認められたが，その程度は小さかった[b]。

[a] 総括報告書 Errata Chapter 3, 1.1 項から補足

[b] 総括報告書 7.3.1 項から補足

Figure 3. Mean Cumulated Urine Amounts of Avibactam Excreted in % of the Dose (Linear Scale)



アビバクタムの PK パラメータ（用量比例性）について平均値および CV%を Table 5 に示した。

いずれの用量群でも見かけの $t_{½}$について信頼性のある推定値が得られた。$t_{½}$の平均値は，50～1000 mg 群では約 2 時間，1500 mg 群および 2000 mg 群では 3 時間であった。なお，高用量群である 1500 mg 群および 2000 mg 群では，より遅い時点での濃度測定が可能であったため，投与量により異なる消失相での見かけの $t_{½}$が推定された。

AUC 外挿部分が $AUC_{0-\infty}$に占める割合は低く（<1%），AUC_{0-t}および $AUC_{0-\infty}$の結果は同程度であった。投与量が 2 倍，5 倍，10 倍，20 倍，30 倍および 40 倍に増加すると，C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1.8 倍，4.5 倍，9.9 倍，18 倍，37 倍および 45 倍に増加し，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 2.2 倍，5.3 倍，10 倍，23 倍，39 倍および 50 倍に増加した。

CL の平均値は 10～14 L/h の範囲であり，V_{ss} の平均値は 20～24 L の範囲であった。CL_r の平均値は 9～16 L/h の範囲であった。

250 mg 群を除きいずれの用量群でも，投与開始後 0～6 時間および 6～12 時間の部分 CL_r の平均値は，投与開始後 0～48 時間の累積 CL_r の平均値とおおむね同程度であった。

PK パラメータの治験参加者間のばらつきは小さく，いずれの用量群でも CV はおおむね 10%～25%の範囲であった。500 mg 群では PK パラメータのばらつきがやや大きく，CV は 5%～58%の範囲であった[a]。

[a] 総括報告書 Errata Chapter 3, 1.1 項から補足

Table 5. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam (Dose Linearity)

Doses		C_{max} (ng/mL)	T_{max}(#) (h)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	Ae (mg)	Fe (%)
50 mg (N=8)	Mean	2674	0.50	3678	3719	1.48	21.19	13.61	12.41	45.92	91.83
	Geom. Mean	2648	0.50-0.50	3656	3697	1.45	20.96	13.52	12.28	45.39	90.78
	CV%	14		11	11	24	16	13	14	16	16
100 mg (N=8)	Mean	5085	0.50	8290	8352	1.80	24.32	12.39	11.38	91.95	91.95
	Geom. Mean	4887	0.50-0.67	8148	8210	1.77	23.58	12.18	11.12	91.33	91.33
	CV%	33		20	20	20	26	20	22	13	13
250 mg (N=8)	Mean	12088	0.50	19535	19640	1.70	22.97	12.86	15.86	312.48	124.99
	Geom. Mean	11876	0.50-0.67	19436	19537	1.69	22.81	12.80	15.68	306.30	122.52
	CV%	20		11	11	11	12	11	16	20	20
500 mg (N=8)	Mean	29029	0.50	38233	38476	1.83	23.97	13.77	13.14	474.14	94.83
	Geom. Mean	26151	0.50-0.67	37128	37345	1.82	22.72	13.39	12.68	473.71	94.74
	CV%	58		27	27	13	37	25	27	5	5
1000 mg (N=8)	Mean	49598	0.50	86791	86988	2.18	22.13	11.77	11.37	966.15	96.61
	Geom. Mean	48481	0.50-1.00	85754	85964	2.10	21.99	11.63	11.22	964.08	96.41
	CV%	22		16	16	28	12	17	18	7	7
1500 mg (N=8)	Mean	101209	0.50	145734	145809	2.65	19.57	10.38	8.70	1274.88	84.99
	Geom. Mean	99059	0.50-0.67	145103	145179	2.65	19.39	10.33	8.53	1238.16	82.54
	CV%	21		10	10	6	14	10	21	25	25
2000 mg (N=8)	Mean	123784	0.50	185225	185352	2.71	21.17	10.99	10.79	1970.10	98.50
	Geom. Mean	120299	0.50-1.00	183470	183593	2.70	20.82	10.89	10.57	1940.04	97.00
	CV%	23		15	15	5	20	14	21	17	17

Abbreviations: Ae = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration; CL = clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Fe = fraction of unchanged drug excreted into urine; Geom. = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
#: median and min-max
Source: 総括報告書 Errata Table 1.

アビバクタムおよびセフタジジム併用投与時のアビバクタムの PK パラメータについて平均値および CV を Table 6 に示した。

セフタジジム併用投与時（アビバクタム 250 mg＋セフタジジム 1000 mg またはアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg）のアビバクタムの PK パラメータは，アビバクタム単独投与時の PK パラメータと同程度であった[a]。

[a] 総括報告書 Errata Chapter 3, 1.1 項から補足

Table 6. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam (Combination)

Doses (N=8)		C_{max} (ng/mL)	T_{max}(#) (h)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	Ae (mg)	Fe (%)
250 mg + 1000 mg ceftazidime	Mean	13415	0.50	20887	21011	1.79	21.83	12.18	12.33	248.75	99.50
	Geom.	12932	0.50-0.67	20658	20780	1.79	21.08	12.03	11.90	247.23	98.89
	Mean CV%	29		15	15	10	32	18	31	12	12
500 mg + 2000 mg ceftazidime	Mean	24035	0.50	37855	38128	2.16	26.24	13.59	13.02	476.41	95.28
	Geom.	23326	0.50-0.67	37148	37412	1.99	25.43	13.36	12.71	475.63	95.13
	Mean CV%	26		22	22	53	26	19	22	6	6

Abbreviations: Ae = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration; CL = clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Fe = fraction of unchanged drug excreted into urine; Geom. = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
#: median and min-max
Source: 総括報告書 Errata Table 2.

アビバクタムの C_{max} および AUC の用量比例性を以下の式に基づき，パワーモデルを用いて評価した。

$$Y=\alpha\times 投与量^{\beta}$$

αは比例定数，βは形状定数，Y は PK パラメータとした。C_{max} および AUC についてαおよびβの推定値を Table 7 に示した。

パワーモデルを用いた際，50～2000 mg の用量範囲では，用量が 2 倍に増加すると C_{max} は 2.07 倍（90% CI：2.00, 2.14）に増加し，$AUC_{0-\infty}$は 2.08 倍（90% CI：2.04, 2.12）に増加した。

Smith ら[a]の報告に基づくと，50～2000 mg の用量範囲（r=40）でのβの基準 CI は 0.94～1.06 と推定される。C_{max} および AUC のいずれについても，βの 90% CI 上限は基準 CI 上限をやや上回っており，正式な統計学的結論は得られないものの，用量比をわずかに上回って増加する傾向が示唆された[b]。

Table 7. 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_{0-8} (h*ng/mL)	57.94	1.06 [1.03-1.09]
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	59.16	1.06 [1.03-1.09]

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-8} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 8 hour corresponding to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration.

Source: 総括報告書Errata Table 6.

対応のある t 検定を用いてアビバクタム単独投与時とセフタジジム併用投与時の PK パラメータを比較した結果を Table 8 に示した。

いずれの用量群でも，アビバクタムの C_{max} および AUC はアビバクタム単独投与時とセフタジジム併用投与時で同程度であった[c]。

[a] Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, et al. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. Pharm Res. 2000;17(10):1278-83.

[b] 総括報告書 Errata Chapter 3, 1.3.1 項から補足

[c] 総括報告書 Errata Chapter 3, 1.3.2 項から補足

Table 8. Statistical Comparisons Between PK Parameters of Avibactam Alone and in Combination With Ceftazidime

Doses	Parameters	Avibactam alone	Avibactam +Ceftazidime	P value
250 mg	C_{max} (ng/mL)	11876	12932	p=0.4377
	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	19436	20658	p=0.3610
	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	19537	20780	p=0.3557
500 mg	C_{max} (ng/mL)	26151	23326	p=0.5084
	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	37128	37148	p=0.9921
	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	37345	37412	p=0.9736

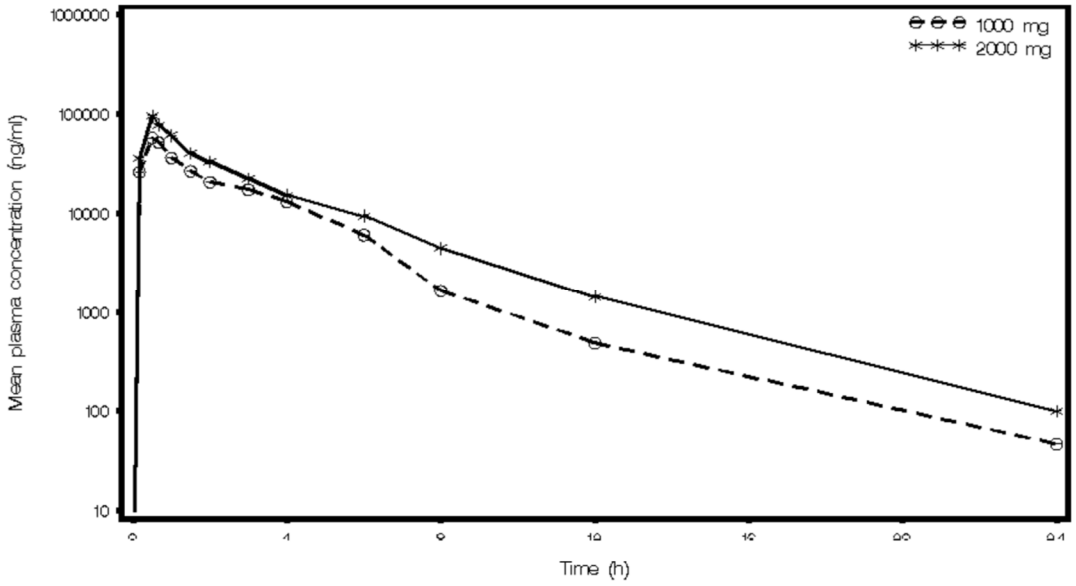
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; PK = pharmacokinetics.
Source: 総括報告書 Errata Table 8.

セフタジジムの PK データ

アビバクタム 250 mg＋セフタジジム 1000 mg またはアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg を静脈内投与したときのセフタジジムの血漿中濃度―時間曲線（片対数グラフ）を Figure 4 に示した。

いずれの用量群でも，おおむね静脈内投与終了時（投与開始後 0.5 時間）にセフタジジム血漿中濃度が C_{max} に到達した。C_{max} 到達後，セフタジジム血漿中濃度は 2 相性の多相的に急激に低下した。いずれの用量群でも，投与開始後 12 時間まで全治験参加者でセフタジジム血漿中濃度が測定可能であった。いずれの用量群でも，個々の治験参加者における投与開始後 48 時間でのセフタジジム血漿中濃度は一貫して定量下限値（44.9 ng/mL）を下回っていた[a]。

Figure 4. Mean Plasma Concentration Versus Time Profiles of Ceftazidime (Log-Linear Scale)



Source: 総括報告書 Errata Figure 3.

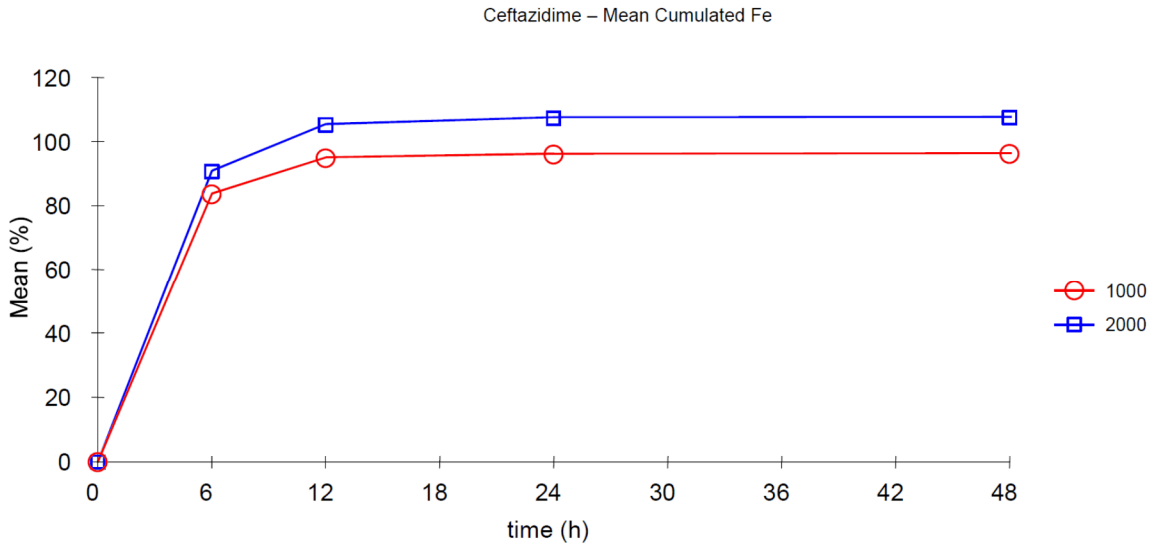
アビバクタム 250 mg＋セフタジジム 1000 mg またはアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg を静脈内投与したときのセフタジジムの累積尿中排泄率の推移を Figure 5 に示した。

セフタジジムは未変化体として大部分が尿中に排泄された。投与開始後 48 時間の累積尿中排泄率は 1000 mg 群で 96%，2000 mg 群で 108%であった。セフタジジムの累積尿中排泄率は，

[a] 総括報告書 Errata Chapter 3, 1.2 項から補足

1000 mg 群の 8 例中 3 例および 2000 mg 群の 8 例中 6 例で 100%をやや上回った。セフタジジム尿中濃度の定量下限値は 89.80 ng/mL を下回っていた[a]。

Figure 5. Mean Cumulated Urine Amounts of Ceftazidime Excreted in % of the Dose (Linear Scale)



アビバクタムおよびセフタジジム併用投与時のセフタジジムの PK パラメータについて平均値および CV を Table 9 に示した。

いずれの用量群でも，AUC 外挿部分が $AUC_{0-\infty}$に占める割合は 4%未満であった。いずれの用量群でも，投与開始後 0～6 時間および 6～12 時間の部分 CL_r の平均値は，投与開始後 0～48 時間の累積 CL_r の平均値と同程度であった。

[a] 総括報告書 Errata Chapter 3, 1.2 項から補足

Table 9. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime (Combination)

Doses (N=8)		C_{max} (ng/mL)	$T_{max}^{(\#)}$ (h)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L)	CL (L/h)	CL_r (L/h)	Ae (mg)	Fe (%)
ceftazidime 1000 mg	Mean	58645	0.50	129712	130690	1.82	19.25	7.83	6.75	864.64	86.46
	Geom. Mean	57353	0.50-0.67	128258	129282	1.78	18.88	7.74	6.63	856.83	85.68
	CV%	24		15	15	26	23	18	20	15	15
ceftazidime 2000 mg	Mean	97801	0.50	201126	204180	3.07	29.55	10.33	10.04	1932.92	96.65
	Geom. Mean	93171	0.50-1.00	195945	198588	2.71	28.23	10.07	9.70	1927.16	96.36
	CV%	31		25	26	66	33	23	26	8	8

Abbreviations: Ae = cumlative amount of unchanged drug excreted into urine; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration; CL = clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Fe = fraction of unchanged drug excreted into urine; Geom. = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
#: median and min-max
Source: 総括報告書 Errata Table 4.

1.2.3. 安全性の結果

1.2.3.1. 有害事象

本治験では，重篤な有害事象および重度の有害事象は認められなかった。治験を中止した治験参加者はいなかった。50 mg 群および 100 mg 群では TEAE は認められなかった。250～2000 mg 群では 70 例中 4 例に合計 6 件の TEAE（腹痛，苦悶感，傾眠，不安，体位性めまいおよび起立性低血圧各 1 件）が報告された[a]。これらの TEAE はいずれも軽度または中等度で，処置なしで回復した。いずれの用量群でも安全性が確認され，本治験の最大用量である 2000 mg まで全身の忍容性は極めて良好であった。また，局所部位の忍容性もすべての用量群で良好であった。

1.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

1.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

1.3. 結論

- 本治験では重篤な有害事象および重度の有害事象は認められず，治験中止例も認められなかった。
- 50 mg 群及び 100 mg 群では TEAE は認められなかった。250～2000 mg 群では 70 例中 4 例に合計 6 件の TEAE が報告された。これらの TEAE はいずれも軽度または中等度で，処置なしで回復した。
- 血液学的検査および血液生化学検査の結果に基づき，いずれの用量群でも安全性が確認された。本治験の最大用量である 2000 mg まで臨床的および臨床生化学的な忍容性は極めて良好であった。
- いずれの用量群でも全身および局所部位の忍容性は良好であった。
- 50～2000 mg の用量範囲では，アビバクタムの AUC および C_{max} は用量比をわずかに上回って増加した（用量が倍増すると，AUC は 2.08 倍，C_{max} は 2.07 倍に増加した）。
- 50～1000 mg の用量範囲では，アビバクタムの AUC は用量比例的に増加したが，C_{max} の用量比例的な増加は認められなかった。
- アビバクタムのタンパク結合率は用量により異なり，50 mg および 100 mg では 10%未満，1500 mg では 65%～73%であった。

[a] 総括報告書本文 Table 16 から補足

- アビバクタム 250 mg＋セフタジジム 1000 mg またはアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg を静脈内投与したとき，セフタジジムはアビバクタムの PK に影響を与えなかった。

2. NXL104/1002 試験（5.3.3.1，評価資料）

治験の標題：健康男性治験参加者を対象に NXL104（アビバクタム）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

2.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（フランス）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日～20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

主要目的：

健康男性治験参加者を対象に 1 回当たり 30 分かけてアビバクタムを単独（500，750，1000 mg）5 日間またはセフタジジムと併用（アビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg）して，（治験実施計画書改訂により）10 日間静脈内投与したときの安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

アビバクタムを単独投与またはセフタジジムと併用投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。

非盲検，無作為化，クロスオーバーデザインを用いて，アビバクタム 500 mg 静脈内投与製剤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静脈内投与時と比較した予備的評価を行う。

2.1.2. 治験デザイン

パート A：

パート A は，若年健康成人男性治験参加者を対象にアビバクタムの反復漸増投与を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。4 つの用量群を設け，各用量群に 10 例（被験薬群：8 例，プラセボ群：2 例）を割り付けた。第 1～3 用量群では，アビバクタムを単独で 5 日間投与した。第 4 用量群では，アビバクタムをセフタジジムと併用して 10 日間投与した。

パート A は，21 日間のスクリーニング期，ベースライン（投与前日），5 日間の反復投与期および投与終了来院日（投与終了後 2～4 日目）から構成された。第 4 用量群の治験参加者には，アビバクタムをセフタジジムと併用して 10 日間投与した。

次用量への移行の判断は，安全性および忍容性の結果（有害事象，臨床検査値，局所部位および全身の忍容性，臨床所見）ならびに可能であれば 10 例中 8 例以上の PK データに基づいて行った。

パートB：

パートBは，新たに設けた健康治験参加者8例から成る1群を対象とする非盲検，無作為化，クロスオーバー試験であった。

パートBは，21日間のスクリーニング期，ベースライン（投与前日），2回の単回投与期（経口投与および静脈内投与）および投与終了来院日（投与終了後2～4日目）から構成された。2回の単回投与期の間には7日間の休薬期間を設けた。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

下記の選択基準をすべて満たす者を本治験への組み入れに適格とした。

- 18～45歳の健康な男性
- 肥満指数が18～27 kg/m^{2}の者
- 詳細な既往歴および手術歴ならびにバイタルサイン，12誘導心電図，血液学的検査，血液生化学検査および尿検査を含む身体検査の結果に基づき，治験担当医師により正常または臨床的に重要でない異常と判断された者
- ヒト免疫不全ウイルス抗体，B型肝炎ウイルス表面抗原およびC型肝炎ウイルス抗体が陰性の者
- 尿検査で大麻，エクスタシー，アヘン，コカイン代謝物，アンフェタミン，バルビツレート，ベンゾジアゼピンが陰性かつアルコール呼気検査が陰性の者
- フランスの社会福祉制度下で登録された者
- 登録前に文書による同意が得られた者

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

パートAでの治験薬のロット番号等の情報をTable 10（アビバクタム），Table 11（セフタジジム）およびTable 12（プラセボ）に示した。パートBでのアビバクタムのロット番号等の情報をTable 13に示した。

Table 10. Avibactam Powder for Solution (Part A)

Formulation	Vial containing 1000 mg of avibactam lyophilized powder to be reconstituted with 10 mL of water for injection to obtain a 100 mg/mL solution for IV infusion
Doses	500 mg, 750 mg, 1000 mg tid
Route	IV infusion in volume of 250 mL 5% glucose for 30 minutes
Manufacturer	MP5 10,rue des boules 63200 Riom France
Batch N°, expiry date	Lot 0722507195 expiry date : 04/2008 Lot 0722507196 expiry date : 04/2008 Lot 0722507291 expiry date : 04/2008

Abbreviations: IV = intravenous; N = number; tid: 3 times daily.

Table 11. Ceftazidime Powder for Solution (Part A)

Formulation	Vial containing 1000 mg of ceftazidime powder to be diluted with 9 mL of water for injection to obtain a 100 mg/mL solution for IV infusion
Doses	500 mg of avibactam combined with 2000 mg of ceftazidime
Route	IV infusion in a volume of 250 mL 5% glucose for 30 minutes
Manufacturer	Sandoz GmbH, A-6250 Kundl/Austria
Batch N°, expiry date	Lot 0722507197 expiry date : 03/2008 Lot 0722507292 expiry date : 03/2008

Abbreviations: IV = intravenous; N = number.

Table 12. Placebo (Part A)

Formulation	5% glucose
Doses	-
Route	IV infusion of 250 mL for 30 minutes
Manufacturer	Braun Medical. Commercial Bag will be supplied by SGS ASTER
Batch N°, expiry date	Lot 7222A241 expiry date : 04/2010 Lot 7272A241 expiry date : 06/2010 Lot 7262A244 expiry date : 05/2010

Abbreviations: IV = intravenous; N = number.

Table 13. Avibactam Powder for Solution (Part B)

Formulation	Vial containing 1000 mg of avibactam lyophilized powder to be reconstituted with 10 mL of water for injection to obtain a 100 mg/mL solution for IV infusion
Doses	500 mg single dose
Route	IV infusion in volume of 250 mL 5% glucose for 30 minutes
Oral dose	500 mg single dose: 5 mL of the above solution to be withdrawn into in 5 mL syringe and then slowly emptied in the mouth of the subject under the tongue. After swallowing, subject rinsed the mouth 3 times with a total of 220 mL of tap water and swallowed the mouth rinse.
Manufacturer	MP5 10,rue des boules 63200 Riom France
Batch N°, expiry date	Lot 0722507195 expiry date : 04/2008 Lot 0722507196 expiry date : 04/2008 Lot 0722507291 expiry date : 04/2008

Abbreviations: IV = intravenous; N = number.

2.1.4.2. 用法および用量

2.1.4.1 項を参照。

2.1.4.3. 投与期間

2.1.2 項を参照。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態の評価項目

血液検体の採取方法：フッ化ナトリウム（5 mg）およびシュウ酸カリウム（4 mg）を含む 2 mL BD バキュテイナ®FX 採血管 2 本に合計 4 mL の血液検体を採取し，血漿を輸送時まで–80°C で保管した。PK 解析のための採血は以下の時点で行った。

パート A

- 第 1 日：

朝の静脈内投与時：0 時間（投与前），投与開始後 0.25 時間，0.5 時間（静脈内投与終了時），0.75，1，1.5，2，4 および 6 時間

昼の静脈内投与時：投与開始後 8 時間（昼の投与前），8.5 時間（昼の静脈内投与終了時）および 9 時間

夜の静脈内投与時：投与開始後 16 時間（夜の投与前）

- 第 3 日（第 1～4 用量群）および第 8 日（第 4 用量群）

朝の静脈内投与時：0 時間（投与前），投与開始後 0.5 時間（静脈内投与終了時）および 1 時間

昼の静脈内投与時：投与開始後 8 時間（昼の投与前），8.5 時間（昼の静脈内投与終了時）および 9 時間

夜の静脈内投与時：採血なし

- 第 5 日（第 1～4 用量群）および第 10 日（第 4 用量群）

朝の静脈内投与時：0 時間（投与前），投与開始後 0.25 時間，0.5 時間（静脈内投与終了時），0.75，1，1.5，2，4 および 6 時間

昼の静脈内投与時：投与開始後 8 時間（昼の投与前），8.5 時間（昼の静脈内投与終了時）および 9 時間

夜の静脈内投与時：投与開始後 16 時間（夜の投与前）

- 第 6 日（第 1～4 用量群）および第 11 日（第 4 用量群）

最終静脈内投与後 8 時間

パート B（静脈内投与および経口投与で共通）

0 時間（投与前），投与開始後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，36 および 48 時間

尿検体の採取方法：パート A では第 1 日および第 5 日（第 1～4 用量群）または第 10 日（第 4 用量群）の投与前，投与後 0～8 時間，8～16 時間および 16～24 時間に尿検体を採取した。パート B では投与前，静脈内投与または経口投与後 0～6 時間，6～12 時間，12～24 時間に尿検体を採取した[a]。

分析方法：未変化体のアビバクタムおよびセフタジジムの血漿中濃度および尿中濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて定量した。アビバクタムの血漿中および尿中濃度の定量下限値はそれぞれ 10 ng/mL および 100 ng/mL，セフタジジムの血漿中および尿中濃度の定量下限値はそれぞれ 50 ng/mL および 100 ng/mL であった。血漿中濃度および尿中濃度の測定にはバリデートされた分析法を用いた。

PK 解析：ノンコンパートメント解析法を用いて次の血漿中 PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}），1 投与間隔（8 時間）終了時の血漿中濃度［concentration at the end of the dosing interval τ (τ=8h)：C_{last}］，平均血漿中濃度（time-averaged plasma concentration：C_{av}），最高血漿中濃度到達時間（time to maximum concentration：T_{max}），1 投与間隔（8 時間）終了時の血漿中濃度到達時間［time to concentration at the end of the dosing interval τ (τ=8h)：T_{last}］，血漿中薬物濃度が測定可能になるまでの時間（time to appearance of measurable plasma drug concentration：T_{lag}）（経口投与のみ），投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度―時間曲線下面積［area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration：$AUC_{0\text{-}t}$］，投与後 0 時間から 1 投与間隔（8 時間）終了時までの血漿中濃度―時間曲線下面積［area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (τ) corresponding to dosing interval (τ=8h)：$AUC_{0\text{-}\tau}$］，投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity：$AUC_{0\text{-}\infty}$），血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve：AUC）の比，外挿した AUC の比率，AUC/投与量，C_{max}/投与量，定常状態時の蓄積係数（accumulation index at steady state：R_{ss}），消失速度定数（terminal rate constant：ke），消失半減期（terminal half-life：$t_{1/2}$），終末相の境界濃度，終末相の測定時点数，定常状態時の見かけの分布容積（apparent volume of distribution at steady state：V_{ss}）（静脈内投与のみ），クリアランス（clearance：CL）（静脈内投与のみ），平均滞留時間（mean residence time：MRT），平均吸収時間（mean absorption time：MAT）（経口投与のみ）および絶対的バイオアベイラビリティ（経口投与のみ）。尿データについては，次の PK パラメータを算出した：部分および累積尿中排泄量，部分および累積尿中回収率（%投与量）ならびに部分および累積腎クリアランス（renal clearance：CL_r）。

[a] 総括報告書本文 3.5.2 項から補足

2.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，局所部位の忍容性，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧および心拍数），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査および尿検査），体重および口腔体温の評価を行った。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 解析対象集団[a]

パート A

無作為化集団：パート A に組み入れられ，無作為化されたすべての治験参加者（41 例）

PK 解析対象集団：アビバクタムの投与を受け，治験依頼者によりアビバクタムの血漿中濃度が評価可能と判断されたすべての治験参加者（40 例）

安全性および忍容性解析対象集団：無作為化され，治験薬の静脈内投与を 1 回以上実施したすべての治験参加者（41 例）

パート B

無作為化集団：パート B に組み入れられ，無作為化されたすべての治験参加者（8 例）

PK 解析対象集団：アビバクタムの投与を受け，治験依頼者によりアビバクタムの血漿中濃度が評価可能と判断されたすべての治験参加者（8 例）

安全性および忍容性解析対象集団：無作為化され，治験薬の静脈内投与を 1 回以上実施したすべての治験参加者（8 例）

2.1.6.2. 統計解析

PK パラメータについて，例数，幾何平均値，変動係数（coefficient of variation：CV），算術平均値，標準偏差，最小値，中央値および最大値を含む記述統計量を投与群別に示した。

PK パラメータは WinNonlin バージョン 6.3（Pharsight Corporation）を用いて算出した。PK パラメータの統計学的比較は SAS バージョン 8.2（SAS Institute）を用いてパーソナルコンピュータ上で実施した。

血漿中 PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

アビバクタムの AUC および C_{max} の用量比例性はパワーモデルを用いて評価した。

さらに，セフタジジムがアビバクタムの PK に影響を与えるか評価するため，アビバクタム 500 mg 単独投与時とセフタジジム併用投与時の対数変換した PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$）について，対応のある Student の t 検定を用いて比較した。

[a] 総括報告書本文 4.2 項から補足

有害事象は治験参加者別に一覧表を作成した。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）の頻度を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 9.1 の器官別大分類および基本語を用いて用量群別に集計し，プラセボ群と比較した。

安全性データはいずれも投与群別および測定時点別に集計し，必要に応じて標準的な記述統計量を示した。

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査および尿検査）は，施設の基準範囲を比較対象とした。バイタルサインおよび心電図データは，事前に規定した範囲を比較対象とした。

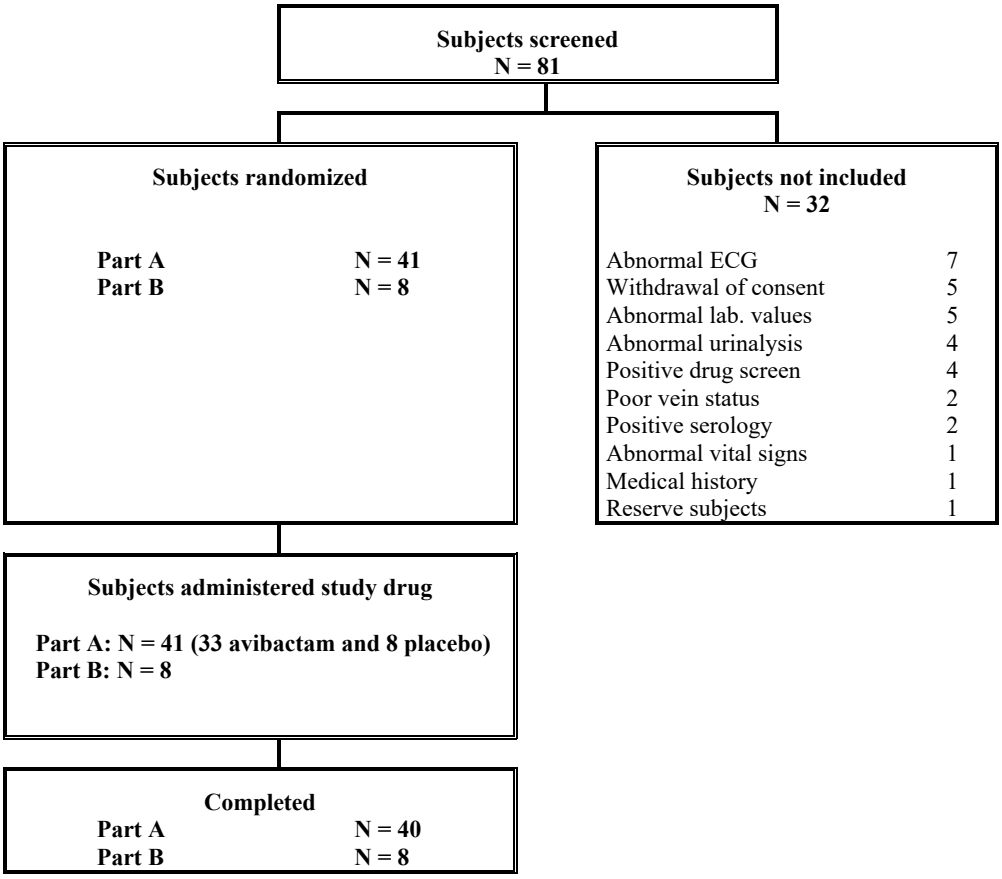
2.2. 試験結果

2.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Figure 6 に，治験参加者のベースライン時の人口統計学的特性を Table 14 に示した。

治験参加者 49 例（パート A：41 例，パート B：8 例）を本治験に組み入れた。750 mg 群の 1 例がパート A で個人的な理由から治験を中止し，別の治験参加者に置き換えられた。パート B で治験を中止した治験参加者はいなかった。

Figure 6. Disposition of Subjects



Abbreviation: ECG = electrocardiogram.
Source: 総括報告書本文 Figure 6.1.1-1.

Table 14. Baseline Demographic Characteristics

	Part A Safety Analysis Set (N=41)	Part B Safety Analysis Set (N=8)
Age (mean±SD)	30.2±6.7	28.9±8.0
BMI (mean±SD)	23.51±1.96	23.34±2.42
Ethnic group		
Caucasian	22	2
Black	11	3
Asian	2	-
Other	6	3

Abbreviations: BMI = body mass index; SD = standard deviation.

2.2.2. 薬物動態の結果

パート A

アビバクタムの PK データ[a]

第 1 日のアビバクタムの PK パラメータについて平均値および CV を Table 15 に示した。

アビバクタムを単独投与したときの AUC 外挿部分が $AUC_{0-\infty}$に占める割合は低く，$AUC_{0-\tau}$および $AUC_{0-\infty}$の結果は同程度であった。投与量が 1.5 倍および 2 倍に増加すると，C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1.1 倍および 1.5 倍に増加し，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 1.2 倍および 1.6 倍に増加した。

CL の平均値は 9.6～12.4 L/h の範囲であり，V_{ss} の平均値は 15.8～21.2 L の範囲であった。

PK パラメータの治験参加者間のばらつきは小さく，AUC（$AUC_{0-\tau}$と $AUC_{0-\infty}$）の CV は 18%～29%，C_{max} の CV は 20%～42%の範囲であり，用量群間で同程度であった。ただし，500 mg 群では C_{max} の CV は 70%に達した。これは，1 例で C_{max} が他の治験参加者と比較して約 4 倍高かったことに起因するものと考えられた。

いずれの用量群でも，事前に規定した算出方法に基づいて見かけの $t_{1/2}$ が推定されたが，1 例では算出方法が異なっていた。しかし，この 1 例を含め，見かけの $t_{1/2}$ の推定値はいずれも信頼性のある数値と判断された。$t_{1/2}$ の平均値（約 1.5 時間）は用量群間および治験参加者間で同程度であった。

アビバクタム 500 mg を単独またはセフタジジム 2000 mg と併用して投与したときの PK パラメータを比較すると，セフタジジム併用投与時の C_{max} および AUC（$AUC_{0-\tau}$と $AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値はアビバクタム単独投与時よりそれぞれ 20%および 9%小さかった。一方，AUC（$AUC_{0-\tau}$と $AUC_{0-\infty}$）の治験参加者間のばらつきは 2 群間で同程度であった。CL の平均値はアビバクタム単独投与時よりセフタジジム併用投与時で 10%高かった。しかし，V_{ss} の治験参加者間のばらつきは，アビバクタム単独投与時よりセフタジジム併用投与時で顕著に大きく，CV は 97%であった。これは主に，やや非定型的な血漿中濃度—時間プロファイルが認められた 1 例に起因するものであった。

[a] 総括報告書Errata Chapter 3から補足

Table 15. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 1

Doses		C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L)	CL (L/h)
500 mg (N=8)	Mean	42395	0.50	53566.70	54516.46	1.44	15.79	9.61
	Geom. Mean	37292	0.50-0.50	52182.65	53115.81	1.44	15.24	9.41
	CV%	70		28	28	9	24	19
750 mg (N=8)	Mean	43040	0.50	61319.11	62350.51	1.37	20.41	12.38
	Geom. Mean	40776	0.50-0.75	60476.15	61483.32	1.37	19.99	12.20
	CV%	36		18	18	8	23	18
500 mg +CAZ (N=8)	Mean	33068	0.50	50348.24	51327.77	1.49	22.65	11.30
	Geom. Mean	29740	0.50-1.50	47315.95	48488.84	1.47	17.99	10.31
	CV%	42		29	29	17	97	57
1000 mg (N=8)	Mean	58584	0.50	83103.22	84645.34	1.38	21.16	12.36
	Geom. Mean	57481	0.50-0.50	81221.75	82763.59	1.37	20.11	12.08
	CV%	20		23	23	15	38	23

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (τ) corresponding to dosing interval (τ=8h); CAZ = ceftazidime; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geom = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
a. median and min-max
Source: 総括報告書Errata Table 2.

第 5 日のアビバクタムの PK パラメータについて平均値および CV を Table 16 に示した。

アビバクタムを単独投与したとき，投与量が 1.5 倍および 2 倍に増加すると，C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1.2 倍および 1.4 倍に増加し，$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 1.3 倍および 1.6 倍に増加した。

CL の平均値は 10.14～12.40 L/h の範囲であり，V_{ss} の平均値は 17.44～21.88 L の範囲であった。

PK パラメータの治験参加者間のばらつきは第 1 日と同程度であり，500 mg 群では C_{max} の CV は 111%であった。これは，第 1 日と同様に同一の 1 例で C_{max} が他の治験参加者と比較して約 5～7.5 倍高かったことに起因するものと考えられた。

いずれの用量群でも見かけの $t_{1/2}$ が正しく推定されたが，1 例では算出方法が異なっていた。しかし，この 1 例の $t_{1/2}$ の推定値も信頼性のある数値と判断された。$t_{1/2}$ の平均値は用量群間および治験参加者間で同程度であり，第 1 日とも同程度の範囲内であった。

アビバクタム 500 mg を単独またはセフタジジム 2000 mg と併用して投与したときの PK パラメータを比較すると，第 1 日と同様に第 5 日でも PK パラメータはセフタジジム併用投与時でアビバクタム単独投与時より低値であり，セフタジジム併用投与時の C_{max} および $AUC_{0-\tau}$はアビバクタム単独投与時よりそれぞれ 27%および 15%低かった。CL の幾何平均値はセフタジジム併用投与時でアビバクタム単独投与時より 17%高かった。しかし，V_{ss} の治験参加者間のばらつきは，セフタジジム併用投与時でアビバクタム単独投与時より顕著に大きく，CV は 73%であっ

た。これは，非定型的な血漿中濃度―時間プロファイルが認められた 1 例（第 1 日と同一の治験参加者）に起因するものであった。

アビバクタムを単独投与したときの C_{av} の平均値［=Mean $AUC_{0-\tau}/\tau$ (τ=8)］は，500 mg 群で 6545 ng/mL，750 mg 群で 8710 ng/mL，1000 mg 群で 10452 ng/mL であった。すなわち，用量が 1.5 倍および 2 倍に増加すると，C_{av} の平均値はそれぞれ 1.3 倍および 1.6 倍に増加した。アビバクタムをセフタジジムと併用して投与したときの C_{av} の平均値は 5575 ng/mL であった。

R_{ss} は，第 1～4 用量群では第 1 日の $AUC_{0-\infty}$に対する第 5 日の $AUC_{0-\tau}$の比とし，第 4 用量群では第 1 日の $AUC_{0-\infty}$に対する第 10 日の $AUC_{0-\tau}$の比も算出した。アビバクタムを単独投与したときの R_{ss} の幾何平均値は第 1 用量群で 0.95，第 2 用量群で 1.11，第 3 用量群で 0.99 であり，CV は 6%～23%であった。個々の治験参加者の R_{ss} は，24 例中 23 例で 0.85～1.21 の範囲であった。1 例では R_{ss} は 1.72 であった。アビバクタムをセフタジジムと併用して投与したときの個々の治験参加者の R_{ss} は 0.78～1.19 の範囲（幾何平均値：0.89）であり，アビバクタム単独投与時と同程度であった。

Table 16. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 5

Doses		C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L)	CL (L/h)
500 mg (N=8)	Mean	47870	0.50	52360.80	1.67	17.44	10.14
	Geom. Mean	36333	0.50-0.75	50628.65	1.66	16.61	9.88
	CV%	111		32	11	28	21
750 mg (N=8)	Mean	45794	0.50	69677.66	1.38	19.48	11.24
	Geom. Mean	44445	0.50-4.00	68134.22	1.34	19.16	11.01
	CV%	26		23	23	19	21
500 mg +CAZ (N=8)	Mean	27830	0.50	44597.26	1.59	23.69	12.14
	Geom. Mean	26480	0.50-0.75	43121.08	1.53	20.53	11.60
	CV%	32		24	34	73	37
1000 mg (N=8)	Mean	54600	0.50	83619.76	1.47	21.88	12.40
	Geom. Mean	50903	0.50-0.75	82075.32	1.47	20.90	12.18
	CV%	41		21	6	32	19

Abbreviations: $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (τ) corresponding to dosing interval (τ=8h); CAZ = ceftazidime; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geom = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
a. median and min-max
Source: 総括報告書Errata Table 3.

第 10 日のアビバクタムの PK パラメータについて平均値および CV を Table 17 に示した。

第 10 日のアビバクタム PK パラメータは，CV を含め，いずれも第 5 日より低値であった。

1 例では $t_{1/2}$，V_{ss} および MRT が算出できなかった。

C_{av} の平均値は 4528 ng/mL であった。R_{ss} の幾何平均値は 0.74 であり，第 10 日では曝露量が第 1 日と比較して 26%減少した。

Table 17. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 10

Doses		C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$[b] (h)	V_{ss}[b] (L)	CL[b] (L/h)
500 mg +CAZ (N=8)	Mean	22378	0.50	36226.14	1.50	24.57	14.07
	Geom. Mean	22114	0.25-0.75	35888.26	1.48	24.22	13.93
	CV%	15		14	21	19	16

Abbreviations: $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (τ) corresponding to dosing interval (τ=8h); CAZ = ceftazidime; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geom = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
a. median and min-max
b. N=7
Source: 総括報告書Errata Table 4.

セフタジジムの PK データ[a]

第 1 日，第 5 日および第 10 日のセフタジジムの PK パラメータについて平均値および CV を Table 18 に示した。

CL_r を除き，セフタジジムのいずれの PK パラメータも過去に文献で報告された結果と同程度であり，評価時点間でも同程度であった。なお，尿中 PK パラメータについては，一部の検体でセフタジジムの尿中濃度が測定されなかったため，推定値にバイアスが生じた。したがって，評価時点間の差および治験参加者間のばらつきは不自然な結果と考えるべきである。

a 総括報告書Errata Chapter 3から補足

Table 18. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime on Day 1, Day 5 and Day 10

Day		C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L)	CL (L/h)
1	Mean	141744	0.50	270160.11	281060.99	1.76	21.40	8.08
	Geom. Mean	127984	0.25-0.50	252617.54	265672.29	1.67	17.98	7.53
	CV%	44		34	32	33	78	45
5	Mean	128091	0.50	264634.95	-	1.98	22.80	8.45
	Geom. Mean	124072	0.50-0.75	251473.26	-	1.92	20.40	7.95
	CV%	26		31	-	26	57	40
10	Mean	118650	0.50	252164.68	-	1.91	20.56	8.38
	Geom. Mean	114527	0.25-0.75	245573.89	-	1.88	19.98	8.14
	CV%	28		23	-	19	25	27

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (τ) corresponding to dosing interval (τ=8h); CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geom = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = apparent volume of distribution at steady state.
a. median and min-max
Source: 総括報告書Errata Table 5.

パート B

アビバクタムの PK データ[a]

アビバクタムを静脈内投与および経口投与したときのアビバクタムの PK パラメータについて平均値および CV を Table 19 に示した。

経口投与時のアビバクタムの C_{max} は静脈内投与時の 2.20%にすぎなかった。治験参加者間のばらつきは経口投与時と静脈内投与時で同程度であり，CV は約 30%であった。

AUC 外挿部分が $AUC_{0-\infty}$に占める割合は，静脈内投与時は常に 1%前後，経口投与時は 2.70%～13.06%の範囲であった。したがって，$AUC_{0-\infty}$はいずれも信頼性のある数値であり，$AUC_{0-\tau}$および $AUC_{0-\infty}$の結果は同程度であった。絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 6.85%であり，個々の治験参加者の値は 4.48%～11.65%の範囲であった。

静脈内投与および経口投与のいずれの場合も，見かけの $t_{1/2}$ が正しく推定された。静脈内投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 1.57～2.32 時間の範囲であり，パート A の結果と同程度であった。経口投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 2.24～13.37 時間であった。

a 総括報告書Errata Chapter 3から補足

静脈内投与時の PK パラメータの治験参加者間のばらつきは小さく，CV はおおむね 13%～27%の範囲であった。経口投与時はばらつきが増加したが，$t_{1/2}$ を除いて 24%～33%の範囲に限定されていた。

Table 19. Mean and CV% Pharmacokinetic Parameters of Avibactam After IV and Oral Administration

Treatment		C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
IV	Mean	29748	0.5	44982.44	45317.22	1.90	
(N=8)	Geom. Mean	28862	0.50-0.50	44542.02	44862.52	1.88	
	CV%	27		14	15	13	
Oral	Mean	655.4	1.75	2849.36	3034.97	6.09	6.85
(N=8)	Geom. Mean	630.2	0.50-4.00	2756.91	2952.36	4.96	6.58
	CV%	33		26	24	68	32

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (τ) corresponding to dosing interval (τ=8h); C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; F = absolute bioavailability; Geom = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration.
a. median and min-max
Source: 総括報告書Errata Table 6.

2.2.3. 安全性の結果

2.2.3.1. 有害事象

本治験では，重篤な有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

パート A では，1 例が個人的な理由から治験を中止し，別の治験参加者に置き換えられた。41 例中 5 例（プラセボ群 1 例，アビバクタム 750 mg 群 1 例およびアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg 群 3 例）に合計 5 件の TEAE（注射部位血腫 2 件ならびに注入部位紅斑，注射部位炎症および関節痛各 1 件）が報告された。TEAE の多くは注射部位に関する事象であった。アビバクタム 1000 mg 群では TEAE は認められなかった。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なかった。

パート B では TEAE は認められなかったが，試験投与外で 1 件の有害事象（筋骨格系胸痛）が報告された。同事象は第 2 投与期の投与前日に発現した。

いずれのパートでも，すべての用量群でおおむね良好な安全性が確認された。投与経路またはセフタジジム 2000 mg との併用有無にかかわらず，いずれの用量群でも全身の忍容性は良好であった。局所部位の忍容性もすべての用量群で良好であった。

2.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

2.3. 結論

- 本治験では重篤な有害事象および重大な有害事象は認められなかった。1 例が個人的な理由から治験を中止した。
- パート A では，41 例中 5 例（プラセボ群 1 例，アビバクタム 750 mg 群 1 例およびアビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg 群 3 例）に合計 5 件の TEAE（注射部位血腫 2 件ならびに注入部位紅斑，注射部位炎症および関節痛各 1 件）が報告された。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なかった。アビバクタム 1000 mg 群では TEAE は認められなかった。
- パート B では，試験治療外でのみ 1 件の有害事象が報告された。
- いずれの用量群でもおおむね良好な安全性が確認された。
- 投与経路またはセフタジジム 2000 mg との併用有無にかかわらず，いずれの用量群でも全身の忍容性は良好であった。
- いずれの用量群でも局所部位の忍容性は良好であった。
- 第 1 日では，用量が増加するとアビバクタムの C_{max} および AUC も増加したが，本治験のデータから用量比例性について結論は得られなかった。
- 第 5 日において，500～1000 mg の用量範囲では，アビバクタムの $AUC_{0-\tau}$ および C_{max} は用量比をわずかに上回って増加した（用量が倍増すると，$AUC_{0-\tau}$ は 1.6 倍，C_{max} は 1.4 倍に増加した）。
- アビバクタムを 500～1000 mg の用量範囲で 1 日 3 回 5 日間単独投与したときのアビバクタムの定常状態時の PK は，単回投与時のデータから予測可能であった。アビバクタムをセフタジジムと併用（アビバクタム 500 mg＋セフタジジム 2000 mg）して 10 日間投与したとき，第 10 日のアビバクタムの $AUC_{0-\tau}$ は第 1 日と比較して 26%減少したが，合理的な説明はつかなかった。
- アビバクタム溶液を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 7%であり，吸収時間は長かった（MAT：4.5 時間）。

3. D4280C00008 試験（5.3.3.1，参考資料）

治験の標題：健康男性治験参加者を対象に[^{14}C]AVI（アビバクタム，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

3.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（英国）

治験期間：2011 年 10 月 17 日～2011 年 11 月 10 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 20 に示した。

Table 20. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables

Objectives	Outcome Variables	Type
Primary	**Primary**	
To determine the mass balance after a single IV dose of [^{14}C]AVI	Total radioactivity concentrations in urine and faeces	Pharmacokinetic
To determine the routes of [^{14}C]AVI metabolism and excretion	Proportion of total radioactivity recovered in urine and faeces. Measurement of AVI in urine. Metabolic profiling and identification.	Pharmacokinetic
To estimate the whole blood and plasma partitioning of total radioactivity	Plasma and whole blood concentrations of total radioactivity	Pharmacokinetic
To determine the urine and faecal recovery of radioactivity	Total radioactivity concentrations in urine and faeces	Pharmacokinetic
Secondary	**Secondary**	
To assess the IV pharmacokinetics of [^{14}C]AVI	Plasma and urine concentrations of AVI and pharmacokinetic parameter estimations	Pharmacokinetic
To identify and characterise the metabolites of [^{14}C]AVI in plasma, whole blood, urine and faeces	Identification of major metabolites in plasma, urine and faeces	Pharmacokinetic
To provide additional safety and tolerability information for AVI	Adverse events, clinical chemistry, haematology, urinalysis, vital signs, ECGs, physical examinations	Safety

Abbreviations: AVI = avibactam; ECG = electrocardiogram; IV = intravenous.

3.1.2. 治験デザイン

本治験は，[^{14}C]アビバクタム 500 mg を単回静脈内投与したときのマスバランス，薬物動態（pharmacokinetics：PK）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，非無作為，単施設試験であった。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験は健康男性治験参加者を対象に実施した。主な選択基準を以下に示した。

- 年齢が 30～65 歳の健康男性治験参加者
- 肥満指数（body mass index：BMI）が 18～32 kg/m^2 かつ体重が 50～100 kg の治験参加者
- スクリーニング時の乱用薬物検査，アルコール呼気検査および一酸化炭素呼気検査が陰性で，B 型肝炎ウイルス表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体およびヒト免疫不全ウイルス抗体が陰性の，治験担当医師により臨床的に正常な身体学的検査所見および臨床検査値を有すると判断された治験参加者
- 1 日 1 回以上の排便がある治験参加者

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

300 µCi（11.1 MBq）以下の[^{14}C]を含むアビバクタム 500 mg 静脈内投与用製剤。Quotient Clinical（現 Quotient Sciences）製[^{14}C]アビバクタム（ロット番号：104322/C/2）を本治験に使用した。

3.1.4.2. 用法および用量

3.1.2 項を参照。

3.1.4.3. 投与期間

1 時間かけて単回静脈内投与。

3.1.5. 統計解析方法

3.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：[^{14}C]アビバクタムの投与を完了し，マスバランス評価および PK パラメータ推定に必要な濃度データ（血漿中，全血中，尿中および糞中濃度）が十分に得られたすべての健康治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：投与量にかかわらず[^{14}C]アビバクタムの投与を受けたすべての健康治験参加者と定義した。

3.1.5.2. 統計解析

本治験では正式な統計学的解析は実施しなかった。

3.2. 試験結果

3.2.1. 治験参加者の内訳および特性

健康男性治験参加者 6 例が英国の 1 施設で組み入れられた。6 例全例が治験薬の投与を受け，治験を完了した。6 例全例が PK 解析対象集団および安全性解析対象集団に含まれた。

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

3.2.2. 薬物動態の結果

尿中に含まれる総放射能の累積回収率のデータから，投与された放射能の 95%超が治験薬の投与開始後 12 時間以内に回収されたことが示された。最終採取時点である投与開始後 96 時間までに，投与された放射能の 97.22%（範囲：95.57%～98.26%）が回収された。投与された放射能の大部分［97.02%（範囲：95.34%～98.08%）］が尿中から回収され，糞中から回収された放射能は 0.20%（範囲：0.17%～0.23%）に限られた。投与開始後 96 時間以内の未変化体の尿中回収率は 84.89%（範囲：66.63%～101.28%）であり，アビバクタムの大部分は未変化体として腎排泄されることが示唆された。代謝による消失は限定的であった。

静脈内投与時間が 1 時間であることと合致して，いずれの治験参加者でも投与開始後 1 時間（静脈内投与終了時）で血漿中総放射能が最高値に到達した。投与開始後 8 時間までの血漿中総放射能の平均値と血漿中アビバクタム濃度の平均値が同程度（幾何平均値の比：1.149）であったことから，血漿中に存在するアビバクタム関連化合物はごくわずかであることが示唆された。

血漿中総放射能と同様に，全血中総放射能も投与開始後 1 時間（静脈内投与終了時）で最高値に到達した。血漿中総放射能の平均値と全血中総放射能の平均値の比は投与開始後 15 分で 1.482，投与開始後 6 時間で 1.204 であり，投与開始後の最初の 6 時間では全血中の細胞成分に結合した総放射能はわずかであることが示唆された。ただし，投与開始後 8 時間以降では同比は低下し，血漿中総放射能および全血中総放射能の両方が測定された最終測定時点での平均値の比は 0.3173 であった。投与開始後 8 時間以降の総放射能およびアビバクタム濃度は，最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）と比較して低かった。投与開始後 8 時間の全血中総放射能，血漿中総放射能および血漿中アビバクタム濃度の幾何平均値は，C_{max} の幾何平均値のそれぞれ 5.6%，2.8%および 2.3%であった。

アビバクタムの血漿中濃度―時間プロファイルは，アビバクタムの 1 時間静脈内投与時のパターンと一致しており，過去のデータとも一致していた。アビバクタムの血漿中濃度は想定通り投与開始後 1 時間（静脈内投与終了時）で C_{max} に到達した。

アビバクタムの消失半減期（terminal half-life：$t_{1/2}$）の算術平均値は 2.778 時間であり，単回静脈内投与時の $t_{1/2}$（1.45 時間）より長かった。ただし，本治験の $t_{1/2}$ は，投与開始後 6 時間から 12 時間以降で算出したものである。全身クリアランス（total clearance：CL_T）の幾何平均値は 11200 mL/h と推定された。腎クリアランス（renal clearance：CL_r）は CL_T よりやや低く，アビバクタムは主に腎排泄されることが示された。健康男性での名目上の糸球体濾過量は 120 mL/min であるが，本治験での CL_r は 9479 mL/h（158 mL/min に相当）であり，糸球体濾過に加えて能動的な分泌が行われていることが示唆された。定常状態時の分布容積（volume of distribution at steady state：V_{ss}）の幾何平均値は 21200 mL であり，体内総水分量（42000 mL）より少なかったが，細胞外液量（18200 mL）よりは多いことから，中央コンパートメント（血漿）外の分布または組織結合の可能性が示唆された。

本治験で最高齢の治験参加者は 63 歳であった。当該治験参加者のクレアチニンクリアランスは入院時で 97 mL/min，退院時で 84 mL/min であった。投与後 0 時間から最終測定可能時点の血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the concentration vs time curve from dosing to the last

measurable time point：AUC_{0-t}）は 59000 ng.h/mL であり，その他 5 例の治験参加者の AUC_{0-t} の範囲内（37200～59100 ng.h/mL）であった。

3.2.3. 安全性の結果

3.2.3.1. 有害事象

[^{14}C]アビバクタム 500 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）は 1 例にのみ 1 件（頭痛）報告された。同事象は軽度で治験薬と関連なしと判断された。

3.2.3.2. 死亡[a]

本治験では死亡例は認められなかった。

3.2.3.3. 重篤な有害事象[b]

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.3.4. 有害事象による投与中止[c]

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

3.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン測定値，心電図データ，臨床検査値および身体学的検査所見に臨床的に意義のある結果は認められなかった。

3.3. 結論

- 投与された放射能の平均 97.22%（範囲：95.57%～98.26%）が回収され，尿中回収率は 97.02%（範囲：95.34%～98.08%），糞中回収率は 0.20%（範囲：0.17%～0.23%）であった。投与された放射能の 95%超が治験薬の投与開始後 12 時間以内に尿中から回収された。
- アビバクタムおよび総放射能の血漿中濃度―時間プロファイルは，[^{14}C]アビバクタムの 1 時間静脈内投与時のパターンと一致しており，過去のデータとも一致していた。
- 投与されたアビバクタムの平均 84.89%（範囲：66.63%～101.28%）が尿中から回収され，50%超が投与開始後 2 時間以内に回収された。CL_r の平均値は 9479 mL/h（158 mL/min に相当）で糸球体濾過量より高いことから，能動的な尿細管分泌が行われていることが示唆された。
- 血漿中アビバクタムの V_{ss} は 21200 mL と比較的低く，$t_{1/2}$ の算術平均値は 2.778 時間であった。

[a] 総括報告書本文 8.3.1 項から補足

[b] 総括報告書本文 8.3.2 項から補足

[c] 総括報告書本文 8.3.3 項から補足

- 血漿中総放射能の幾何平均値と血漿中アビバクタム濃度の幾何平均値は投与開始後 8 時間まで同程度（投与開始後 8 時間の幾何平均値の比：1.149）であり，生体内に存在するアビバクタム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，アビバクタムに起因する尿中総放射能の割合が高いことと一致した。

- 血漿中総放射能の幾何平均値と全血中総放射能の幾何平均値は投与開始後 6 時間まで同程度（投与開始後 6 時間の幾何平均値の比：1.204）であり，投与開始後の最初の 6 時間では全血中の細胞成分に結合した総放射能はわずかであることが示唆された。ただし，投与開始後 8 時間以降では同比は低下した（投与開始後 24 時間の幾何平均値の比：0.3173）。

- 治験期間中，TEAE が 1 件（頭痛）発現した。同事象は軽度で治験薬と関連なしと判断された。バイタルサイン測定値，心電図データ，臨床検査値および身体学的検査所見に臨床的に意義のある結果は認められなかった。

4. D4280C00009 試験（5.3.3.1，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象にセフタジジム／アビバクタムを 2 種類以上の用法・用量で投与したときのセフタジジムおよびアビバクタムの気道上皮被覆液中濃度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

4.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（英国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索的目的および評価項目を Table 21 に示した。

Table 21. Objectives and Outcome Variables

Objective Priority	Type	Description	Outcome Variable Description
Primary	Pharmacokinetic (PK)	To measure and compare the concentration of ceftazidime and avibactam in bronchial epithelial lining fluid (ELF) and plasma, following administration of at least 2 different dosing regimens in healthy subjects (volunteers)	Maximum concentration (C_{max}), time of maximum concentration (T_{max}), area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (AUC_{τ}), terminal half-life ($t_{1/2}$), plasma clearance (CL), volume of distribution at steady state (V_{ss}), volume of distribution at terminal phase (V_z), ratio of C_{max} in ELF over C_{max} in plasma ($C_{max,ELF}/C_{max,p}$) and ratio of AUC_{τ} in ELF over AUC_{τ} in plasma ($AUC_{\tau,ELF}/AUC_{\tau,p}$).
Secondary	Safety and tolerability	To assess the safety and tolerability of ceftazidime and avibactam when administered every 8 hours for 3 days via a 2-hour infusion (Cohorts A and B) or a 4-hour infusion (optional Cohort C)	Adverse events (AEs), physical examination results, clinical laboratory assessments (biochemistry, haematology, coagulation profile, and urinalysis), vital sign measurements (pulse rate and blood pressure), electrocardiogram (ECG), and additional paper ECG with telemetry
Exploratory[a]	PK	To correlate the plasma and ELF concentration-time courses by a population PK modelling approach	Not applicable

a Results from the exploratory analyses, if performed, were to be reported separately from the Clinical Study Report.

4.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：CAZ-AVI[a]）を 2 種類以上の用法・用量で投与したときのセフタジジムおよびアビバクタムの気管支の気道上皮被覆液（epithelial lining fluid：ELF）中濃度および血漿中濃度を評価する非盲検，3 コホート，単施設，第 1 相試験であった。

本治験は 2 つのパートから構成された。パート 1 は，治験参加者 2 例を対象とした作業手順に関する予備的パートであり，治験薬の投与なしで実施した。続くパート 2 は本治験の主要パートであり，43 例を対象に治験薬を投与した。予備的パートであるパート 1 は，十分な検体を得るための作業手順および採取方法を最適化するために実施した。主な作業手順および評価時点はパート 1 とパート 2 で同じであった。パート 2 は更にコホート A およびコホート B に分けた。コホート A ではセフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg を 2 時間かけて静脈内投与し，コホート B ではセフタジジム 3000 mg＋アビバクタム 1000 mg を 2 時間かけて静脈内投与した[b]。当初は 3 コホートを設定していたが，最初の 2 コホートのデータから十分な ELF 中への移行が確認されたため，任意コホートであるコホート C は実施しないこととした。コホート A およびコホート B のいずれのコホートでも，治験薬を 8 時間ごとに 3 日間（合計 9 回）反復投与した。いずれのコホートでも，最終静脈内投与開始後 2，4，6 または 8 時間のいずれかの時点で，治験参加者 1 例当たり 1 回の気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）を伴う気管支鏡検査を実施した。各 BAL 実施時点に約 5 例の治験参加者を含めた。BAL 実施時点は静脈内投与開始時点を起点として算出した。本治験では，BAL ペレットの解析は実施せず，細胞数測定および差分解析も実施しなかった。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢が 18～50 歳で，挿管または複数回の静脈穿刺に適した血管を有し，肥満指数（body mass index：BMI）が 19～30 kg/m^2 の，同意文書に日付入りで署名した健康治験参加者を本治験への組み入れに適格とした。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 22 に示した。

[a] 治験実施計画書では，セフタジジム／アビバクタムの略語として“CAZ104”という表記を用いていたが，CAZ-AVI に変更された。

[b] 総括報告書本文 5.1 項から補足

Table 22. Details of the Investigational Product

Investigational Product	Dosage Form and Strength (Mode of Administration)	Manufacturer	Batch Number
Ceftazidime	Sterile crystalline powder for infusion, 2 g vial	GlaxoSmithKline	1002
Avibactam	Lyophilisate for concentrate for solution for infusion, 600 mg vial	Patheon	11-002208AZ (P297A04) 11-002427AZ (P297A04) 11-003430AZ (P297A04) 12-001172AZ (P297A04)

4.1.4.2. 用法および用量

4.1.2 項を参照。

4.1.4.3. 投与期間

本治験は 3 回の来院で構成した。スクリーニングおよび登録のための第 1 来院は第 2 来院前の 28 日以内に行った。治験薬投与を行う第 2 来院期の期間は 5 日間であった。第 3 来院（追跡来院）は第 2 来院期終了後 7～10 日目に行った。

4.1.5. 統計解析方法

4.1.5.1. 解析対象集団[a]

薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析対象集団：CAZ-AVI の投与を 9 回受け，投与後に PK パラメータが 1 回以上測定された，治験薬の PK に重大な影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱および違反がないすべての健康治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，投与後のデータが得られたすべての健康治験参加者と定義した。

4.1.5.2. 統計解析

薬物動態

PK パラメータ（セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度および ELF 中濃度ならびに血漿中 PK パラメータ）および血漿中薬物濃度に対する ELF 中薬物濃度の比を適切な記述統計量を用いて要約した。

血漿中濃度—時間データの幾何平均値（± 標準偏差）をコホート別に線形および片対数グラフで示した。ELF 中濃度—時間データ（各測定時点の濃度の中央値）も個々の治験参加者ごとに線

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

形および片対数グラフで示した。個々の健康治験参加者の濃度―時間データを線形および片対数グラフで示した。

安全性

連続変数（血液学的検査値，血液生化学検査値，甲状腺機能検査値およびバイタルサイン測定値）は記述統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値および最大値）を用いてコホート別および測定時点別に要約し，観測値およびベースラインからの変化量を示した。カテゴリ変数（尿検査値）は度数分布表（各カテゴリの例数および割合）を用いてコホート別および測定時点別に要約した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 23 に示した。

パート 1（治験薬の投与を行わない予備的パート）には治験参加者 2 例が登録された。

パート 2 には，選択基準を満たす年齢 18～50 歳の健康男性治験参加者 43 例が登録された。適格な治験参加者全例が無作為化され，治験薬の投与を予定通り受けた。このうち 42 例が本治験を完了した。1 例は治験依頼者の判断によりパート 2（コホート B）で本治験を中止した。当該治験参加者では，治験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱（3 回目の投与時の三方活栓における漏出）が報告されたため，治験中止に至った[a]。

[a] 総括報告書本文 6.1 項から補足

Table 23. Subject Disposition (All Subjects)

	Number (%) of Subjects			
	Part 1[a] (N=2)	Part 2[a]		
		Cohort A (N=22)	Cohort B (N=21)	Total (N=43)
Subjects randomised	0 (0.0%)	22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Subjects who received treatment	0 (0.0%)	22 (100.0%)	21 (100.0%)	43 (100.0%)
Subjects who did not receive treatment	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects who completed treatment	0 (0.0%)	22 (100.0%)	20 (95.2%)	42 (97.7%)
Subjects who discontinued treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (2.3%)
Study discontinued by Sponsor (AstraZeneca)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (2.3%)
Subjects who completed study	2 (100.0%)	22 (100.0%)	20 (95.2%)	42 (97.7%)
Subjects who discontinued study	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (2.3%)
Study discontinued by Sponsor (AstraZeneca)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (2.3%)

Percentage was calculated based on the number of subjects who received treatment.
a. Part 1: No treatment administered.
Part 2: Cohort A: 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam 2 hour infusion.
Cohort B: 3000 mg ceftazidime + 1000 mg avibactam 2 hour infusion.
Source: 総括報告書 Table 11.1.1.

4.2.2. 薬物動態の結果

セフタジジム 2000～3000 mg およびアビバクタム 500～1000 mg の用量範囲では，セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中 PK パラメータは用量比例的に増加した。

セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg またはセフタジジム 3000 mg＋アビバクタム 1000 mg を 8 時間ごとに 3 日間，1 回当たり 2 時間かけて静脈内投与した後，セフタジジムおよびアビバクタムの ELF 中への移行が認められた。セフタジジムおよびアビバクタムの ELF 中濃度は，それぞれの血漿中濃度に比例して低かった。濃度―時間データのグラフを比較すると，セフタジジムおよびアビバクタムの消失パターンは ELF 中濃度と血漿中濃度で同様であることが示された。ELF 中濃度に基づくセフタジジムの最高濃度（maximum concentration：C_{max}）および投与間隔の血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval：AUC_{τ}）は，血漿中濃度に基づく C_{max} および AUC_{τ} のそれぞれ 23%～26%および 31%～32%であった。ELF 中濃度に基づくアビバクタムの C_{max} および AUC_{τ} は，血漿中濃度に基づく C_{max} および AUC_{τ} のそれぞれ 28%～35%および 32%～35%であった。

4.2.3. 安全性の結果

4.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 24 に示した。

治験期間中，重度の有害事象は認められなかった。

1 件以上の有害事象を発現した健康治験参加者の例数はコホート A［15 例（68.2%）］とコホート B［12 例（57.1%）］で同程度であった。

多く認められた有害事象は，頭痛［全体で 10 例（23.3%）］ならびにインフルエンザ様疾患および尿臭異常［全体で各 4 例（9.3%）］であった。

頭痛はコホート A の 7 例（31.8%）およびコホート B の 3 例（14.3%）で報告された。インフルエンザ様疾患および尿臭異常を発現した各 4 例（9.3%）はコホート A の治験参加者であった。

コホート A 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頭痛が 3 例（13.6%）に発現した。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたインフルエンザ様疾患は認められなかった。一方，尿臭異常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た。

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたその他の有害事象として，コホート A では傾眠が 1 例に報告され，コホート B では下痢が 2 例ならびに腹部不快感，注入部位反応，感覚鈍麻，不安および咳嗽が各 1 例に報告された。

2 件（頭痛およびインフルエンザ様疾患）を除き，いずれの有害事象も治験担当医師により軽度と判断された。頭痛およびインフルエンザ様疾患はいずれも中等度で，コホート A の各 1 例（4.5%）に発現した。

Table 24. Summary of Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 AE in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Subjects			
	Part 1[a] (N=2)	Part 2[a]		
Adverse Event Category		Cohort A (N=22)	Cohort B (N=21)	Total (N=43)
Any AE	0 (0.0%)	15 (68.2%)	12 (57.1%)	27 (62.8%)
Any AE with outcome=death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE (including events with outcome=death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: AE = adverse event; IP = investigational product; SAE = serious adverse event.
Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories. Percentage was calculated based on the number of subjects who received treatment.
a. Part 1: No treatment administered.
Part 2: Cohort A: 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam 2 hour infusion.
Cohort B: 3000 mg ceftazidime + 1000 mg avibactam 2 hour infusion.
Source: 総括報告書本文 Table 13.

4.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

4.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

4.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン測定値および心電図データに臨床的に意義のある異常は認められなかった。

肝機能検査値上昇を含め，施設基準範囲を外れた臨床検査値のうち，治験担当医師により臨床的に意義があると判断された検査値はなかった。

身体学的検査所見に臨床的に意義のある異常は認められなかった。

4.3. 結論

- セフタジジムおよびアビバクタムの ELF 中濃度は，それぞれの血漿中濃度に比例して低かった。濃度—時間データのグラフを比較すると，消失パターンは ELF 中濃度—時間プロファイルと血漿中濃度—時間プロファイルで同様であることが示された。

- ELF 中濃度に基づくセフタジジムの C_{max} および AUC_{τ} は，血漿中濃度に基づく C_{max} および AUC_{τ} のそれぞれ 23%～26%および 31%～32%であった。ELF 中濃度に基づくアビバクタムの C_{max} および AUC_{τ} は，血漿中濃度に基づく C_{max} および AUC_{τ} のそれぞれ 28%～35%および 32%～35%であった。

- 健康治験参加者を対象にセフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg およびセフタジジム 3000 mg＋アビバクタム 1000 mg を 2 時間かけて静脈内投与したときの忍容性は良好であることが本治験で示された。有害事象の発現頻度はコホート A およびコホート B で同程度であった。

- セフタジジムの既知の安全性上の懸念として肝機能検査値の一過的な上昇が挙げられる。本治験では肝機能検査値の上昇が認められたが，これまでの知見と一致した事象であり，臨床的に意義のある事象ではないと判断されたことから，CAZ-AVI のベネフィット・リスクプロファイルには影響を与えないと考えられた。

5. NXL104/1003 試験（5.3.3.3，評価資料）

治験の標題：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患者を対象に NXL104（アビバクタム）100 mg の薬物動態を評価する試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：ベルギー（3 施設）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的

主要目的：

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患者を対象にアビバクタム 100 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときのアビバクタムの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。

副次目的：

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患者を対象にアビバクタム 100 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときのアビバクタムの安全性および忍容性を評価する。

5.1.2. 治験デザイン

本治験は，重症度の異なる腎機能障害患者を対象とする非盲検，層別化試験であった。腎機能に基づいて下記の 5 コホートを設定した。年齢および性別の分布はコホート間で同程度であった。

- Group 1：腎機能が正常な治験参加者［クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CL_{cr}）>80 mL/min］
- Group 2：軽度～中等度の腎機能障害を有する治験参加者（CL_{cr}：50～79 mL/min）
- Group 3：中等度の腎機能障害を有する治験参加者（CL_{cr}：30～49 mL/min）
- Group 4：重度の腎機能障害（CL_{cr}<30 mL/min）を有するが，血液透析および腹膜透析を必要としない治験参加者
- Group 5：血液透析を必要とする末期腎不全の治験参加者。治験参加者は透析期と透析間期の 2 期で治験薬の投与を受けることとし，2 種類の投与順序（透析期→透析間期および透析間期→透析期）のいずれかに無作為に割り付けられた。各投与期の間には 7～14 日の休薬期間を設けた。いずれの治験参加者も血液透析の時間および間隔は同一であった（1 回当たり 4 時間，1 週間に 3 回）。可能であれば，同じ機器を使用し，同一の血液流量（300～360 mL/min）および一定の透析液流量（500 mL/min）で透析を行った。

いずれの治験参加者にも，アビバクタム 100 mg を含む 5%ブドウ糖溶液 50 mL を 30 分かけて単回静脈内投与した。

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

主な選択基準：

健康治験参加者の場合は，既往歴および手術歴ならびにスクリーニング時の身体学的検査，バイタルサイン，心電図および臨床検査の結果に基づき健康と判断された 18～90 歳の男女で，腎機能障害患者と年齢（±5 歳）および体重（±5 kg）をマッチさせた者。

腎機能障害患者の場合は，血清クレアチニン濃度または尿中クレアチニン濃度のモニタリングに基づき，安定した腎機能を有すると判断された 18～90 歳の成人腎機能障害患者の男女。既往歴ならびに身体学的検査，心電図および臨床検査の結果に基づき，腎疾患および管理された関連疾患（例えば，高血圧や糖尿病など）を除いて健康でなければならないこととした。

主な除外基準：

薬物乱用の既往歴，アルコール依存症，後天性免疫不全症候群，肝炎または肝機能検査値異常を有する者。胃腸疾患，肝疾患もしくは腎臓疾患または治験薬の分布，代謝，排泄に影響を及ぼすことが知られているその他の症状を有する治験参加者は除外した。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

アビバクタム静脈内投与用濃縮液：

剤形	アビバクタム凍結乾燥粉末 1000 mg を含むバイアル。10 mL の水に溶解し，100 mg/mL の静脈内投与用溶液を得た。
用法および用量	Group 1～4 では 100 mg を単回投与，Group 5 では 100 mg の単回投与を 2 回行い，間に休薬期間を設けた。
投与経路	5%ブドウ糖溶液で調製した治験薬 50 mL を 30 分かけて静脈内投与
Batch Number	0820008155（使用期限：2008 年 10 月） 0820009083（使用期限：2009 年 9 月） 0820009156（使用期限：2009 年 9 月）
製造者	MP5 10, rue des boules 63200 Riom France

5.1.4.2. 用法および用量

5.1.4.1 項を参照。

5.1.4.3. 投与期間

5.1.4.1 項を参照。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態の評価項目

投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity：$AUC_{0-\infty}$），投与後 0 時間から最終測定可能時点の血漿中濃度到達時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積［area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration：AUC_{0-t}］および最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）に対する腎機能障害の影響について，対数変換した PK パラメータを従属変数，腎機能別コホート（透析期で透析を受けた治験参加者は除く）を独立変数（カテゴリ変数）とする分散分析モデルを用いて解析した。各 PK パラメータについて，平均値の比（腎機能障害を有する治験参加者／正常な治験参加者）の点推定値を，対数変換値に基づく最小二乗平均値の差を逆変換することで算出した。同様に，これらの比の 90%信頼区間も算出した。さらに，CL_{cr} とアビバクタムの全身クリアランス（total clearance：CL）をグラフで示し，線形解析により評価した。

5.1.5.2. 安全性の評価項目

下記の項目に基づいて安全性を評価した。

- 有害事象
- 局所部位の忍容性
- バイタルサイン：仰臥位で 10 分間安静後および立位で 3 分間安静後の血圧および心拍数
- 静脈内投与中および静脈内投与後の心電図パラメータ：QRS 間隔，PR 間隔，RR 間隔，心拍数，QT 間隔，補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate：QTc）（Bazett 補正法および Fridericia 補正法）
- 血液生化学検査
- 血液学的検査
- 尿検査および尿量増加の評価（第 1 日）

治験参加者は第 1 日に入院し，投与開始後 24 時間の採血時点まで在院することとした。

有害事象は治験参加者別に一覧表に示した。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）の頻度を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類および基本語を用いてコホート別に集計した。安全性データはいずれもコホート別に集計し，標準的な記述統計量を用いて結果を示した。臨床検査値は施設の基準範囲を比較対象とした。さらに，事前に規定した変化基準を用いて，安全性の結果を評価した。心電図データは，すべてのパラメータを測定時点別およびコホート別に一覧表に示した。いずれの心電図パラメータについても，記述統計量およびベースラインからの変化量を測定時点別およびコホート別に示した。また，心電図データは，事前に規定した変化基準（QTc のベースラインからの変化量：30 msec 超 60 msec 以下，60 msec 超；QTc の絶対値：450 msec 超，480 msec 超，500 msec 超）を用いて評価した。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：治験薬の投与を完了し，治験依頼者により PK データが評価可能と判断されたすべての治験参加者と定義した。

安全性および忍容性解析対象集団：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。

5.1.6.2. 統計解析

5.1.5 項を参照。

5.2. 試験結果

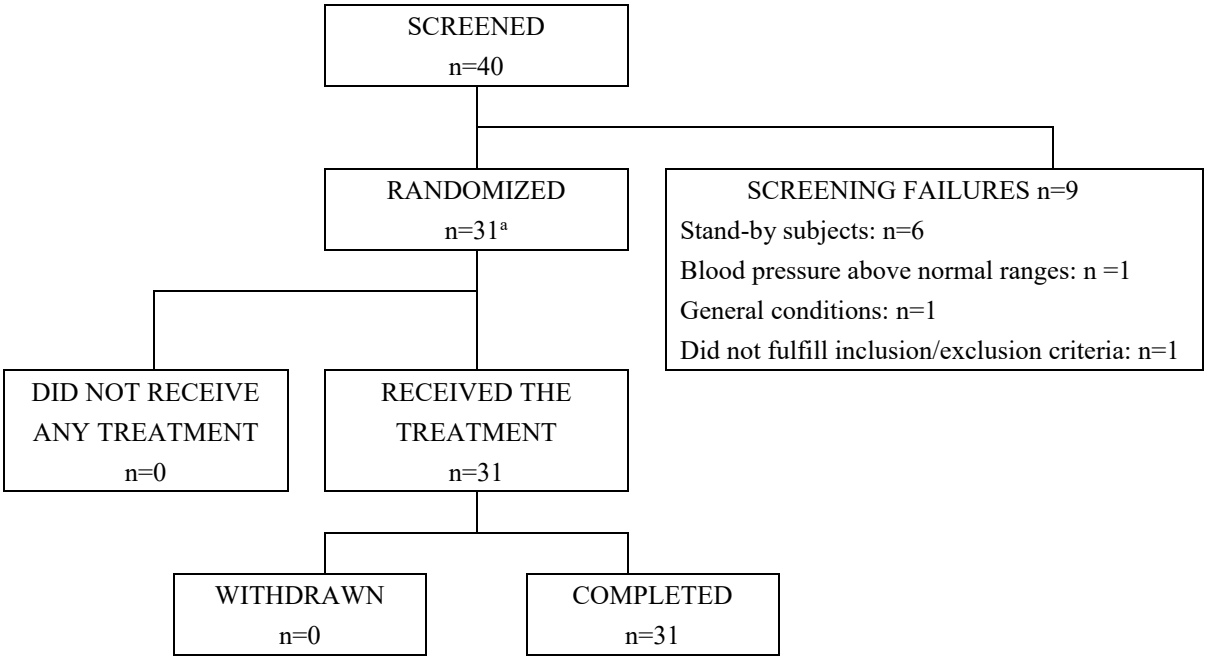
5.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Figure 7 に，治験参加者のベースライン時の人口統計学的特性を Table 25 に示した。

治験参加者 31 例が治験薬の投与を受けた。内訳は，健康治験参加者 6 例，軽度～中等度の腎機能障害を有する治験参加者 7 例，中等度の腎機能障害を有する治験参加者 6 例，重度の腎機能障害を有する治験参加者 6 例および血液透析を必要とする末期腎不全の治験参加者 6 例であった。

[a] 総括報告書本文 9.7.1.2 項から補足

Figure 7. Disposition of Subjects



Abbreviation: PK = pharmacokinetics.
a. One patient (mild renal failure) has unstable renal failure parameters during the study and was considered not evaluable for PK analysis. He was therefore replaced by another patient.
Source: 総括報告書本文10.1項.

Table 25. Baseline Demographic Characteristics

	Group 1 n=6	Group 2[a] n=7	Group 3 n=6	Group 4 n=6	Group 5 n=6	All Patients n=31
Age (year)	44±8	52±16	49±14	57±13	38±12	48±14
Weight (kg)	83±12	90±16	80±24	80±26	76±14	82±18
Height (cm)	173±5	171±6	171±8	165±11	170±7	170±8
BMI (kg/m^2)	27.9±2.9	30.8±4.1	27.1±7.6	28.8±6.5	26.2±4.2	28.2±5.2

Abbreviations: BMI = body mass index; ESRD = end-stage renal disease; PK = pharmacokinetics.
Group 1 = normal renal function subjects; Group 2 = mild to moderate renal impairment patients; Group 3 = moderate renal impairment patients; Group 4 = severe renal impairment patients; Group 5 = renal failure, ESRD patients.
a. One patient in Group 2 had unstable renal function (detected during the study). He was considered as not evaluable for PK parameters and was therefore replaced by another patient.
Data are presented as mean±SD.

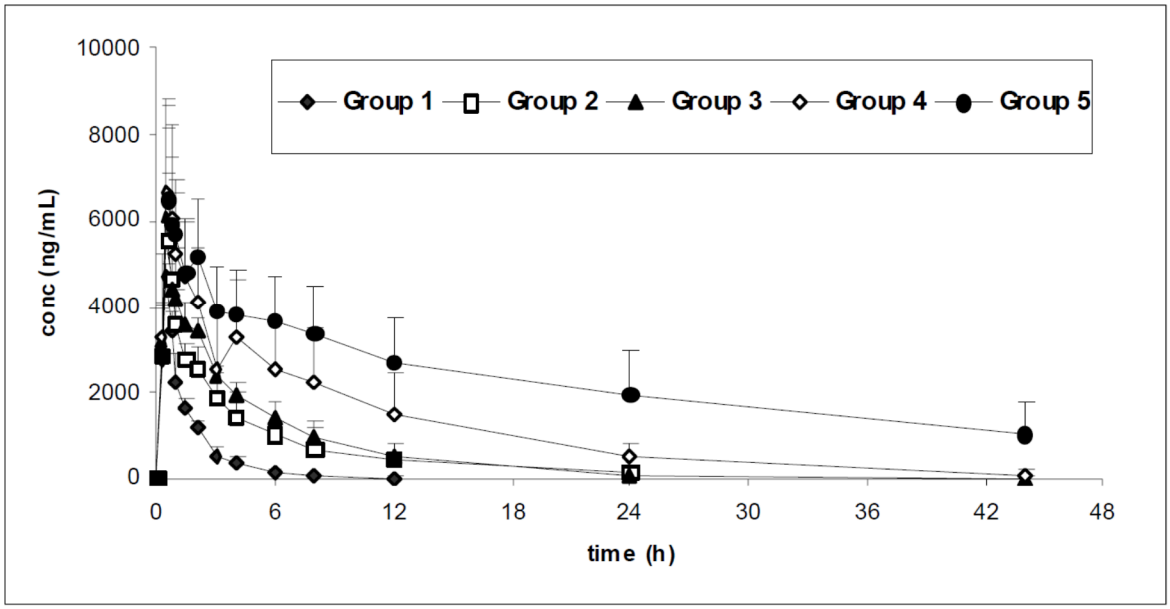
5.2.2. 薬物動態の結果[a]

アビバクタムの血漿中濃度の推移を Figure 8 に示した。

[a] 総括報告書 Errata (12 November 2013) 3.1 項および 4.4 項から補足

アビバクタムの血漿中濃度の平均値は，腎機能障害の重症度が高くなるにつれて増加した。アビバクタムの消失速度は，腎機能障害の重症度が高くなるにつれて低下した。標準偏差を指標とした治験参加者間のばらつきは，腎機能障害の重症度が高くなるにつれて増加した。

Figure 8. Mean (+SD) Plasma Concentration of Avibactam vs. Time Profile After a 30-Min Intravenous Infusion of 100 mg in Individuals From Groups 1 to 4, and From Group 5 Off-Dialysis (Linear/Linear Scale)

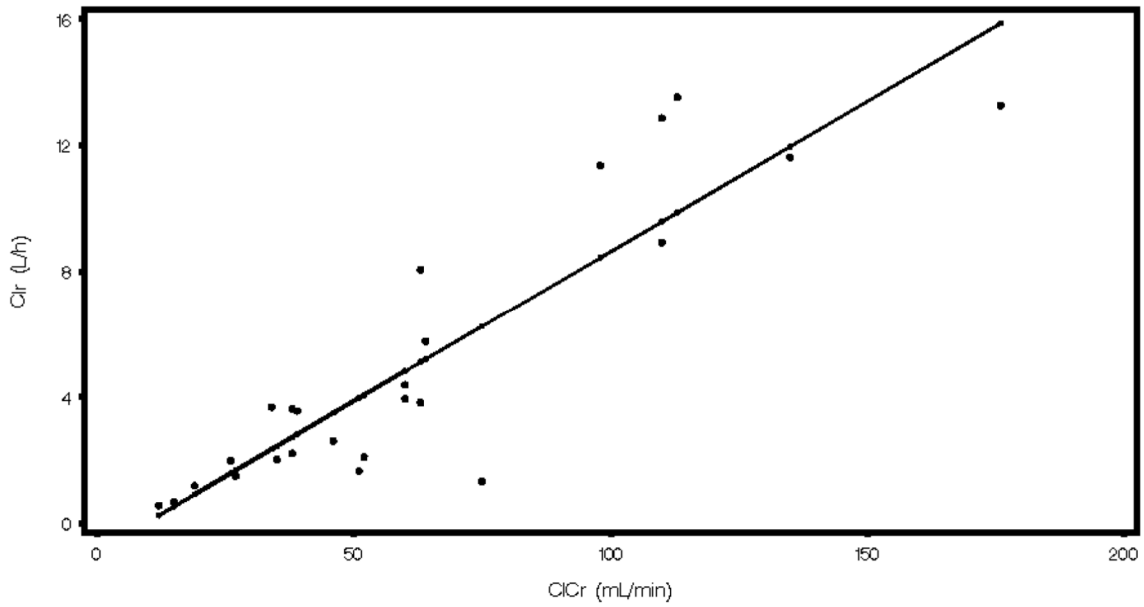


Abbreviations: Conc = concentration; Min = minutes; SD = standard deviation.
Source: 総括報告書 Errata (12 November 2013) 3.1 項.

治験参加者の CL_{cr}（Cockcroft–Gault 計算式により算出）とアビバクタムの腎クリアランス（renal clearance：CL_r）の関係を Figure 9 に示した。

アビバクタムの CL_r は，治験参加者の CL_{cr} にほぼ正比例して増加した。

Figure 9. Avibactam Renal Clearance vs. Calculated (Cockcroft–Gault) Creatinine Clearance



Abbreviations: ClCr = creatinine clearance; Clr = renal clearance.
Source: 総括報告書 Errata (12 November 2013) 3.1 項.

アビバクタム 100 mg を静脈内投与したときのアビバクタムの血漿中 PK パラメータについて，算術平均値，幾何平均値および変動係数を Table 26 に示した。

健康治験参加者（Group 1）の CL は約 15 L/h であり，約 80%が腎排泄された。軽度～中等度の腎機能障害を有する治験参加者（Group 2）では CL は 5.9 L/h（健康治験参加者の 40%）に減少した。CL の減少は，中等度の腎機能障害を有する治験参加者（Group 3）および透析を必要としない重度の腎機能障害を有する治験参加者（Group 4）でより顕著であり，CL の平均値はそれぞれ 3.9 L/h（健康治験参加者の 26%）および 2.3 L/h（健康治験参加者の 15%）であった。末期腎不全の治験参加者（Group 5）の非透析時の CL は約 1.0 L/h（健康治験参加者の 6.5%）にまで減少した。

腎機能障害を有する治験参加者では，腎機能障害の重症度に応じて消失半減期（terminal half-life：$t_{1/2}$）の漸進的な延長が認められ，健康治験参加者（Group 1）では 2 時間未満であったのに対し，Group 4 の治験参加者では約 8 時間にまで延長した。Group 2 および Group 3 では $t_{1/2}$ は同程度であった（平均値：約 5 時間）。ただし，Group 2 では，他の 3 コホートと比較して $t_{1/2}$ の治験参加者間のばらつきが顕著に大きかった。Group 5 の $t_{1/2}$ の平均値は 26 時間であった。

治験薬の投与方法（30 分かけて静脈内投与）に一致して，いずれのコホートでも最高血漿中濃度到達時間（time to maximum concentration：Tmax）の中央値は投与開始後 30 分であった。

健康治験参加者（Group 1），軽度～中等度の腎機能障害を有する治験参加者（Group 2）および中等度の腎機能障害を有する治験参加者（Group 3）では，CL_r は CL の約 75%～80%であった。この割合は，透析を必要としない重度の腎機能障害を有する治験参加者（Group 4）では約 55%

にまで低下した。個々の治験参加者のデータを精査したところ，健康治験参加者では CL_r が CL の最大 95%を占めることが示された。

血液透析中の末期腎不全の治験参加者（Group 5）において，透析装置の濾過係数はコホート内で一定であり，平均値は 80%をやや下回った。血液透析による CL 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（Group 1）の CL_r（平均値：11.93 L/h）の約 80%に相当した。4 時間の透析でアビバクタム 100 mg のうち 38～67 mg が除去され，平均値は約 55 mg（投与量の半分をやや上回る量）であった。

Table 26. Plasma PK Parameters for Avibactam

		T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h.ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h.ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)
Group 1 n=6	Mean	0.50	4664	6649	6701	1.79	15.00
	CV%	0.50-0.58	7.7%	7.9%	8.0%	18.1%	7.7%
	Geom. Mean		4653	6632	6683	1.76	14.96
Group 2 n=6	Mean	0.50	5746	17427	18241	5.32	5.90
	CV%	0.50-1.00	25.0%	26.9%	31.7%	103.3%	27.6%
	Geom. Mean		5614	16922	17549	4.00	5.70
Group 3 n=6	Mean	0.50	6095	25660	25941	5.49	3.94
	CV%	0.50-0.52	44.8%	17.7%	17.8%	32.6%	15.1%
	Geom. Mean		5671	25359	25636	5.23	3.90
Group 4 n=6	Mean	0.50	6844	50603	51834	7.80	2.30
	CV%	0.50-0.75	27.4%	51.2%	51.7%	20.0%	39.4%
	Geom. Mean		6646	45972	47076	7.66	2.12
Group 5 Off-dialysis n=6	Mean	0.50	6771	108911	157613	26.09	0.98
	CV%	0.50-2.00	27.6%	45.4%	55.4%	52.5%	82.4%
	Geom. Mean		6525	97553	130621	22.82	0.77

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geom = geometric; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration.

a. median and min-max

Source: 総括報告書 Errata (12 November 2013) 3.1 項.

C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$および CL について統計学的解析を実施し，その結果を Table 27 に要約した。

個々のデータおよび統計データの精査から得られた結論が統計学的解析により確認された。

C_{max} について，5 コホート間で統計学的な差は認められなかった（$p>0.2$）。

AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$の平均値について，腎機能障害の重症度が高くなるにつれて上昇し統計学的に有意な漸増が認められた。Group 1 に対する比の最小値は約 2.5（Group 2）であり，95%信頼区間の上限値は約 4 であった。同様に，CL の平均値について，統計学的に有意な漸減が認められた。

Table 27. Summary of Formal Statistical Comparison of Plasma PK Parameters of Avibactam Across Groups

		LS Mean	Overall Comparison	Comparison vs Group 1	Ratio	95% Lower Bound	95% Upper Bound
C_{max} (ng/mL)	Group 1	4652.868			-	-	-
	Group 2	5614.223		-	1.207	0.868	1.678
	Group 3	5670.497	p=0.2028	-	1.219	0.877	1.694
	Group 4	6646.240		-	1.428	1.027	1.986
	Group 5	6525.375		-	1.402	1.009	1.95
AUC_{0-t} (h.ng/mL)	Group 1	6631.729			-	-	-
	Group 2	16921.56		p=0.0001	2.552	1.678	3.88
	Group 3	25359.35	p<0.0001	p<0.0001	3.824	2.515	5.815
	Group 4	45972.32		p<0.0001	6.932	4.559	10.541
	Group 5	97552.74		p<0.0001	14.710	9.674	22.367
$AUC_{0-\infty}$ (h.ng/mL)	Group 1	6683.360			-	-	-
	Group 2	17548.55		p=0.0005	2.626	1.593	4.328
	Group 3	25636.15	p<0.0001	p<0.0001	3.836	2.327	6.323
	Group 4	47075.67		p<0.0001	7.044	4.273	11.611
	Group 5	130620.9		p<0.0001	19.544	11.857	32.217
CL (L/h)	Group 1	14.963			-	-	-
	Group 2	5.698		p=0.0005	0.381	0.231	0.628
	Group 3	3.901	p<0.0001	p<0.0001	0.261	0.158	0.43
	Group 4	2.124		p<0.0001	0.142	0.086	0.234
	Group 5	0.766		p<0.0001	0.051	0.031	0.084

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration; CL = total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetics.
Source: 総括報告書 Errata (12 November 2013) Table 4.

5.2.3. 安全性の結果

5.2.3.1. 有害事象

治験期間中，9 例（29%）に合計 19 件の TEAE が報告された。いずれの事象も軽度または中等度で，3 例で認められた 4 件の TEAE が治験薬と関連ありと判断された。

治験薬と関連ありと判断された TEAE はいずれも Group 5（末期腎不全の治験参加者）で認められた。内訳は，軽度の不快感（1 例），軽度の上腹部痛および軽度のおくび（同一治験参加者で発現）ならびに軽度の低血糖（1 例）であった。

1 例で報告された軽度の不快感は，透析期終了後の休薬期間中に発現した。同事象は治験終了来院時にも持続しており，重症度に変化はなかった。同治験参加者は追跡不能となったため，この TEAE の終了日は不明である。同治験参加者は休薬期間中に他にも TEAE（疲労，悪心および嘔吐）を発現しており，これらは治験薬と関連なしと判断された[a]。

[a] 総括報告書 Errata (6 July 2011) Table 2 から補足

同一治験参加者で報告された軽度の上腹部痛および軽度のおくびは，いずれも透析期終了時に発現した。これらの TEAE は 2.5 時間持続し，処置なしで回復した。

軽度の低血糖は，インスリン依存性糖尿病を有する治験参加者 1 例で報告された。この TEAE は透析期終了時（2 回目の治験薬投与終了後 5 時間）に発現した。同治験参加者は，投与後 3 時間に血糖値（205 mg/dL）を自己測定し，インスリンを自己注射した。2 時間後，頻脈，震えおよび低血糖（63 mg/mL）を訴え，糖分を含む飲料を飲み，約 1 時間以内に回復した。この TEAE は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたが，低血糖の症状はインスリンの自己注射に起因する可能性が考えられた。

その他の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

5.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

5.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

5.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

5.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン，心電図データおよび臨床検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

5.3. 結論

薬物動態[a]

腎機能が正常な治験参加者にアビバクタム 100 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの CL は約 15 L/h であり，約 80%が腎排泄された。軽度～中等度，中等度および透析を必要としない重度の腎機能障害を有する治験参加者における CL は，健康治験参加者のそれぞれ 40%，26%および 15%に減少した。末期腎不全の治験参加者では，非透析時の CL は健康治験参加者の 6.5%にまで減少した。したがって，中等度または重度の腎機能障害を有する治験参加者ではアビバクタムの用量調節が必須になると考えられた。用量調節の判断には，アビバクタムと併用投与されるβ-ラクタム系抗生物質の PK も考慮しなければならないが，具体的な推奨用量の検討は本治験の範囲外とした。

アビバクタムの大部分が血液透析により除去され，濾過係数は 0.77 であり，血液透析によるクリアランスは約 9.0 L/h であった。その結果，4 時間の透析で投与量の 55%が除去された。したがって，アビバクタムは血液透析期終了後の投与が理想的と考えられた。

[a] 総括報告書 Errata (12 November 2013) 3.2 項から補足

過剰投与が起きた場合の処置として，血液透析の実施が選択肢として考えられるが，本治験では評価しなかった。

安全性

本治験でのアビバクタムの忍容性は良好であった。重篤な有害事象，重度の有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は 4 件［不快感，上腹部痛，おくびおよび低血糖（糖尿病患者に発現）］のみであり，いずれも軽度であった。腎機能が正常な治験参加者では有害事象は認められなかった。臨床検査値，バイタルサインおよび心電図データに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

6. NXL104/1004 試験（5.3.3.3，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に NXL104（アビバクタム）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

6.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

6.1.1. 目的

主要目的：

若年男性，高齢男性，高齢女性および若年女性を対象にアビバクタム 500 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。

副次目的：

若年男性，高齢男性，高齢女性および若年女性を対象にアビバクタム 500 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの安全性および忍容性を評価する。

6.1.2. 治験デザイン

本治験は非盲検であり，すべての治験参加者にアビバクタム 500 mg の単回静脈内投与を行った。本治験は，28 日間のスクリーニング期，ベースライン（投与前日，入院日），単回静脈内投与日（第 1 日），投与後 24 時間追跡調査日（この時点まで入院期間とした）および治験終了来院日（投与後 3～7 日目）から構成された。投与後 14 日間，有害事象の発現を評価するため，治験参加者に対し電話による追跡調査を行った。

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

下記の選択基準をすべて満たす者を本治験への組み入れに適格とした。

- 既往歴および手術歴ならびにスクリーニング時の身体学的検査，バイタルサイン，心電図および臨床検査の結果に基づき健康と判断された成人で，下記の年齢・性別カテゴリに合致する者
  - 18～45 歳の若年男性
  - 下記の基準を満たす 18～45 歳の若年女性

    a）避妊手術を受けた者，または b）妊娠可能な女性の場合，下記の基準をすべて満たす者

    - 治験登録前の 3 ヵ月間の月経周期が正常

  - 治験登録直前の血清妊娠検査（血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）が陰性
  - 投与期間中および治験薬投与後 28 日間以上，二重バリア法による避妊（例：殺精子フォームまたはゼリーとコンドームまたはペッサリーの併用）を行う意思を有する者
- 65 歳以上の高齢男性
- 65 歳以上の高齢女性

- 若年者の場合は肥満指数（body mass index：BMI）が 18～28 kg/m^2，高齢者の場合は BMI が 18～30 kg/m^2 の者
- 詳細な既往歴および手術歴ならびにバイタルサイン，12 誘導心電図，血液生化学検査および尿検査を含む身体学的検査の結果に基づき，治験担当医師により正常または臨床的に重要でない異常と判断された者
- 若年者の場合はバイタルサイン測定値（仰臥位で 10 分間安静後に測定）が下記の範囲内の者
  - 口腔体温：35.0°C～37.5°C
  - 収縮期血圧：90～140 mmHg
  - 拡張期血圧：45～90 mmHg
  - 心拍数：40～90 bpm
- 高齢者の場合はバイタルサイン測定値（仰臥位で 10 分間安静後に測定）が下記の範囲内の者
  - 口腔体温：35.0°C～37.5°C
  - 収縮期血圧：90～160 mmHg
  - 拡張期血圧：50～100 mmHg
  - 心拍数：50～90 bpm
- ヒト免疫不全ウイルス抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原および C 型肝炎ウイルス抗体が陰性の者
- 尿検査で大麻，アヘン，コカイン代謝物，アンフェタミン，バルビツレート，ベンゾジアゼピンが陰性の者
- アルコール呼気検査が陰性の者

6.1.4. 治験薬，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬

治験薬の情報を Table 28 に示した。

アビバクタム静脈内投与用濃縮液を 5%ブドウ糖溶液 100 mL に希釈して静脈内投与した。100 mL 当たり 500 mg のアビバクタムを 30 分かけて静脈内投与［投与速度：200 mL/h（=3.33 mL/min）］を行った。静脈内投与液の濃度は 5 mg/mL であった。

Table 28. Avibactam Powder for Solution

Formulation	Vial containing 1000 mg of avibactam lyophilized powder to be reconstituted with 10 mL of water for injection to obtain a 100 mg/mL solution for IV infusion
Doses	500 mg, single dose
Route	IV infusion in volume of 100 mL 5% glucose over 30 minutes
Manufacturer	MP5 10, rue des boules 63200 Riom France

Abbreviation: IV = intravenous.

6.1.4.2. 用法および用量

6.1.4.1 項を参照。

6.1.4.3. 投与期間

単回投与を行った。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態の評価項目

フッ化ナトリウム（10 mg）およびシュウ酸カリウム（8 mg）を含む 4 mL BD バキュテイナ®FX 採血管 2 本に合計 8 mL の血液検体を採取した。採血時点は，投与前（静脈内投与開始時），投与開始後 15 分（静脈内投与中），30 分（静脈内投与終了時），静脈内投与開始後 45 分，1，1.5，2，3，4，6，8，12 および 24 時間とし，合計 13 の血液検体を得た。血液検体から得られた血漿を輸送時まで–70°C で保管し，ドライアイスを入れて所定の検査機関に輸送した。

酢酸を含む容器に 10 mL の尿検体を採取した。採尿時点は，第 1 日の投与前，投与後 0～6 時間および 12～24 時間とした。正確な採尿時刻および尿重量を記録した。尿検体は検査機関への輸送時まで–70°C で保管した。

バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて未変化体のアビバクタムの血漿中濃度および尿中濃度を測定した。

ノンコンパートメント解析法を用いて次の血漿中 PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（time to maximum concentration：T_{max}），最終測定可能時点の血漿中濃度［last quantifiable concentration：C_{last}］，最終測定可能時点の血漿中濃度到達時間［time of last quantifiable concentration：T_{last}］，投与後 0 時間から最終測定可能時点の血漿中濃度到達時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積［area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last

quantifiable concentration：AUC_{0-t}］，血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve：AUC），部分 AUC（連続採尿間隔における AUC），外挿した AUC の比率，消失速度定数（terminal rate constant：ke），消失半減期（terminal half-life：$t_{1/2}$），終末相の境界濃度，終末相の測定時点数，定常状態時の分布容積（volume of distribution at steady state：V_{ss}），クリアランス（clearance：CL），平均滞留時間（mean residence time：MRT）。

尿データについては，次の PK パラメータを算出した：部分および累積尿中排泄量，部分および累積尿中排泄率（%投与量）ならびに部分および累積腎クリアランス（renal clearance：CL_r）。

6.1.5.2. 安全性の評価項目

下記の項目に基づいて安全性を評価した。

- 有害事象
- 注射部位における局所部位の忍容性
- バイタルサイン：仰臥位で 10 分間安静後および立位で 3 分間安静後の血圧および心拍数
- 体重および口腔体温
- 静脈内投与中および静脈内投与後の心電図パラメータ：QRS 間隔，PR 間隔，RR 間隔，心拍数，QT 間隔，Bazett 補正法により補正した QT 間隔（corrected QT interval for heart rate, Bazett's formula：QTcB）］および Fridericia 補正法により補正した QT 間隔（corrected QT interval for heart rate, Fridericia's formula：QTcF）
- 血液生化学検査
- 血液学的検査
- 尿検査

治験参加者は，投与前日に入院し，投与後 24 時間の採血時点まで在院することとした。

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：治験薬の単回投与を完了し，治験依頼者により PK データが評価可能と判断されたすべての治験参加者

安全性解析対象集団：投与量にかかわらずアビバクタムの単回投与を受けたすべての治験参加者

[a] 総括報告書本文 9.1 項から補足

6.1.6.2. 統計解析

薬物動態解析：

投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity：$AUC_{0\text{-}inf}$），$AUC_{0\text{-}t}$ 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）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。各 PK パラメータについて，平均値の比（高齢者／若年者および男性／女性）の点推定値を，対数変換値に基づく最小二乗平均の差を逆変換することで算出した。同様に，これらの比の 90%信頼区間も算出した。

安全性解析：

有害事象は治験参加者別に一覧表を作成した。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）の頻度を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類および基本語を用いてコホート別に集計した。

安全性データは必要に応じてコホート別および測定時点別に集計した。

バイタルサイン測定値はコホート別および測定時点別に集計し，測定値とベースラインからの変化量について記述統計量を示した。

臨床検査値は，ベースラインからの変化量をコホート別および測定時点別にシフトテーブルで示した。

心電図データは，すべてのパラメータについてコホート別および測定時点別に一覧表で示した。一部のパラメータについては，測定値とベースラインからの変化量について記述統計量をコホート別および測定時点別に示した。さらに，QT 間隔（QTcB および QTcF）のベースラインからの変化量について，4 カテゴリ（QT 間隔のベースラインからの変化量：30～60 msec および 60 msec 超；QT 間隔の絶対値：450 msec 超および 500 msec 超）に分類し，結果を集計した。

6.2. 試験結果

6.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 29 に示した。

治験参加者 33 例を本治験に組み入れた。全治験参加者を安全性解析対象集団および PK 解析対象集団に含めた。

Table 29. Subject Disposition

	Young Males 18-45 years N=9	Elderly Males ≥65 years N=8	Young Females 18-45 years N=8	Elderly Females ≥65 years N=8
Enrolled	9 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
Completed the study	8 (88.9%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
Discontinued from the study	1 (11.1%)	0	0	0
Reason for discontinuation				
Lost to follow-up	1 (11.1%)	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 8-1.

6.2.2. 薬物動態の結果[a]

血漿中アビバクタムの PK パラメータを Table 30 に示した。

投与前のアビバクタム血漿中濃度は，1 例（141.5 ng/mL）を除き，いずれの治験参加者でも定量下限値を下回っていた。上記 1 例について，投与前の血液検体が投与開始前に採取されたことはあらゆる治験関連文書から確認でき，投与前にアビバクタムが検出されたことに対する説明は本治験の臨床データからは得られなかった。

アビバクタム 500 mg を単回投与後，アビバクタム血漿中濃度は速やかに上昇し，投与後 30～60 分で C_{max} に到達した（いずれのコホートでも Tmax の中央値は約 30 分であった）。

C_{max} の平均値は，若年男性コホートで 33833 ng/mL，若年女性コホートで 36864 ng/mL，高齢女性コホートで 38405 ng/mL であり，3 コホート間で同程度であった。高齢男性コホートの C_{max} の平均値は 26445 ng/mL であり，他の 3 コホートと比較して低かった。C_{max} の治験参加者間のばらつきは，若年男性コホート，若年女性コホートおよび高齢男性コホートでは小さく，変動係数（coefficient of variation：CV）は 12.5%～25.3%の範囲であった。一方，高齢女性コホートでは中程度のばらつきが認められ，CV は 40.4%であった。

$t_{1/2}$ は若年者より高齢者でやや長かった。$t_{1/2}$ の平均値は，若年男性コホートで 2.1 時間，若年女性コホートで 1.7 時間に対し，高齢男性コホートでは 3.2 時間，高齢女性コホートでは 2.4 時間であった。

CL の平均値は，若年男性コホートで 10.2 L/h，若年女性コホートで 10.3 L/h，高齢男性コホートで 9.8 L/h であり，3 コホート間で同程度であった。高齢女性コホートの CL の平均値は 8.0 L/h であり，他の 3 コホートと比較してやや低かった。

V_{ss} の平均値は，若年男性コホートで 16.8 L，若年女性コホートで 15.2 L，高齢女性コホートで 16.7 L であり，3 コホート間で同程度であった。高齢男性コホートの V_{ss} の平均値は 24.3 L であり，他の 3 コホートと比較して高かった。

[a] 総括報告書 Errata Chapter 3 および総括報告書本文 9.4.1.1 項から補足

$AUC_{0\text{-}t}$の平均値は，若年男性コホートで 49654 ng*h/mL，若年女性コホートで 49586 ng*h/mL，高齢男性コホートで 52288 ng*h/mL であり，3 コホート間で同程度であった。高齢女性コホートの $AUC_{0\text{-}t}$の平均値は 65896 ng*h/mL であり，他の 3 コホートと比較して高かった。同様の傾向が $AUC_{0\text{-}inf}$についても認められ，AUC 外挿部分が $AUC_{0\text{-}inf}$に占める割合は 1%未満であった。ただし，1 例では同割合は 3.61%であった。$AUC_{0\text{-}t}$および $AUC_{0\text{-}inf}$の治験参加者間のばらつきはいずれのコホートでも小さく，CV は 12.6%～23.3%の範囲であった。

Table 30. Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters

Cohort	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	T_{last} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)
Young Males	N	9	9	9	9	9	9	9	9
	Mean	33833.333	0.52*	12.00*	2.093	10.163	16.841	49654.040	49863.371
	SD	4236.567	0.50#	11.98#	0.636	1.230	2.599	6239.087	6265.494
	CV (%)	12.522	0.75##	24.08##	30.382	12.101	15.432	12.565	12.565
	Geom. Mean	33582.929	NA	NA	2.023	10.096	16.658	49315.714	49523.160
Young Females	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	36863.750	0.50*	12.00*	1.709	10.339	15.195	49585.869	49753.368
	SD	9309.086	0.50#	12.00#	0.089	1.824	3.665	9076.899	9095.953
	CV (%)	25.253	0.75##	12.03##	5.220	17.640	24.118	18.305	18.282
	Geom. Mean	35852.275	NA	NA	1.707	10.195	14.861	48877.708	49045.100
Elderly Males	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	26445.000	0.50*	24.03*	3.165	9.819	24.293	52287.800	52404.933
	SD	5730.141	0.50#	23.95#	0.654	1.813	5.867	9408.705	9381.684
	CV (%)	21.668	1.00##	24.15##	20.651	18.469	24.151	17.994	17.902
	Geom. Mean	25860.407	NA	NA	3.118	9.677	23.808	51539.986	51665.988
Elderly Females	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	38405.000	0.50*	24.03*	2.433	7.975	16.721	65895.860	66234.261
	SD	15511.202	0.50#	7.97#	0.469	2.217	4.428	15372.394	14968.246
	CV (%)	40.388	0.53##	24.15##	19.292	27.796	26.483	23.328	22.599
	Geom. Mean	36225.027	NA	NA	2.389	7.743	16.309	64095.160	64557.870

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; Geom = geometric; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{last} = time of last quantifiable concentration; T_{max} = time to maximum concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

T_{max} and T_{last} are summarized by: * Median, # Minimum, ## Maximum.

Source: 総括報告書 Errata Table 1.

アビバクタムの $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 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）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（Table 31）。

この解析から，年齢は AUC には影響を与えるが，C_{max} には影響を与えないことが示唆された。$AUC_{0\text{-}inf}$ および $AUC_{0\text{-}t}$ は統計学的に有意（$p<0.05$）と判定されたが，C_{max} では有意な違いはなかった。

さらに，性別は C_{max} には影響を与えるが，AUC には影響を与えないことが示唆された。C_{max} は統計学的に有意（$p=0.0288$）と判定されたが，AUC では有意な違いはなかった。

記述統計と分散分析の結果の相違は，分散分析では人口統計学的特性の異なる治験参加者を併合したことに起因するものと考えられた。記述統計は 4 コホート（若年男性，若年女性，高齢男性および高齢女性）に基づいていたが，分散分析では 2 コホート（高齢者／若年者および男性／女性）に基づいていた。年齢の影響を評価した解析では，男性治験参加者と女性治験参加者を併合して各年齢コホートに分類した。性別の影響を評価した解析では，若年者と高齢者を併合して各性別コホートに分類した。

Table 31. Summary of Cohort Comparison

Parameter	Group	Effect	LS Means	SE	Ratio of LS Means		90% CI for Ratio	P-value
$AUC_{0\text{-}inf}$	Age	Elderly	57753.32	0.047				
		Young	49283.55	0.046	Elderly/Young	1.17	(1.05, 1.31)	0.0217
	Gender	Male	50583.23	0.046				
		Female	56269.42	0.047	Male/Female	0.90	(0.80, 1.00)	0.1141
$AUC_{0\text{-}t}$	Age	Elderly	57475.77	0.048				
		Young	49096.22	0.047	Elderly/Young	1.17	(1.05, 1.31)	0.0252
	Gender	Male	50415.58	0.047				
		Female	55971.64	0.048	Male/Female	0.90	(0.80, 1.01)	0.1283
C_{max}	Age	Elderly	30607.09	0.063				
		Young	34699.06	0.061	Elderly/Young	0.88	(0.76, 1.02)	0.1621
	Gender	Male	29469.78	0.061				
		Female	36038.17	0.063	Male/Female	0.82	(0.70, 0.95)	0.0288

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; LS = least squares; SE = standard error.
Source: 総括報告書 Errata Table 2.

尿 PK データについて，24 時間の累積尿中排泄量（cumulative urinay excretion over a 24-hour period：$Ae_{0\text{-}24}$）は若年者で高齢者より多かった。尿中回収率も若年者で高齢者より高く，若年男性コホートで 91%，若年女性コホートで 86%，高齢男性コホートで 68%，高齢女性コホートで 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。

6.2.3. 安全性の結果

6.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 32 に示した。

治験期間中，33 例中 23 例（70%）では TEAE は認められなかった。10 例（30%）で 1 件以上の TEAE が認められた。いずれの TEAE も治験中止には至らなかった。合計で 18 件の TEAE が報告された。

Table 32. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events

	Young Males 18-45 years N=9 nn (%) E	Elderly Males ≥65 years N=8 nn (%) E	Young Females 18-45 years N=8 nn (%) E	Elderly Females ≥65 years N=8 nn (%) E
All TEAEs	1 (11.1%) 1	2 (25.0%) 2	3 (37.5%) 7	4 (50.0%) 8
All TEAEs related to drug	1 (11.1%) 1	0	0	2 (25.0%) 5
Deaths	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs leading to withdrawl	0	0	0	0

Abbreviations: E = number of adverse events reported; nn = number of subjects reporting an adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: 総括報告書本文 Table 10-1.

最も多く認められた TEAE は適用部位内出血であり，アビバクタムの静脈内投与部位の出血だけでなく，PK 用検体採取時の静脈穿刺部位の出血も含まれた。静脈内投与部位の出血および静脈穿刺部位の出血は各 3 例で認められ，このうち 2 例では両タイプの出血が報告された。年齢に関係なく，女性で比較的多くの TEAE が報告された（若年女性コホート：3 例 7 件，高齢女性コホート：4 例 8 件）。男性では TEAE は比較的少なかった（若年男性コホート：1 例 1 件，高齢男性コホート：2 例 2 件）。いずれの TEAE も軽度であり，治験終了時までに回復した。

高齢男性コホートおよび若年女性コホートで認められた TEAE のうち，「治験薬と関連あり」と判断された事象はなかった。合計 6 件の TEAE が「治験薬とおそらく関連あり」と判断され，内訳は頭痛（1 例に 1 件），びくびく感，熱感および多汗症（1 例に各 1 件）ならびに口内乾燥および味覚不全（1 例に各 1 件）であった。

6.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

6.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

6.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間を通じて仰臥位および立位での血圧および心拍数の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。一部の高齢者では立位または仰臥位での収縮期血圧または拡張期血圧の上昇が認められたが，治験担当医師により臨床的に意義があると判断された測定値はなかった。バイタルサインに関連した TEAE は認められなかった。一部の治験参加者の 1 測定時点において，ベースライン時より収縮期血圧が 30 mmHg 超または拡張期血圧が 20 mmHg 超の上昇が散見されたが，これらも臨床的に意義はないと判断された。

補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate：QTc）がボーダーライン上または延長した治験参加者の割合は高齢者で若年者より高かったが，高齢者集団の特性を踏まえると想定内の結果であった。

QTcB および QTcF が 450 msec を上回った治験参加者は各 2 例報告されたが，いずれの治験参加者でも測定値は 470 msec 未満であった。さらに，2 例で QTcB のベースラインからの変化量が 30 msec 以上になったが，60 msec 未満であった。QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec を上回った治験参加者はいなかった。治験担当医師により臨床的に意義があると判断された測定値およびベースラインからの変化量は認められなかった。

治験薬投与後のいずれの時点でも，臨床的に意義のある血液生化学検査値，血液学的検査値および尿検査値が認められた治験参加者はいなかった。臨床検査値異常に関連する TEAE を発現した治験参加者はいなかった。

治験担当医師により臨床的に意義があると判断された身体学的検査所見はなかった。

6.3. 結論

- C_{max} の平均値は，若年男性コホート，若年女性コホートおよび高齢女性コホートの間で同程度であり，高齢男性コホートで低かった。アビバクタム血漿中濃度は投与後 30～60 分で C_{max} に到達した（いずれのコホートでも T_{max} の中央値は約 30 分であった）。C_{max} の治験参加者間のばらつきはいずれのコホートでも低～中程度であった。

- AUC の平均値は，若年男性コホート，若年女性コホートおよび高齢男性コホートで同程度であり，高齢女性コホートで高かった。$AUC_{0\text{-}t}$ および $AUC_{0\text{-}inf}$ の治験参加者間のばらつきはいずれのコホートでも小さかった。

- $t_{1/2}$ は高齢者で若年者よりやや長かった。

- CL の平均値は，若年男性コホート，若年女性コホートおよび高齢男性コホートの間で同程度であり，高齢女性コホートでやや低かった。

- V_{ss} の平均値は，若年男性コホート，若年女性コホートおよび高齢女性コホートの間で同程度であり，高齢男性コホートで高かった。

- PK プロファイルに対する年齢の影響を評価したところ，高齢者では $t_{½}$ が延長し，AUC が増加する傾向が認められた。CL は高齢者で若年者より低かった。AUC に対する年齢の影響は統計学的に有意と判定されたが，C_{max} に対する年齢の影響は認められなかった。

- $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$およびC_{max}について年齢および性別の影響を評価した。$AUC_{0\text{-}inf}$および$AUC_{0\text{-}t}$は，高齢者で若年者と比較して17%増加した。この差は小さいものの，統計学的に有意（$p<0.05$）と判定された。C_{max}に対する年齢の影響は認められなかった。

- AUCに対する性別の影響は認められなかった。一方，C_{max}は男性で女性と比較して18%低かった。この差は小さいものの，統計学的に有意（$p=0.0288$）と判定された。

- 上記のようにC_{max}およびAUCに対する年齢または性別の影響が認められたが，若年者および高齢者の男女でのアビバクタム500 mg単回投与の安全性および忍容性を踏まえると，用量調節の必要性はないと考えられた。

- 若年者および高齢者の男女でのアビバクタム500 mg単回投与の安全性および忍容性は良好であった。治験期間中，33例中23例（70%）ではTEAEは認められなかった。10例（30%）で合計18件のTEAEが報告された。いずれのTEAEも治験中止には至らなかった。

- 治験薬投与後のいずれの時点でも，臨床的に意義のある血液生化学検査値，血液学的検査値および尿検査値が認められた治験参加者はいなかった。

- 治験期間を通じて仰臥位および立位での血圧および心拍数の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。一部の高齢者では立位または仰臥位での収縮期血圧または拡張期血圧の上昇が認められたが，治験担当医師により臨床的に意義があると判断された測定値はなかった。バイタルサインに関連したTEAEは認められなかった。

- 治験担当医師により臨床的に意義があると判断された心電図の測定値およびベースラインからの変化量は認められなかった。

7. D4280C00010 試験（5.3.3.3，評価資料）

治験の標題：日本人健康治験参加者を対象に NXL104（アビバクタム）を単独またはセフタジジム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

7.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2011 年 2 月 17 日～2011 年 4 月 8 日

開発段階：第 1 相

7.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 33 に示した。

Table 33. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables

Objective Priority	Type	Description	Variable Description
Primary	Safety	To investigate the safety and tolerability of single and repeated IV doses of avibactam and avibactam with ceftazidime in Japanese subjects.	Adverse events Laboratory variables: chemistry, hematology, and urinalysis Vital signs: Blood pressure (supine and standing), Pulse (supine and standing), Body temperature dECG/ECG: RR, PR, QRS, and QT intervals Physical examination including height and weight
Secondary	PK	To investigate the PK of single and repeated doses of avibactam and avibactam with ceftazidime in Japanese subjects.	Blood PK parameters: Days 1 and 7: maximum plasma concentration (C_{max}), time at maximum plasma concentration (T_{max}), plasma concentration at the last quantifiable time point (C_{last}), time at last quantifiable concentration (T_{last}), area under the concentration-time curve from predose (time 0) to T_{last} (AUC_{0-t}), area under the concentration-time curve from predose (time 0) extrapolated to infinite time (AUC), AUC at steady state (AUC_{ss}), percentage of AUC extrapolated ($AUC_{\%extrap}$), area under the concentration-time curve over the dosing interval (AUC_{tau}), the terminal elimination rate constant (λz), terminal elimination half-life ($t_{1/2}$), volume of distribution at steady state (V_{ss}), clearance (CL), mean residence time (MRT) Day 7: minimum plasma concentration during the dosing interval (C_{min}), average concentration (C_{av}), steady state clearance (CL_{ss}), accumulation ratio ($RacC_{max}$ and RacAUC) Urine PK: cumulative amount excreted into urine (Ae), percentage of cumulated urinary recovery (Fe), renal clearance (CL_R), non renal clearance (CLnr)
	Safety	To investigate the influence of avibactam alone or in combination with ceftazidime on intestinal bacterial flora in Japanese subjects.	Intestinal bacterial flora

Abbreviations: dECG = digital electrocardiogram; ECG = electrocardiogram; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics.

7.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康な日本人男女（女性の場合は妊娠不可能な者）治験参加者を対象にアビバクタム，セフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：CAZ-AVI）またはプラセボ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（pharmacokinetics：PK）を評価する二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

第 1 日にアビバクタム 500 mg，CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg）[a]またはプラセボの単回投与を行った。第 3 日にアビバクタム単独，CAZ-AVI またはプラセボの反復投与を開始し，8 時間ごとに 1 日 3 回，4 日間（第 3～6 日）の投与を行い，第 7 日に最終の単回投与を行った。

治験期間は約 42 日間で，スクリーニング期（最長 28 日間），入院期間（9 日間）および追跡来院日（最終投与後 3～5 日目）から構成された。

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

健康な日本人男女（女性の場合は妊娠不可能な者）で年齢が 20～45 歳の者を本治験の組み入れに適格とした。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬

- アビバクタム：MP5 社製，凍結乾燥注射剤，1 g バイアル
- セフタジジム：グラクソ・スミスクライン社製，滅菌結晶性粉末，2 g バイアル
- プラセボ：生理食塩液

7.1.4.2. 用法および用量

7.1.2 項を参照。

7.1.4.3. 投与期間

7.1.2 項を参照。

7.1.5. 統計解析方法

7.1.5.1. 解析対象集団[b]

PK 解析対象集団：対象となる化合物を含む治験薬の投与を 1 回以上受け，対象となる化合物の吸収，分布，代謝および排泄に影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱なく治験を完了し，PK 解析に必要なデータが測定されたすべての治験参加者と定義した。

プラセボの投与を受けた治験参加者は PK 解析対象集団に含めなかった。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を受け，投与後のデータが得られたすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書本文 5.4 項から補足

[b] 総括報告書本文 5.7 項から補足

7.1.5.2. 統計解析

安全性データおよびPKパラメータについて，記述統計量を用いて要約した。連続変数については，治験参加者の例数，算術平均値，標準偏差，最小値および最大値を算出した。PKパラメータについては幾何平均値および変動係数も算出した。安全性データはいずれも一覧表で示し，必要に応じて各測定時点の観測値およびベースラインからの変化量を図示または要約した。

カテゴリ変数については，度数分布表で各カテゴリのパーセント値を示し，必要に応じてグラフを作成した。

7.2. 試験結果

7.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳をTable 34に示した。

合計16例の日本人男性が単施設で無作為化され，予定された治療来院期間中に治験薬の投与を1回以上受けた。本治験では妊娠不可能な女性も適格としたが，女性は登録されなかった。

1例を除きすべての治験参加者が本治験を完了した。CAZ-AVI群に割り付けられた1例は，第3日の朝にCAZ-AVIの投与を受けた後，個人的な理由から治験参加への同意を撤回した。この治験参加者については，同意撤回時までのデータを安全性解析およびPK解析に用いた。この同意撤回例が別の治験参加者に置き換えられたため，CAZ-AVI群は合計で7例になった。PK解析および安全性解析から除外すべきデータが生じるような治験実施計画書からの逸脱はなかった。安全性解析およびPK解析には無作為化されたすべての治験参加者を含めた。

年齢はプラセボ群でアビバクタム群およびCAZ-AVI群より高かった。体重および肥満指数（body mass index：BMI）は投与群間でやや異なっていたが，安全性およびPKデータの全体的な解釈に影響を及ぼすものではないと考えられた。

Table 34. Subject Disposition (Safety Population)

		Treatment Group			
		Placebo N=3	Avibactam N=6	CAZ-AVI N=7	All Subjects N=16
Number of subjects randomized	N	3	6	7	16
Number of subjects who received at least 1 dose of IP	N	3	6	7	16
Completed study	n (%)	3 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (85.7%)	15 (93.8%)
Prematurely withdrawn	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (6.3%)
Subject withdrew consent	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (6.3%)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; IP = investigational product.
Source: 総括報告書本文 Table 3.

7.2.2. 薬物動態の結果

アビバクタム500 mgを単独で単回静脈内投与したとき，アビバクタムの最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）の幾何平均値は15100 ng/mLであり，静脈内投与終了時（中央値：1.97時間）にC_{max}に到達した。アビバクタムの投与前（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［area under the concentration-time curve from predose (time 0) extrapolated to infinite time：AUC］の幾何平均値は 43100 ng.h/mL であった。実臨床で想定された投与間隔（8 時間）までのアビバクタムの消失半減期（terminal elimination half-life：$t_{1/2}$）の平均値は約 1.4 時間であった。アビバクタムの定常状態時の分布容積（volume of distribution at steady state：V_{ss}）は小さく，幾何平均値は 19.7 L であった。単回投与後のアビバクタムのクリアランス（clearance：CL）の幾何平均値は 11.6 L/h であった（Table 35）。

アビバクタムを単独で反復投与したときの PK パラメータは単回投与時と同程度であった。反復投与時のアビバクタムの C_{max} の幾何平均値は 14800 ng/mL であり，静脈内投与終了時（中央値：1.97 時間）に C_{max} に到達した。アビバクタムの定常状態時の血漿中濃度—時間曲線下面積［area under the concentration-time curve from predose (time 0) extrapolated to infinite time at steady state：AUC_{ss}］の幾何平均値は 43500 ng.h/mL であった。実臨床で想定された投与間隔（8 時間）までのアビバクタムの $t_{1/2}$ の平均値は約 1.4 時間であった。反復投与時のアビバクタムの V_{ss} および定常状態時のクリアランス（steady state clearance：CL_{ss}）の幾何平均値はそれぞれ 21.3 L および 12.1 L/h であり，いずれも単回投与時と同程度であった（Table 36）。

アビバクタム 500 mg をセフタジジム 2000 mg と併用して単回投与したときの PK パラメータは，アビバクタム 500 mg を単独で単回投与したときと変わらなかった。CAZ-AVI 単回投与時のアビバクタムの C_{max} の幾何平均値は 15900 ng/mL であり，静脈内投与終了時（中央値：1.97 時間）に C_{max} に到達した。アビバクタムの AUC の幾何平均値は 45500 ng.h/mL であった。実臨床で想定された投与間隔（8 時間）までのアビバクタムの $t_{1/2}$ の平均値は約 1.4 時間であった。CAZ-AVI 単回投与後のアビバクタムの V_{ss} および CL の幾何平均値はそれぞれ 18.3 L および 11.0 L/h であった（Table 35）。

アビバクタムをセフタジジムと併用して反復投与したときのアビバクタムの PK パラメータは，アビバクタムを単独で単回または反復投与したときと同程度であった。CAZ-AVI 反復投与時のアビバクタムの C_{max} の幾何平均値は 15000 ng/mL であり，静脈内投与終了時（中央値：1.97 時間）に C_{max} に到達した。アビバクタムの AUC_{ss} の幾何平均値は 43900 ng.h/mL であった。実臨床で想定された投与間隔（8 時間）までのアビバクタムの $t_{1/2}$ の平均値は約 1.4 時間であり，アビバクタムの単独投与およびセフタジジムとの併用投与のいずれの場合も，反復投与による蓄積は認められなかった。CAZ-AVI 反復投与後のアビバクタムの V_{ss} および CL_{ss} 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（Table 36）。

セフタジジムをアビバクタムと併用して投与したときのセフタジジムの PK パラメータは，単回投与時と反復投与時（8 時間ごとに 5 日間）で変わらなかった（Table 35 および Table 36）。CAZ-AVI 単回投与時のセフタジジムの C_{max} の幾何平均値は 110000 ng/mL であり，CAZ-AVI 反復投与時のセフタジジムの定常状態時の最高血漿中濃度（maximum plasma concentration at steady state：$C_{max\ ss}$）の幾何平均値は 113000 ng/mL であった。CAZ-AVI 単回投与時のセフタジジムの AUC の幾何平均値は 354000 ng.h/mL であり，CAZ-AVI 反復投与時のセフタジジムの AUC_{ss} の幾何平均値は 377000 ng.h/mL であった。実臨床で想定された投与間隔（8 時間）までのセフタジジムの $t_{1/2}$ の平均値は，単回投与時および反復投与時のいずれの場合も約 1.7 時間であった。セフタジジムの V_{ss} の幾何平均値は，CAZ-AVI 単回投与時で 12.4 L，CAZ-AVI 反復投与時で 13.3 L であった。CAZ-AVI 単回投与時のセフタジジムの CL の幾何平均値は 5.60 L/h，CAZ-AVI

反復投与時のセフタジジムの CL_{ss} の幾何平均値は 5.74 L/h であり，単回投与時と反復投与時で同程度であった[a]。

第 1 日にアビバクタムを単独またはセフタジジムと併用して単回投与したとき，アビバクタムの大部分が 24 時間以内に未変化体として尿中に排泄された。アビバクタム単独投与時およびセフタジジムとの併用投与時のアビバクタムの累積尿中回収率（percentage of cumulated uninary recovery：Fe）の平均値はそれぞれ 73.2%および 86.5%であった。反復投与後（第 7 日）のアビバクタムの Fe の平均値は，アビバクタム単独投与時および CAZ-AVI 投与時でそれぞれ 99.5%および 95.8%であった（Table 37）。

CAZ-AVI を単回投与または反復投与したとき，セフタジジムの大部分が 24 時間以内に未変化体として尿中に排泄された。CAZ-AVI 単回投与後（第 1 日）および反復投与後（第 7 日）のセフタジジムの Fe の平均値はそれぞれ 90.1%および 96.5%であった。

第 3～6 日において，アビバクタムを単独で 1 日 3 回投与したときの投与前アビバクタム血漿中濃度の幾何平均値は，第 5 日で 614 ng/mL，第 7 日で 616 ng/mL であった。CAZ-AVI を 1 日 3 回投与したときの投与前アビバクタム血漿中濃度の幾何平均値は，第 5 日で 544 ng/mL，第 7 日で 461 ng/mL であった。第 7 日の投与終了後 8 時間でのアビバクタム血漿中濃度の幾何平均値は，アビバクタム単独投与時で 482 ng/mL，CAZ-AVI 投与時で 466 ng/mL であった。

全体的に，いずれの測定日でも同程度のトラフ濃度が観察された。第 1，3，5 および 7 日のアビバクタムおよびセフタジジムの血漿中濃度は，投与後 2 時間と 4 時間でおおむね同程度であり，CAZ-AVI およびセフタジジムの PK に対する時間的影響はないと考えられた。

[a] 総括報告書 Errata Chapter 3, 1.1.1 項から補足

Table 35. Summary of Single Dose Avibactam and Ceftazidime Plasma Pharmacokinetic Parameters From Day 1 (Pharmacokinetic Population)

Analyte	Treatment Group	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC (ng.h/mL)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (L)	CL (L/h)
Avibactam	Avibactam	n	6	6	6	6	6	6	6
		Geo Mean	15100	1.97	43100	42900	1.36	19.7	11.6
		GCV (%)	9.19	(1.97-1.97)	12.3	12.5	8.22	16.2	12.3
Avibactam	CAZ-AVI	n	7	7	7	7	7	7	7
		Geo Mean	15900	1.97	45500	45300	1.35	18.3	11.0
		GCV (%)	13.6	(1.97-1.97)	12.2	12.2	8.68	15.3	12.2
Ceftazidime	CAZ-AVI	n	7	7	7	7	7	7	7
		Geo Mean	110000	1.97	354000	354000	1.68	12.4	5.60
		GCV (%)	13.9	(1.97-2.25)	13.0	13.0	9.43	14.0	13.0

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve from predose (time 0) extrapolated to infinite time; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from predose (time 0) to time at last quantifiable concentration; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; GCV = geometric coefficient of variation; Geo = geometric; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a. T_{max} reported as median (minimum-maximum)

GCV (%) = 100 x [exp (s^2)-1] $^{1/2}$, where s is the SD of the data on a log scale.

Source: 総括報告書 Errata Table 1.

Table 36. Summary of Multiple Dose Avibactam and Ceftazidime Plasma Pharmacokinetic Parameters From Day 7 (Pharmacokinetic Population)

Analyte	Treatment Group	Statistic	$C_{max\ ss}$ (ng/mL)	$T_{max\ ss}$[a] (h)	AUC_{ss} (ng.h/mL)	$AUC_{0\text{-}t\ ss}$ (ng.h/mL)	$t_{1/2\ ss}$ (h)	V_{ss} (L)	CL_{ss} (L/h)	$Rac_{(Cmax)}$[b]	$Rac_{(Auc)}$[c]
Avibactam	Avibactam	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Geo Mean	14800	1.97	43500	43500	1.36	21.3	12.1	0.979	1.01
		GCV (%)	11.8	(1.97-1.97)	9.60	9.60	12.5	13.4	9.56	8.27	7.24
Avibactam	CAZ-AVI	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Geo Mean	15000	1.97	43900	43800	1.37	19.9	11.9	0.916	0.953
		GCV (%)	20.6	(1.00-1.97)	14.9	15.1	8.58	13.1	14.4	12.4	7.97
Ceftazidime	CAZ-AVI	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Geo Mean	113000	1.97	377000	377000	1.68	13.3	5.74	0.995	1.05
		GCV (%)	15.3	(1.97-1.97)	17.0	17.0	4.93	20.1	17.2	12.5	9.01

Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve from predose (time 0) extrapolated to infinite time at steady state; $AUC_{0\text{-}t\ ss}$ = area under the concentration-time curve from predose (time 0) to time at last quantifiable concentration at steady state; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_{ss} = steady state clearance; $C_{max\ ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; GCV = geometric coefficient of variation; Geo = geometric; Rac = accumulation ratio; SD = standard deviation; $t_{1/2\ ss}$ = terminal elimination half-life at steady state; $T_{max\ ss}$ = time at maximum plasma concentration at steady state; V_{ss} = volume of distribution at steady state.
Day 7 data were not available for 1 subject as he discontinued after Day 3 dosing.
a. $T_{max\ ss}$ reported as median (minimum-maximum)
b. $C_{max\ ss}$ Day 7/ C_{max} Day 1
c. $AUC_{(0\text{-}24)}$ Day 7/ $AUC_{(0\text{-}24)}$ Day 1
GCV (%) = 100 x [exp (s^2)-1] $^{1/2}$, where s is the SD of the data on a log scale.
Extent of accumulation on multiple dosing:
Source: 総括報告書 Errata Table 2

Table 37. Summary of Cumulative Amount Excreted (Ae), Percentage of Cumulated Urinary Recovery (Fe) and Renal Clearance (CL_R) for Avibactam and Ceftazidime in Urine (ng/mL) by Cumulative Interval for Each Treatment (Pharmacokinetic Population)

Treatment Group	Analyte	Statistics	Day	Cumulative Interval (h)	Ae (mg)	Fe (%)	CL_R (L/h)
Avibactam	Avibactam	n	1	0 to 24	6	6	6
		Geo Mean			319	63.8	7.41
		GCV (%)			77.5	77.5	91.5
		Mean			366	73.2	8.82
		SD			147	29.5	4.03
Avibactam	Avibactam	n	3	0 to 24	6	6	
		Geo Mean			1190	79.5	
		GCV (%)			24.2	24.2	
		Mean			1220	81.4	
		SD			287	19.1	
Avibactam	Avibactam	n	7	0 to 24	6	6	
		Geo Mean			497	99.4	
		GCV (%)			5.42	5.42	
		Mean			498	99.5	
		SD			27.1	5.42	
CAZ-AVI	Avibactam	n	1	0 to 24	7	7	7
		Geo Mean			428	85.5	9.41
		GCV (%)			16.3	16.3	17.5
		Mean			432	86.5	9.53
		SD			65.4	13.1	1.58
CAZ-AVI	Avibactam	n	3	0 to 24	6	6	
		Geo Mean			1180	78.5	
		GCV (%)			11.2	11.2	
		Mean			1180	78.9	
		SD			132	8.81	
CAZ-AVI	Avibactam	n	7	0 to 24	6	6	
		Geo Mean			475	95.0	
		GCV (%)			14.4	14.4	
		Mean			479	95.8	
		SD			64.5	12.9	
CAZ-AVI	Ceftazidime	n	1	0 to 24	7	7	7
		Geo Mean			1790	89.4	5.78
		GCV (%)			14.1	14.1	14.0
		Mean			1800	90.1	5.82
		SD			245	12.2	0.820
CAZ-AVI	Ceftazidime	n	3	0 to 24	6	6	
		Geo Mean			4520	75.3	
		GCV (%)			8.42	8.42	
		Mean			4530	76.5	
		SD			392	6.53	

Table 37. Summary of Cumulative Amount Excreted (Ae), Percentage of Cumulated Urinary Recovery (Fe) and Renal Clearance (CL_R) for Avibactam and Ceftazidime in Urine (ng/mL) by Cumulative Interval for Each Treatment (Pharmacokinetic Population)

Treatment Group	Analyte	Statistics	Day	Cumulative Interval (h)	Ae (mg)	Fe (%)	CL_R (L/h)
CAZ-AVI	Ceftazidime	n	7	0 to 24	6	6	
		Geo Mean			1930	96.4	
		GCV (%)			4.39	4.39	
		Mean			1930	96.5	
		SD			84.1	4.20	

Abbreviations: Ae = cumulative amount excreted into urine; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL_R = renal clearance; Fe = percentage of cumulated urinary recovery; GCV = geometric coefficient of variation; Geo = geometric; SD = standard deviation.
GCV (%) = 100 x $[\exp(s^2)-1]^{1/2}$, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
Source: 総括報告書 Errata Table 5.

7.2.3. 安全性の結果

7.2.3.1. 有害事象

単回投与期間中および反復投与期間中に発現したすべての有害事象を Table 40 および Table 41 に示した。

単回投与期間中，死亡の転帰を伴う有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象およびその他の重大な有害事象は認められなかった（Table 38）。アビバクタム群の 1 例で 1 件の有害事象（頻脈）が認められた。同事象は軽度で治験薬と関連ありと判断され，第 1 日の投与後約 8 時間に発現し，第 10 日までに自然回復した。

反復投与期間中，3 例に合計 8 件の有害事象が発現した（Table 39）。いずれも軽度で，接触皮膚炎を除いてすべて治験薬と関連ありと判断された。アビバクタムの単独投与を受けた治験参加者のうち，2 例（33.3%）に合計 7 件の有害事象（トランスアミナーゼ上昇，注入部位血管外漏出，注入部位血栓，胸部不快感，接触皮膚炎，呼吸困難および動悸）が発現した。胸部不快感に伴う心電図の異常所見およびバイタルサインの重大な変化は認められなかった。CAZ-AVI の投与を受けた治験参加者のうち，1 例（14.3%）に 1 件の有害事象（起立性低血圧）が発現した。

反復投与期間中，死亡，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった。1 例で認められたトランスアミナーゼ上昇のみがその他の重大な有害事象と判定された。この 1 例はアビバクタム群の治験参加者で，第 5，7 および 8 日にトランスアミナーゼ値，アルカリホスファターゼ値および総ビリルビン値の上昇が認められた。追跡来院時（治験薬最終投与後 3 日目）にはトランスアミナーゼ値が低下していたが，まだ基準範囲内には回復していなかった。これらの肝機能検査値の上昇が認められた期間中，同治験参加者は無症候であり，治験期間中の併用薬の使用はなかった。その他の臨床検査値は臨床的に許容できる範囲であった。このトランスアミナーゼ上昇は軽度で，治験薬と関連ありと判断された。

トランスアミナーゼ上昇および注入部位血栓は同一治験参加者で発現し，いずれも治験終了時までに回復しなかったが，トランスアミナーゼ上昇については大幅な改善が認められた。同治験参加者は追跡評価期間中に再来院しなかったため，追跡不能となった。本治験の治験参加者に発現したその他の有害事象はすべて治験終了時までに自然回復した。

Table 38. Number and Percentage of Subjects Who Had at Least 1 Treatment-Emergent Adverse Event by Category – Single Dose Period (Safety Population)

	Treatment Group			
	Placebo N=3	Avibactam N=6	CAZ-AVI N=7	All Subjects N=16
All AEs	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
AEs causally related to IP	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
AE with outcome death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
SAEs (including events with outcome death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other significant AEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; IP = investigational product; N = total number of subjects; SAE = serious adverse event.
Single Dose Period includes any AEs observed on or after the time of the Day 1 dose up until prior to the first dose on Day 3.
Other significant AEs were identified following sponsor review of all AEs not reported as SAEs or AEs leading to discontinuation of IP and withdrawal from study.
Source: 総括報告書本文 Table 10.

Table 39. Number and Percentage of Subjects Who Had at Least 1 Treatment-Emergent Adverse Event by Category – Multiple Dose Period (Safety Population)

	Treatment Group			
	Placebo N=3	Avibactam N=6	CAZ-AVI N=7	All Subjects N=16
All AEs	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (18.8%)
AEs causally related to IP	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (18.8%)
AE with outcome death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
SAEs (including events with outcome death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other significant AEs	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; IP = investigational product; N = total number of subjects; SAE = serious adverse event.
Multiple Dose Period includes any AEs observed on or after the time of the first dose on Day 3 until end of follow-up.
Other significant AEs were identified following sponsor review of all AEs not reported as SAEs or AEs leading to discontinuation of IP and withdrawal from study.
Source: 総括報告書本文 Table 11.

7.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

7.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

7.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

仰臥位および立位でのバイタルサイン測定値の平均値は投与群間で同程度であった。2 例（アビバクタム群および CAZ-AVI 群の各 1 例）で，バイタルサインに関連した有害事象が合計 3 件（頻脈，動悸および起立性低血圧）認められた。いずれの事象も軽度と判断され，治験終了時までに自然回復した。

安静時の心電図データについて，いずれの時点でも臨床的に意義のある異常が認められた治験参加者はいなかった。心電図に関連する有害事象は認められなかった。心電図パラメータ［RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔および Fridericia 補正法により補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula：QTcF）］のベースラインからの変化量の平均値は投与群間で同程度であった。治験期間を通じて臨床的に意義のある変化は認められなかった。QTcF が 450 msec を上回った治験参加者または QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec を上回った治験参加者はいなかった。

トランスアミナーゼ上昇（7.2.3.1 項）を除き，臨床的に意義のある血液生化学検査値，血液学的検査値および尿検査値はいずれの治験参加者でも認められなかった。血液生化学検査値および血液学的検査値の平均値が基準値下限をやや下回る場合もあったが，治験期間を通じて許容範囲内に維持されていた。アビバクタム群では，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびγ-グルタミルトランスペプチダーゼの平均値の上昇が第 5 日から認められた。この検査値上昇は治験参加者 1 例での測定値に起因するものであった。この被験者ではトランスアミナーゼ上昇を有害事象として報告している。これを除くと，治験期間を通じて血液生化学検査値および血液学的検査値の平均値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[a]。

身体学的検査で臨床的に意義のある所見は認められなかった。

アビバクタムに対する好気性細菌叢および嫌気性細菌叢の対数比に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

7.3. 結論

- 日本人健康男性治験参加者にアビバクタムを単独またはセフタジジムと併用して単回投与および反復投与したときの忍容性はおおむね良好であった。
- いずれの投与群でも，重篤な有害事象，臨床的に意義のある心電図データおよび身体学的検査所見は認められなかった。

[a] 総括報告書本文 8.1 項および 8.2 項から補足

- 一部の治験参加者では，特記すべきバイタルサイン測定値および肝機能検査値が認められたが，安全性上の懸念につながるものではなかった。これらを除き，臨床的に意義のあるバイタルサイン測定値および臨床検査値は認められなかった。

- 単回投与時および反復投与時のいずれの場合でも，アビバクタムの PK はアビバクタム単独投与時とセフタジジム併用投与時で変わらなかった。

- セフタジジムをアビバクタムと併用して投与したときのセフタジジムの PK は，単回投与時と反復投与時で同様であった。

- アビバクタムおよびセフタジジムは静脈内投与終了時に C_{max} に到達し，その後，血漿中濃度は多相性の消失を示した。

- 実臨床で想定された投与間隔（8 時間）までのアビバクタムの $t_{1/2}$ の平均値は，単回投与時および反復投与時のいずれの場合でも約 1.4 時間であった。

- CAZ-AVI 反復投与後，血漿中におけるアビバクタムおよびセフタジジムの蓄積は認められなかった。

- 第 1 日にアビバクタムを単独またはセフタジジムと併用して単回投与したとき，アビバクタムおよびセフタジジムの大部分が 24 時間以内に未変化体として尿中に排泄された。アビバクタム単独投与時および CAZ-AVI 投与時のアビバクタムの Fe の平均値はそれぞれ 73.2%および 86.5%であった。CAZ-AVI 投与時のセフタジジムの Fe の平均値は 90.1%であった。

- いずれの投与群でも，腸内細菌叢について臨床的に意義のある測定値および変化は認められなかった。

7.4. 有害事象全件表

Table 40. Summary of All Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Severity for Each Treatment – Single Dose Period (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 [a] 基本語 [a]	Severity	Treatment Group Placebo N=3	 Avibactam N=6	 CAZ-AVI N=7
Cardiac disorders	心臓障害	Mild	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Tachycardia	頻脈	Mild	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects.
Single Dose Period includes any AEs observed on or after the time of the Day 1 dose up until prior to the first dose on Day 3.
a. MedDRA (version 25.0) is used for Japanese translation.
Source: 総括報告書本文 Table 12.

Table 41. Summary of All Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Each Treatment – Multiple Dose Period (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 [a] 基本語 [a]	Treatment Group Placebo N=3	 Avibactam N=6	 CAZ-AVI N=7
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Palpitations	動悸	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Infusion site thrombosis	注入部位血栓	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects.
Multiple Dose Period includes any AEs observed on or after the time of the first dose on Day 3 until end of follow-up.
a. MedDRA (version 25.0) is used for Japanese translation.
Source: 総括報告書本文 Table 13.

8. D4280C00020 試験（5.3.3.3，参考資料）

治験の標題：中国人健康治験参加者を対象にセフタジジム／アビバクタム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

8.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（中国）

治験期間：2013 年 10 月 16 日～2013 年 11 月 18 日

開発段階：第 1 相

8.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 42 に示した。

Table 42. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Primary	Safety	To investigate the safety and tolerability of CAZ-AVI as single and repeated iv infusions in healthy Chinese subjects.	Demographics, physical examination, vital signs and oral temperature, ECG, safety laboratory (haematology, chemistry, and urinalysis), AEs, and OAEs.
Secondary	PK	To investigate the PK of AVI administered in combination with CAZ. To investigate the PK of CAZ administered in combination with AVI.	Plasma PK parameters, on single dosing days: C_{max}, C_{min}, T_{max}, C_{last}, T_{last}, $AUC_{(0\text{-}t)}$, AUC, $AUC_{(0\text{-}8)}$, λ_z, $t_{1/2}$, V_{ss}, V_z, CL, MRT For Day 6, Day 7, and Day 8: C_{min} For Day 9 of multiple dosing, the following steady-state PK parameters: $C_{min,ss}$, $T_{max,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{av,ss}$, linearity factor, AUC_{ss}, CL_{ss}, V_{ss}, RC_{max}, R_{AUC}, λ_z, $t_{1/2}$, V_z, MRT Urine PK parameters: $Ae_{(0\text{-}t)}$, fe, CL_r, CL_{nr}

Abbreviations: AE = adverse event; $Ae_{(0\text{-}t)}$ = amount of drug excreted unchanged into urine; AUC = area under the curve extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}8)}$ = area under the curve from 0 hours to 8 hours post-dose; $AUC_{(0\text{-}t)}$ = area under the curve from time 0 to the time corresponding to the last measurable concentration; AUC_{ss} = area under the curve during the dosing interval (0 hour to 8 hour post-dose) at steady state; AVI = avibactam; $C_{av,ss}$ = average concentration; CAZ = ceftazidime; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL = systemic plasma clearance; C_{last} = last measurable plasma concentration; CL_{nr} = non-renal clearance; CL_r = renal clearance; CL_{ss} = total plasma clearance at steady state; C_{max} = maximum plasma (peak) drug concentration after single dose administration; $C_{max,ss}$ = maximum (peak) steady-state drug concentration in plasma during dosing interval; C_{min} = minimum plasma concentration; $C_{min,ss}$ = minimum (trough) steady-state drug concentration in plasma during dosing interval; ECG = electrocardiogram; fe = fraction of dose excreted as unchanged drug into urine; iv = intravenous; MRT = mean residence time; OAE = other significant adverse event; PK = pharmacokinetics; R_{AUC} = accumulation ratio for AUC following multiple dosing; RC_{max} = accumulation ratio for C_{max} following multiple dosing; T_{last} = time at last measurable plasma concentration; T_{max} = time of peak drug concentration; $T_{max,ss}$ = time of peak drug concentration at steady state; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution at the terminal phase; λ_z = elimination rate constant.

8.1.2. 治験デザイン

本治験は，中国人健康治験参加者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：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（pharmacokinetics：PK）を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 1 相試験であった。

登録した治験参加者を CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg）またはマッチさせたプラセボのいずれかの投与群に無作為に割り付けた。第 1 日に CAZ-AVI またはプラセボを 120 分かけて単回静脈内投与した後，8 時間ごとに 7 日間（第 2～8 日）CAZ-AVI またはプラセボを 1 回当たり 120 分かけて反復静脈内投与し，第 9 日に CAZ-AVI またはプラセボを 120 分かけて単回静脈内投与した。

PK 解析用の血漿検体および尿検体は第 1 日および第 9 日の単回投与後に採取した。また，PK 解析用の血漿検体は，反復投与を行う第 6 日，第 7 日および第 8 日の初回投与前にも採取した。治験期間を通じ，バイタルサイン測定値，口腔体温，心電図データ，臨床検査値，身体学的検査所見および有害事象の評価に基づく安全性モニタリングを実施した。治験参加者は最終投与後 3～5 日目に追跡調査のために再来院することとした。

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢が 18～45 歳の健康な中国人の男女（女性の場合は妊娠不可能な者）で，肥満指数（body mass index：BMI）が 19～24 kg/m^2 かつ体重が 50～100 kg の者を本治験の組み入れに適格とした。種類を問わず薬剤の常用が必要な疾患を有する治験参加者は除外した。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号は CAZ-AVI が 2004，プラセボ（0.9%生理食塩液）は Q1305037 であった。

8.1.4.2. 用法および用量

8.1.2 項を参照。

8.1.4.3. 投与期間

治験期間は最長 42 日間で，スクリーニング期（最長 28 日間），入院期間（9 日間）および追跡来院日（最終投与後 3～5 日目）から構成された。

8.1.5. 統計解析方法

8.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：下記の全基準を満たすすべての治験参加者と定義した。

1. 治験薬の投与を 1 回以上受けた者
2. 対象となる化合物の吸収，分布，代謝および排泄に影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱なく治験を完了した者
3. PK 解析に必要なデータが測定された者

上記基準 2 の判定は，データクリーニングおよび盲検解除の前に治験チームによる合意を必須とした。プラセボの投与を受けた治験参加者は PK 解析対象集団に含めなかった。

安全性解析対象集団：無作為化された治験薬（CAZ-AVI またはプラセボ）の投与を 1 回以上受け，投与後のデータが得られたすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書本文 12.2 項から補足

8.1.5.2. 統計解析

正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。安全性および PK パラメータについて，記述統計量を用いて要約した。連続変数（安全性）については，記述統計量（治験参加者の例数，最小値，第 1 四分位数，中央値，第 3 四分位数および最大値）を用いて要約した。カテゴリ変数（安全性）は度数分布表（カテゴリ別の例数および割合）を用いて要約した。PK パラメータについては，必要に応じて算術平均，標準偏差，幾何平均値（± 標準偏差），変動係数（coefficient of variation：CV）を用いて要約した。安全性データはいずれも一覧表で示し，必要に応じて各測定時点の観測値およびベースラインからの変化量を図示または要約した。

8.2. 試験結果

8.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 43 に示した。

合計 42 例の健康な中国人男性が中国の 1 施設で本治験に登録された。登録された 42 例の治験参加者のうち，16 例が無作為化され，治験薬の投与を受けた。12 例が CAZ-AVI の投与を受け，4 例がプラセボの投与を受けた。治験薬の投与を受けた 16 例（100%）すべてが本治験を完了した。人口統計学的特性およびベースライン特性は両投与群で同様であった。本治験では男性および女性の両方を適格としたが，男性のみ組み入れられた。

Table 43. Subject Disposition (All Subjects)

	Number (%) of Subjects		
	CAZ 2000 mg + AVI 500 mg	Placebo	Total
Subjects enrolled[a]			42
Subjects randomized	12	4	16
Subjects who were not randomized			26
Withdrawn from study due to eligibility criteria not fulfilled			26
Subjects who received treatment	12 (100.0)	4 (100.0)	16 (100.0)
Subjects who completed study	12 (100.0)	4 (100.0)	16 (100.0)

Abbreviations: AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime.
a. Informed consent received.
Percentages are calculated from the number of subjects who were randomized.
Source: 総括報告書本文 Table 11.

8.2.2. 薬物動態の結果

セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度の平均値は第 1 日と第 9 日で同程度であり，薬物蓄積がないことが示された。

第 1 日および第 9 日のセフタジジムの PK パラメータをそれぞれ Table 44 および Table 45 に，第 1 日および第 9 日のアビバクタムの PK パラメータをそれぞれ Table 46 および Table 47 に示した。

セフタジジムおよびアビバクタムのいずれについても，PK パラメータの治験参加者間のばらつきは小さく，第 1 日および第 9 日の無限大時間まで外挿した血漿中濃度―時間曲線下面積（area

under the curve extrapolated to infinity：AUC）および 1 投与間隔終了時まで（投与後 0 時間から 8 時間まで）の定常状態時の血漿中濃度―時間曲線下面積［area under the curve during the dosing interval (0 hour to 8 hour post-dose) at steady state：AUC_{ss}］の CV は，セフタジジムで約 15%，アビバクタムで 20%未満であった。

第 1 日および第 9 日のセフタジジムの PK パラメータについて，全身クリアランス（total clearance：CL）は約 6.5 L/hr，終末相の分布容積（volume of distribution at the terminal phase：V_z）は約 20 L，定常状態時の分布容積（volume of distribution at steady state：V_{ss}）は約 15 L であり，セフタジジムの分布は細胞外液に限定されることが示された。その結果，第 1 日および第 9 日のセフタジジムの終末相の消失半減期（terminal phase elimination half-life：$t_{1/2}$）は短かった（それぞれ 2.13 時間および 2.50 時間）。

アビバクタムの PK パラメータについて，第 1 日および第 9 日の CL は約 11 L/hr，第 1 日の V_z は約 32 L，第 1 日および第 9 日の V_{ss} は約 20 L であり，アビバクタムの分布は細胞外液に限定されることが示された。その結果，第 1 日および第 9 日のアビバクタムの $t_{1/2}$ は短かった（それぞれ 2.08 時間および 2.79 時間）。

セフタジジムの腎クリアランス（renal clearance：CL_r）は時間に依存せず，第 1 日および第 9 日のいずれ時点でも約 7.3 L/hr であり，CL と同程度であった。このことから，セフタジジムはほぼ 100%腎排泄されることが示唆された。

アビバクタムの CL_r も時間に依存せず，第 1 日および第 9 日のいずれ時点でも約 11 L/hr であり，CL と同程度であった。このことから，アビバクタムはほぼ 100%腎排泄されることが示唆された。

Table 44. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime on Day 1 (PK Analysis Set)

Summary Statistic	AUC (µg*hr/mL)	$AUC_{(0-8)}$ (µg*hr/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg*hr/mL)	C_{max} (µg/mL)	CL (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{ss} (L)	T_{max} (hr)	CL_r (L/hr)
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Geometric mean	306.4	285.9	305.5	101.4	6.526	20.13	2.138	15.76	NA	7.319
CV(%)[a]	14.15	13.51	13.89	15.18	14.15	14.15	12.65	13.48	NA	9.475
Arithmetic mean	309.2	288.2	308.1	102.4	6.588	20.32	2.155	15.89	NA	7.349
SD	41.79	36.99	40.72	14.80	0.9662	2.858	0.2948	2.186	NA	0.6882
Median	316.1	294.9	315.7	107.0	6.328	19.06	2.088	15.60	2.00	7.273
Min	230	217	229	75.70	5.34	15.4	1.84	13.4	2.00	6.03
Max	375	338	367	123	8.71	24.6	2.93	20.0	2.00	8.44

Abbreviations: AUC = area under the curve extrapolated to infinity; $AUC_{(0-8)}$ = area under the curve from 0 hours to 8 hours post-dose; $AUC_{(0-t)}$ = area under the curve from time 0 to the time corresponding to the last measurable concentration; CL = total clearance; C_{max} = maximum plasma (peak) drug concentration after single dose administration; CL_r = renal clearance; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{max} = time of peak drug concentration; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution at the terminal phase.

a. Calculated using log transformed data.

Table 45. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime on Day 9 (PK Analysis Set)

Summary Statistic	AUC_{ss} (µg*hr/mL)	$C_{max,ss}$ (µg/mL)	CL_{ss} (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{ss} (L)	RC_{max}	R_{AUC}	Linearity Factor	$T_{max,ss}$ (hr)	CL_r (L/hr)
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Geometric mean	321.5	111.1	6.220	22.49	2.507	13.97	1.096	1.125	1.049	2.000	7.398
CV(%)[a]	15.45	14.61	15.45	20.18	13.04	15.84	6.891	6.609	6.567	NA	21.84
Arithmetic mean	324.9	112.2	6.289	22.91	2.527	14.14	1.098	1.127	1.051	2.000	7.547
SD	48.06	15.74	0.9954	4.585	0.3452	2.332	0.07914	0.07433	0.06914	NA	1.487
Median	334.9	114.5	5.977	22.57	2.426	13.10	1.079	1.129	1.040	2.00	7.422
Min	248	86.80	5.22	16.1	2.14	11.7	1.02	0.996	0.928	2.00	4.34
Max	384	135	8.06	32.0	3.32	18.6	1.29	1.26	1.17	2.00	10.0

Abbreviations: AUC_{ss} = area under the curve during the dosing interval (0 hour to 8 hour post-dose) at steady state; CL_r = renal clearance; CL_{ss} = total plasma clearance at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum (peak) steady-state drug concentration in plasma during dosing interval; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; R_{AUC} = accumulation ratio for AUC following multiple dosing; RC_{max} = accumulation ratio for C_{max} following multiple dosing; SD = standard deviation; $T_{max,ss}$ = time of peak drug concentration at steady state; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution at the terminal phase.

a. Calculated using log transformed data.

Table 46. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 1 (PK Analysis Set)

Summary Statistic	AUC (µg*hr/mL)	$AUC_{(0-8)}$ (µg*hr/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg*hr/mL)	C_{max} (µg/mL)	CL (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{ss} (L)	T_{max} (hr)	CL_r (L/hr)
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Geometric mean	47.60	45.55	47.41	18.24	10.50	31.63	2.087	20.38	NA	10.77
CV(%)[a]	18.01	17.17	17.68	16.03	18.01	17.71	16.57	19.77	NA	15.61
Arithmetic mean	48.28	46.13	48.05	18.44	10.66	32.09	2.115	20.75	NA	10.89
SD	8.174	7.394	7.962	2.759	2.011	5.844	0.3975	4.313	NA	1.693
Median	49.64	47.65	49.58	18.70	10.07	28.82	2.013	19.39	2.00	10.81
Min	33.5	32.2	33.5	12.90	8.29	26.3	1.71	15.9	2.00	8.25
Max	60.3	57.8	60.2	22.4	14.9	41.6	3.25	29.0	2.00	13.8

Abbreviations: AUC = area under the curve extrapolated to infinity; $AUC_{(0-8)}$ = area under the curve from 0 hours to 8 hours post-dose; $AUC_{(0-t)}$ = area under the curve from time 0 to the time corresponding to the last measurable concentration; CL = total clearance; C_{max} = maximum plasma (peak) drug concentration after single dose administration; CL_r = renal clearance; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{max} = time of peak drug concentration; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution at the terminal phase.

a. Calculated using log transformed data.

Table 47. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Avibactam on Day 9 (PK Analysis Set)

Summary Statistic	AUC_{ss} (µg*hr/mL)	$C_{max,ss}$ (µg/mL)	CL_{ss} (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{ss} (L)	RC_{max}	R_{AUC}	Linearity Factor	$T_{max,ss}$ (hr)	CL_r (L/hr)
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Geometric mean	43.62	17.59	11.46	46.23	2.796	19.13	0.9645	0.9578	0.9164	2.000	12.31
CV(%)[a]	19.09	18.12	19.09	31.74	31.30	19.76	10.77	8.868	8.655	NA	21.79
Arithmetic mean	44.31	17.84	11.66	48.46	2.924	19.48	0.9697	0.9613	0.9196	2.000	12.57
SD	7.855	3.026	2.338	16.84	0.9597	3.996	0.1069	0.08694	0.08186	NA	2.682
Median	47.00	18.20	10.64	46.74	2.417	17.71	0.9475	0.9439	0.8972	2.00	12.00
Min	30.0	12.50	9.34	31.3	2.02	15.7	0.845	0.853	0.822	2.00	7.69
Max	53.5	21.2	16.7	91.8	4.79	26.5	1.16	1.13	1.08	2.00	18.6

Abbreviations: AUC_{ss} = area under the curve during the dosing interval (0 hour to 8 hour post-dose) at steady state; CL_r = renal clearance; CL_{ss} = total plasma clearance at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum (peak) steady-state drug concentration in plasma during dosing interval; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; R_{AUC} = accumulation ratio for AUC following multiple dosing; RC_{max} = accumulation ratio for C_{max} following multiple dosing; SD = standard deviation; $T_{max,ss}$ = time of peak drug concentration at steady state; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution at the terminal phase.

a. Calculated using log transformed data.

8.2.3. 安全性の結果

8.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 48 に示した。

治験期間中，CAZ-AVI 群の 3 例（25.0%）およびプラセボ群の 1 例（25.0%）に有害事象が発現した。CAZ-AVI 群の 2 例（16.7%）で発現した有害事象は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

本治験では，死亡，重篤な有害事象，有害事象による投与中止およびその他の重大な有害事象は認められなかった。

いずれの有害事象も軽度であった。ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象が，CAZ-AVI 群の 2 例（16.7%）［アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）増加およびトランスアミナーゼ上昇が各 1 例（8.3%）］およびプラセボ群の 1 例（25.0%）（血中ビリルビン増加）に認められた。これらの臨床検査値上昇は重篤でない有害事象として報告された。しかし，いずれの治験参加者も無症候で，臨床検査値の変化は完全に可逆的であり，これらの重篤でない有害事象により投与中止に至ることはなかった。また，MedDRA の器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象が CAZ-AVI 群の 1 例（8.3%）（上咽頭炎）に認められた。

Table 48. Adverse Events in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Subjects[a]	
AE Category	**CAZ 2000 mg + AVI 500 mg (N=12)**	**Placebo (N=4)**
Any AE	3 (25.0)	1 (25.0)
Any AE causally related to study drug[b]	2 (16.7)	0
Any AE of severe intensity	0	0
Any AE of severe intensity, causally related to study drug[b]	0	0
Any AE with outcome = death	0	0
Any AE with outcome = death, causally related to study drug[b]	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to study drug[b]	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	0
Any other significant AE[c]	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; SAE = serious adverse event.

a. Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
b. As assessed by the investigator, and programmatically derived from individual causality assessments.
c. Significant AE's, other than SAEs and those AEs leading to discontinuation of study treatment, which were of particular clinical importance, were identified and classified as other significant AEs (OAEs) as identified by a subjective assessment of AE data.

Included AEs with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 3 to 5 days following the date of last dose of study medication.
Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group (N).
Source: 総括報告書本文 Table 20.

8.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

8.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

8.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

8.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間中，CAZ-AVI の投与を受けた治験参加者の血圧および心拍数に，治験薬と関連ありと判断された臨床的に意義のある変化や傾向は認められなかった。

治験期間中，肝機能検査値の上昇が 7 例で認められた。いずれの事象も，CAZ-AVI の既知の安全性プロファイルを踏まえると想定内であった。CAZ-AVI 群の 1 例では，追跡来院時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）上昇（基準値上限の 1.3 倍）および ALT 上昇（基準値上限の 2.7 倍）が認められた。CAZ-AVI 群の 3 例では，基準値上限の 1～1.5 倍の ALT 上昇が認められた。CAZ-AVI 群の 2 例では，基準値上限の 1～1.5 倍の血清総ビリルビン上昇が認められた。プラセボ群の 1 例では，基準値上限の 1.5 倍の血清総ビリルビン上昇が認められた。

ALT または AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に上昇した治験参加者はいなかった。

8.3. 結論

- 報告された有害事象および臨床検査値異常は少なく，いずれの事象も CAZ-AVI の既知の安全性プロファイルを踏まえると想定内であった。
- セフタジジムおよびアビバクタムの PK は時間に依存せず，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。
- セフタジジムおよびアビバクタムのいずれについても，曝露量の治験参加者間のばらつきは小さく，AUC および AUC_{ss} の CV は，セフタジジムで約 15%，アビバクタムで 20%未満であった。
- セフタジジムおよびアビバクタムのいずれについても，大部分が尿中に回収されたことから，腎臓が主な排泄経路であることが示された。セフタジジムおよびアビバクタムの CL_r は時間に依存せず，第 1 日および第 9 日のいずれ時点でもそれぞれ約 7.3 L/hr および約 11 L/hr であった。
- セフタジジムおよびアビバクタムの CL はそれぞれ約 6.5 L/hr および約 11 L/hr，V_{ss} はそれぞれ約 15 L および約 20 L であり，いずれの薬物も細胞外液に分布が限定されることが示された。その結果，$t_{1/2}$ は短く，セフタジジムおよびアビバクタムの $t_{1/2}$ は第 1 日でそれぞれ 2.13 時間および 2.08 時間，第 9 日でそれぞれ 2.50 時間および 2.79 時間であった。

9. D4280C00011 試験（5.3.3.4，評価資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に CAZ104（セフタジジム／アビバクタム）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

9.1. 試験概要

治験実施施設：英国（2 施設）

治験期間：2011 年 10 月 11 日～2012 年 10 月 17 日

開発段階：第 1 相

9.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索目的および評価項目を Table 49 に示した。

Table 49. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Primary Part A	PK	To investigate the single- and multiple-dose PK of avibactam and ceftazidime following a single administration of CAZ-AVI on Days 1 and 11 and multiple administrations every 8 hours from Day 2 to Day 10	Plasma: C_{max}, T_{max}, C_{min}, T_{min}, C_{last}, T_{last}, C_{avg}, fluctuation index, $AUC_{(0-t)}$, AUC (Day 1 only), $AUC_{(0-\tau)}$, $t_{1/2}$, CL, V_{ss}, V_z, accumulation ratio for C_{max} and $AUC_{(0-\tau)}$, and linearity index Urine: $A_{e(0-t)}$, f_e, and CL_R
Primary Part B	PK	To investigate the effect on the PK of coadministering CAZ-AVI compared to administration of the individual components (ceftazidime and avibactam alone)	Plasma: C_{max}, T_{max}, C_{min}, T_{min}, C_{last}, T_{last}, C_{avg}, fluctuation index, $AUC_{(0-t)}$, AUC (Day 1 only), $AUC_{(0-\tau)}$, $t_{1/2}$, CL, V_{ss}, V_z, accumulation ratio for C_{max} and $AUC_{(0-\tau)}$, and linearity index Urine: $A_{e(0-t)}$, f_e, and CL_R
Secondary	Safety	To assess safety and tolerability of avibactam, ceftazidime, and CAZ-AVI when administered as a 2-hour infusion every 8 hours	Adverse events, clinical laboratory assessments, vital signs, 12-lead electrocardiogram, digital electrocardiogram, physical examination, and withdrawals
Exploratory[a]	Pharmacogenetic	To investigate the presence and/or identity of drug metabolites of avibactam	-

Abbreviations: $A_{e(0-t)}$ = amount of drug excreted unchanged into urine from zero to time t; AUC = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to the last quantifiable concentration; $AUC_{(0-\tau)}$ = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; C_{avg} = calculated average plasma concentration during a dosing interval; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL = systemic plasma clearance; C_{last} = last quantifiable plasma concentration; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; f_e = fraction of dose excreted unchanged into urine; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{last} = time of C_{last}; T_{max} = time to maximum plasma concentration; T_{min} = time to minimum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady-state; V_z = volume of distribution at the terminal phase.

a. These results, if performed, are not reported in this Clinical Study Report. Instead these results will be presented in a separate stand-alone report.

9.1.2. 治験デザイン

本治験はパート A およびパート B の 2 パートから構成された。

パート A は，健康な男女の治験参加者を対象に治験薬を反復投与した際のアビバクタムおよびセフタジジムの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に与える影響を評価する非盲検試験であった。第 1～11 日にセフタジジム 2000 mg／アビバクタム 500 mg（ceftazidime-avibactam：CAZ-AVI）を 1 回当たり 2 時間かけて静脈内投与した。

パート B は，健康な男女の治験参加者を対象に治験薬を単回および反復投与した際の定常状態におけるアビバクタム，セフタジジムおよび CAZ-AVI の PK に与える影響を評価する非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー試験であった。全治験参加者に 3 つの投与期（第 1 期，第 2 期および第 3 期）にわたり下記の 3 種類すべての投与を行った。

- Treatment A：アビバクタム 500 mg を，第 1 日の朝に 2 時間かけて単回静脈内投与，第 2 日および第 3 日に 1 日 3 回ずつ 8 時間ごとに反復静脈内投与，第 4 日に単回静脈内投与
- Treatment B：セフタジジム 2000 mg を，第 1 日の朝に 2 時間かけて単回静脈内投与，第 2 日および第 3 日に 1 日 3 回ずつ 8 時間ごとに反復静脈内投与，第 4 日に単回静脈内投与
- Treatment C：CAZ-AVI を，第 1 日の朝に 2 時間かけて単回静脈内投与，第 2 日および第 3 日に 1 日 3 回ずつ 8 時間ごとに反復静脈内投与，第 4 日に単回静脈内投与

本治験は，事前に規定された中止基準に抵触したため，2011 年 11 月 21 日に一時中断された。この時点では，健康治験参加者 8 例がパート A に登録されていた。このうち 2 例で治験薬投与後にアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 2 倍を超えたため一時中断となった[a]。その後，CAZ-AVI の既知の安全性プロファイルを考慮して治験実施計画書を改訂し，中止基準の変更およびモニタリングの強化を行ったうえで治験を継続することとした。

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢が 18～50 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 19～30 kg/m^2 で同意文書に署名した健康な男女の治験参加者を本治験への組み入れに適格とした。

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 50 に示した。

[a] 総括報告書本文 8.4.1 項から補足

Table 50. Identity of Investigational Products

Investigational Product	Dosage Form and Strength	Manufacturer	Batch Number
Avibactam	Lyophilisate for concentrate for solution for infusion (600 mg vial)	Patheon	P297A04
Ceftazidime	Sterile crystalline powder (2 g vial)	GlaxoSmithKline	1002

9.1.4.2. 用法および用量[a]

パート A

第 1～11 日に CAZ-AVI を合計 29 回，1 回当たり 2 時間かけて静脈内投与した。第 1 日に単回投与，第 2～10 日に 8 時間ごとに反復投与，第 11 日に単回投与を行った。

パート B

Treatment A，B，および C の 3 種類（9.1.2 項）の投与を行った。いずれも投与回数は合計 8 回であった。

各投与期の間には 2 日間以上の休薬期間を設けた。

パート A およびパート B のいずれの場合も，絶食期間は設けず通常の食事を許容し，治験薬投与前に食事を摂取してもよいこととした。

9.1.4.3. 投与期間

パート A

第 1 日および第 11 日に単回投与，第 2～10 日に 8 時間ごとに反復投与，合計 29 回の静脈内投与を行った。

パート B

いずれの投与期でも，第 1 日および第 4 日に単回投与，第 2 日および第 3 日は 8 時間ごとに反復投与，合計 8 回の静脈内投与を行った。各投与期の間には 2 日間以上の休薬期間を設けた。

9.1.5. 統計解析方法

9.1.5.1. 解析対象集団[b]

PK 解析対象集団：アビバクタムまたはセフタジジムの投与を 1 回以上受け，投与後の PK パラメータが 1 回以上測定された，治験薬の PK に重大な影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱，違反および事象がないすべての健康治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書本文 5.4.2 項から補足

[b] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，投与後のデータが得られたすべての健康治験参加者と定義した。

9.1.5.2. 統計解析

PK パラメータは，試験パート，測定日／測定時間および Treatment（投与法）別に適切な記述統計量を用いて要約した。濃度―時間データの幾何平均値［± 標準偏差（standard deviation：SD）］を試験パートおよび Treatment（投与法）別に線形および片対数グラフで示した。パート B では，個々の治験参加者の血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve：AUC）（第 1 日），投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積［area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval：$AUC_{(0-\tau)}$］（第 4 日）および最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）ならびにそれらの幾何平均値を Treatment（投与法）別に図示した。パート A では，定常状態への到達について探索的に評価し，その結果を図示した。

パート B に限り，被験薬投与と対照薬投与の比較を行い，アビバクタムの PK パラメータについては Treatment C と Treatment A を比較し，セフタジジムの PK パラメータについては Treatment C と Treatment B を比較した。PK パラメータの解析は，AUC（第 1 日のみ），$AUC_{(0-\tau)}$（第 4 日のみ）および C_{max}（第 1 日および第 4 日）の対数変換値を従属変数，投与順序，投与期および Treatment（投与法）を固定効果，投与順序内の治験参加者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて実施した。幾何平均値およびその 95%信頼区間（confidence interval：CI）を推定し，対数から逆変換した。さらに，被験薬投与と対照薬投与の幾何平均値の比およびその 90% CI を推定した。

安全性データは記述統計量を用いて要約した。

9.2. 試験結果

9.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 51 に示した。健康治験参加者 92 例をスクリーニングし，43 例（パート A：16 例，パート B：27 例）が無作為化され，本治験を完了した。

治験参加者の年齢は 20～50 歳（平均値 32 歳，中央値 30 歳），BMI は 20.20～29.66 kg/m^2（平均値 24.26 kg/m^2，中央値 24.45 kg/m^2）であり，いずれの治験参加者も選択基準を満たしていた。治験参加者はすべて男性で，体重の最小値は 57.0 kg であった。

Table 51. Subject Disposition (All Subjects)

	Number (%) of Subjects		
	Part A N=16	**Part B N=27**	**Overall N=43**
Subjects randomised	16 (100.0)	27 (100.0)	43 (100.0)
Subjects who received treatment	16 (100.0)	27 (100.0)	43 (100.0)
Subjects who did not receive treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who completed treatment	16 (100.0)	27 (100.0)	43 (100.0)
Subjects who discontinued treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who completed the study	16 (100.0)	27 (100.0)	43 (100.0)
Subjects withdrawn from the study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 総括報告書本文 Table 6.

9.2.2. 薬物動態の結果

パート A で，アビバクタムおよびセフタジジムの PK プロファイルはいずれも単回投与後と 10 日間反復投与後で類似しており，10 日間反復投与後にアビバクタムおよびセフタジジムの明らかな累積は認められなかった。

パート B で，アビバクタムおよびセフタジジムの PK プロファイルはいずれも単回投与後と 4 日間反復投与後で類似しており，4 日間反復投与後にアビバクタムおよびセフタジジムの明らかな累積は認められなかった。

パート B でのアビバクタムおよびセフタジジムの主要な PK パラメータについて，被験薬群と対照薬群を統計学的に比較した結果を Table 52 に示した。アビバクタムおよびセフタジジムの第 1 日の AUC および C_{max} ならびに第 4 日の $AUC_{(0-\tau)}$および C_{max} について，それらの幾何最小二乗平均値の比（CAZ-AVI／アビバクタム単独および CAZ-AVI／セフタジジム単独）の 90% CI はいずれも 80%～125%の範囲内であった。これらの結果から，アビバクタムとセフタジジムの間に薬物相互作用はないことが検証された。

Table 52. Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters in Part B

Analyte	Day	Parameter (unit)	Trt	n	Geo LS Mean	Pairwise Comparisons Pair	Ratio (%)	90% CI
Avibactam	1	AUC (µg*h/mL)	A	25[a]	38.88			
			C	27	39.77	C/A	102.27	(100.63, 103.93)
		C_{max} (µg/mL)	A	27	13.94			
			C	27	14.21	C/A	101.97	(99.51, 104.50)
	4	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg*h/mL)	A	27	38.51			
			C	27	37.81	C/A	98.18	(96.19, 100.22)
		C_{max} (µg/mL)	A	27	14.01			
			C	27	13.90	C/A	99.27	(96.70, 101.92)
Ceftazidime	1	AUC (µg*h/mL)	B	27	308.1			
			C	27	306.6	C/B	99.53	(96.47, 102.69)
		C_{max} (µg/mL)	B	27	94.40			
			C	27	93.60	C/B	99.16	(94.45, 104.09)
	4	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg*h/mL)	B	27	306.8			
			C	26[b]	311.8	C/B	101.64	(98.77, 104.59)
		C_{max} (µg/mL)	B	27	99.43			
			C	26[b]	99.02	C/B	99.59	(94.58, 104.86)

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-\tau)}$ = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; Geo = geometric; LS = least-squares; Trt = Treatment.
Part B/Treatment A: 2-hour infusion of 500 mg avibactam;
Part B/Treatment B: 2-hour infusion of 2000 mg ceftazidime;
Part B/Treatment C: 2-hour infusion of 500 mg avibactam and 2000 mg ceftazidime.

a. AUC values for 2 volunteers in Treatment A were not reported as Rsq (coefficient of determination for calculation of λ_z) was less than 0.8 for λ_z estimation.
b. Pharmacokinetic parameters for 1 volunteer in Treatment C of Part B were excluded due to an abnormal pharmacokinetic profile of ceftazidime on Day 4.

9.2.3. 安全性の結果

9.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 53 に示した。本治験では，死亡，重篤な有害事象および有害事象による投与中止は認められなかった。全体では治験参加者 25 例（58.1%）に 1 件以上の有害事象が認められ，その内訳はパート A で 9 例（56.3%），パート B で 16 例（59.3%）であった。1 件以上の有害事象が認められた治験参加者の割合はパート A とパート B の間で同程度であった。パート B で 1 件以上の有害事象が認められた治験参加者の割合は Treatment A，Treatment B および Treatment C の間で同程度であった。

最も高頻度に認められた有害事象は尿臭異常であった。尿臭異常の事象はいずれも軽度で，治験薬投与後 24 時間以内に報告されており，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

報告された有害事象から，安全性上の懸念は認められなかった。

Table 53. Summary of Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 Adverse Event in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of subjects					
Adverse event category	Part A CAZ-AVI N=16	Part B 500 mg avibactam N=27	Part B 2000 mg ceftazidime N=27	Part B CAZ-AVI N=27	Part B All subjects N=27	Overall N=43
Any AE	9 (56.3)	8 (29.6)	8 (29.6)	9 (33.3)	16 (59.3)	25 (58.1)
Any AE with outcome=death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any serious AE (including events with outcome=death)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of the investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.
Source: 総括報告書本文 Table 13.

9.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

9.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

9.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

9.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

空腹時血糖，白血球数，リンパ球数および好中球数で臨床検査値異常が報告されたが，いずれも臨床的に重要ではないと治験担当医師により判断された。また，パート A では，8 例中 2 例で ALT 上昇（ULN の 2 倍超）が認められたが，いずれも可逆的な事象であり，CAZ-AVI のベネフィット・リスクプロファイルに影響を与えるものではなかった[a]。バイタルサイン測定値，心電図データ，臨床検査値および身体学的検査所見から安全性上の懸念は認められなかった。

9.3. 結論

- パート A で，アビバクタムおよびセフタジジムの PK プロファイルはいずれも単回投与後と 10 日間反復投与後で類似しており，10 日間反復投与後にアビバクタムおよびセフタジジムの明らかな累積は認められなかった。

[a] 総括報告書本文 8.4.1 項

- パート B で，アビバクタムおよびセフタジジムの PK プロファイルはいずれも単回投与後と 4 日間反復投与後で類似しており，4 日間反復投与後にアビバクタムおよびセフタジジムの明らかな累積は認められなかった。

- アビバクタムとセフタジジムの間で薬物相互作用は認められなかった。

- 健康治験参加者にアビバクタム，セフタジジムおよび CAZ-AVI を 8 時間ごとに 9 日間，1 回当たり 2 時間かけて静脈内投与したときの忍容性は良好であった。

- セフタジジムの既知の安全性上の懸念として肝機能検査値の一過的な上昇が挙げられる。本治験では可逆的な ALT 上昇が認められたが，CAZ-AVI のベネフィット・リスクプロファイルに影響を与えるものではなかった。

10. D4280C00012 試験（5.3.3.4，評価資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象にセフタジジム／アビバクタム［CAZ-AVI（旧称 CAZ104）］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

10.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2012 年 2 月 17 日～2012 年 7 月 2 日

開発段階：第 1 相

10.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索的目的および評価項目を Table 54 に示した。

Table 54. Objectives and Outcome Variables

Objective Priority	Type	Description	Outcome Variable Description
Primary	PK	To investigate the effect on the PK of ceftazidime, avibactam and metronidazole when administering CAZ-AVI plus metronidazole in combination compared to administration of the individual components (CAZ-AVI and metronidazole).	Plasma: C_{max}, T_{max}, C_{min}, T_{min}, C_{last}, T_{last}, $AUC_{(0-t)}$, AUC (Day 1 only), $AUC_{(0-\tau)}$, $t_{1/2}$, CL, V_{ss}, V_z, $RAUC_{(0-\tau)}$ and linearity index. Urine: $A_{e(0-t)}$, f_e and CL_R.
Secondary	Safety	To assess safety and tolerability of CAZ-AVI and metronidazole when administered as a 2- and 1-hour infusion, respectively, every 8 hours.	Adverse events, clinical laboratory assessments, vital signs, digital and 12-lead ECG, physical examinations and withdrawals.
Exploratory[a]	Biomarker research	To collect and store plasma samples from healthy volunteers for possible biomarker research.	Not applicable.

Abbreviations: $A_{e(0-t)}$ = amount of drug excreted unchanged in urine; AUC = area under the plasma concentration-time curve from zero (predose) extrapolated to infinity; $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{(0-\tau)}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state during the dosing interval; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL = systemic clearance; C_{last} = last quantifiable plasma concentration; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration during a dosing interval; ECG = electrocardiogram; f_e = fraction of dose excreted as unchanged drug in urine; PK = pharmacokinetics; $RAUC_{(0-\tau)}$ = accumulation ratio of $AUC_{(0-\tau)}$; $t_{1/2}$ = half-life; T_{last} = time of C_{last}; T_{max} = time of C_{max}; T_{min} = time of C_{min}; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution at the terminal phase.
a. Reported separate from the Clinical Study Report.

10.1.2. 治験デザイン

CAZ-AVI は適応症の 1 つとして複雑性腹腔内感染症に対する治療薬として開発され，嫌気性細菌による感染症に対してはメトロニダゾールとの併用を必要とする。

本治験は，健康治験参加者を対象に CAZ-AVI をメトロニダゾールと併用して投与したときのセフタジジム，アビバクタムおよびメトロニダゾールの薬物動態（pharmacokitentic：PK）に対する影響を CAZ-AVI またはメトロニダゾール単独投与時と比較して評価する非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー試験であった。本治験は 3 つの投与期から構成され，各投与期に下記のいずれかの投与を行うこととした。アストラゼネカのグローバル無作為化システムを用いて，適格な治験参加者を 3 種類の投与順序のいずれかに 1：1：1 の比で割り付けた（Table 55 参照）。

- Treatment A：CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg／アビバクタム 500 mg）を 2 時間かけて静脈内投与
  第 1 日の朝に単回投与，第 2 日および第 3 日に 8 時間ごとに 1 日 3 回投与，第 4 日に単回投与，合計 8 回の静脈内投与を行った。

- Treatment B：メトロニダゾール 500 mg を 1 時間かけて静脈内投与
  第 1 日の朝に単回投与，第 2 日および第 3 日に 8 時間ごとに 1 日 3 回投与，第 4 日に単回投与，合計 8 回の静脈内投与を行った。

- Treatment C：メトロニダゾール 500 mg を 1 時間かけて静脈内投与後，CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg／アビバクタム 500 mg）を 2 時間かけて静脈内投与
  第 1 日の朝にメトロニダゾールおよび CAZ-AVI をそれぞれ単回投与，第 2 日および第 3 日に 8 時間ごとに各治験薬を 1 日 3 回投与，第 4 日に各治験薬を単回投与，合計 16 回（各治験薬 8 回ずつ）の静脈内投与を行った。メトロニダゾール投与後，静脈ラインを生理食塩液で洗浄してから CAZ-AVI を投与した。

Table 55. Treatment Periods and Sequences

	Period 1	Period 2	Period 3
Sequence ABC	Treatment A	Treatment B	Treatment C
Sequence BCA	Treatment B	Treatment C	Treatment A
Sequence CAB	Treatment C	Treatment A	Treatment B

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢が 18～50 歳で，挿管または複数回の静脈穿刺に適した血管を有し，肥満指数が 19～30 kg/m^2 の，同意文書に日付入りで署名した健康な男女の治験参加者を本治験への組み入れに適格とした。

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号

ロット番号は CAZ-AVI が 206750/01，メトロニダゾールは P274142 であった。

10.1.4.2. 用法および用量

10.1.2 項を参照。

10.1.4.3. 投与期間

3 つの投与期を設け，各治験参加者に Treatment A，B および C の 3 種類の投与（10.1.2 項）を行った。各投与期の間には 48 時間以上の休薬期間を設けた。各投与期の第 1 日および第 4 日に単回静脈内投与を行い，第 2 日および第 3 日に 1 日 3 回の反復静脈内投与を行った。

10.1.5. 統計解析方法

10.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：CAZ-AVI またはメトロニダゾールの投与を 1 回以上受け，投与後に PK パラメータが 1 回以上測定された，治験薬の PK に重大な影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱，違反または事象がないすべての健康治験参加者と定義した。健康治験参加者は，実際に投与された治験薬に基づいて評価した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，投与後のデータが得られたすべての健康治験参加者と定義した。

10.1.5.2. 統計解析

PK 解析用血液検体の採取時点および予定採血時点からのずれをリストで示した。各 Treatment（投与法）のすべての濃度―時間データを測定日別にリストで示した。PK パラメータは，Treatment（投与法）および測定日／測定時間別に適切な記述統計量を用いて要約した。

濃度―時間データの幾何平均値（± 標準偏差）を Treatment（投与法）および測定日別に線形および片対数グラフで示した。個々の治験参加者の濃度―時間データも線形および片対数グラフで示した。個々の治験参加者の血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve：AUC）（第 1 日），投与間隔の血漿中濃度―時間曲線下面積［area under the plasma concentration-time curve at steady state during the dosing interval：$AUC_{(0-\tau)}$］（第 4 日）および最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）ならびにそれらの幾何平均値を Treatment（投与法）別に図示した。

被験薬投与と対照薬投与の比較を行い，CAZ-AVI の PK パラメータについては Treatment C と Treatment A を比較し，メトロニダゾールの PK パラメータについては Treatment C と Treatment B を比較した。PK パラメータの解析は，AUC（第 1 日のみ），$AUC_{(0-\tau)}$（第 4 日のみ）および C_{max}（第 1 日および第 4 日）の対数変換値を従属変数，投与順序，投与期および Treatment（投与法）を固定効果，投与順序内の治験参加者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて実施した。幾何最小二乗平均値およびその 95%信頼区間（confidence interval：CI）を推定し，対数から逆変換して示した。さらに，被験薬投与と対照薬投与の幾何最小二乗平均値の比およびその 90% CI を推定した。

安全性データについて，連続変数は記述統計量を用いて Treatment（投与法）別または測定時点別に要約し，観測値およびベースラインからの変化量を示した。カテゴリ変数は度数分布表を用いて測定時点別に要約した。臨床検査値およびバイタルサイン測定値は，基準範囲外の値を

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

必要に応じて「高値」または「低値」に分類した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類および基本語を用いて要約した。有害事象，重篤な有害事象，有害事象による治験中止，重度の有害事象および治験分担医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた健康治験参加者の例数を示した。

10.2. 試験結果

10.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 56 に示した。

合計 118 例の健康治験参加者が登録された（同意文書に署名）。このうち 28 例の健康な男性治験参加者が無作為化され，治験薬の投与を受けた。1 例は，静脈カテーテルからの採血を試みるも複数回にわたり失敗したことから，第 3 投与期（Treatment B）の治験薬投与前に同意を撤回した［第 1 投与期（Treatment C）および第 2 投与期（Treatment A）終了後に本治験を中止］。

合計 27 例の健康治験参加者が全 3 種類の投与を受け，本治験を完了した。

Table 56. Healthy Volunteer Disposition (All Healthy Volunteers)

	All Healthy Volunteers N=28
Healthy volunteers randomized	28 (100.0%)
Healthy volunteers who received treatment	28 (100.0%)
Healthy volunteers who did not receive treatment	0 (0.0%)
Healthy volunteers who completed treatment	27 (96.4%)
Healthy volunteers who discontinued treatment	1 (3.6%)
Withdrawal by healthy volunteer	1 (3.6%)
Healthy volunteers who completed the study	27 (96.4%)
Healthy volunteers who discontinued the study	1 (3.6%)
Withdrawal by healthy volunteer	1 (3.6%)

Percentages are the number of healthy volunteers randomized (i.e., dosed) for all percent calculations.
Source: 総括報告書本文 Table 10.

10.2.2. 薬物動態の結果

アビバクタム，セフタジジムおよびメトロニダゾールの主要な PK パラメータ［第 1 日の AUC および C_{max} ならびに第 4 日の $AUC_{(0-\tau)}$および C_{max}］について，Treatment 間の統計学的な比較を Table 57 に示した。

アビバクタムおよびセフタジジムの第 1 日の AUC および C_{max} ならびに第 4 日の $AUC_{(0-\tau)}$および C_{max} について，それらの幾何最小二乗平均値の比（CAZ-AVI＋メトロニダゾール／CAZ-AVI 単独）の 90% CI はいずれも 80%～125%の範囲内であった。これらの結果から，メトロニダゾールは CAZ-AVI の曝露量に影響を与えないことが示された。

メトロニダゾールの第 1 日の AUC および C_{max} ならびに第 4 日の $AUC_{(0-\tau)}$および C_{max} について，それらの幾何最小二乗平均値の比（CAZ-AVI＋メトロニダゾール／メトロニダゾール単独）の 90% CI はいずれも 80%～125%の範囲内であった。これらの結果から，CAZ-AVI はメトロニダゾールの曝露量に影響を与えないことが示された。

Table 57. Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters

Analyte	Day	Parameter (unit)	Trt	n	Geo LS Mean	Pairwise Comparisons		
						Pair	Ratio (%)	90% CI
Avibactam	1	AUC (µg*h/mL)	A	28	37.81			
			C	28	39.57	C-A	104.66	(102.90, 106.45)
		C_{max} (µg/mL)	A	28	12.82			
			C	28	13.43	C-A	104.75	(102.54, 107.01)
	4	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg*h/mL)	A	28	36.59			
			C	28	37.85	C-A	103.45	(101.38, 105.56)
		C_{max} (µg/mL)	A	28	13.04			
			C	28	13.25	C-A	101.60	(99.28, 103.98)
Ceftazidime	1	AUC (µg*h/mL)	A	28	254.0			
			C	28	254.1	C-A	100.04	(98.48, 101.62)
		C_{max} (µg/mL)	A	28	74.36			
			C	28	75.12	C-A	101.03	(98.93, 103.18)
	4	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg*h/mL)	A	28	260.1			
			C	28	250.6	C-A	96.34	(94.98, 97.72)
		C_{max} (µg/mL)	A	28	78.68			
			C	28	77.56	C-A	98.59	(96.76, 100.45)
Metronidazole	1	AUC (µg*h/mL)[a]	B	21	108.4			
			C	23	105.5	C-B	97.28	(94.72, 99.91)
		C_{max} (µg/mL)	B	27	11.58			
			C	28	11.03	C-B	95.24	(91.55, 99.07)
	4	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg*h/mL)	B	27	116.3			
			C	27[b]	122.7	C-B	105.50	(102.91, 108.15)
		C_{max} (µg/mL)	B	27	21.20			
			C	27[b]	21.69	C-B	102.30	(99.20, 105.49)

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-\tau)}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state during the dosing interval; $\%AUC_{ex}$ = the percent of area under the concentration-time curve which is extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; Geo = geometric; LS = least-squares; Trt = Treatment.
Treatment A: ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg (intravenous) over 2 hours.
Treatment B: metronidazole 500 mg (intravenous) over 1 hour.
Treatment C: metronidazole 500 mg (intravenous) over 1 hour followed by ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg (intravenous) over 2 hours.
a. AUC for 6 volunteers in Treatment B and 5 volunteers in Treatment C were not reported due to $\%AUC_{ex}$ greater than 20%.
b. Pharmacokinetic parameters for 1 volunteer were excluded on Day 4 in Treatment C due to a protocol deviation.

10.2.3. 安全性の結果

10.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 58 に示した。Treatment C の投与後に有害事象を発現した健康治験参加者が最も多かった［15 例（53.6%）］。

Treatment A および Treatment B で最も多く認められた有害事象は接触皮膚炎［心電図パッチによる炎症，それぞれ 5 例（17.9%）および 2 例（7.4%）］であった。Treatment C で多く認められた有害事象は頭痛［4 例（14.3%）］，下痢［3 例（10.7%）］および接触皮膚炎［心電図パッチによる炎症 3 例（10.7%）］であった。下痢および頭痛はいずれも，過去の治験でセフタジジムおよびメトロニダゾールの有害事象として報告された事象であった。

有害事象の多くは，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。下痢の事象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た。頭痛の事象は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。いずれの有害事象も軽度で，ほとんどが治験終了時までに回復した。

Table 58. Summary of Number (%) of Healthy Volunteers Who Had at Least 1 AE in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Healthy Volunteers			
AE Category	Treatment A N=28	Treatment B N=27	Treatment C N=28	Overall N=28
Any AE	12 (42.9%)	10 (37.0%)	15 (53.6%)	22 (78.6%)
Any AE with outcome = death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE (including events with outcome = death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any AE leading to discontinuation of the investigational product	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; SAE = serious adverse event.
Adverse events occurring during the washout period between treatments were attributed to the last treatment received.
Treatment A: 2-hour infusion of CAZ-AVI (2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam) on the morning of Day 1, every 8 hours from Days 2 to 3 (inclusive) (3 infusions per day) and another single infusion on Day 4, a total of 8 infusions.
Treatment B: 1-hour metronidazole infusion (500 mg) on the morning of Day 1, every 8 hours from Days 2 to 3 (inclusive) (3 infusions per day) and another single infusion on Day 4, a total of 8 infusions.
Treatment C: 1-hour metronidazole infusion (500 mg) followed by a 2-hour CAZ-AVI infusion (2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam) on the morning of Day 1, every 8 hours from Days 2 to 3 (inclusive) (3 infusions of each investigational product per day) and another single infusion of each investigational product on Day 4, a total of 16 infusions (8 infusions of each investigational product).
Source: 総括報告書本文 Table 17.

10.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

10.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

10.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与または治験の中止は認められなかった。

10.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値（血液生化学検査，血液学的検査および尿検査），バイタルサイン測定値（血圧，脈拍，呼吸数および体温），心電図データ（Fridericia 補正法および Bazett 補正法により補正した QT 間隔を含む）について，治験期間を通じて Treatment 間で臨床的に意義のある傾向および変化は認められなかった。

10.3. 結論

- CAZ-AVI とメトロニダゾールの間で薬物相互作用は認められなかった。

- 健康な男性治験参加者を対象にメトロニダゾールおよびCAZ-AVIを8時間ごとに単独投与または併用投与したときの忍容性は良好であった。

11. D4280C00007 試験（5.3.4.1，評価資料）

治験の標題：健康男性治験参加者を対象にセフタジジム 3000 mg／NXL104（アビバクタム）2000 mg またはセフタロリンホサミル 1500 mg／NXL104（アビバクタム）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（アベロックス®）（非盲検）陽性対照，4 期クロスオーバー，第 1 相試験

11.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2011 年 2 月 11 日～2011 年 5 月 24 日

開発段階：第 1 相

11.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索的目的および評価項目を Table 59 に示した。

Table 59. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables

Objectives	Outcome variables	Type
Primary	**Primary**	
To investigate the effect of supratherapeutic doses of CAZ-AVI or CXL on the QT interval	QTcF	PD
Secondary	**Secondary**	
To investigate the effect of CAZ-AVI and CXL, on additional ECG variables	QTcB, heart rate, RR, PR, QT and QRS	PD
To assess the PK of avibactam, ceftaroline, ceftazidime and moxifloxacin	Plasma concentrations and PK variables (AUC, $AUC_{(0-t)}$, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, CL, CL/F, V_{ss}, and V_z/F)	PK
To evaluate the safety and tolerability of CAZ-AVI and CXL	Adverse events, laboratory assessments[a], vital signs, electrocardiogram, and physical examination	Safety
Exploratory[b]	**Exploratory**	
To explore the relationship between avibactam and ceftazidime plasma concentrations and the QT interval	Not applicable	PD

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL = plasma clearance; CL/F = apparent plasma clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CXL = ceftaroline fosamil-avibactam; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QTcB = QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time of maximum plasma concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z/F = volume of distribution during the terminal phase.

a. Laboratory assessments are listed in Table 5 of the Clinical Study Protocol.
b. Reported separate from the Clinical Study Report.

11.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康男性治験参加者 51 例を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：CAZ-AVI）およびセフタロリンホサミル[a]／アビバクタム（ceftaroline fosamil-avibactam：CXL）を単回投与する二重盲検，無作為化，プラセボ対照およびモキシフロキサシン（非盲検，単回経口投与）陽性対照，4 期クロスオーバー試験であった。本治験は 6 回の来院で構成され，治験期間は約 9 週間であった。各投与期に下記のいずれかの投与を行うこととし，第 2 来院時（第 1 日）の朝に，適格な各治験参加者を Williams のクロスオーバーデザインに従い 4 種類の投与順序（A→B→D→C，B→C→A→D，C→D→B→A および D→A→C→B）のいずれかに無作為に割り付けた。

- Treatment A：CXL（セフタロリンホサミル 1500 mg／アビバクタム 2000 mg）250 mL を 2 つの輸液バッグに分け，順番にそれぞれ 30 分，合計 60 分（± 10 分）かけて静脈内投与した。
- Treatment B：プラセボ（生理食塩液）および CAZ-AVI（セフタジジム 3000 mg／アビバクタム 2000 mg）125 mL を順番にそれぞれ 30 分，合計 60 分（± 10 分）かけて静脈内投与した。
- Treatment C：モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を経口投与した。
- Treatment D：プラセボ（生理食塩液）を 2 つの輸液バッグに分け，順番にそれぞれ 30 分，合計 60 分（± 10 分）かけて静脈内投与した。

各投与期の間には，前回投与から次回投与までに 3 日間以上の休薬期間を設けた。

11.1.3. 診断および主な組み入れ基準[b]

年齢が 18～45 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 19～30 kg/m^2 かつ体重 60～100 kg の健康な男性治験参加者で，非喫煙者または過去に喫煙歴のある場合は治験開始までに 3 ヵ月超禁煙していた者を本治験への組み入れに適格とした。

11.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

11.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 60 に示した。

[a] セフタロリンホサミルはセフタロリンのプロドラッグである

[b] 総括報告書本文 5.3.1 項から補足

Table 60. Details of Investigational Product and Other Study Treatments

Investigational Product	Dosage Form and Strength	Manufacturer	Formulation Number	Batch Number
Avibactam	Lyophilisate for concentrate for solution for infusion, 1 g vial	MP5	205855/3	J141-276
Ceftazidime	Sterile crystalline powder, 2 g	GlaxoSmithKline	00173-0379-34	H918
Ceftaroline fosamil	Powder for concentrate for solution for infusion, 600 mg vial	Facta Farmaceutici S.p.A	205855/1	0001D0
Moxifloxacin (Avelox®)	400 mg tablet	Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.	00085-1733-01	5401X2V

11.1.4.2. 用法および用量

すべての治験参加者に Treatment A，B，C および D の 4 種類（11.1.2 項）の投与を行うこととした。第 2 来院時（第 1 日）の朝に，治験参加者を 4 種類の投与順序（A→B→D→C，B→C→A→D，C→D→B→A および D→A→C→B）のいずれかに無作為に割り付けた。

静脈内投与（Treatment A，B および D）の盲検性を確保するため，治験薬を 2 つの輸液バッグに分けて各治験参加者に投与した。

11.1.4.3. 投与期間

クロスオーバー法を用い，4 つの各投与期に治験薬を単回投与し，各投与期の間に 3 日間以上の休薬期間を設けた。

11.1.5. 統計解析方法

11.1.5.1. 解析対象集団[a]

薬力学（pharmacodynamics：PD）解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，プラセボ投与期を含め，2 つ以上の投与期で心電図データのベースライン時からの変化量が評価された，治験薬の PD に重大な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すべての治験参加者と定義した。本解析集団は主要解析で用いられた。

Extended PD 解析対象集団：プラセボを含め治験薬の投与を 1 回以上受け，投与後に PD パラメータが 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析対象集団：アビバクタム，セフタロリンホサミル，セフタジジムまたはモキシフロキサシンの投与を 1 回以上受け，投与後に PK パラメータが 1 回以上測定された，治験薬の PK に重大な影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱および違反がないすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書本文 5.7 項から補足

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，投与後のデータが得られたすべての治験参加者と定義した。

11.1.5.2. 統計解析

デジタル測定した心電図パラメータ［心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，Fridericia 補正法により補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula：QTcF）および Bazett 補正法により補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula：QTcB）］を Treatment（投与法）別に適切な記述統計量を用いて集計・要約した。QTcF および QTcB は，ベースライン時（各投与期の投与前）の QTcF を共変量として，投与期，Treatment（投与法），時点，投与期と時点の交互作用および Treatment（投与法）と時点の交互作用を固定効果，治験参加者を変量効果とする反復測定分散分析モデルを用いて解析した。時点間の相関構造は自己回帰モデルを用いて記述した。投与後の各時点での QTcF および QTcB のベースライン時からの変化量について，Treatment（投与法）と時点の交互作用を考慮し，CAZ-AVI 群とプラセボ群の間および CXL 群とプラセボ群の間の最小二乗平均（least square mean：LSM）の差とその両側 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。これらの両側 90% CI 上限が 10 msec を下回るかどうかを評価することで QT 間隔に対する治験薬の影響について統計学的検定を行った。

分析感度の検定には上記と同様のモデルを用い，投与後 1～4 時間のすべての時点での QTcF および QTcB のベースライン時からの変化量についてモキシフロキサシン群とプラセボ群を比較し，推定した LSM の差の両側 90% CI 下限が 5 msec を上回るかどうかを評価した。

PK パラメータ（アビバクタム，セフタロリン，セフタロリンのプロドラッグであるセフタロリンホサミル，セフタロリンの代謝物である M-1，セフタジジムおよびモキシフロキサシンの血漿中濃度ならびに PK パラメータ）を適切な記述統計量を用いて要約した。

安全性および忍容性データは，必要に応じて表，リストおよびグラフを用いて記述的に要約した。

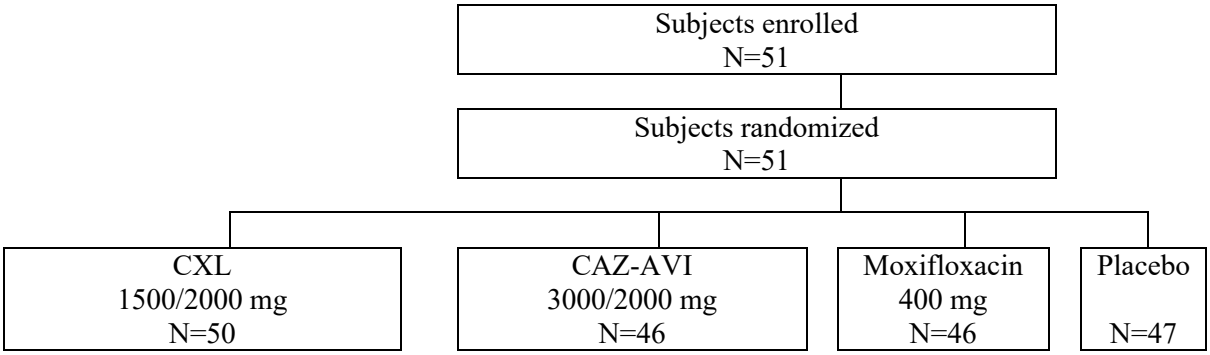
11.2. 試験結果

11.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Figure 10 に示した。合計 51 例が組み入れられ，このうち 43 例が本治験を完了した。

治験参加者はすべて男性であり，年齢は 18～45 歳（平均値 28.2 歳，中央値 26.0 歳），BMI は 19.38～29.97 kg/m^2（平均値 25.843 kg/m^2，中央値 26.530 kg/m^2）であった。選択基準で体重は 60 kg 以上と規定されていたが，治験参加者 1 例の体重は 58.8 kg であった。この差は本治験の結果に影響を与えるものではないと治験責任医師により判断され，同治験参加者は本治験に組み入れられた。

Figure 10. Subject Dispostion



Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CXL = ceftaroline fosamil-avibactam.
Source: 総括報告書本文 Figure 2.

11.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

薬物動態の結果

アビバクタムの血漿中濃度―時間曲線下面積（area under the plasma concentration time curve from zero to infinity：AUC）および消失半減期（terminal half-life：$t_{1/2}$）の平均値は，静脈内投与時間に関係なく CAZ-AVI 群と CXL 群で同程度であった。モキシフロキサシンの曝露量は過去のデータと整合していた。アビバクタム 2000 mg の総曝露量は，アビバクタム 500 mg 単独投与時と比較して約 3 倍高かった。臨床用量を超える用量であるセフタロリンホサミル 1500 mg 投与時のセフタロリンの全身曝露量は，セフタロリンホサミル 600 mg を投与した過去の治験での結果と比較して大幅に高かった。同様に，臨床用量を超える用量であるセフタジジム 3000 mg 投与時のセフタジジムの全身曝露量も，セフタジジム 2000 mg を投与した過去の治験での結果と比較して大幅に高かった。これにより，健康治験参加者でセフタジジム，セフタロリン，アビバクタムおよびモキシフロキサシンの十分な曝露量が得られたことが示唆された。

薬力学の結果

本治験の主要評価項目として QTcF の解析を実施した。QTcF は RR 間隔を用いて適宜補正した。投与後 1～4 時間の QTcF のベースライン時からの変化量について，モキシフロキサシン群とプラセボ群の LSM の差の両側 90% CI 下限（7.3 msec）が 5 msec を上回ったことから，分析感度が確認された。

CXL 群とプラセボ群の比較では，QTcF のベースライン時からの変化量について，投与後のいずれの時点でも LSM の差の両側 90% CI 上限が 10 msec を上回ることはなかった。プラセボ群の値で補正した QTcF のベースライン時からの変化量は投与後 1 時間で最大となり，その両側 90% CI 上限は 5.5 msec であった。

CAZ-AVI 群とプラセボ群の比較では，QTcF のベースライン時からの変化量について，投与後のいずれの時点でも LSM の差の両側 90% CI 上限が 10 msec を上回ることはなかった。プラセボ群の値で補正した QTcF のベースライン時からの変化量は投与後 1 時間で最大となり，その両側 90% CI 上限は 5.9 msec であった。

CXL 群および CAZ-AVI 群のいずれでも，QTcF は 450 msec を上回ることはなく，QTcF のベースライン時からの変化量も 30 msec を上回ることはなかった。

QTcF と同様に，QTcB のベースライン時からの変化量についても，CXL 群とプラセボ群の間および CAZ-AVI 群とプラセボ群の間の LSM の差の両側 90% CI 上限は投与後のいずれの時点でも 10 msec を上回ることはなかった。

CXL 群および CAZ-AVI 群のいずれでも，心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QT 間隔および QRS 間隔の変化量は，プラセボ群と同程度であった。

薬物動態／薬力学解析の結果

補正した QT 間隔（the QT interval corrected for heart rate by a non-specified method：QTc）について正式な PK/PD 解析は実施しなかった。

11.2.3. 安全性の結果

11.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 61 に示した。本治験では，死亡，その他の重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象は認められなかった。4 例が有害事象のために治験薬の投与を中止した。最も高頻度に認められた有害事象は，器官別大分類の「胃腸障害」に属する悪心であった。悪心の多くは CXL 投与後に報告された。有害事象の多く（消化不良，悪心，嘔吐，蕁麻疹，レッチング，カテーテル留置部位疼痛，悪寒，食欲減退，頭痛，排尿困難，そう痒症，紅斑性皮疹およびそう痒性皮疹）は軽度で，CXL または CAZ-AVI 投与後に発現し，治験薬と関連ありと判断された。中等度の有害事象は，悪心，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，歯痛および蕁麻疹であり，いずれも CXL 投与後に発現した。また，蕁麻疹は CAZ-AVI 投与後にも発現した。

報告された有害事象から，安全性上の懸念は認められなかった。

Table 61. Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 Adverse Event in Any Category (Safety Analysis Set)

Adverse event category	Statistic	CXL 1500/2000 mg N=50	CAZ-AVI 3000/2000 mg N=46	Placebo N=47	Moxifloxacin 400 mg N=46
Any adverse event	n (%)	27 (54.0)	14 (30.4)	8 (17.0)	8 (17.4)
Causal related adverse event	n (%)	19 (38.0)	7 (15.2)	0 (0.0)	1 (2.2)
Adverse event severe intensity	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse event	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse event not leading to death	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Causal serious adverse event	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse event leading to death	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event leading to discontinuation of the investigational product	n (%)	3 (6.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other significant adverse event	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CXL = ceftaroline fosamil-avibactam.
Source: 総括報告書本文 Table 10.

11.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

11.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

11.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では 4 例が有害事象のために治験薬の投与を中止した。

11.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン測定値，心電図データ，臨床検査値および身体学的検査所見から安全性上の懸念は認められなかった。

11.3. 結論

- セフタロリンホサミル 1500 mg／アビバクタム 2000 mg 単回静脈内投与により，10 msec を上回る QTcF の延長は認められなかった（プラセボ群の値で補正した QTcF のベースライン時からの変化量の両側 90% CI 上限の最大値は 5.5 msec であった）。

- セフタジジム 3000 mg／アビバクタム 2000 mg 単回静脈内投与により，10 msec を上回る QTcF の延長は認められなかった（プラセボ群の値で補正した QTcF のベースライン時からの変化量の両側 90% CI 上限の最大値は 5.9 msec であった）。

- モキシフロキサシン 400 mg 経口投与後 1～4 時間の QTcF のベースライン時からの変化量について，プラセボ投与時との LSM の差の両側 90% CI 下限（7.3 msec）が 5 msec を上回ったことから，分析感度が確認された。

- セフタロリンホサミル 1500 mg／アビバクタム 2000 mg 単回静脈内投与後およびセフタジジム 3000 mg／アビバクタム 2000 mg 単回静脈内投与後のいずれの場合も，QTcF は 450 msec を上回ることはなく，QTcF のベースライン時からの変化量も 30 msec を上回ることはなかった。

- セフタロリンホサミル 1500 mg／アビバクタム 2000 mg 単回静脈内投与後およびセフタジジム 3000 mg／アビバクタム 2000 mg 単回静脈内投与後のいずれの場合も，心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QT 間隔および QRS 間隔の変化量は，プラセボ投与時と同程度であった。

- 健康治験参加者でセフタジジム，セフタロリン，アビバクタムおよびモキシフロキサシンの十分な曝露量が得られた。

- アビバクタムの AUC および $t_{1/2}$ の平均値は，静脈内投与時間に関係なくセフタロリンホサミル 1500 mg／アビバクタム 2000 mg 単回投与時とセフタジジム 3000 mg／アビバクタム 2000 mg 単回投与時で同程度であった。

- 本治験では安全性および忍容性の重大な懸念は認められなかった。

- 本 QT/QTc 評価試験の結果は陰性であった。

12. D4280C00023 試験（5.3.4.1，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に CAZ-AVI（セフタジジム／アビバクタム）および CXL（セフタロリンホサミル／アビバクタム）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

12.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（スウェーデン）

治験期間：2013 年 8 月 28 日～2014 年 3 月 5 日

開発段階：第 1 相

12.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 62 に示した。

Table 62. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Primary	Microbiological	To investigate the effect of administration of CAZ-AVI on the intestinal flora of healthy volunteers	The number and types of microorganisms in faeces; CAZ-AVI susceptibility testing
Primary	Microbiological	To investigate the effect of administration of CXL on the intestinal flora of healthy volunteers	The number and types of microorganisms in faeces; CXL susceptibility testing
Secondary	Safety	To investigate the safety, and tolerability of CAZ-AVI and CXL in healthy volunteers	Adverse events, 12-lead ECGs, safety laboratory assessments, physical examinations, and vital signs
Secondary	PK	To investigate the pharmacokinetics of CAZ-AVI and CXL in healthy volunteers[a]	C_{max}, T_{max}, T_{last}, $AUC_{(0-\tau)}$, $AUC_{(0-t)}$, $t_{1/2}$, CL, CL/F, V_{ss}, and V_z/F
Secondary	PK	To measure CAZ-AVI in plasma and faeces using bioactivity techniques	
Secondary	PK	To measure CXL in plasma and faeces using bioactivity techniques	
Secondary	Microbiological	To describe the in vitro susceptibility of new colonising bacteria in the intestinal microflora to CAZ-AVI during and after CAZ-AVI administration	CAZ-AVI MIC
Secondary	Microbiological	To describe the in vitro susceptibility of new colonising bacteria in the intestinal microflora to CXL during and after CXL administration	CXL MIC

Abbreviations: $AUC_{(0-\tau)}$ = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; $AUC_{(0-t)}$ = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CL = systemic plasma clearance; CL/F = apparent plasma clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CXL = ceftaroline fosamil-avibactam; ECG = electrocardiogram; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MIC = minimal inhibitory concentration; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; T_{last} = time of last quantifiable plasma concentration; T_{max} = time of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z/F = apparent volume of distribution.

a. In this report in the context of bioanalysis by LC-MS/MS or of characterizing pharmacokinetics, CXL may be taken to represent Ceftaroline, Ceftaroline fosamil, Ceftaroline M-1 and/or Avibactam (ie, the individual components found in plasma after intravenous administration of CXL).

12.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：CAZ-AVI）またはセフタロリンホサミル[a]／アビバクタム（ceftaroline fosamil-avibactam：CXL）

[a] セフタロリンホサミルはセフタロリンのプロドラッグである

を 7 日間反復投与したときの腸内細菌叢への影響を評価する非盲検，反復投与試験であった。合計 28 例の治験参加者（コホート 1 に 13 例およびコホート 2 に 15 例）がスウェーデンの 1 施設で組み入れられた。

コホート 1 では，CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg）を第 1～6 日に 8 時間ごとに反復静脈内投与し，第 7 日に単回静脈内投与した。静脈内投与は 1 回当たり 2 時間かけて行った。

コホート 2 では，CXL（セフタロリンホサミル 600 mg＋アビバクタム 600 mg）を第 1～6 日に 8 時間ごとに反復静脈内投与し，第 7 日に単回静脈内投与した。静脈内投与は 1 回当たり 1 時間かけて行った。

いずれのコホートでも，合計 19 回の静脈内投与を行った。

腸内細菌叢への影響を考慮して，治験参加者は治験開始前の 3 ヵ月間，常用薬および抗菌薬を使用してはならないこととした。

治験期間は約 7 週間であった。

- 第 1 来院（スクリーニング）：第 2 来院前の 28 日以内にスクリーニングを行った。
- 第 2 来院（投与期）：適格な治験参加者は投与前日（第 1 日の初回静脈内投与前の 24 時間以内）に治験実施施設に入院し，ベースライン評価を実施した。治験参加者は第 8 日の評価が終了するまで治験実施施設に在院した。各治験参加者に CAZ-AVI（コホート 1）または CXL（コホート 2）を第 1～6 日に 8 時間ごとに反復静脈内投与し，第 7 日に単回静脈内投与した。
- 第 3 来院（第 10 日）：この来院は外来で実施した。
- 第 4 来院（追跡調査）：第 14 日に治験終了後の追跡調査を行った。
- 第 5 来院（治験終了時評価）：第 21 日に治験終了時評価を行った。

12.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

年齢が 18～45 歳で，挿管または複数回の静脈穿刺に適した血管を有し，肥満指数（body mass index：BMI）が 19～30 kg/m^2 の，同意文書に日付入りで署名した健康な男女の治験参加者を本治験への組み入れに適格とした。

12.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

12.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 63 に示した。

[a] 総括報告書本文 5.3 項から補足

Table 63. Details of Investigational Product

Investigational Product	Dosage Form and Strength	Manufacturer	Batch Number
Avibactam (AVI)[a]	Sterile lyophilisate for concentrate for solution for infusion; 600 mg vial	Patheon	12-001986AZ
Ceftaroline fosamil[a]	Sterile crystalline powder for concentrate for solution for infusion; 600 mg vial	Facta Farmaceutici S.p.A	13-000538AZ
Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)[b]	Sterile ceftazidime avibactam powder for concentrate for solution for infusion; 2000 mg/500 mg vial	GlaxoSmithKline	12-003109AZ

a. Administered to subjects in Cohort 2 only.
b. Administered to subjects in Cohort 1 only.

12.1.4.2. 用法および用量

12.1.2 項を参照。

12.1.4.3. 投与期間

12.1.2 項を参照。

12.1.5. 統計解析方法

12.1.5.1. 解析対象集団[a]

薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析対象集団：CAZ-AVI または CXL の投与を 1 回以上受け，投与後に PK パラメータが 1 回以上測定された，治験薬の PK に重大な影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱および違反ならびに事象がないすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，実際に投与された治験薬に基づいて評価した。

微生物学的解析対象集団：CAZ-AVI または CXL の投与を 1 回以上受け，投与後に微生物学的評価が 1 回以上行われた，治験薬の微生物学的効果に重大な影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱および違反ならびに事象がないすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，実際に投与された治験薬に基づいて評価した。

安全性解析対象集団：CAZ-AVI または CXL の投与を 1 回以上受け，投与後のデータが得られたすべての治験参加者と定義した。

12.1.5.2. 統計解析

PK パラメータは血漿中濃度についてのみ算出し，血漿中濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（liquid chromatography with tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）を用いて測定した。薬物濃度および PK パラメータは適切な記述統計量を用いて要約した。

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

CAZ-AVI および CXL の腸内細菌叢への影響は，糞 1 g 当たりに生存する微生物のコロニー形成単位（colony forming unit：CFU）の対数変換値を用いて評価した。評価時点は，投与前，投与中および投与後とし，観測値およびベースラインからの変化量を示した。各測定日（第 2，5，7，10，14 および 21 日）での CFU 対数変換値のベースラインからの変化量の中央値について 95%信頼区間を算出し，微生物別および測定日別に一覧表で示した。第 7 日（投与終了時）および第 21 日（治験終了時）でのベースラインからの変化量を Wilcoxon の符号順位検定を用いて解析した。

12.2. 試験結果

12.2.1. 治験参加者の内訳および特性

コホート 1 およびコホート 2 の治験参加者の内訳をそれぞれ Table 64 および Table 65 に示した。

コホート 1 では，合計 13 例の治験参加者が組み入れられ，全例に CAZ-AVI が 1 回以上投与された。1 例は，CAZ-AVI を 6 回（2 日間）投与後に社会的な理由から治験を中止し，治験および治験薬投与を完了しなかった。

コホート 2 では，合計 15 例の治験参加者が組み入れられ，全例に CXL が 1 回以上投与された。1 例は，斑状丘疹状皮疹の有害事象のため，第 3 日に治験薬投与および治験を中止した。

コホート 1 で治験薬が 1 回以上投与された合計 13 例の治験参加者の男女における年齢の平均値は 25 歳であり，BMI は治験実施計画書で規定された範囲内（19～30 kg/m^2）であった。

コホート 2 で治験薬が 1 回以上投与された合計 15 例の治験参加者の男女における年齢の平均値は 27 歳であり，BMI は治験実施計画書で規定された範囲内（19～30 kg/m^2）であった。

Table 64. Subject Disposition (All Subjects) – Cohort 1

	Number of Subjects Cohort 1 (N=13)
Subjects enrolled[a]	13
Subjects who received treatment	13 (100.0%)
Subjects who did not receive treatment	0 (0.0%)
Subjects who completed treatment	12 (92.3%)
Subjects who discontinued treatment	1 (7.7%)
Withdrawal by subject	1 (7.7%)
Subjects who completed study	12 (92.3%)
Subjects withdrawn from study	1 (7.7%)
Withdrawal by subject	1 (7.7%)

Percentage was calculated based on the number of subjects enrolled (ie, dose administered) for all % calculations.
Cohort 1: 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam by intravenous infusion over 2 hours, every 8 hours on Days 1 to 6 (inclusive) and a single dose on Day 7.
a. Informed consent received.
Source: 総括報告書本文 Table 10.

Table 65. Subject Disposition (All Subjects) – Cohort 2

	Number of Subjects Cohort 2 (N=15)
Subjects enrolled[a]	15
Subjects who received treatment	15 (100.0%)
Subjects who did not receive treatment	0 (0.0%)
Subjects who completed treatment	14 (93.3%)
Subjects who discontinued treatment	1 (6.7%)
Adverse event	1 (6.7%)
Subjects who completed study	14 (93.3%)
Subjects withdrawn from study	1 (6.7%)
Adverse event	1 (6.7%)

Percentage was calculated based on the number of subjects enrolled (ie, dose administered) for all % calculations.
Cohort 2: 600 mg ceftaroline fosamil and 600 mg avibactam by intravenous infusion over 1 hour, every 8 hours on Days 1 to 6 (inclusive) and a single dose on Day 7.
a. Informed consent received.
Source: 総括報告書本文 Table 11.

12.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

薬物動態の結果

コホート 1：

LC-MS/MS により測定したアビバクタムおよびセフタジジムの血漿中 PK プロファイルは，それぞれ特徴付けられていて，臨床用量での過去の PK 解析結果と一致した。

生物活性測定法により，治験薬投与期間中，すべての治験参加者の血漿中から CAZ-AVI が検出された。生物活性測定法により，最終投与後 2 日間にわたり糞中から CAZ-AVI が検出された。

コホート 2：

LC-MS/MS により測定したアビバクタム，セフタロリン，セフタロリンホサミルおよびセフタロリンの代謝物である M-1 の血漿中 PK プロファイルは，それぞれ特徴付けられていて，臨床用量での過去の PK 解析結果と一致した。

生物活性測定法により，治験薬投与期間中，すべての治験参加者の血漿中から CXL が検出された。生物活性測定法により，治験薬投与期間中，治験参加者 4 例の糞中から CXL が検出された。投与前および投与後では，いずれの検体からも CXL は検出されなかった。

薬力学（微生物学的評価）の結果

コホート 1：

腸内細菌叢の乱れが認められた。好気性腸内細菌叢については，平均的に *Escherichia coli* の数が CAZ-AVI 投与中に著しく減少し，*Enterococcus* 属菌数が増加した。一部の治験参加者では，その他の Enterobacterales（腸内細菌目細菌）の減少も認められた。*Enterococcus* 属菌を除き，第 21 日の好気性腸内細菌叢のコロニー数はベースラインから大きく変わらなかった。嫌気性腸内細菌叢については，平均的に *Lactobacillus* 属菌，*Bifidobacterium* 属菌，*Clostridium* 属菌および *Bacteroides* 属菌が CAZ-AVI 投与中に著しく減少した。第 21 日の嫌気性腸内細菌叢のコロニー数はいずれもベースラインから大きく変わらなかった。投与前，投与中および投与後のいずれの時点でも，CAZ-AVI の最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）の上昇を伴う好気性および嫌気性グラム陽性菌が通常の細菌叢から検出された。CAZ-AVI の MIC 上昇を伴う腸内細菌目細菌は，投与前，投与中および投与後のいずれの時点でも糞中細菌叢から検出されなかった。治験参加者 12 例中 5 例が第 14 日または第 21 日に *Clostridium difficile* に対して陽性を示した。このうち 4 例では胃腸関連の有害事象が報告された。これらの有害事象は持続期間が短く，軽度であり，特段の処置なしで回復した。

コホート 2：

腸内細菌叢の乱れが認められた。好気性腸内細菌叢については，平均的に *Escherichia coli* の数が CXL 投与中に著しく減少した。一部の治験参加者では，*Enterococcus* 属菌が第 7 日に減少し，第 21 日に著しく増加した。*Candida* 属菌が第 7 日に著しく増加した。*Enterococcus* 属菌を除き，第 21 日の好気性腸内細菌叢のコロニー数はベースラインから大きく変わらなかった。嫌気性腸内細菌叢については，平均的に *Lactobacillus* 属菌および *Bifidobacterium* 属菌が CXL 投与中に著しく減少した。一部の治験参加者では *Clostridium* 属菌も減少した。*Bacteroides* 属菌には変化は認められなかった。第 21 日の嫌気性腸内細菌叢のコロニー数はいずれもベースラインから大きく変わらなかった。投与前，投与中および投与後のいずれの時点でも，CXL の MIC 上昇を伴う好気性および嫌気性菌が通常の細菌叢から検出された。ただし，優勢的な菌種および時間的パターンは認められなかった。1 例が第 21 日に *Clostridium difficile* に対して陽性を示した。同治験参加者に胃腸関連の有害事象は報告されなかった。

12.2.3. 安全性の結果

12.2.3.1. 有害事象

コホート 1 およびコホート 2 の有害事象の要約をそれぞれ Table 66 および Table 67 に示した。

Table 66. Summary of Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 Adverse Event in Any Category (Safety Analysis Set) – Cohort 1

Adverse Event Category	Number (%) of Subjects
	Cohort 1 (N = 13)
Any AE	12 (92.3%)
Any AE with outcome = death	0 (0.0%)
Any SAE (including events with outcome = death)	0 (0.0%)
AE leading to discontinuation of IP	0 (0.0%)

Abbreviations: AE = adverse event; IP = investigational product; SAE = serious adverse event.
Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
Cohort 1: 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam by intravenous infusion over 2 hours, every 8 hours on Days 1 to 6 (inclusive) and a single dose on Day 7.
Source: 総括報告書本文 Table 23.

Table 67. Summary of Number (%) of Subjects Who Had at Least 1 Adverse Event in Any Category (Safety Analysis Set) – Cohort 2

Adverse Event Category	Number (%) of Subjects
	Cohort 2 (N = 15)
Any AE	15 (100.0%)
Any AE with outcome = death	0 (0.0%)
Any SAE (including events with outcome = death)	0 (0.0%)
AE leading to discontinuation of IP	1 (6.7%)

Abbreviations: AE = adverse event; IP = investigational product; SAE = serious adverse event.
Subjects with multiple events in the same category were counted only once in that category.
Subjects with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
Cohort 2: 600 mg ceftaroline fosamil and 600 mg avibactam by intravenous infusion over 1 hour, every 8 hours on Days 1 to 6 (inclusive) and a single dose on Day 7.
Source: 総括報告書本文 Table 24.

コホート 1：

12 例で 1 件以上の有害事象が報告された。

最も多く認められた有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類で「胃腸障害」に属する事象であった［13 例中 11 例（84.6%）］。下痢が 8 例（61.5%）に認められ，鼓腸が 5 例（38.5%）に認められた。頭痛および斑状丘疹状皮疹が各 3 例（23.1%）に認められた。発疹，そう痒性皮疹，水疱丘疹性皮疹および丘疹性皮疹が各 1 例（7.7%）に認められた。下痢，頭痛，斑状丘疹状または蕁麻疹様皮疹およびそう痒症は，CAZ-AVI の配合成分であるセフタジジムで想定された事象であった。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 10 例（76.9%）で 1 件以上認められた。

中等度と判断された 2 件の有害事象を除き，いずれの有害事象も軽度と治験担当医師により判断された。1 例で中等度の下痢が発現し，別の 1 例で中等度の頭痛が発現した。これらの有害事象はいずれも治験終了時までに回復した。

コホート 2：

治験参加者全例で 1 件以上の有害事象が認められた。

多く認められた有害事象は，MedDRA の器官別大分類で「皮膚および皮下組織障害」［15 例中 12 例（80%）］および「胃腸障害」［15 例中 10 例（66.7%）］に属する事象であった。鼓腸が 5 例（33.3%）に認められ，下痢が 3 例（20.0%）に認められた。1 件以上の皮疹関連の有害事象が 12 例に認められ，1 件以上のそう痒症関連の有害事象が 5 例に認められた。これらの有害事象は，CXL の配合成分であるセフタロリンで想定された事象であった。

斑状丘疹状皮疹が 6 例（40%），そう痒症および発疹が各 4 例（26.7%），丘疹性皮疹が 2 例（13.3%）に認められた。丘疹，全身性そう痒症，紅斑性皮疹および皮膚亀裂が各 1 例（6.7%）に認められた。

4 例で発現した 5 件の中等度の有害事象を除き，いずれの有害事象も軽度と判断された。7 例で報告された 9 件の軽度の有害事象および 2 件の中等度の有害事象は治験終了時点で持続していた。

12.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

12.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

12.2.3.4. 有害事象による投与中止

コホート 1 では，有害事象による投与中止は認められなかった。

コホート 2 では，斑状丘疹状皮疹の有害事象のため，1 例が治験を中止した。

12.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

コホート 1：

治験期間中，バイタルサイン測定値の平均値または中央値に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

12 誘導心電図データに異常が認められたが，治験担当医師により臨床的に意義があると判断された異常はなかった。

血液学的検査値，血液生化学検査値および尿検査値の推移に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

コホート 2：

治験期間中，バイタルサイン測定値の平均値または中央値に臨床的に意義のある傾向は認められなかった[a]。

12 誘導心電図データに異常は認められなかった[b]。

血液生化学検査値および血液学的検査値の平均値および中央値に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

5 例に身体学的検査所見に異常が認められ，いずれも有害事象として報告された。

1 例が第 4 来院（追跡調査）時の血清妊娠検査で陽性であった。同治験参加者は選択的中絶を行ったが，医学的な理由によるものではなかった。

12.3. 結論

コホート 1：

- CAZ-AVI の有害事象プロファイルはセフタジジムの既知の安全性プロファイルと一致した。下痢の発現頻度はセフタジジム投与で想定される発現頻度より高かった（1%以上，10%未満）。
- LC-MS/MS により測定したアビバクタムおよびセフタジジムの血漿中 PK プロファイルは，それぞれ特徴付けられていて，臨床用量での過去の PK 解析結果と一致した。
- 生物活性測定法により，最終投与後 2 日間にわたり糞中から CAZ-AVI が検出された。
- 生物活性測定法により，治験薬投与期間中，すべての治験参加者の血漿中から CAZ-AVI が検出された。
- 好気性腸内細菌叢については，平均的に *Escherichia coli* の数が CAZ-AVI 投与中に著しく減少し，*Enterococcus* 属菌が増加した。*Enterococcus* 属菌を除き，第 21 日の好気性腸内細菌叢のコロニー数はベースラインから大きく変わらなかった。
- 嫌気性腸内細菌叢については，平均的に *Lactobacillus* 属菌，*Bifidobacterium* 属菌，*Clostridium* 属菌および *Bacteroides* 属菌が CAZ-AVI 投与中に著しく減少した。第 21 日の嫌気性腸内細菌叢のコロニー数はいずれもベースラインから大きく変わらなかった。
- 投与前，投与中および投与後のいずれの時点でも，CAZ-AVI の MIC 上昇を伴う好気性および嫌気性グラム陽性菌が通常の細菌叢から検出された。

[a] 総括報告書本文 8.5.1 項から補足

[b] 総括報告書本文 8.5.2 項から補足

- CAZ-AVI の MIC 上昇を伴う腸内細菌目細菌は，投与前，投与中および投与後のいずれの時点でも糞中細菌叢から検出されなかった。

- 治験参加者 12 例中 5 例が第 14 日または第 21 日に *Clostridium difficile* に対して陽性を示した。これらの治験参加者の臨床症状から腸炎は示唆されなかった。

コホート 2：

- CXL の全体的な安全性プロファイルはセフタロリンの既知の安全性プロファイルと一致した。

- LC-MS/MS により測定したアビバクタム，セフタロリン，セフタロリンホサミルおよびセフタロリンの代謝物である M-1 の血漿中 PK プロファイルは，それぞれ特徴付けられていて，臨床用量での過去の PK 解析結果と一致した。

- 生物活性測定法により，治験薬投与期間中，治験参加者 4 例の糞中から CXL が検出された。投与前および投与後では，いずれの検体からも CXL は検出されなかった。

- 生物活性測定法により，治験薬投与期間中，すべての治験参加者の血漿中から CXL が検出された。

- 好気性腸内細菌叢については，平均的に *Escherichia coli* の数が CXL 投与中に著しく減少した。一部の治験参加者では，*Enterococcus* 属菌が第 7 日に減少し，第 21 日に著しく増加した。*Candida* 属菌が第 7 日に著しく増加した。*Enterococcus* 属菌を除き，第 21 日の好気性腸内細菌叢のコロニー数はベースラインから大きく変わらなかった。

- 嫌気性腸内細菌叢については，平均的に *Lactobacillus* 属菌および *Bifidobacterium* 属菌が CXL 投与中に著しく減少した。一部の治験参加者では *Clostridium* 属菌も減少した。*Bacteroides* 属菌には変化は認められなかった。第 21 日の嫌気性腸内細菌叢のコロニー数はいずれもベースラインから大きく変わらなかった。

- 投与前，投与中および投与後のいずれの時点でも，CXL の MIC 上昇を伴う好気性および嫌気性菌が通常の細菌叢から検出された。ただし，優勢的な菌種および時間的パターンは認められなかった。

- 1 例が第 21 日に *Clostridium difficile* に対して陽性を示したが，無症候であった。

13. NXL104/2002 試験（5.3.5.1，参考資料）

治験の標題：複雑性腹腔内感染症の成人入院患者を対象に NXL104（アビバクタム）／セフタジジム＋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

13.1. 試験概要

治験実施施設：ブルガリア（5 施設），フランス（2 施設），インド（10 施設），レバノン（5 施設），ポーランド（3 施設），ルーマニア（7 施設），ロシア（5 施設），米国（9 施設）

治験期間：2009 年 3 月 [redacted]日～2009 年 12 月 [redacted]日

開発段階：第 2 相

13.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 68 に示した。

Table 68. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables

Objectives	Method of Assessment	Type
Primary	**Primary**	
To estimate the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole with respect to the clinical response in baseline microbiologically evaluable patients with cIAI at the TOC visit (2 weeks post-therapy), compared to meropenem.	Collection of clinical assessments, including signs/symptoms of infection, and cultures from intra-abdominal site of infection and blood. Patients with appropriate clinical diagnosis, but from whom no pathogen was isolated were considered non-evaluable for the primary analysis.	Efficacy
Secondary	**Secondary**	
To evaluate the safety and tolerability profile of CAZ-AVI plus metronidazole in the treatment of cIAI in adults.	Collection of AE, local tolerability, laboratory, vital signs, 12-lead ECG and physical examination data.	Safety
To estimate the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole with respect to the clinical response in baseline microbiologically evaluable patients with cIAI at the end of IV therapy and at the LFU visit (4 to 6 weeks post-therapy) compared to meropenem.	Collection of clinical assessments, including signs and symptoms of infection, and microbiological cultures from intra-abdominal site of infection and blood.	Efficacy
To estimate the clinical response of CAZ-AVI plus metronidazole in clinically evaluable patients with cIAI at the end of IV therapy, at the TOC visit, and at the LFU visit compared to meropenem.	Collection of clinical assessments, including signs and symptoms of infection.	Efficacy
To estimate the microbiological response of CAZ-AVI plus metronidazole in patients with cIAI at the end of IV therapy, at the TOC visit, and at the LFU visit.	Collection of microbiological cultures from intra-abdominal site of infection and blood.	Efficacy

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; ECG = electrocardiogram; IV = intravenous; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.

13.1.2. 治験デザイン

本治験は，複雑性腹腔内感染症（complicated intra-abdominal infection：cIAI）の成人患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：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する多施設共同，二重盲検，無作為化試験であった。cIAI の定義は，管腔臓器から腹腔内への穿孔が認められ，外科的介入を要する腹腔内感染症（intra-abdominal infection：IAI）とした。

臨床評価，バイタルサイン測定および詳細な腹部評価をベースライン時，治験薬の投与期間中，投与中止時，治癒判定（test-of-cure：TOC）時点（治験薬最終投与 2 週後）および後期フォローアップ（late follow-up：LFU）時点（治験薬最終投与 4～6 週後）に実施した。

13.1.3. 診断および主な組み入れ基準

術前に cIAI が疑われた，または術中もしくは術後に cIAI と確定診断された入院中の成人治験参加者（年齢：18～90 歳）約 200 例を組み入れる計画とした。

13.1.4. 治験薬，用法および用量，投与期間

13.1.4.1. 治験薬

アビバクタム，セフタジジム，メトロニダゾールおよびメロペネムを全施設に提供した。治験薬の溶解目的およびプラセボとして使用する生理食塩液は各施設が用意した。ただし，ルーマニアでは，同国規制当局の要件に基づき，メトロニダゾールのプラセボとして使用する静脈内投与用の生理食塩液は治験依頼者が各施設に提供した。ロット番号など，治験薬に関する詳細は総括報告書本文に記載した。

13.1.4.2. 用法および用量[a]

治験参加者を CAZ-AVI＋メトロニダゾール群またはメロペネム群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群では，セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg およびメトロニダゾール 500 mg を 8 時間ごとに静脈内投与した。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。メロペネム群では，メロペネム 1000 mg を 8 時間ごとに 30 分かけて静脈内投与した。

13.1.4.3. 投与期間

治験薬の投与期間は最短 5 日間，最長 14 日間とした。14 日間を超えて投与を継続する必要性がある場合は，治験依頼者と相談することとした。治験薬の投与を 5 日間以上受け，以下の基準を満たす臨床的改善が認められた場合は，治験担当医師の判断により投与を中止できるものとした。

- 白血球数が 12,500/μL 未満
- 解熱剤およびコルチコステロイドを使用することなく，直近 24 時間の口腔体温の最高値が 38°C 未満
- 腹部の症状・徴候の顕著な改善
- 排便機能および経口摂取の回復
- 追加の抗菌薬治療が不要

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

13.1.5. 統計解析方法

13.1.5.1. 解析対象集団[a]

Clinically evaluable（CE）集団：無作為化された治験参加者のうち，手術所見から IAI と適切に診断され，治験薬の投与を十分量受け、TOC 時点での臨床効果を評価するための十分な情報が得られたすべての治験参加者と定義した。予定投与量の 80%以上 120%未満を「十分量」とした。

Microbiologically evaluable（ME）集団：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，臨床的に意義のある検体（適切な医療環境下で得られた腹腔液，膿瘍液，管腔臓器切除前の感染臓器側の腹膜面または血液培養）から，いずれの治験薬にも感受性を示す原因菌が 1 種類以上検出されたすべての治験参加者と定義した。治験薬に in vitro で耐性を示す原因菌 1 種類以上を含む複数菌感染が認められた治験参加者は，治験担当医師の判断により治験薬の投与を継続し，評価可能とみなした。

Microbiological modified intent-to-treat（mMITT）集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，IAI の疾患定義を満たし，感受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。

安全性解析対象集団：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。

薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析対象集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，アビバクタムの血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

13.1.5.2. 統計解析

本治験は第 2 相試験であり，対照薬に対する被験薬の非劣性を統計学的に検証する試験ではなかった。本治験は，有効性および安全性を推定することを目的として実施し，主要な第 3 相試験をデザインするための基礎とした。

有効性の主要評価項目は，ME 集団での TOC 時点（治験薬最終投与 2 週後）の臨床効果とした。

有効性の結果について，必要に応じて Clopper-Pearson 法による割合の正確な 95%信頼区間（confidence interval：CI）を投与群ごとに示した。

また，各解析対象集団（ME 集団，CE 集団および mMITT 集団）での臨床効果については，群間差の正確な 95% CI も算出した。その他の評価項目については，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群とメロペネム群の割合の差のみを示した。

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

さらに，ME 集団での TOC 時点の臨床効果の主要解析では，ベースライン時の疾患重症度［Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（APACHE II）スコア：10 以下または 10 超 25 以下］を層別因子とする Mantel-Haenszel 検定も実施した。

部分集団解析として，ME 集団での臨床効果をベースライン時の APACEH II スコア，感染部位，初回の手術方法の種類および複数菌感染の有無別に解析し，各部分集団の正確 95% CI を投与群ごとに示した。多重性の調整は行わなかった。

探索的解析として，臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者における解熱までの時間および投与日数の Kaplan-Meier 曲線を作成した。解熱までの時間は，初回投与時から体温が初めて 100°F（37.8°C）となった時点までの時間とし，翌日も体温が安定または低下することを条件とした。投与日数は，「最終投与日-初回投与日+1」により算出した。

治験実施計画書および統計解析計画書では，解析対象集団および臨床効果の判定を治験担当医師が行うこととしていた。しかし，盲検下レビューの結果，一部のケースでは臨床効果の判定基準が厳密に適用されていないことが判明し，「治癒せず」とすべき治験参加者が「判定不能」に分類されていることが分かった。これを受け，治験実施計画書で規定した臨床効果の判定基準を一貫して適用するため，治験依頼者判定による臨床効果の再評価を実施することとした。治験依頼者による評価は，臨床効果の判定基準を厳密に適用したものであり，より保守的な評価であった。この結果，5 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 4 例，メロペネム群 1 例）が新たに「治癒せず」に分類された。治験担当医師および治験依頼者による有効性および解析対象集団の評価をすべての解析について実施したが，総括報告書本文では治験依頼者判定による結果を記載した。

13.2. 試験結果

13.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 69 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%，メロペネム群 94%）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。治験依頼者判定による ME 集団には，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 68 例（67%）およびメロペネム群の 76 例（75%）が含まれた。

いずれの投与群でも治験参加者の約半数が組み入れ時に虫垂炎を有していた。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。人種，性別，年齢，APACHE II スコアおよび肥満指数（body mass index：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分離された原因菌として *Escherichia coli* が最も多く，全体の 73%に認められた[a]。

Table 69. Patient Disposition/Patient Withdrawals by Treatment Group – Safety Population

Patient Disposition/Withdrawal Reason n (%)[a]	CAZ-AVI + MTZ (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 deviation	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)

Abbreviation: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MTZ = metronidazole; 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: 総括報告書本文 Table 7.

13.2.2. 有効性の結果

本治験の主要評価項目は，ME 集団での TOC 時点（治験薬最終投与 2 週後）の臨床効果とした。TOC 時点の臨床効果は投与群間で同程度であり，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 91.2%，メロペネム群で 93.4%であった。群間差は-2.2%（95% CI：-20.4, 12.2）であった。治験薬の静脈内投与終了時点での臨床効果は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 97.1%，メロペネム群で 97.4%，LFU 時点での臨床効果は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 91.2%，メロペネム群で 93.4%であり，いずれの時点でも臨床効果は投与群間で同程度であった。ME 集団での臨床効果について，ベースライン時の APACHE II スコア，感染部位，初回の手術方法の種類および複

[a] 総括報告書本文 6.4.3 項から補足

数菌感染の有無別の解析も実施した。いずれの部分集団でも臨床効果は投与群間で同程度であった。

副次評価項目として，患者および原因菌ごとの微生物学的効果を評価した。cIAI の一般的な評価方法に準じ，ベースライン時以降の時点で培養のための検体が採取できなかった場合は，臨床効果を基に微生物学的効果を推定した。推定による判定しか得られなかった治験参加者が多かったため，全体的な微生物学的効果は臨床効果の結果を反映する形となった。原因菌ごとの微生物学的効果も評価した。予想通り，cIAI の原因菌として *Escherichia coli* が最も高頻度に認められ，*Escherichia coli* に対する微生物学的効果は高く，投与群間で同程度であった。その他のすべての好気性グラム陰性菌に対する微生物学的効果も高く，投与群間で同程度であった。最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）と微生物学的効果に明らかな相関は認められなかった。ただし，好気性グラム陰性菌に対する MIC はいずれも 2 μg/mL 以下であった。

ME 集団の 43 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 26 例，メロペネム群 17 例）で，ベースライン時にセフタジジム耐性を有するグラム陰性菌が検出された。標準的な用量であるセフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg の MIC の基準値（ブレイクポイント）は，Enterobacterales（腸内細菌目細菌）および *Pseudomonas* 属に対して 8 μg/mL 超とし，本治験ではこの基準値を用いて薬剤感受性を評価した。PK/薬力学（pharmacodynamic：PD）データから，セフタジジム 2000 mg を 8 時間ごとに投与した際に上記の目標値が達成可能であることが示されている。米国の臨床・検査標準協会（Clinical and Laboratory Standards Institute：CLSI）は最近，腸内細菌目細菌に対するブレイクポイントを 4 μg/mL 超としているが，これはセフタジジム 1000 mg を 8 時間ごとに投与する場合の基準値である。一方，*Pseudomonas* 属が疑われる場合はセフタジジムを最高用量（8 時間ごとに 2000 mg）で投与することが想定されるため，*Pseudomonas* 属に対するブレイクポイントは 8 μg/mL 超から変更されていない。同様に，欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing：EUCAST）でも，MIC が 2～8 μg/mL の分離株に関する臨床データが限られることから，セフタジジムのブレイクポイントを低く設定しており，8 μg/mL 超をセフタジジム耐性としている。また，EUCAST は，PK/PD データから，セフタジジム 2000 mg のブレイクポイントとして 8 μg/mL 超が支持されるとも述べている。セフタジジム耐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 96.2%（25/26 例），メロペネム群で 94.4%（17/18 例）であり，投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも，アビバクタムの効果により，4 株を除くすべての分離株に対して MIC が感受性範囲内に回復された。4 株のうち 3 株はメロペネムに対しても耐性を示した。本治験で検出されたすべてのセフタジジム耐性菌について，耐性獲得のメカニズムに関する解析を実施したが，総括報告書作成時はまだ解析中であったことから，結果は別途補遺としてまとめた。

主要解析の結果を支持するための追加解析として，CE 集団および mMITT 集団での臨床効果を評価した。CE 集団での臨床効果はいずれの時点でも高く，投与群間で同程度であった。mMITT 集団での臨床効果は，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。「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。

13.2.3. 薬物動態の結果

アビバクタムおよびセフタジジムの血漿中濃度を測定するためのスパースサンプリングを行った。母集団 PK 解析の結果は別途報告した。

13.2.4. 安全性の結果

いずれの投与群でも，治験参加者の大部分が，治験実施計画書で規定された期間（5～14 日間）治験薬の投与を受けた。いずれの投与群でも，投与期間の平均値および中央値はそれぞれ 6.9 日および 6.0 日であった。

13.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 70 に示した。

安全性解析対象集団の 124/203 例（61%）に 1 件以上の有害事象が発現したが，手術を受け cIAI に対する治療を受けている入院患者では想定される結果であった。

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度は，投与群間で同程度であった。多く認められた有害事象は，悪心，嘔吐，腹痛，発熱，創部分泌，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加および血中アルカリホスファターゼ増加であった。悪心，嘔吐および腹痛は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で多く認められ，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はメロペネム群で多く認められた。悪心および嘔吐の多くは軽度で，治験薬の投与中止には至らなかった。なお，悪心および嘔吐は，いずれもセフタジジムおよびメトロニダゾールに関連する有害事象とされる。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群ではすべての治験参加者にアビバクタムに加えてセフタジジムおよびメトロニダゾールを投与したため，上記の胃腸障害に対する各薬剤の関連性を評価することは困難であった。なお，CAZ-AVI またはアビバクタム単剤を評価した過去の第 1 相試験では，悪心および嘔吐の有害事象は報告されておらず，ラットおよびイヌを用いた最長 14 週間の非臨床毒性試験でも嘔吐は問題となっていなかった。

Table 70. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by Treatment Group – Safety Population

Patient Category n (%)[a]	CAZ-AVI + MTZ (N=101)	Meropenem (N=102)
Patients with at least one TEAE[b]	65 (64.4)	59 (57.8)
Patients with TEAE related to study drug[c]	15 (14.9)	17 (16.7)
Patients with severe TEAE	4 (4.0)	8 (7.8)
Patients with serious TEAE	9 (8.9)	11 (10.8)
Patients with serious drug-related TEAE	1 (1.0)	0
Patients with TEAE leading to study discontinuation	4 (4.0)	3 (2.9)
Patients with drug-related TEAE leading to study discontinuation	2 (2.0)	0
Patients with serious drug-related TEAE leading to study discontinuation	0	0
Patients who died	3 (3.0)	2 (2.0)

Abbreviatons: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; MTZ = metronidazole; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a Percentages are calculated using the number of patients in the Safety Population as the denominator.
b TEAEs are AEs that occurred or worsened, i.e., increased severity or frequency, after the first dose of study medication and up to 14 days after the end of study therapy.
c AEs probably or certainly related to study drug or the relationship to study drug is missing.
Note: AEs are coded using MedDRA Version 11.1 or higher.
Source: 総括報告書本文 Table 50.

静脈内投与を受ける入院患者では静脈カテーテルに関連する合併症が高頻度で認められるため，静脈内投与部位における局所部位の忍容性も評価した。いずれの投与群でも，約 90%の治験参加者で局所部位の忍容性が「良好」と判定された。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例では，局所部位の忍容性が「不良」と判定されたが，Day 1 に中等度の所見が認められたのみで，以降はいずれの日も症状は軽度であった。これらの症状により投与中止に至ることはなかった。

13.2.4.2. 死亡

治験期間中に 5 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 3 例，メロペネム群 2 例）の死亡が認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された。本治験で報告された重篤な有害事象および死亡は，cIAI の入院患者で想定されるものであった。

13.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 9 例（8.9%）およびメロペネム群の 11 例（10.8%）に報告された[a]。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が，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例で認められた。この治験参加者は 3[redacted]歳の女性で，壊疽性胆嚢炎に対する胆嚢摘出術を受けた後に本治験に組み入れられており，穿孔および限局性腹膜炎を合併していた。同治験参加者では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

[a] 総括報告書本文 8.3.2 項から補足

（aspartate aminotransferase：AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）およびアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）の上昇が認められ，いずれも治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された。その他，悪心，嘔吐および発疹も発現しており，いずれも治験薬と関連ありと治験担当医師により判断され，治験薬の投与が中止された。これらの肝酵素値上昇は未知で重篤な副作用（suspected unexpected serious adverse reaction，SUSAR）であった。本治験実施時に安全性データベースを精査したところ，類似した肝機能関連有害事象は検出されなかった。

13.2.4.4. 有害事象による投与中止

いずれの投与群でも，有害事象による投与中止が認められた治験参加者は少なかった。投与中止に至った有害事象の発現パターンに特段の傾向は認められず，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 2 例以上に認められた事象は発疹（3 例）のみであった。発疹を含む過敏症反応は，βラクタム系抗菌薬の既知の有害事象である。

13.2.4.5. 臨床検査

臨床的に意義のある臨床検査値異常に基づいて臨床検査値の変化を評価した。肝酵素値の異常を含め，臨床的に意義のある臨床検査値異常の発現頻度は低かった。

13.3. 結論

- ME 集団での TOC 時点（治験薬最終投与 2 週後）の臨床効果から，セフタジジム感受性菌による感染症に対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの臨床的有効性が示され，その有効性はメロペネムと同程度であった。

- 分離株数は限定されたが，セフタジジム耐性グラム陰性菌による感染症に対する CAZ-AVI＋メトロニダゾールの有効性が示され，臨床効果はセフタジジム感受性菌で認められた結果と同程度であった。

- 安全性データから，cIAI 患者における CAZ-AVI＋メトロニダゾールの忍容性はおおむね良好であることが示された。

14. D4280C00001/5 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：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

14.1. 試験概要

治験実施施設[a]：アルゼンチン（4 施設），ベルギー（2 施設），ブラジル（3 施設），ブルガリア（5 施設），カナダ（1 施設），チリ（1 施設），クロアチア（1 施設），チェコ（13 施設），フランス（5 施設），ドイツ（2 施設），ギリシャ（5 施設），ハンガリー（2 施設），インド（12 施設），イスラエル（5 施設），イタリア（1 施設），ラトビア（1 施設），リトアニア（3 施設），マレーシア（1 施設），メキシコ（3 施設），オランダ（2 施設），ペルー（5 施設），ルーマニア（6 施設），ロシア（8 施設），南アフリカ（2 施設），スペイン（9 施設），台湾（5 施設），タイ（5 施設），トルコ（2 施設），ウクライナ（11 施設），米国（11 施設）

治験期間：2012 年 3 月 [redacted] 日～2014 年 4 月 [redacted] 日

開発段階：第 3 相

14.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索的目的および評価項目を Table 71 に示した。

[a] 総括報告書 Table 11.1.2.5 から補足。D4280C00001 試験および D4280C00005 試験の両方に参加した施設は重複してカウントした。

Table 71. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Primary objective (US FDA)	Efficacy	To assess the noninferiority of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to clinical cure at TOC visit in patients who have at least 1 identified pathogen (mMITT analysis set)	Proportion of patients with clinical cure at the TOC visit in the mMITT analysis set
Primary objective (ROW)	Efficacy	To assess the noninferiority of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to clinical cure at TOC visit in patients in the MITT analysis set and in patients who are CE	Proportion of patients with clinical cure at the TOC visit in the MITT and CE (co-primary) analysis sets
Secondary objective (US FDA)	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to clinical cure at TOC in patients who are ME	Proportion of patients with clinical cure at the TOC visit in the ME and the extended ME analysis sets[a]
Secondary objective (ROW)	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to clinical cure at TOC in patients in mMITT and in patients who are ME	Proportion of patients with clinical cure at the TOC visit in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a]
All remaining secondary objectives and exploratory objectives are identical for the US FDA and ROW:			
Secondary objective	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to the clinical cure at EOT with IV therapy, and at LFU both in patients who have at least 1 identified pathogen (mMITT analysis set) and in patients who are ME	US FDA: Proportion of patients with clinical cure at the EOT and LFU visits in the mMITT, ME, and the extended ME analysis sets[a] ROW: Proportion of patients with clinical cure at the EOT and LFU visits in the MITT, mMITT, ME, and the extended ME analysis sets[a]
Secondary objective	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to clinical cure at EOT, TOC, and LFU in patients who are CE	US FDA: Proportion of patients with clinical cure at the EOT, TOC, and LFU visits in the CE analysis sets[a] ROW: Proportion of patients with clinical cure at the EOT and LFU visits in the CE analysis sets[a]

Table 71. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary objective	Efficacy	To determine the per-patient and per-pathogen microbiologic response of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem at EOT, TOC, and LFU both in patients who have at least 1 identified pathogen (mMITT analysis set) and in patients who are ME	Proportion of patients with a favorable per-patient microbiological response at the EOT, TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a] Proportion of favorable per-pathogen microbiological response at the EOT, TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a] Favorable per-pathogen microbiological response at the EOT, TOC, and LFU visits by MIC categories in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a]
Secondary objective	Efficacy	To evaluate the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole versus meropenem in pathogens resistant to ceftazidime	Favorable per-patient clinical response and favorable per-patient microbiological response at the TOC visit for patients infected with ceftazidime-resistant pathogens in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a] Proportion of patients with a favorable per-pathogen microbiological response at the TOC visit for patients infected with ceftazidime-resistant pathogens in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a]
Secondary objective	Efficacy	To compare the time to first defervescence of CAZ-AVI plus metronidazole versus meropenem in patients who are on IV study therapy and who have fever at study entry both in patients who are CE and in patients who are ME	Time to first defervescence while on IV study therapy in the CE, ME, and the extended ME analysis sets (at TOC visit) for patients who had fever at study entry[a]
Secondary objective	Safety	To evaluate the safety and tolerability profile of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem in the treatment of patients with cIAIs in the Safety analysis set	Incidence and severity AEs and SAEs, exposure, mortality, reasons for discontinuations of IV study therapy and study, vital sign measurements, physical examination findings, 12 lead ECG parameters (QRS, RR interval, heart rate, QT interval, QTcB and QTcF, and clinically important changes in clinical chemistry, hematology, and urinalysis laboratory values[b]

Table 71. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary objective	PK	To evaluate the pharmacokinetics of the individual components of CAZ-AVI (avibactam and ceftazidime) in patients with cIAIs	Ceftazidime and avibactam plasma concentrations at the nominal sampling windows
Secondary objective[c]	PK	To evaluate CAZ-AVI exposure and the antimicrobial response relationship in patients with cIAIs	Ceftazidime and avibactam compartmental PK parameters derived from population PK analysis and potential PK/PD relationships
Exploratory objective	Efficacy	To explore the timing of the resolution of signs and symptoms associated with cIAIs for patients receiving CAZ-AVI plus metronidazole versus meropenem	Signs and symptoms associated with cIAIs at recorded time points
Exploratory objective (To be reported separately outside of this CSR)	Efficacy	To assess the consequence of first-line treatment failure in the treatment of patients with cIAIs as defined by the health utilization variables.	Exploratory healthcare utilization variables including: length of hospital stay, length of ICU stay and/or transfer to the ICU, length of IV therapy, and mortality caused by cIAIs (up to the LFU visit)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cIAI = complicated intra-abdominal infection; CSR = clinical study report; ECG = electrocardiogram; EOT = end-of-treatment; FDA = Food and Drug Administration; ICU = intensive care unit; IV = intravenous; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MIC = minimum inhibitory concentration; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; QTcB = corrected QT interval using Bazett's formula; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's formula; ROW = rest of world; SAE = serious adverse event; TOC = test-of-cure; US = United States.

a. The analyses of the secondary variables were considered supportive of the primary efficacy results. No inferential hypothesis was tested; therefore, summary statistics and corresponding confidence intervals generated for these variables were not adjusted for multiplicity.
b. No inferential statistical tests were performed for any safety analysis.
c. The results of this analysis will be reported separately.

14.1.2. 治験デザイン

本治験は，複雑性腹腔内感染症（complicated intra-abdominal infection：cIAI）の成人入院患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：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，前向き，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。本治験では，同内容の 2 つの治験実施計画書に基づいて実施された 2 つの第 3 相試験の結果を併合した。それぞれの治験実施計画書に基づき，音声自動応答システムを用いて適格な治験参加者を 1：1 の比で CAZ-AVI＋メトロニダゾール群またはメロペネム群に無作為に割り付けた。

静脈内投与による治験薬の二重盲検投与期間は最短 5 日間（15 回投与），最長 14 日間とし，その後，治験薬最終投与（end-of-treatment：EOT）時点，治癒判定（test-of-cure：TOC）時点およ

び後期フォローアップ（late follow-up：LFU）時点に来院日を設けた。投与期間は治験担当医師の裁量により決定可能とし，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）に基づいて判断した。各治験実施計画書に基づき，ベースライン時の疾患重症度［Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（APACHE II）スコア：10 以下または 10 超 30 以下］および地域（北米および西欧，東欧またはその他）を層別因子として，治験参加者を層別化した。2 つの治験実施計画書を単一のデータベースに併合したことにより，「どちらの治験実施計画書に基づいて組み入れられたか」も感度分析の層別因子に加えた。

14.1.3. 診断および主な組み入れ基準

術前に cIAI が疑われた，または術中もしくは術後に cIAI と確定診断された入院中の治験参加者（年齢：18～90 歳）を本治験への組み入れに適格とした。

14.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

14.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 72 に示した。

Table 72. Details of the Study Drugs

Investigational Product	Dosage Form and Strength	Manufacturer	Batch Number
CAZ-AVI	CAZ-AVI powder for concentrate for solution for infusion 2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam	GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Italy	1001, 1002, 2001, 2003, 2004, 2005, 3001
Metronidazole intravenous	Metronidazole 500 mg/100 mL solution for infusion	Baxter Healthcare Ireland	11F11G62, 12C25G61, 12G21G62, 12J07G65, 12L02G62, 12L08G62, 13C08G62, 13C29G62
Placebo to metronidazole	Saline solution for infusion	AstraZeneca UK	11F11G62, 11F13G60, 11K08G61, 12C22G62, 12H27G60, 12J15G62, 13C06G61
Meropenem	Meropenem powder for solution for infusion 1000 mg	AstraZeneca UK	1A11B02, 1A11C31, 1A12C17, 2A12B27, 2A12C22

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; UK = United Kingdom.

14.1.4.2. 用法および用量

CAZ-AVI＋メトロニダゾール群に無作為化された治験参加者には，メロペネムのプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与した直後に CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg）を静脈内投与し，その直後にメトロニダゾール 500 mg を静脈内投与した。メロペネム群に無作為化された治験参加者には，メロペネム 1000 mg を静脈内投与した直後に CAZ-AVI のプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与し，その直後にメトロニダゾールのプラセボ（0.9%

生理食塩液）を静脈内投与した。治験薬の投与は 8 時間（±30 分）ごとに行った。推定クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CL_{cr}）が 30 mL/min 超 50 mL/min 以下（中等度の腎機能障害）の治験参加者では用量調節を行うこととし，CAZ-AVI はセフタジジム 1000 mg＋アビバクタム 250 mg（12 時間ごとに投与）に減量し，メロペネムは 1000 mg（12 時間ごとに投与）に減量した。

14.1.4.3. 投与期間

CAZ-AVI＋メトロニダゾールおよびメロペネムの投与期間は 5～14 日間とした。

14.1.5. 統計解析方法

14.1.5.1. 症例数の設定根拠[a]

これまでの臨床試験の結果を総合的に勘案すると，cIAI を対象とする非劣性検証試験では非劣性マージンを-12.5%に設定するのが適切と考えられるが，非劣性検証試験に関する規制当局の要件は地域によって異なる。そこで，すべての地域の規制当局の要件を満たすべく，一部の地域での要件に合わせる形で，本治験では非劣性マージンを-10%とし，検出力を 90%に設定した（すなわち，非劣性マージン-12.5%に対して 95%を上回る検出力が担保される）。目標治験参加者数は microbiologically modified intent-to-treat（mMITT）集団を基に設定した。mMITT 集団での潜在的な臨床効果を両投与群とも 70%と仮定した場合，両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）の下限が非劣性マージン-10%を上回る確率（検出力）を 90%とするには，mMITT 集団において各投与群 442 例の無作為化治験参加者が必要と算出された。この治験参加者数は，modified intent-to-treat（MITT）集団および clinically evaluable（CE）集団でも 90%以上の検出力を担保するものであった。無作為化された治験参加者の 80%が mMITT 集団に含まれると仮定した場合，無作為化に必要な治験参加者数は各投与群 553 例と算出された。以上より，合計約 1106 例の適格な治験参加者を組み入れ，無作為化する計画とした。

14.1.5.2. 解析対象集団

mMITT 集団：cIAI の疾患定義を満たし，1 種類以上の原因菌が分離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，治験薬に通常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。

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。

CE 集団：EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で個別に設定した。cIAI と適切に診断され，治験薬に通常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。それ以外に総括報告書本文 5.7.2 項に記載された 6 基準を満たすすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書本文 5.7.3 項から補足

Microbiologically evaluable（ME）集団[a]：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，いずれの治験薬にも感受性を示す好気性グラム陰性菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

Extended microbiologically evaluable（eME）集団：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，感受性にかかわらず好気性グラム陰性菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：投与量にかかわらず治験薬を静脈内投与されたすべての治験参加者と定義した。

薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析対象集団[b]：セフタジジムまたはアビバクタムの血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

14.1.5.3. 統計解析

有効性の主要評価項目として，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の TOC 時点の臨床効果をメロペネム群と比較した。臨床効果の群間差（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群とメロペネム群の差）の両側 95% CI を非層別 Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。米国では米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）の求めに応じ mMITT 集団を用い，その他の地域では MITT 集団および CE 集団を用いた（co-primary）。臨床効果の群間差の 95% CI 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。ただし，FDA 用の評価では，mMITT 集団での同 95% CI の下限が-10%を上回る場合に非劣性と結論付けることが治験依頼者により許容された。

有効性の副次評価項目については，必要に応じて，非層別 Miettinen-Nurminen 法を用いて両側 95% CI を算出した。

安全性は安全性解析対象集団を用いて評価した。安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図および身体学的検査とした。

14.2. 試験結果

14.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳および各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 73）。治験参加者の 58.9%が東欧（統計解析計画書で規定された地域）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。ベースライン時に分離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。

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

[b] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

Table 73. Patient Disposition

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI + Metronidazole	Meropenem	Total
Patients randomized	532	534	1066
Patients who received treatment[a]	529 (99.4)	529 (99.1)	1058 (99.2)
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)
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)
Analysis Set			
MITT	520	523	1043
CE at TOC	410	416	826
mMITT	413	410	823
Extended ME	270	294	564
ME	265	287	552

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.

a. Safety analysis set

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.

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）でセフタジジム耐性好気性グラム陰性菌が分離された。セフタジジム耐性分離株に対する最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）の分布は CAZ-AVI でセフタジジムより低濃度側にシフトしていた。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。

14.2.2. 有効性の結果

mMITT 集団（米国の FDA 用の主要解析対象集団）ならびに MITT 集団および CE 集団（その他の地域で設定された co-primary 解析対象集団）での TOC 時点の臨床効果について，群間差の 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，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。 mMITT 集団での同 95% CI の下限が非劣性マージン-10%を上回ったことから，FDA が求めた非劣性が検証された（Table 74）。

Table 74. Clinical Response at TOC

		Number (%) of Patients		
Analysis Set	**Response**	**CAZ-AVI + Metronidazole**	**Meropenem**	**Difference[a] (95% CI)[b]**
mMITT	Clinical cure	337/413 (81.6%)	349/410 (85.1%)	-3.5 (-8.64, 1.58)
	Clinical failure	37/413 (9.0%)	30/410 (7.3)	
	Indeterminate	39/413 (9.4%)	31/410 (7.6)	
MITT	Clinical cure	429/520 (82.5%)	444/523 (84.9%)	-2.4 (-6.90, 2.10)
	Clinical failure	47/520 (9.0%)	39/523 (7.5%)	
	Indeterminate	44/520 (8.5%)	40/523 (7.6%)	
CE at TOC	Clinical cure	376/410 (91.7%)	385/416 (92.5%)	-0.8 (-4.61, 2.89)
	Clinical failure	34/410 (8.3%)	31/416 (7.5%)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CI = confidence interval; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; 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 is calculated using the unstratified Miettinen & Nurminen method.

mMITT 集団，MITT 集団および CE 集団（TOC 時点）を用いた部分集団解析も実施した。部分集団解析は，年齢カテゴリー，性別，人種カテゴリー，cIAI の診断，登録時期，前治療抗菌薬の有無，感染症の種類（単数菌感染または複数菌感染），過去に受けた腹部手術の合併症，無効であった前治療薬の有無，ベースライン時の腎機能および菌血症の有無に基づいて実施した。これらの部分集団での臨床効果の群間差は，全体集団での結果とおおむね一致しており，複数の解析対象集団にわたって一貫した傾向は認められなかった。ただし，中等度の腎機能障害（治験薬初回投与前に治験実施医療機関で最後に測定された血清クレアチニン値に基づく CL_{cr} が 30 mL/min 超 50 mL/min 以下）を有する治験参加者では，いずれの解析対象集団でも EOT 時点および TOC 時点の臨床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。MITT 集団で，中等度の腎機能障害を有する治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 48.8%（20/41 例），メロペネム群で 74.4%（32/43 例）であり，群間差は-25.6%（95% CI：-44.53, -4.78）であった。当該部分集団の例数が少なかったため解釈は難しいが，このような群間差が認められた要因として，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の一部の治験参加者では，治験期間中に腎機能が急速に改善していたにもかかわらず引き続き用量調節が行われたことにより，結果的に治験薬が過少投与となった可能性が考えられた。

ベースライン時の原因菌別の TOC 時点の臨床効果を，mMITT 集団，eME 集団および ME 集団で解析した。これらの解析結果については，いずれの部分集団でもばらつきが想定されるため，mMITT 集団全体での結果［群間差：-3.5%（95% CI：-8.64, 1.58）］を踏まえて解釈すべきである。mMITT 集団で，1 種類以上の Enterobacterales（腸内細菌目細菌）が認められた治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 334 例（80.9%），メロペネム群で 353 例（86.1%）であり，割合は投与群間で同程度であった。これらの治験参加者での臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 81.4%，メロペネム群で 86.4%であり，群間差は-5.0%（95% CI：-10.53, 0.53）であった。いずれの投与群でも腸内細菌目細菌から *Escherichia coli* が最も多く分離され，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 271 例およびメロペネム群の 285 例であった。

Escherichia coli に対する TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 80.4%，メロペネム群で 87.0%であり，群間差は-6.6%（95% CI：-12.80, -0.45）であった。*Escherichia 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）。このことから，これらの「治癒せず」の判定は *Escherichia 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。

次に最も多く認められた腸内細菌目細菌は，いずれの投与群でも *Klebsiella pneumoniae* であり，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 51 例およびメロペネム群の 49 例で分離された。*Klebsiella pneumoniae* に対する TOC 時点の臨床効果は，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で最も多く認められたグラム陰性菌は *Pseudomonas aeruginosa* であり，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 35 例およびメロペネム群の 36 例で分離された。*Pseudomonas aeruginosa* に対する TOC 時点の臨床効果は，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。

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-10%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。これは部分的には，臨床効果が「判定不能」であった治験参加者の例数に投与群間で不均衡が認められたことによるものと考えられた。この群間差は TOC 時点で縮小したが，これは EOT 時点と TOC 時点の間で「治癒せず」と判定された治験参加者がメロペネム群でより増えたことによるものと考えられた。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 集団および MITT 集団での EOT 時点の臨床効果ならびに CE 集団での TOC 時点の臨床効果について，群間差の 95% CI は 0 を含んでおり，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。

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有効であり，臨床効果はセフタジジム感受性菌に対する臨床効果と同程度であった。

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，投与群間で同程度であった。

14.2.3. 薬物動態の結果

母集団 PK 解析を実施し，結果を別途報告した。セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度は，CAZ-AVI の過去の試験から想定されるものであった。

14.2.4. 安全性の結果

投与期間の中央値は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 7 日，メロペネム群で 8 日であった。いずれの投与群でも 90%超の治験参加者が，治験実施計画書で規定された投与期間（5～14 日間）を遵守していた。

14.2.4.1. 有害事象

LFU 時点までに発現したすべての有害事象を Table 76 に示した。

有害事象の発現頻度および傾向は投与群間で同程度であり，重症度はおおむね軽度または中等度であった（Table 75）。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で最も多く認められた有害事象は，セフタジジムまたはメトロニダゾールの添付文書に記載されたものであり，想定内であった。

注目すべき有害事象の解析から，新たな安全性上の懸念は認められなかった。下痢の発現頻度は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群（7.6%）でメロペネム群（3.2%）より高かった。下痢の大部分は軽度であり，CAZ-AVI＋メトロニダゾールの投与中止に至った事象は 1 件のみであった。重篤な有害事象と判断された下痢はなかった。*Clostridium difficile* による腸炎が各投与群に 1 件ずつ認められた。

器官別大分類で「腎および尿路障害」に該当する有害事象のうち，重篤な有害事象と判断された事象は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 6 例（1.1%）に認められ，メロペネム群では報告されなかった。治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された事象はなかった。

Table 75. Adverse Events Up to LFU Visit in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients[a]	
AE category	**CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)**	**Meropenem (N=529)**
Any AE	243 (45.9)	227 (42.9)
Any AE with outcome = death[b]	8 (1.5)	5 (0.9)
Any SAE	42 (7.9)	40 (7.6)
Any AE leading to discontinuation of IP[c]	14 (2.6)	7 (1.3)
Any AE of severe intensity	30 (5.7)	36 (6.8)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; IP = investigational product; LFU = late follow-up; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
a. Patients with multiple AEs are counted once for each SOC and/or PT.
b. Deaths due to disease progression are not presented here.
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 LFU visit.
MedDRA version 16.1.
Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

14.2.4.2. 死亡

死亡の発現頻度は低く，投与群間で同程度であった。死亡に至った有害事象はいずれも，治験薬と関連なしと治験担当医師により判断された。

14.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI について新たな安全性上の懸念を示すパターンは認められなかった。

14.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止の発現頻度は低く，CAZ-AVI について新たな安全性上の懸念を示すパターンは認められなかった。

14.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間中，いずれの投与群でも，バイタルサイン測定値および心電図データに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

血液学的検査値および血液生化学検査値の変化に臨床的に意義のある傾向やパターンは認められなかった。ただし，クームス試験が陽性（溶血は伴わない）の治験参加者の割合は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で高かった。臨床的に意義があると考えられる臨床検査値の変化の発現頻度は低く，投与群間で同程度であった。Hy's law に該当する治験参加者は認められなかった。

14.3. 結論

- MITT 集団および CE 集団（その他の地域での co-primary 解析対象集団）ならびに mMITT 集団（米国の FDA 用の主要解析対象集団）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。

- 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-10%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た。

- MITT 集団の治験参加者のうち，ベースライン時に中等度の腎機能障害が認められた治験参加者［84 例（8%）］での TOC 時点の臨床効果は，メロペネム群で CAZ-AVI＋メトロニダゾール群より高かった。当該部分集団の例数が少なかったため解釈は難しいが，CAZ-AVI＋メトロニダゾールの一部の治験参加者では，治験期間中に腎機能が急速に改善していたにもかかわらず引き続き用量調節が行われたことにより，結果的に治験薬が過少投与となった可能性が考えられた。

- 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有効であり，臨床効果はセフタジジム感受性菌に対する臨床効果と同程度であった。

- CAZ-AVI の忍容性は良好であった。新たな安全性上の懸念は認められず，セフタジジムおよびセファロスポリン系薬剤の安全性プロファイルを反映していた。

14.4. 有害事象全件表

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
		CAZ-AVI + Metronidazole	Meropenem
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	(N=529)	(N=529)
Patients with any AE[c]	すべての有害事象[c]	243 (45.9)	227 (42.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	52 (9.8)	44 (8.3)
Wound infection	創傷感染	13 (2.5)	11 (2.1)
Pneumonia	肺炎	5 (0.9)	3 (0.6)
Bronchopneumonia	気管支肺炎[d]	4 (0.8)	3 (0.6)
Postoperative wound infection	術後創感染	4 (0.8)	8 (1.5)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (0.8)	6 (1.1)
Candida sepsis	カンジダ性敗血症	2 (0.4)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	2 (0.4)	0
Purulent discharge	化膿性分泌物	2 (0.4)	0
Abdominal wall abscess	腹壁膿瘍	1 (0.2)	0
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	1 (0.2)	0
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.2)	1 (0.2)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Cystitis	膀胱炎	1 (0.2)	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.2)	0
Empyema	蓄膿	1 (0.2)	0
Enterococcal bacteraemia	腸球菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)
Fungal infection	真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
Incision site infection	切開部位感染[d]	1 (0.2)	1 (0.2)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.2)	0
Labyrinthitis	迷路炎	1 (0.2)	0

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Lobar pneumonia	大葉性肺炎[d]	1 (0.2)	0
Lymph gland infection	リンパ節感染	1 (0.2)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (0.2)	0
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	1 (0.2)	0
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.2)	0
Postoperative abscess	術後膿瘍	1 (0.2)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.2)	0
Septic encephalopathy	敗血症性脳症	1 (0.2)	0
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1 (0.2)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.2)	2 (0.4)
Urinary tract infection pseudomonal	シュードモナス性尿路感染	1 (0.2)	0
Vaginal infection	腟感染	1 (0.2)	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.2)
Abdominal abscess	腹部膿瘍	0	2 (0.4)
Ascariasis	回虫症	0	1 (0.2)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (0.2)
Candiduria	カンジダ尿[d]	0	2 (0.4)
Carbuncle	よう	0	1 (0.2)
Colonic abscess	結腸膿瘍	0	1 (0.2)
Gallbladder empyema	胆嚢蓄膿	0	1 (0.2)
Hepatitis B	B型肝炎	0	1 (0.2)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.2)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (0.2)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (0.2)
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	1 (0.2)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Sepsis	敗血症	0	1 (0.2)
Septic shock	敗血症性ショック	0	1 (0.2)
Systemic candida	全身性カンジダ	0	1 (0.2)
Tinea cruris	股部白癬	0	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	2 (0.4)
Colon cancer	結腸癌	1 (0.2)	0
Adenocarcinoma gastric	胃腺癌	0	1 (0.2)
Oesophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌	0	1 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	17 (3.2)	15 (2.8)
Anaemia	貧血	11 (2.1)	9 (1.7)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	0
Anaemia of chronic disease	慢性疾患の貧血	1 (0.2)	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.2)	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血[d]	1 (0.2)	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.2)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.2)	3 (0.6)
Bone marrow failure	骨髄機能不全	0	1 (0.2)
Thrombocytosis	血小板増加症	0	2 (0.4)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (0.4)	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.2)	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.2)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.2)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	16 (3.0)	15 (2.8)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (0.8)	4 (0.8)
Fluid overload	水分過負荷[d]	3 (0.6)	2 (0.4)
Decreased appetite	食欲減退	2 (0.4)	4 (0.8)
Dehydration	脱水	2 (0.4)	0
Gout	痛風	2 (0.4)	1 (0.2)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2 (0.4)	1 (0.2)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (0.2)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.2)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.2)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.2)	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (0.2)	0
Malnutrition	栄養障害	1 (0.2)	0
Fluid retention	体液貯留	0	1 (0.2)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (0.2)
Hypoglycaemia	低血糖	0	3 (0.6)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	0	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	21 (4.0)	37 (7.0)
Anxiety	不安	4 (0.8)	9 (1.7)
Confusional state	錯乱状態	4 (0.8)	8 (1.5)
Insomnia	不眠症	4 (0.8)	9 (1.7)
Delirium	譫妄	2 (0.4)	1 (0.2)
Restlessness	落ち着きのなさ	2 (0.4)	3 (0.6)
Agitation	激越	1 (0.2)	0
Delirium tremens	振戦譫妄	1 (0.2)	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.2)	0

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Depression	うつ病	1 (0.2)	2 (0.4)
Hallucination, visual	幻視	1 (0.2)	0
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.2)	5 (0.9)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Alcohol withdrawal syndrome	アルコール離脱症候群	0	1 (0.2)
Alcoholic psychosis	アルコール精神病	0	1 (0.2)
Mania	躁病	0	1 (0.2)
Social phobia	社交恐怖症[d]	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	32 (6.0)	23 (4.3)
Headache	頭痛	15 (2.8)	9 (1.7)
Dizziness	浮動性めまい	8 (1.5)	3 (0.6)
Dysgeusia	味覚不全	3 (0.6)	2 (0.4)
Encephalopathy	脳症	1 (0.2)	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (0.2)	0
Monoparesis	不全単麻痺	1 (0.2)	0
Muscle spasticity	筋痙直	1 (0.2)	0
Nerve compression	神経圧迫	1 (0.2)	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (0.2)	0
Somnolence	傾眠	1 (0.2)	0
Tension headache	緊張性頭痛	1 (0.2)	0
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	0	1 (0.2)
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0	1 (0.2)
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (0.2)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0	1 (0.2)
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	1 (0.2)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (0.2)
Peroneal nerve palsy	腓骨神経麻痺	0	1 (0.2)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	1 (0.2)
Syncope	失神	0	1 (0.2)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (0.2)
Trigeminal neuralgia	三叉神経痛	0	1 (0.2)
Eye disorders	眼障害	5 (0.9)	2 (0.4)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2 (0.4)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0
Visual impairment	視力障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	20 (3.8)	29 (5.5)
Atrial fibrillation	心房細動	8 (1.5)	10 (1.9)
Tachycardia	頻脈	3 (0.6)	5 (0.9)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (0.4)	1 (0.2)
Cardiac failure	心不全	2 (0.4)	1 (0.2)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)
Bradycardia	徐脈	1 (0.2)	2 (0.4)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1 (0.2)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.2)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (0.2)	2 (0.4)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (0.2)	0
Left ventricular failure	左室不全	1 (0.2)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.2)	3 (0.6)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Right ventricular failure	右室不全	1 (0.2)	0
Cardiac flutter	心粗動	0	1 (0.2)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	1 (0.2)
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (0.2)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	2 (0.4)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.2)
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	0	1 (0.2)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.2)
Vascular disorders	血管障害	51 (9.6)	53 (10.0)
Hypertension	高血圧	15 (2.8)	24 (4.5)
Hypotension	低血圧	12 (2.3)	12 (2.3)
Phlebitis	静脈炎	10 (1.9)	11 (2.1)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	7 (1.3)	7 (1.3)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (0.4)	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎[d]	2 (0.4)	0
Accelerated hypertension	進行性高血圧	1 (0.2)	0
Arterial haemorrhage	動脈出血	1 (0.2)	0
Labile blood pressure	不安定血圧	1 (0.2)	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	1 (0.2)	0
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	1 (0.2)	0
Shock	ショック	1 (0.2)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (0.2)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.2)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1 (0.2)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (7.8)	45 (8.5)
Cough	咳嗽	11 (2.1)	13 (2.5)
Dyspnoea	呼吸困難	8 (1.5)	8 (1.5)
Pleural effusion	胸水	7 (1.3)	7 (1.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	4 (0.8)	1 (0.2)
Respiratory failure	呼吸不全	4 (0.8)	3 (0.6)
Hypoxia	低酸素症	3 (0.6)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (0.6)	3 (0.6)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.2)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.2)	0
Haemothorax	血胸	1 (0.2)	0
Hydropneumothorax	水気胸[d]	1 (0.2)	0
Hydrothorax	胸水症	1 (0.2)	0
Hypoventilation	低換気	1 (0.2)	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (0.2)	0
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.2)	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Respiratory distress	呼吸窮迫	1 (0.2)	1 (0.2)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	0
Tachypnoea	頻呼吸	1 (0.2)	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.2)	1 (0.2)
Atelectasis	無気肺	0	5 (0.9)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	2 (0.4)
Dry throat	咽喉乾燥	0	2 (0.4)
Lung consolidation	肺硬化	0	2 (0.4)
Lung infiltration	肺浸潤	0	1 (0.2)
Pneumothorax	気胸	0	1 (0.2)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	1 (0.2)
Rales	ラ音	0	1 (0.2)
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	0	1 (0.2)
Sputum increased	喀痰増加	0	1 (0.2)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	2 (0.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	105 (19.8)	80 (15.1)
Diarrhoea	下痢	40 (7.6)	17 (3.2)
Nausea	悪心	36 (6.8)	24 (4.5)
Vomiting	嘔吐	24 (4.5)	10 (1.9)
Abdominal distension	腹部膨満	10 (1.9)	11 (2.1)
Constipation	便秘	8 (1.5)	20 (3.8)
Abdominal pain	腹痛	7 (1.3)	6 (1.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (0.9)	6 (1.1)
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	3 (0.6)	3 (0.6)
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (0.4)	3 (0.6)
Dry mouth	口内乾燥	2 (0.4)	1 (0.2)
Dyspepsia	消化不良	2 (0.4)	4 (0.8)
Localised intraabdominal fluid collection	限局性腹腔内液貯留[d]	2 (0.4)	1 (0.2)
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (0.2)	0

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	1 (0.2)	0
Crohn's disease	クローン病	1 (0.2)	0
Duodenal perforation	十二指腸穿孔	1 (0.2)	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.2)	1 (0.2)
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1 (0.2)	0
Gastritis	胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.2)	0
Gastrointestinal hypomotility	消化管運動低下	1 (0.2)	0
Ileal perforation	回腸穿孔	1 (0.2)	0
Ileus	イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)
Intestinal fistula	腸管瘻	1 (0.2)	0
Intestinal perforation	腸管穿孔	1 (0.2)	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (0.2)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0
Oesophagitis	食道炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Regurgitation	吐き戻し	1 (0.2)	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1 (0.2)	0
Tongue dry	舌乾燥	1 (0.2)	2 (0.4)
Tongue ulceration	舌潰瘍	1 (0.2)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.2)	3 (0.6)
Ascites	腹水	0	2 (0.4)
Colonic fistula	結腸瘻	0	1 (0.2)
Duodenal fistula	十二指腸瘻[d]	0	1 (0.2)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	1 (0.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (0.4)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (0.2)
Infrequent bowel movements	排便回数減少	0	1 (0.2)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	1 (0.2)
Pancreatic disorder	膵臓障害	0	1 (0.2)
Pancreatic fistula	膵瘻	0	1 (0.2)
Peritoneal haemorrhage	腹膜出血[d]	0	1 (0.2)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (0.2)
Subileus	亜イレウス	0	1 (0.2)
Volvulus	腸の軸捻転	0	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	8 (1.5)	6 (1.1)
Bile duct obstruction	胆管閉塞[d]	2 (0.4)	1 (0.2)
Biloma	胆汁性嚢胞	1 (0.2)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.2)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.2)	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.2)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.2)	0
Hepatic infarction	肝梗塞	1 (0.2)	0
Perihepatic discomfort	肝周囲不快感	1 (0.2)	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	1 (0.2)	0
Biliary fistula	胆管瘻	0	1 (0.2)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.2)
Hepatitis	肝炎	0	1 (0.2)
Hepatitis cholestatic	胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.2)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	23 (4.3)	22 (4.2)
Rash	発疹	4 (0.8)	4 (0.8)
Erythema	紅斑	3 (0.6)	3 (0.6)
Pruritus	そう痒症	2 (0.4)	2 (0.4)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2 (0.4)	1 (0.2)
Acne	ざ瘡	1 (0.2)	0
Blister	水疱	1 (0.2)	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.2)	2 (0.4)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0
Drug eruption	薬疹	1 (0.2)	1 (0.2)
Granuloma skin	皮膚肉芽腫	1 (0.2)	0
Miliaria	汗疹	1 (0.2)	0
Night sweats	寝汗	1 (0.2)	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症[d]	1 (0.2)	0
Rash generalised	全身性皮疹[d]	1 (0.2)	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.2)	0
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.2)	0
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.2)	0
Dermatitis	皮膚炎	0	2 (0.4)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (0.2)
Eczema	湿疹	0	1 (0.2)
Hair growth abnormal	毛髪成長異常	0	1 (0.2)
Hyperhidrosis	多汗症	0	3 (0.6)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (0.2)
Skin lesion	皮膚病変	0	1 (0.2)
Skin reaction	皮膚反応	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (1.5)	15 (2.8)
Back pain	背部痛	3 (0.6)	2 (0.4)
Arthralgia	関節痛	1 (0.2)	2 (0.4)
Back disorder	背部障害	1 (0.2)	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.2)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.2)	2 (0.4)
Spinal disorder	脊椎障害	1 (0.2)	0
Bursitis	滑液包炎	0	1 (0.2)
Critical illness myopathy	重症疾患ミオパチー[d]	0	1 (0.2)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (0.2)
Ligament calcification	靭帯石灰化	0	1 (0.2)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (0.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	3 (0.6)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (0.2)
Osteochondrosis	骨端症	0	1 (0.2)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.2)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	1 (0.2)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	19 (3.6)	13 (2.5)
Urinary retention	尿閉	6 (1.1)	3 (0.6)
Renal failure acute	急性腎不全[d]	5 (0.9)	1 (0.2)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Oliguria	乏尿	3 (0.6)	1 (0.2)
Renal failure	腎不全	2 (0.4)	0
Calculus bladder	膀胱結石	1 (0.2)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.2)	4 (0.8)
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.2)	0
Bladder dilatation	膀胱拡大	0	1 (0.2)
Micturition urgency	尿意切迫	0	1 (0.2)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.2)
Urinary incontinence	尿失禁	0	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.4)	2 (0.4)
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)
Testicular pain	精巣痛	1 (0.2)	0
Scrotal oedema	陰嚢浮腫	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	44 (8.3)	47 (8.9)
Pyrexia	発熱	24 (4.5)	24 (4.5)
Asthenia	無力症	10 (1.9)	12 (2.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (1.5)	6 (1.1)
Local swelling	局所腫脹[d]	2 (0.4)	0
Chills	悪寒	1 (0.2)	1 (0.2)
Fatigue	疲労	1 (0.2)	1 (0.2)
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)
Impaired healing	治癒不良	1 (0.2)	0
Infusion site erythema	注入部位紅斑	1 (0.2)	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	1 (0.2)	0

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Injection site phlebitis	注射部位静脈炎	1 (0.2)	0
Multi-organ failure	多臓器不全[d]	1 (0.2)	0
Oedema	浮腫	1 (0.2)	0
Pain	疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Sudden death	突然死	1 (0.2)	1 (0.2)
Unintentional medical device removal	偶発的医療機器除去	1 (0.2)	0
Catheter site oedema	カテーテル留置部位浮腫	0	1 (0.2)
Feeling hot	熱感	0	1 (0.2)
Infusion site phlebitis	注入部位静脈炎	0	1 (0.2)
Injection site reaction	注射部位反応	0	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	23 (4.3)	12 (2.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	3 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	2 (0.4)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図QT延長	3 (0.6)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2 (0.4)	1 (0.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (0.4)	1 (0.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ST部分上昇	1 (0.2)	0

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常T波	1 (0.2)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.2)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.2)	0
Peritoneal fluid analysis abnormal	腹腔液検査異常	1 (0.2)	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (0.2)	1 (0.2)
Weight decreased	体重減少	1 (0.2)	0
Candida test positive	カンジダ検査陽性	0	2 (0.4)
Hypophonesis	打聴診音減弱	0	1 (0.2)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	39 (7.4)	28 (5.3)
Wound dehiscence	創離開	10 (1.9)	9 (1.7)
Wound secretion	創部分泌	5 (0.9)	5 (0.9)
Abdominal wound dehiscence	腹部創離開	3 (0.6)	1 (0.2)
Gastrointestinal stoma necrosis	消化管ストーマ壊死	3 (0.6)	0
Intestinal anastomosis complication	腸管吻合合併症	2 (0.4)	0
Pneumothorax traumatic	外傷性気胸	2 (0.4)	0
Postoperative ileus	術後イレウス	2 (0.4)	1 (0.2)
Postoperative wound complication	術後創合併症	2 (0.4)	0
Procedural site reaction	処置部位反応	2 (0.4)	1 (0.2)
Anaesthetic complication pulmonary	麻酔による呼吸器合併症	1 (0.2)	0
Anastomotic leak	吻合部漏出	1 (0.2)	0
Anastomotic stenosis	吻合部狭窄	1 (0.2)	0
Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍	1 (0.2)	0
Contusion	挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)	Meropenem (N=529)
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	1 (0.2)	1 (0.2)
Haematuria traumatic	外傷性血尿	1 (0.2)	0
Head injury	頭部損傷	1 (0.2)	0
Incision site pruritus	切開部位そう痒感	1 (0.2)	0
Overdose	過量投与	1 (0.2)	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	1 (0.2)	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (0.2)	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.2)	0
Procedural vomiting	処置による嘔吐	1 (0.2)	0
Seroma	漿液腫	1 (0.2)	4 (0.8)
Suture related complication	縫合関連合併症	1 (0.2)	0
Ureteric anastomosis complication	尿管吻合合併症	1 (0.2)	0
Wound complication	創合併症	1 (0.2)	1 (0.2)
Wound haematoma	創傷血腫	1 (0.2)	0
Anaemia postoperative	術後貧血	0	2 (0.4)
Laceration	裂傷[d]	0	1 (0.2)
Pancreatic injury	膵損傷	0	1 (0.2)
Post procedural bile leak	処置後胆汁漏出	0	1 (0.2)
Wound decomposition	創腐敗	0	1 (0.2)
Wound evisceration	創部内臓脱出	0	1 (0.2)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.2)	0
Endotracheal intubation	気管内挿管	1 (0.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; LFU = late follow-up; LLT = lowest level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.

a. Patients with multiple AEs are counted once for each SOC and/or PT.

b. This table is sorted by SOC in international order and by PT in decreasing order of frequency in patients treated with CAZ-AVI + Metronidazole.

Table 76. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b] 器官別大分類/基本語[b]	**CAZ-AVI + Metronidazole (N=529)**	**Meropenem (N=529)**

c. Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary. Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the LFU visit.
d. LLT according to MedDRA/J version 25.0 is presented because the corresponding PT does not exist in this version.
MedDRA version 16.1. MedDRA/J version 25.0 is applied for Japanese translation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: 総括報告書Table 11.3.2.2.2

15. D4280C00018 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：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

15.1. 試験概要

治験実施施設[a]：中国（26 施設），韓国（15 施設），ベトナム（2 施設）

治験期間：2013 年 1 月 [redacted] 日～2015 年 3 月 [redacted] 日

開発段階：第 3 相

15.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索的目的および評価項目を Table 77 に示した。

[a] 治験総括報告書 Table 11.1.2.5 から補足

Table 77. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Primary objective	Efficacy	To assess the non-inferiority (based on a 12.5% margin) of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem alone with respect to clinical cure at the TOC in patients who were CE	Proportion of patients with clinical cure at the TOC visit in the CE analysis set
Secondary objective	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to the clinical cure at the EOT with IV study therapy, the TOC and at the LFU in patients who were ME	Proportion of patients with clinical cure at the EOT, TOC and LFU visits in the ME, and the extended ME analysis sets[a]
Secondary objective	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to the clinical cure at the EOT with IV study therapy, the TOC and at the LFU in patients who had at least 1 identified pathogen (mMITT)	Proportion of patients with clinical cure at the EOT, TOC and LFU visits in the mMITT analysis set[a]
Secondary objective	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem with respect to clinical cure at EOT and LFU in patients who were CE	Proportion of patients with clinical cure at the EOT and LFU visits in the CE analysis set[a]
Secondary objective	Efficacy	To determine the per-patient and per-pathogen microbiologic response of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem at EOT, TOC, and LFU in patients in mMITT and in patients who were ME	Proportion of patients with a favorable per-patient microbiological response at the EOT, TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a] Proportion of favorable per-pathogen microbiological response at the EOT, TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a] Favorable per-pathogen microbiological response at the EOT, TOC, and LFU visits by MIC categories in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a]

Table 77. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary objective	Efficacy	To evaluate the efficacy of CAZ-AVI plus metronidazole versus meropenem in pathogens resistant to ceftazidime	Proportion of patients with a favorable clinical response and favorable per-patient microbiological response at the TOC visit for patients infected with ceftazidime-resistant pathogens in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a] Proportion of patients with a favorable per-pathogen microbiological response at the TOC visit for patients infected with ceftazidime-resistant pathogens in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets[a]
Secondary objective	Efficacy	To compare the time to first defervescence of CAZ-AVI plus metronidazole versus meropenem in patients who were on IV study therapy and who had fever at study entry both in patients who were CE and in patients who were ME	Time to first defervescence while on IV study therapy in the CE, ME, and the extended ME analysis sets for patients who had fever at study entry[a]
Secondary objective	Safety	To evaluate the safety and tolerability profile of CAZ-AVI plus metronidazole compared to meropenem in the treatment of patients with cIAI in the Safety analysis set	Incidence and severity of AEs and SAEs, exposure, mortality, reasons for discontinuations of IV study therapy and study, vital sign measurements, physical examination findings, 12-lead electrocardiogram parameters (QRS, RR interval, heart rate, QT interval, QTcB, and QTcF), and clinically important changes in clinical chemistry, hematology, and urinalysis laboratory values[b]
Secondary objective	PK	To evaluate the pharmacokinetics of the individual components of CAZ-AVI (avibactam and ceftazidime) in patients with cIAI	Ceftazidime and avibactam plasma concentrations at the specified sampling windows
Secondary objective[c]	PK	To evaluate CAZ-AVI exposure and the antimicrobial response relationship in patients with cIAI	Ceftazidime and avibactam compartmental PK parameters derived from population PK analysis and potential PK/PD relationships

Table 77. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Exploratory objective	Efficacy	To explore the timing of the resolution of signs and symptoms associated with cIAI for patients receiving CAZ-AVI plus metronidazole versus meropenem	Signs and symptoms associated with cIAIs at recorded time points
Exploratory objective[c]	Efficacy	To assess the consequence of first-line treatment failure in the treatment of patients with cIAI as defined by the health utilization variables.	Exploratory healthcare utilization variables including: length of hospital stay, length of ICU stay and/or transfer to the ICU, length of IV therapy, and mortality caused by cIAIs (up to the LFU visit)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cIAI = complicated intra-abdominal infection; EOT = end-of-treatment; ICU = intensive care unit; IV = intravenous; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetic; QTcB = corrected QT interval using Bazett's formula; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's formula; SAE = serious adverse event; TOC = test-of-cure.

d. The analyses of the secondary variables were considered supportive of the primary efficacy results. No inferential hypothesis was tested; therefore, summary statistics and corresponding confidence intervals generated for these variables were not adjusted for multiplicity.
e. No inferential statistical tests were performed for any safety analysis.
f. The results of this analysis will be reported separately outside of this clinical study report.

15.1.2. 治験デザイン

本治験は，複雑性腹腔内感染症（complicated intra-abdominal infection：cIAI）の成人入院患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：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，前向き，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。cIAI の定義は，管腔臓器から腹腔内への穿孔が認められ，外科的介入を要する感染症とした。音声自動応答システム／ウェブ自動応答システムを用いて適格な治験参加者を 1：1 の比で CAZ-AVI＋メトロニダゾール群またはメロペネム群に無作為に割り付けた。

静脈内投与による治験薬の二重盲検投与期間は最短 5 日間（15 回投与），最長 14 日間とし，その後，治験薬最終投与（end-of-treatment：EOT）時点，治癒判定（test-of-cure：TOC）時点および後期フォローアップ（late follow-up：LFU）時点に来院日を設けた。投与期間は治験担当医師の裁量により決定可能とし，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）に基づいて判断した。ベースライン時の疾患重症度［Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（APACHE II）スコア：10 以下または 10 超 30 以下］および国（中国または中国以外）を層別因子として，治験参加者を層別化した。なお，層別因子には含めなかったが，虫垂穿孔または虫垂膿瘍の治験参加者の割合を約 40%に制限した。

15.1.3. 診断および主な組み入れ基準

術前に cIAI が疑われた，または術中もしくは術後に cIAI と確定診断された入院中の治験参加者（年齢：18～90 歳）を本治験への組み入れに適格とした。

15.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

15.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 78 に示した。

Table 78. Details of Investigational Products

Investigational Product	Dosage Form and Strength	Manufacturer	Batch Number
CAZ-AVI	CAZ-AVI powder for concentrate for solution for infusion 2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam	GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Italy	2001, 2003, 2005
Metronidazole intravenous	Metronidazole 500 mg/100 mL solution for infusion	Baxter Healthcare Ireland	12J07G65, 13C01G62, 13C08G62, 14D18G62, 12G21G62
Placebo to metronidazole	Saline solution for infusion	Baxter Healthcare Ireland[a]	12J15G62, 13C06G61, 14D02G61, 12C22G62
Meropenem	Meropenem powder for solution for infusion 1000 mg	ACS Dobfar S.p.A., Italy [a]	2A12B27, 1A11B02, 1A12C17

Abbreviation: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.
a. 総括報告書 Errata Table 1 から補足

15.1.4.2. 用法および用量

CAZ-AVI＋メトロニダゾール群に無作為化された治験参加者には，メロペネムのプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与した直後に CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg）を静脈内投与し，その直後にメトロニダゾール 500 mg を静脈内投与した。メロペネム群に無作為化された治験参加者には，メロペネム 1000 mg を静脈内投与した直後に CAZ-AVI のプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与し，その直後にメトロニダゾールのプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与した。治験薬の投与は 8 時間（±30 分）ごとに行った。治験薬の静脈内投与期間中に推定クレアチニンクリアランスが 31 mL/min 以上 50 mL/min 以下（中等度の腎機能障害）に低下した治験参加者では用量調節を行うこととし，CAZ-AVI はセフタジジム 1000 mg＋アビバクタム 250 mg（12 時間ごとに投与）に減量し，メロペネムは 1000 mg（12 時間ごとに投与）に減量した。

15.1.4.3. 投与期間

CAZ-AVI＋メトロニダゾールおよびメロペネムの投与期間は 5～14 日間とした。

15.1.5. 統計解析方法

15.1.5.1. 症例数の設定根拠[a]

これまでの臨床試験の結果を総合的に勘案して，cIAI を対象とする非劣性検証では非劣性マージンを-12.5%に設定するのが適切と考えられた。clinically evaluable（CE）集団での潜在的な臨床効果を両投与群とも 80%と仮定した場合，両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）の下限が非劣性マージン-12.5%を上回る確率（検出力）を 80%とするには，CE 集団において各投与群 161 例の無作為化治験参加者が必要と算出された。無作為化された治験参加者の 80%が CE 集団に含まれると仮定した場合，無作為化に必要な治験参加者数は各投与群 202 例と算出された。以上より，合計約 404 例の適格な治験参加者を組み入れ，無作為化する計画とした。なお，中国国家食品薬品監督管理局の規定により，同国では評価可能な治験参加者を 200 例確保することが求められていたため，上記の 404 例のうち約 250 例を中国で組み入れることとした。

15.1.5.2. 解析対象集団

Modified intent-to-treat（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。ただし，CAZ-AVI＋メトロニダゾールおよびメロペネムの両方の投与を受けた治験参加者は除外した。

Microbiologically modified intent-to-treat（mMITT）集団：cIAI の疾患定義を満たし，組み入れ時に 1 種類以上の原因菌が分離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，治験薬に通常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。

CE 集団：EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点で個別に設定した。cIAI と適切に診断され，総括報告書本文 5.7.2 項に記載された，投与期間，臨床効果，治験実施計画書からの逸脱，抗菌薬および感染源管理に関する追加基準を満たすすべての治験参加者と定義した。ただし，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した。

Microbiologically evaluable（ME）集団：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，いずれの治験薬にも感受性を示す好気性グラム陰性菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

Extended microbiologically evaluable（eME）集団：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，感受性にかかわらず好気性グラム陰性菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：投与量にかかわらず治験薬を静脈内投与されたすべての治験参加者と定義した。

薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析対象集団：セフタジジムまたはアビバクタムの血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書本文 5.7.3 項から補足

15.1.5.3. 統計解析

有効性の主要評価項目として，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の TOC 時点の臨床効果をメロペネム群と比較した。CE 集団における臨床効果の群間差（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群とメロペネム群の差）の両側 95% CI を非層別 Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。臨床効果の群間差の 95% CI 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。

有効性の主要評価項目に対する感度分析を実施した。

有効性の副次評価項目については，必要に応じて，非層別 Miettinen-Nurminen 法を用いて両側 95% CI を算出した。

安全性は安全性解析対象集団を用いて評価した。安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図および身体学的検査とした。

15.2. 試験結果

15.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳および各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 79）。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。ベースライン時に分離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。

Table 79. Patient Disposition

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI + Metronidazole	Meropenem	Total
Patients enrolled			486
Patients randomised	219	222	441
Patients who received treatment[a]	215 (98.2)	217 (97.7)	432 (98.0)
Patients who completed treatment	196 (89.5)	202 (91.0)	398 (90.2)
Patients who discontinued treatment[b]	19 (8.7)	15 (6.8)	34 (7.7)
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)
Analysis Sets			
Safety	215 (98.2)	217 (97.7)	432 (98.0)
MITT	214 (97.7)	217 (97.7)	431 (97.7)
CE at TOC	177 (80.8)	184 (82.9)	361 (81.9)
mMITT	143 (65.3)	152 (68.5)	295 (66.9)
Extended ME at TOC	100 (45.7)	119 (53.6)	219 (49.7)
ME at TOC	99 (45.2)	113 (50.9)	212 (48.1)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MITT = modified intent-to-treat; mMITT = microbiologically modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.

c. Safety analysis set

d. 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.

15.2.2. 有効性の結果

CE 集団での TOC 時点の臨床効果について，群間差の 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，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（Table 80）。

Table 80. Clinical Response at TOC

Analysis Set	Response	Number (%) of Patients: CAZ-AVI + Metronidazole (N=177)	Meropenem (N=184)	Difference[a] (95% CI)[b]
CE at TOC	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; TOC = test-of-cure.

c. Difference = difference in clinical cure rates (CAZ-AVI + metronidazole treatment group minus meropenem treatment group).

d. The CI for the difference is calculated using the unstratified Miettinen & Nurminen method.

層別因子で調整した感度分析における臨床効果は 0.4%（95% CI：-4.97, 5.69）であり，主要解析の結果と一致した。

CE 集団（TOC 時点）を用いた部分集団解析も実施した。部分集団解析は，年齢カテゴリー，性別，APACHE II スコア，国，cIAI の診断，感染過程，登録時期，前治療抗菌薬の有無，過去に受けた腹部手術の合併症，無効であった前治療薬の有無，感染症の種類（単数菌感染または複数菌感染），ベースライン時の腎機能および菌血症の有無に基づいて実施した。これらの部分集団での臨床効果の群間差は，全体集団での結果とおおむね一致しており，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。

臨床効果に関する副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と同様であり，MITT 集団および CE 集団と比較して治験参加者数が少なかった mMITT 集団を除き，いずれの解析対象集団でも TOC 時点および LFU 時点での群間差の 95% CI の下限は-12.5%を数値的に上回った。

mMITT 集団では，臨床効果が「判定不能」であった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ため，TOC 時点の臨床効果の群間差は ME 集団および eME 集団より大きかった。同様に，mMITT 集団での部分集団解析（中国の治験参加者および術前に登録された治験参加者の部分集団を含む）でも，「判定不能」の治験参加者の割合に投与群間で不均衡が認められたことによる影響がみられた。臨床効果が「治癒せず」と判定された治験参加者の割合はいずれの解析対象集団でも同程度であった。

MITT 集団，mMITT 集団および CE 集団で臨床効果が「治癒せず」と判定された治験参加者の割合は，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 時点の臨床効果の群間差は，CE 集団では 0.9%（95% CI：-3.40, 5.29）に対し，mMITT 集団では-4.0%（95% CI：-11.24, 2.91）であった。この差（-3.5%）は主に，「判定不能」の治験参加者の割合に不均衡が認められたことによるものであった。mMITT 集団での EOT 時点の臨床効果が「判定不能」であった治験参加者の割合の群間差は，TOC 時点と同程度であった。いずれの解析対象集団でも EOT 時点での群間差の 95% CI の下限は-12.5%を数値的に上回った。

LFU 時点の臨床効果は，TOC 時点での結果と一致しており，いずれの解析対象集団でも群間差の 95% CI の下限は-12.5%以上であった。

臨床効果が「治癒せず」と判定された理由は，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様であった。MITT 集団での TOC 時点での臨床効果が「治癒せず」と判定された理由で最も多かったのは「過去に治癒せずの基準を満たした」であり，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 10 例（4.7%）およびメロペネム群の 9 例（4.1%）に認められた。MITT 集団での EOT 時点の臨床効果が「治癒せず」と判定された治験参加者は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 10 例（4.7%），メロペネム群で 9 例（4.1%）であった。EOT 時点では，各投与群 8 例（3.7%）が持続する症状に対する追加の抗菌薬治療を受けていた。

原因菌別の TOC 時点の臨床効果は，Enterobacterales（腸内細菌目細菌）に対し 90%超，*Pseudomonas aeruginosa* に対し約 90%と高かった。すべての原因菌に対する eME 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 93.0%，メロペネム群で 95.0%であり，いずれの投与群でも 90%を上回った。群間差は-2.0%（95% CI：-9.33, 4.63）であった。eME 集団で最も多く認められた腸内細菌目細菌はいずれの投与群でも *Escherichia coli* であった。*Escherichia coli* に対する TOC 時点の臨床効果は，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）であった。mMITT 集団では，*Escherichia coli* に対する TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 83.3%，メロペネム群で 94.4%であり，群間差は-11.0%（95% CI：-21.21, -1.81）であった。この差は，TOC 時点の臨床効果が「判定不能」であった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によるものであった。

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有効であり，臨床効果はセフタジジム感受性菌に対する臨床効果と同程度であった。eME 集団では，すべての原因菌に対する 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 96.2%であり，群間差は-0.5%（95% CI：-17.93, 15.43）であった。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群での臨床効果は，eME 集団および ME 集団で mMITT 集団より高かった。セフタジジム耐性腸内細菌目細菌に対する TOC 時点の臨床効果は，ME 集団では，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 95.2%，メロペネム群で 95.7%であり，群間差は-0.4%（95% CI：-19.26, 17.25）であった。eME 集団では，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 95.2%，メロペネム群で 96.0%であり，群間差は-0.8%（95% CI：-19.51, 15.78）であった。mMITT 集団では，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 81.5%，メロペネム群で 92.9%であり，群間差は-11.4%（95% CI：-31.07, 7.34）であった。

微生物学的効果はいずれの治験参加者でも臨床効果から推定されたため，臨床効果の結果と同様であった。

いずれの投与群および解析対象集団でも治験薬投与開始後に新たな感染は認められなかった。

解熱までの時間に投与群間で差は認められなかった。ただし，ベースライン時に発熱が認められた治験参加者は少なかった。

15.2.3. 薬物動態の結果

母集団 PK 解析を実施し，結果を別途報告した。セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度は，CAZ-AVI の過去の試験から想定されるものであった。

15.2.4. 薬力学の結果

セフタジジムの血漿中濃度を測定・解析した後，適切な PK モデルを用いて，セフタジジムの非結合型薬物濃度が CAZ-AVI の最小発育阻止濃度を超える時間の割合を算出した。同様に，アビバクタムが閾値濃度を超える時間の割合とアビバクタムによるβ-ラクタマーゼ阻害作用に相関が認められることから，アビバクタムの血漿中濃度を測定・解析した後，適切な PK モデルを用いて，アビバクタムの非結合型薬物濃度が閾値濃度を超える時間の割合を PK/薬力学（pharmacodynamics：PD）の指標として算出した。PK/PD モデリングの詳細は別途報告した。

15.2.5. 薬物動態／薬力学関係の結果

母集団 PK 解析によるアビバクタムおよびセフタジジムの PK パラメータ（コンパートメントモデルを使用）と潜在的な PK/PD 関係については別途報告した。

15.2.6. 安全性の結果

投与期間の中央値はいずれの投与群でも 6 日であった。いずれの投与群でも 90%超の治験参加者が，治験実施計画書で規定された投与期間（5～14 日間）を遵守していた。

15.2.6.1. 有害事象

LFU 時点までに発現したすべての有害事象を Table 82 に示した。

有害事象の発現頻度および傾向は投与群間で同程度であり，重症度はおおむね軽度または中等度であった（Table 81）。CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で最も多く認められた有害事象は，セフタジジムまたはメトロニダゾールの添付文書に記載されたものであり，想定内であった。

EOT 時点および LFU 時点の両時点で認められた有害事象の器官別大分類で最も多かったものは，いずれの投与群でも「胃腸障害」であった。「胃腸障害」に該当する有害事象で最も多く認められた事象は悪心であった。LFU 時点の悪心の発現頻度は CAZ-AVI＋メトロニダゾール群（8.4%）でメロペネム群（1.8%）より高かった。

Table 81. Adverse Events Up to the LFU Visit in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients[a]	
AE category	CAZ-AVI + Metronidazole (N=215)	Meropenem (N=217)
Any AE	82 (38.1)	83 (38.2)
Any AE with outcome = death[b]	0	1 (0.5)
Any SAE	9 (4.2)	11 (5.1)
Any AE leading to discontinuation of IP[c]	7 (3.3)	3 (1.4)
Any AE of severe intensity	5 (2.3)	5 (2.3)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; IP = investigational product; LFU = late follow-up; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

d. Patients with multiple AEs were counted once for each SOC and/or PT.
e. Deaths due to disease progression are not presented here.
f. 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 LFU visit.

MedDRA version 18.0.
Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

15.2.6.2. 死亡

死亡の発現頻度は低く，投与群間で同程度であった。死亡に至った有害事象はいずれも，治験薬と関連なしと治験担当医師により判断された。

疾患進行による死亡が 2 例（いずれも CAZ-AVI＋メトロニダゾール群）に認められた。死亡に至った有害事象はメロペネム群の 1 例（誤嚥性肺炎）に発現した。

15.2.6.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI について新たな安全性上の懸念を示すパターンは認められなかった。

治験薬とおそらく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＋メトロニダゾール群の 1 例（肝機能異常）およびメロペネム群の 1 例（錯乱状態）の合計 2 例に発現した。

LFU 時点までの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 4.2%，メロペネム群で 5.1%であった。

15.2.6.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止の発現頻度は低く，CAZ-AVI について新たな安全性上の懸念を示すパターンは認められなかった。

投与中止に至った治験参加者の割合は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 3.3%，メロペネム群で 1.4%であった。

15.2.6.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間中，いずれの投与群でも，バイタルサイン測定値および心電図データに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

血液学的検査値および血液生化学検査値の変化に臨床的に意義のある傾向やパターンは認められなかった。臨床的に意義があると考えられる変化が認められた治験参加者の割合は低く，投与群間で同程度であった。Hy's law に該当する治験参加者は認められなかった。

15.3. 結論

- 主要解析対象集団（CE 集団）での TOC 時点の臨床効果の比較から，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。
- 副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と一致していた。
- mMITT 集団の TOC 時点および LFU 時点以外では，臨床効果の群間差の 95% CI の下限は-12.5%を上回った。mMITT 集団の TOC 時点および LFU 時点では，臨床効果が「判定不能」であった治験参加者の割合に投与群間で不均衡が認められた。
- 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有効であり，臨床効果はセフタジジム感受性菌に対する臨床効果と同程度であった。
- CAZ-AVI の忍容性は良好であった。新たな安全性上の懸念は認められず，セフタジジムおよびセファロスポリン系薬剤の安全性プロファイルを反映していた。

15.4. 有害事象全件表

Table 82. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI + Metronidazole (N=215)	Meropenem (N=217)
Patients with any AE[c]	すべての有害事象[c]	82 (38.1)	83 (38.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (6.0)	11 (5.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (1.4)	2 (0.9)
Abdominal infection	腹部感染	1 (0.5)	0
Body tinea	体部白癬	1 (0.5)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.5)	0
Incision site infection	切開部位感染[d]	1 (0.5)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (0.5)	0
Post procedural infection	処置後感染	1 (0.5)	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.5)	2 (0.9)
Skin candida	皮膚カンジダ	1 (0.5)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)
Wound infection	創傷感染	1 (0.5)	3 (1.4)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (0.5)
Pneumonia	肺炎	0	2 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1 (0.5)
Metastasis	転移	1 (0.5)	0
Metastatic neoplasm	遠隔転移を伴う新生物	1 (0.5)	0
Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫	0	1 (0.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (1.4)	1 (0.5)
Anaemia	貧血	2 (0.9)	0
Cytopenia	血球減少症	1 (0.5)	0
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (0.5)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.5)	1 (0.5)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (0.9)	3 (1.4)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.5)	0

Table 82. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI + Metronidazole (N=215)	Meropenem (N=217)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.5)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (0.5)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (0.5)
Hypophosphataemia	低リン血症	0	1 (0.5)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	0	2 (0.9)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.9)	3 (1.4)
Delirium	譫妄	2 (0.9)	0
Insomnia	不眠症	1 (0.5)	1 (0.5)
Confusional state	錯乱状態	0	1 (0.5)
Illusion	錯覚	0	1 (0.5)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (3.3)	6 (2.8)
Headache	頭痛	3 (1.4)	5 (2.3)
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.9)	1 (0.5)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.5)	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (0.5)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.5)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	1 (0.5)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (1.9)	6 (2.8)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.5)	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.5)	1 (0.5)
Nodal arrhythmia	結節性不整脈	1 (0.5)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.5)	1 (0.5)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.5)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.5)
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	0	1 (0.5)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.5)
Ventricular dysfunction	心室機能不全	0	1 (0.5)
Vascular disorders	血管障害	4 (1.9)	2 (0.9)
Hypertension	高血圧	4 (1.9)	1 (0.5)

Table 82. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI + Metronidazole (N=215)	Meropenem (N=217)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (6.0)	16 (7.4)
Productive cough	湿性咳嗽	5 (2.3)	6 (2.8)
Cough	咳嗽	3 (1.4)	8 (3.7)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (1.4)	2 (0.9)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5)	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.5)	0
Laryngeal disorder	喉頭障害	1 (0.5)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.5)	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (0.5)	0
Atelectasis	無気肺	0	1 (0.5)
Nasal obstruction	鼻閉塞	0	1 (0.5)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	41 (19.1)	26 (12.0)
Nausea	悪心	18 (8.4)	4 (1.8)
Diarrhoea	下痢	13 (6.0)	16 (7.4)
Constipation	便秘	5 (2.3)	3 (1.4)
Vomiting	嘔吐	5 (2.3)	4 (1.8)
Abdominal pain	腹痛	3 (1.4)	1 (0.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (0.9)	0
Dyspepsia	消化不良	2 (0.9)	1 (0.5)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.5)	2 (0.9)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.5)	0
Ascites	腹水	1 (0.5)	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.5)	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.5)	0
Gastritis	胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)
Intestinal fistula	腸管瘻	1 (0.5)	0
Lip pruritus	口唇そう痒症	1 (0.5)	0

Table 82. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI + Metronidazole (N=215)	Meropenem (N=217)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (0.5)
Ileus	イレウス	0	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.9)	7 (3.2)
Cholangitis acute	急性胆管炎	1 (0.5)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.5)	6 (2.8)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (4.2)	7 (3.2)
Rash	発疹	3 (1.4)	1 (0.5)
Hyperhidrosis	多汗症	2 (0.9)	1 (0.5)
Pruritus	そう痒症	2 (0.9)	2 (0.9)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.5)	0
Erythema	紅斑	1 (0.5)	1 (0.5)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.5)	1 (0.5)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	2 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (1.9)	1 (0.5)
Back pain	背部痛	3 (1.4)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.5)	1 (0.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.5)	4 (1.8)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.5)	1 (0.5)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	0	1 (0.5)
Dysuria	排尿困難	0	3 (1.4)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (7.0)	17 (7.8)
Pyrexia	発熱	9 (4.2)	13 (6.0)
Chills	悪寒	2 (0.9)	0
Asthenia	無力症	1 (0.5)	0

Table 82. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI + Metronidazole (N=215)	Meropenem (N=217)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (0.5)	0
Fatigue	疲労	1 (0.5)	0
Oedema	浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.5)	0
Swelling	腫脹	1 (0.5)	0
Impaired healing	治癒不良	0	2 (0.9)
Injection site swelling	注射部位腫脹	0	1 (0.5)
Investigations	臨床検査	9 (4.2)	9 (4.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	2 (0.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	2 (0.9)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	1 (0.5)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.5)	0
Body temperature increased	体温上昇	1 (0.5)	0
Gastric pH decreased	胃内pH低下	1 (0.5)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.5)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	0	1 (0.5)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図QT延長	0	1 (0.5)
Protein total decreased	総蛋白減少	0	1 (0.5)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (0.5)
pH body fluid increased	体液pH上昇	0	1 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (1.4)	2 (0.9)
Incision site complication	切開部位合併症	1 (0.5)	1 (0.5)
Injury corneal	角膜損傷	1 (0.5)	0
Wound secretion	創部分泌	1 (0.5)	1 (0.5)

Table 82. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System Organ Class/Preferred Term[b] 器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI + Metronidazole (N=215)	Meropenem (N=217)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; LFU = late follow-up; LLT = lowest level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.

a. Patients with multiple AEs are counted once for each SOC and/or PT.
b. This table is sorted by SOC in international order and by PT in decreasing order of frequency in patients treated with CAZ-AVI + Metronidazole.
c. Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary. Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the LFU visit.
d. LLT according to MedDRA/J version 25.0 is presented because the corresponding PT does not exist in this version.

MedDRA version 18.0. MedDRA/J version 25.0 is applied for Japanese translation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: 総括報告書Table 11.3.2.2.2.

16. D4280C00006 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：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

16.1. 試験概要

治験実施施設[a]：アルゼンチン（3 施設），ブルガリア（9 施設），クロアチア（3 施設），チェコ（1 施設），フランス（1 施設），イスラエル（4 施設），韓国（2 施設），メキシコ（2 施設），ペルー（2 施設），ルーマニア（5 施設），ロシア（8 施設），南アフリカ（1 施設），スペイン（2 施設），トルコ（4 施設），ウクライナ（4 施設），米国（2 施設）

治験期間：2013 年 1 月 [redacted] 日～2014 年 9 月 [redacted] 日

開発段階：第 3 相

16.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索的目的および評価項目を Table 83 に示した。

[a] 総括報告書 Table 11.1.2.4 から補足

Table 83. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Primary	Efficacy	To estimate the per-patient clinical response to CAZ-AVI and BAT at the TOC visit in the treatment of selected serious infections caused by ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens.	Proportion of patients with clinical cure at the TOC visit in the mMITT analysis set.
Secondary	Efficacy	To further evaluate the clinical response to CAZ-AVI and BAT at different visits and in patient subgroups (including entry diagnosis, pathogen and previously failed treatment class).	Proportion of patients with clinical cure at the EOT, FU1, and FU2 visits in the mMITT analysis set and at the EOT, TOC, FU1, and FU2 visits in the extended ME analysis set. Proportion of patients with clinical cure at the TOC visit, by pathogen (eg, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*), and by entry diagnosis (cIAI/cUTI) in the mMITT and extended ME analysis sets. Proportion of patients with clinical cure by previously failed treatment class (eg, quinolone, β-lactam/β-lactamase inhibitor, third- or fourth generation cephalosporin, carbapenem), at the TOC visit in the mMITT analysis set, and at the EOT, TOC, FU1, and FU2 visits in the extended ME analysis set.

Table 83. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary	Efficacy	To estimate the microbiological response to CAZ-AVI and BAT in the treatment of selected serious infections caused by ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens.	Proportion of favorable per-pathogen microbiological response at the EOT, TOC, FU1, and FU2 visits in the mMITT and extended ME analysis sets. Proportion of patients with a favorable per-patient microbiological response at the EOT, TOC, FU1, and FU2 visits in the mMITT and extended ME analysis sets. Proportion of favorable per-pathogen microbiological response at the EOT, TOC, FU1, and FU2 visits, by MIC categories in the mMITT and extended ME analysis sets.
Secondary	Efficacy	To evaluate the reasons for treatment change and/or discontinuation for CAZ-AVI and BAT.	Reasons for treatment change and/or discontinuation in the mMITT analysis set.
Secondary	Efficacy	To estimate the 28-day, all-cause mortality among patients treated with CAZ-AVI and BAT.	The 28-day mortality rate in the mMITT and extended ME analysis sets.
Secondary	Safety	To evaluate the safety and tolerability profile of CAZ-AVI and BAT for the treatment of selected serious infections caused by ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens.	Incidence and severity AEs and SAEs, exposure, mortality, reasons for discontinuations of study therapy and study, vital sign measurements (blood pressure and heart rate), physical examination findings and IAI- and UTI-focused physical examination findings, 12-lead ECG parameters (QRS, RR interval, heart rate, QT interval, QTcB and QTcF, and clinically important changes in biochemistry, hematology, and urinalysis laboratory values.

Table 83. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary	PK	To evaluate the pharmacokinetics of the individual components of CAZ-AVI in this population with selected serious infections, and to characterize the relationship between the pharmacokinetics and clinical and microbiological response for CAZ-AVI.	The PK variables are ceftazidime and avibactam plasma concentrations in the nominal sampling windows.
Exploratory		To assess the change in symptoms from Baseline while on study therapy.	Clinical signs and symptoms included abdominal signs and symptoms plus abdominal and wound examinations for cIAI patients and fever or chills, flank pain, costovertebral angle tenderness, dysuria, urgency, frequency, incontinence, suprapubic pain, and nausea or vomiting for cUTI patients.
Exploratory		To collect data to allow an exploratory evaluation of health utilization[a].	Health economic variables included length of hospital stay, length of ICU stay and/or transfer to the ICU, length of study therapy, and mortality caused by cIAIs and cUTI (up to the TOC visit).

Abbreviations: AE = adverse event; BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; ECG = electrocardiogram; EOT = end-of-treatment; FU1 = follow-up 1; FU2 = follow-up 2; IAI = intra-abdominal infection; ICU = intensive care unit; ME = microbiologically evaluable; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; PK = pharmacokinetic; QTcB = corrected QT interval by Bazett's formula; QTcF = corrected QT interval by Fridericia's formula; SAE = serious adverse event; TOC = test-of-cure; UTI = urinary tract infection.
a. The evaluation of health utilization is not included in the clinical study report for the study.

16.1.2. 治験デザイン

本治験は，セフタジジム耐性グラム陰性菌による複雑性腹腔内感染症（complicated intra-abdominal infection：cIAI）または複雑性尿路感染症（complicated urinary tract infection：cUTI）の成人入院患者を対象に，セフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：CAZ-AVI）および利用可能な最善の治療法（best available therapy：BAT）について，有効性，安全性および忍容性を評価する第 3 相，前向き，非盲検，無作為化，多施設共同試験であった。文書による同意取得および適格性の確認後，治験実施医療機関の薬剤感受性率表を用いた分離株の評価に基づき，各治験参加者に対する BAT を治験担当医師が決定した。BAT を選択および記録した後，中央無作為化システムを用いて治験参加者を 1：1 の比で CAZ-AVI 群または BAT 群に無作為に割

り付けた。投与期間は，治験担当医師により適切と判断された期間（5～21 日間）とした。登録時の診断（cIAI または cUTI）および地域（北米および西欧，東欧またはその他）の分布が投与群間で均等となるよう無作為化を行った。各治験参加者に対して決定した BAT は，無作為化前に治験担当医師が文書に記録することとした。

16.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～90 歳で，セフタジジム耐性グラム陰性菌による cIAI または cUTI と診断された入院中の治験参加者を本治験への組み入れに適格とした。

16.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

16.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 84 に示した。

Table 84. Details of Investigational Products

Investigational Product	Dosage Form and Strength	Manufacturer	Batch Numbers
CAZ-AVI (single-vial product supply)	Sterile crystalline powder, 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam for solution for infusion	GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A UNIP	1002, 2001, 2002, 2003, 2005, 3001
Metronidazole intravenous[a]	Metronidazole 500 mg/100 mL solution for infusion	Baxter Healthcare SA	11F11G62, 12C25G61, 12G21G62, 12J27G62, 13C01G62, 13C8G62

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection.
a. All cIAI patients received metronidazole in addition to CAZ-AVI.

16.1.4.2. 用法および用量

CAZ-AVI 群に無作為化された治験参加者には，セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg を含む溶液 100 mL を一定の速度で 120 分かけて静脈内投与した。CAZ-AVI 群に無作為化された治験参加者のうち cIAI の治験参加者にはメトロニダゾールを併用投与することとし，CAZ-AVI を投与した直後にメトロニダゾール 500 mg を含む溶液 100 mL を一定の速度で 60 分かけて静脈内投与した。

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，治験薬を 8 時間（±30 分）ごとに反復投与した。

推定クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CL_{cr}）が 50 mL/min 以下（中等度および重度の腎機能障害）の治験参加者での CAZ-AVI の用量調節方法を Table 85 に示した。6 mL/min 未満の CL_{cr} は本治験の除外基準に該当するが，セフタジジムの推奨用量に基づき，組み入れ後に CL_{cr} が 6 mL/min 未満に低下した治験参加者での用量調節方法も Table 85 に示した。

Table 85. CAZ-AVI Dose, Regimens, and Infusion Times for Patients With Moderate to Severe Renal Impairment (Creatinine Clearance ≤50 mL/min)

Estimated Creatinine Clearance (mL/min)[a]	Ceftazidime and Avibactam Dose, Interval, Duration
31 to 50	1000 mg ceftazidime and 250 mg avibactam every 12 hours±30 minutes over 120 minutes at a constant rate of infusion
16 to 30	1000 mg ceftazidime and 250 mg avibactam every 24 hours±30 minutes over 120 minutes at a constant rate of infusion
6 to 15	500 mg ceftazidime and 125 mg avibactam every 24 hours±30 minutes over 120 minutes at a constant rate of infusion
Additional CAZ-AVI dosing information, should a patient's CL_{cr} decreased to <6 mL/min while on study therapy:	
<6[b]	500 mg ceftazidime and 125 mg avibactam every 48 hours±30 minutes over 120 minutes at a constant rate of infusion. If on intermittent hemodialysis, a supplemental dose should have been given following each dialysis session

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal tract infection; CL_{Cr} = creatinine clearance.
a Estimated creatinine clearance using Cockcroft Gault formula (Appendix E of clinical study protocol).
b CL_{Cr} <6 mL/min was an exclusion criterion for the study. Additional dosing information for CAZ-AVI was provided should a patient's CL_{Cr} decrease to <6 mL/min whilst receiving study therapy.
Note: Metronidazole infusion time=60 minutes (for cIAI patients). Dosing adjustments for metronidazole were not needed.

治験担当医師が決定した BAT を投与する群に無作為化された治験参加者には，当該治験担当医師の標準治療および当該地域の添付文書の推奨に基づく用量で投与を行った。cUTI に対して推奨される BAT は，メロペネム，イミペネム，ドリペネムおよびコリスチンとした。cIAI に対して推奨される 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。コリスチンは嫌気性細菌に対して臨床的に有用な効果がないため，cIAI と診断された治験参加者に対しコリスチンを選択した場合は，嫌気性細菌をカバーできるようメトロニダゾールの併用を検討することとした。上記の 5 種類以外の薬剤を選択する場合，または 2 種類以上の抗菌薬を併用投与する場合，治験担当医師は非推奨の治療法を選択した理由を文書に記録しなければならないものとした。BAT 群に無作為化された治験参加者には，治験担当医師の標準治療に従い，アミノグリコシドなどグラム陰性菌をカバーする薬剤の併用投与を許容した。

16.1.4.3. 投与期間

CAZ-AVI 群では，静脈内投与による治験薬の投与期間を最短 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 15 回投与に相当），最長 21 日間とした。BAT 群でも，静脈内投与による治験薬の投与期間を最短 5 日間，最長 21 日間とした。

16.1.5. 統計解析方法

16.1.5.1. 症例数の設定根拠

セフタジジム耐性グラム陰性菌に感染した治験参加者を多数組み入れることは困難と考えられたため，正式な検出力計算は実施せず，実施上の観点に基づいて治験参加者数を決定した。

各投与群約 200 例を組み入れる計画とした。この治験参加者数により，各投与群の臨床効果の 95%信頼区間（confidence interval：CI）が全体的な評価で±7%以内，30 例以上が該当する原因菌別の評価で±17%以内，60 例以上が該当する原因菌別の評価で±13%以内に収まることが担保された[a]。

16.1.5.2. 解析対象集団[b]

Microbiologically modified intent-to-treat（mMITT）集団：cIAI または cUTI と診断され，スクリーニング時の培養でセフタジジム耐性グラム陰性菌が分離され，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。

Extended microbiologically evaluable（eME）集団：治験薬最終投与（end-of-treatment：EOT）時点，治癒判定（test-of-cure：TOC）時点，フォローアップ 1（follow-up 1：FU1）時点およびフォローアップ 2（follow-up 2：FU2）時点（cUTI のみ）で個別に設定した。eME 集団は，以下の基準を満たすすべての治験参加者と定義した。

- mMITT 集団に含まれた。
- 治験薬の投与を 5 日間以上（有害事象により投与を中止した場合は 48 時間未満）受けた。
- 有効性の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かった。
- cIAI および cUTI 以外の感染症に対し，グラム陰性菌をカバーする全身性抗菌薬を用いた追加の抗菌薬療法（無作為化時に指定した治験薬は除く）を受けなかった。ただし，「治癒せず」と判定された治験参加者で使用された cIAI または cUTI に対する抗菌薬は除いた。
- cUTI の治験参加者の場合，EOT 時点，TOC 時点，FU1 時点および FU2 時点の各時点で，尿定量培養から「判定不能」以外の微生物学的効果が得られた。
- cIAI の治験参加者の場合，EOT 時点，TOC 時点および FU1 時点の各時点で「判定不能」以外の微生物学的効果が得られた。

[a] 総括報告書本文 5.7.3 項から補足

[b] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

安全性解析対象集団：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。安全性解析対象集団の治験参加者は，実際に投与された治験薬に基づいて評価した。両方の治験薬が投与された場合は，投与期間の大部分で投与された治験薬に基づいて評価した。

薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析対象集団：セフタジジムまたはアビバクタムの血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

16.1.5.3. 統計解析

有効性の主要目的は，CAZ-AVI および BAT に対する TOC 時点の患者ごとの臨床効果を評価することであった。解析対象集団は mMITT 集団とし，Jeffreys 法を用いて CAZ-AVI 群および BAT 群の TOC 時点の患者ごとの臨床効果の両側 95% CI を個別に算出した。投与群間の正式な統計学的比較は実施しなかった。また，フォレストプロットを用いて臨床効果の点推定値およびその両側 95% CI を投与群および登録時の診断ごとに示した。

有効性の副次評価項目のうち臨床効果および微生物学的効果に関する評価項目については，mMITT 集団および eME 集団で各効果判定に該当する治験参加者の割合を投与群および登録時の診断ごとに評価し，その両側 95% CI を Jeffreys 法により算出した。TOC 時点の臨床効果については，フォレストプロットを用いて投与群および登録時の診断ごとに点推定値およびその両側 95% CI も示した。

その他の有効性の副次評価項目およびベースライン特性については，規定の解析対象集団を対象とし，記述統計量または頻度を用いて投与群および登録時の診断ごとに要約した。

PK 解析対象集団について，規定された投与後の検体採取時間枠に基づいてセフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度の記述統計量を要約し，治験参加者ごとのデータを一覧表に示した。

安全性は安全性解析対象集団を用いて評価した。安全性解析では，実際に投与された治験薬に基づいて治験参加者を評価した。安全性解析の結果は投与群および登録時の診断ごとに示した。安全性解析では統計学的推測を実施しなかった。

解析はすべて，SAS® 9.1.3 を用いて実施した。

16.2. 試験結果

16.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 86 に示した。

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

16 ヵ国の 53 施設で合計 345 例を組み入れ，333 例を無作為化した。このうち，165 例（cUTI の治験参加者 153 例，cIAI の治験参加者 12 例）を CAZ-AVI 群に，168 例（cUTI の治験参加者 153 例，cIAI の治験参加者 15 例）を BAT 群に割り付けた。

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 の治験参加者 3 例，cIAI の治験参加者 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，治療効果の欠如が 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 の治験参加者）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。

cUTI および治験参加者数が少ない cIAI の治験参加者でも，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 54.6%，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 の患者集団の特性と一致していた。

本治験では，スクリーニング時の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た。cUTI の治験参加者では，ベースライン時に尿から分離された Enterobacterales（腸内細菌目細菌）の大部分（CAZ-AVI 群 99.2%，BAT 群 95.7%）がセフタジジム耐性［最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）：8 µg/mL 以上］であった。なお，5 例（CAZ-AVI 群 1 例，BAT 群 4 例）では，セフタジジム耐性グラム陰性尿路感染症原因菌 1 種類に加え，セフタジジム感受性尿路感染症原因菌も分離された。cUTI の治験参加者の尿から分離された *Pseudomonas aeruginosa* は，1 株を除いていずれもセフタジジム耐性（MIC：16 µg/mL 以上）であった。CAZ-AVI 群の 1 例では，ベースライン時にセフタジジム耐性の *Klebsiella pneumoniae* と，MIC が 2 µg/mL の *Pseudomonas aeruginosa* が 1 株ずつ分離された。CAZ-AVI に対する感受性に関しては，いずれの投与群でも cUTI の治験参加者の尿から分離された腸内細菌目細菌のほぼすべての分離株（98.5%）において，CAZ-AVI の MIC が暫定的な感受性範囲内（8 µg/mL 以下）であった。mMITT 集団では，CAZ-AVI 群の cUTI の治験参加者からベースライン時に分離された腸内細菌目細菌の 132 株中 2 株および *Pseudomonas aeruginosa* の 14 株中 9 株で CAZ-AVI の MIC が 8 µg/mL 超（すなわち CAZ-AVI に対し暫定的耐性）であった。

cIAI の治験参加者の腹腔内から分離された腸内細菌目細菌の 95.5%がセフタジジム耐性（MIC：8 µg/mL 以上）であった。cIAI の治験参加者の腹腔内から分離された腸内細菌目細菌のすべての分離株において，CAZ-AVI の MIC が暫定的な感受性範囲内であった。CAZ-AVI 群の cIAI の治験参加者 1 例では，*Pseudomonas aeruginosa* が 1 株のみ分離され，この分離株に対する CAZ-AVI の MIC は 8 µg/mL 超であった。

Table 86. Patient Disposition (All Patients)

	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 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)

Table 86. Patient Disposition (All Patients)

	Number (%) of Patients						
	cIAI		cUTI		cIAI+cUTI		
	CAZ-AVI+ MTZ	BAT	CAZ-AVI	BAT	CAZ-AVI[a]	BAT	Total
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 were calculated from the number of patients randomized in the entry diagnosis category within treatment group (N).
Source: 総括報告書本文 Table 13.

16.2.2. 有効性の結果

本治験では cUTI の治験参加者が大部分を占めていたため，cUTI の治験参加者を中心に有効性の結果を示し，その後 cIAI の治験参加者での結果を示す。cIAI の治験参加者数は少なかったため，治験薬に関連する傾向を概括的に記載するにとどめた。

16.2.2.1. 主要評価項目[a]

治験全体の mMITT 集団での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI 群で 90.9%（140/154 例）（95% CI：85.6, 94.7），BAT 群で 91.2%（135/148 例）（95% CI：85.9, 95.0）であった。cUTI の治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI 群で 91.7%（132/144 例）（95% CI：86.3, 95.4），BAT 群で 94.2%（129/137 例）（95% CI：89.3, 97.2）であった。cIAI の治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI 群で 80.0%（8/10 例）（95% CI：49.7, 95.6），BAT 群で 54.5%（6/11 例）（95% CI：27.0, 80.0）であった。

16.2.2.2. 副次評価項目

cUTI の治験参加者での臨床効果はいずれの投与群でも経時的に低下したが，各時点で 85%以上に維持された。mMITT 集団および eME 集団では，いずれの時点でも BAT 群とおおむね同程度の臨床効果が CAZ-AVI 群で認められた。mMITT 集団の CAZ-AVI 群および BAT 群の臨床効果は，EOT 時点でそれぞれ 98.6%（142/144 例）および 99.3%（136/137 例），TOC 時点でそれぞれ 91.7%（132/144 例）および 94.2%（129/137 例），FU1 時点でそれぞれ 88.2%（127/144 例）および 88.3%（121/137 例），FU2 時点でそれぞれ 85.4%（123/144 例）および 86.1%（118/137 例）であった[b]。ベースライン時のグラム陰性菌別および無効であった前治療抗菌薬の種類別の TOC 時点の臨床効果は，投与群間で同程度であり，全体集団での TOC 時点の臨床効果と同程度であった。

mMITT 集団の cUTI の治験参加者では，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の割合は，CAZ-AVI 群［81.9%（118/144 例）（95% CI：75.1, 87.6）］で BAT 群［64.2%（88/137 例）（95% CI：56.0, 71.9）］より高かった[c]。cUTI の自然経過と一致して，患者ごとの微生物学的効果は経時的に低下したが，CAZ-AVI 群では BAT 群より高く維持された。

mMITT 集団において，cUTI の治験参加者の尿からベースライン時に分離された主要なグラム陰性菌に対し，TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果が有効と判定された治験参加者の割合は，CAZ-AVI 群で BAT 群より高く，*Escherichia coli* に対してそれぞれ 88.1%（52/59 例）および 66.7%（38/57 例），*Klebsiella pneumoniae* に対してそれぞれ 83.6%（46/55 例）および 66.2%（43/65 例）であった[d]。

[a] 総括報告書本文 Table 30 から補足

[b] 総括報告書 Table 11.2.1.4.1 から補足

[c] 総括報告書本文 Table 33 から補足

[d] 総括報告書 Table 11.2.6.3.1 から補足

CAZ-AVI の MIC が 8 µg/mL（すなわち，暫定的な感受性範囲である 8 µg/mL 以下にちょうど該当）の腸内細菌目細菌および *Pseudomonas aeruginosa* のすべての分離株に対して，TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果は有効と判定された。CAZ-AVI の MIC が 8 µg/mL 超の *Pseudomonas aeruginosa* が分離された CAZ-AVI 群の cUTI の治験参加者では，9 例中 7 例で TOC 時点の微生物学的効果が有効と判定された。CAZ-AVI の MIC が 8 µg/mL 超の腸内細菌目細菌は 132 株中 2 株に認められ，当該治験参加者 2 例での TOC 時点の微生物学的効果はいずれも無効と判定された。cIAI の治験参加者では，CAZ-AVI の MIC が 8 µg/mL 超の *Pseudomonas aeruginosa* が CAZ-AVI＋メトロニダゾール群の 1 例で分離され，この治験参加者での TOC 時点の微生物学的効果は有効と判定された。

cUTI の治験参加者で治験期間中に治療内容の変更を要した治験参加者は，CAZ-AVI 群で 11 例（7.6%），BAT 群で 8 例（5.8%）であった。治療内容の変更の理由として最も多かったのは，治験期間中の CL_{cr} の変化であった。cIAI の治験参加者で治験期間中に治療内容の変更を要した治験参加者は BAT 群の 1 例のみであり，これも CL_{cr} の変化によるものであった。cUTI の治験参加者で投与を中止した治験参加者は，CAZ-AVI 群で 1 例（0.7%），BAT 群で 3 例（2.2%）であった。cIAI の治験参加者では，BAT 群の 4 例が投与を中止し，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群では投与中止例は認められなかった。

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は少なかった。重複感染は認められなかった。cUTI の治験参加者では，CAZ-AVI 群の 6 例（4.2%）および BAT 群の 2 例（1.5%）に新規感染が認められた。cIAI の治験参加者では治験薬投与開始後に新たな感染は認められなかった。

28 日間の全死亡（mMITT 集団）に関して，cUTI の治験参加者では 6 例［CAZ-AVI 群 3 例（2.1%），BAT 群 3 例（2.2%）］が死亡した。cIAI の治験参加者では，BAT 群の 1 例（9.1%）が死亡した。これら 7 例ではいずれも死亡の転帰を伴う有害事象が認められたが，治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された事象はなかった。疾患進行による死亡は認められなかった。

cUTI および cIAI に伴う症状・徴候の変化に関して，ベースライン時の値は経時的におおむね改善し，cUTI および cIAI のいずれでも投与群間で同程度であった。

16.2.3. 薬物動態の結果

第 3 日に採取した PK 用検体の解析から，セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度–時間プロファイルは過去の臨床試験の結果と一致することが示された。

16.2.4. 安全性の結果

本治験では cIAI の治験参加者数は 27 例と少なかったため，cIAI での治験薬に関連する傾向について確定的な結論は得られなかったが，限定的なデータから明らかな安全性上の懸念は認められなかった。

cUTI の治験参加者では，投与期間の中央値はいずれの投与群でも 10 日であった。cIAI の治験参加者での投与期間の中央値は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 10.5 日，BAT 群で 12.0 日であった。

16.2.4.1. 有害事象

最終フォローアップ時点までに発現したすべての有害事象を Table 88 に示した。

安全性解析対象集団での最終フォローアップ時点までの有害事象［治験薬の初回投与後から最終フォローアップ時点（cUTI の治験参加者では FU2 時点，cIAI の治験参加者では FU1 時点）までに発現した有害事象］の要約を Table 87 に示した。有害事象の発現頻度はいずれの投与群でも低かった。cUTI の治験参加者で，最終フォローアップ時点までに有害事象が発現した治験参加者の割合は，CAZ-AVI 群で 28.3%，BAT 群で 35.3%であった。

Table 87. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients[a]					
	cIAI		cUTI		cIAI+cUTI	
AE Category	CAZ-AVI+ MTZ (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[b] (N=164)	BAT (N=168)
Any AE	8 (66.7)	12 (80.0)	43 (28.3)	54 (35.3)	51 (31.1)	66 (39.3)
Any AE with outcome of death[c]	0	1 (6.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.8)	4 (2.4)
Any SAE	2 (16.7)	5 (33.3)	7 (4.6)	5 (3.3)	9 (5.5)	10 (6.0)
Any AE leading to discontinuation of IP[d]	0	1 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.2)
Any AE of severe intensity	2 (16.7)	5 (33.3)	4 (2.6)	7 (4.6)	6 (3.7)	12 (7.1)

Abbreviations: AE = adverse event; 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; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTZ = metronidazole; SAE = serious adverse event.

a. Patients with multiple AEs in the same category were counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category were counted once in each of those categories.
b. CAZ-AVI included metronidazole for cIAI patients.
c. Deaths due to disease progression are not presented here.
d. Action taken, investigational product permanently stopped.

Included AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the last follow-up visit, ie, up to and including FU1 visit for cIAI patients and FU2 visit for cUTI patients.
MedDRA Version 16.1.
Percentages were based on the total number of patients in the entry diagnosis category within treatment group (N).

cUTI の治験参加者で多く認められた有害事象（2%以上に発現）は，CAZ-AVI 群では悪心（3.3%），嘔吐（2.6%），発熱（2.6%），下痢（2.0%），末梢性浮腫（2.0%），腹痛（2.0%）および外陰部膣カンジダ症（2.0%），BAT 群では頭痛（7.2%），悪心（5.9%），下痢（5.2%），消化不良（3.3%）および腹痛（2.6%）であった。cIAI の治験参加者で多く認められた有害事象（2 例以上に発現）は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群では悪心（3 例）ならびに頭痛，静脈炎，鼻閉，嘔吐，下痢，不眠症，背部痛および錯感覚（各 2 例），BAT 群では不眠症（4 例）および呼吸不全（2 例）であった。

cUTI の治験参加者で，最終フォローアップ時点までに認められた有害事象の器官別大分類で多かったものは，CAZ-AVI 群では「胃腸障害」（8.6%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（7.2%）および「感染症および寄生虫症」（6.6%），BAT 群では「胃腸障害」（16.3%），「感染症および寄生虫症」（9.8%）および「神経系障害」（7.8%）であった。cIAI の治験参加者では，いずれの投与群でも「胃腸障害」（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群 8 例，BAT 群 5 例）が最も多かった。

cUTI および cIAI の治験参加者で認められた有害事象の大部分は，重症度が軽度または中等度であった。

cUTI の治験参加者では，非重篤のその他の重大な有害事象が 4 例（CAZ-AVI 群で急性腎不全および腸炎が各 1 例，BAT 群でクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎および腎不全が各 1 例）に認められた。cIAI の治験参加者では，非重篤のその他の重大な有害事象が 2 例（CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で心電図 QT 延長が 1 例，BAT 群で蕁麻疹が 1 例）に認められた。さらに，その他の重大な有害事象として，臨床的に意義があると考えられる臨床検査値が cUTI の治験参加者 6 例（CAZ-AVI 群 4 例，BAT 群 2 例）および cIAI の治験参加者 2 例（いずれも BAT 群）に認められた。

注目すべき有害事象の発現頻度はおおむね低く，投与群間で同程度であった。ただし，cUTI の治験参加者では，下痢の発現頻度が BAT 群（5.9%）で CAZ-AVI 群（2.0%）より高かった。安全性に関する注目すべき項目について，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

16.2.4.2. 死亡

cUTI の治験参加者では，死亡の転帰を伴う有害事象が 6 例（各投与群 3 例）に発現した（Table 87）。cIAI の治験参加者では，死亡の転帰を伴う有害事象が BAT 群の 1 例に発現した。いずれの死亡も治験薬と関連なしと治験担当医師により判断された。疾患進行による死亡は認められなかった。

16.2.4.3. 重篤な有害事象

最終フォローアップ時点までに発現した重篤な有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群で 5.5%，BAT 群で 6.0%であり，投与群間で同程度であった（Table 87）。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと治験担当医師により判断された。

16.2.4.4. 有害事象による投与中止

cUTI の治験参加者では，治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例（各投与群 1 例）に認められた（Table 87）。このうち，CAZ-AVI 群の 1 例では，投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象にも該当）として心肺停止が報告された。この事象は，治験薬と関連なしと治験担当医師により判断されたが，死亡の転帰を伴った。BAT 群の 1 例では，投与中止に至った有害事象（非重篤）としてクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が報告された。この事象は，治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された。cIAI の治験参加者では，投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象にも該当）として大葉性肺炎が 1 例に認められた。この事象は，治験薬と関連なしと治験担当医師により判断されたが，死亡の転帰を伴った。

16.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン測定値，心電図データ，臨床検査値，身体学的検査所見から新たな安全性上の懸念は認められなかった。

臨床的に意義があると考えられる臨床検査値の変化の発現頻度は低く，投与群間で同程度であった。Hy's law に該当する治験参加者は認められなかった。

16.3. 結論

- CAZ-AVI および BAT に対する TOC 時点の患者ごとの臨床効果を評価するという本治験の主要目的に関して，TOC 時点の臨床効果は，治験全体の mMITT 集団では CAZ-AVI 群で 90.9%（95% CI：85.6, 94.7），BAT 群で 91.2%（95% CI：85.9, 95.0）であった。cUTI の治験参加者での mMITT 集団の TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI 群で 91.7%（95% CI：86.3, 95.4），BAT 群で 94.2%（95% CI：89.3, 97.2）であった。cIAI の治験参加者での mMITT 集団の TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI＋メトロニダゾール群で 80.0%（10 例中 8 例）（95% CI：49.7, 95.6），BAT 群で 54.5%（11 例中 6 例）（95% CI：27.0, 80.0）であった。なお，cIAI の治験参加者では，例数が少なかったため，95% CI が広かった。

- mMITT 集団の cUTI の治験参加者で，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の割合は，CAZ-AVI 群［81.9%（95% CI：75.1, 87.6）］で BAT 群［64.2%（95% CI：56.0, 71.9）］より高かった。主要な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についても同様の傾向が認められた。cUTI の自然経過と一致して，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 群より一貫して高かった。

- cUTI の治験参加者での臨床効果はいずれの投与群でも経時的に低下したが，各時点で 85%以上に維持された。mMITT 集団および eME 集団では，いずれの時点でも BAT 群とおおむね同程度の臨床効果が CAZ-AVI 群で認められた。

- cUTI の治験参加者での各時点の臨床効果は，いずれの投与群でも患者ごとの微生物学的効果より高かった。これは，cUTI 患者を対象とする他の臨床試験の結果と一致しており，原因菌が尿中に存続していても，症状・徴候の臨床的改善が認められた可能性が示された。

- cUTI の治験参加者で，ベースライン時のグラム陰性菌別および無効であった前治療抗菌薬の種類別の TOC 時点の臨床効果は，投与群間で同程度であり，全体集団での TOC 時点の臨床効果と同程度であった。

- 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は少なかった。重複感染は認められなかった。cUTI の治験参加者では，CAZ-AVI 群の 6 例（4.2%）および BAT 群の 2 例（1.5%）に治験薬投与開始後に新たに認められた感染が認められた。cIAI の治験参加者では治験薬投与開始後に新たな感染は認められなかった。

- 治療内容の変更を要した治験参加者および投与を中止した治験参加者の例数は少なく，当該例数に治験薬投与に関連する傾向は認められなかった。

- 28 日間の全死亡（mMITT 集団）に関して，cUTI の治験参加者では 6 例［CAZ-AVI 群 3 例（2.1%），BAT 群 3 例（2.2%）］が死亡した。cIAI の治験参加者では，BAT 群の 1 例（9.1%）が死亡した。これら 7 例ではいずれも死亡の転帰を伴う有害事象が認められたが，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なかった。疾患進行による死亡は認められなかった。

- cUTI および cIAI に伴う症状・徴候の変化に関して，ベースライン時の値は経時的におおむね改善し，cUTI および cIAI のいずれでも投与群間で同程度であった。

- 第 3 日に採取した PK 用検体の解析から，セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度–時間プロファイルは過去の臨床試験の結果と一致することが示された。

- CAZ-AVI の忍容性は良好であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

16.4. 有害事象全件表

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Patients with any AE[d]	すべての有害事象[c]	8 (66.7)	12 (80.0)	43 (28.3)	54 (35.3)	51 (31.1)	66 (39.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (25.0)	3 (20.0)	10 (6.6)	15 (9.8)	13 (7.9)	18 (10.7)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	0	3 (2.0)	0	3 (1.8)	0
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.2)	1 (0.6)
Abdominal wall abscess	腹壁膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Candida infection	カンジダ感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Incision site infection	切開部位感染[e]	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Orchitis	精巣炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Pyonephrosis	膿腎症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Urinary tract infection fungal	真菌性尿路感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)
Candiduria	カンジダ尿[e]	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Lobar pneumonia	大葉性肺炎[c]	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Pneumonia	肺炎	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.2)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Vaginal infection	膣感染	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Vulvovaginitis	外陰膣炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Bladder cancer	膀胱癌	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.2)
Anaemia	貧血	0	1 (6.7)	1 (0.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)	2 (13.3)	4 (2.6)	6 (3.9)	5 (3.0)	8 (4.8)

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.2)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	0	1 (6.7)	1 (0.7)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Gout	痛風	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンB12欠乏	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (25.0)	4 (26.7)	3 (2.0)	2 (1.3)	6 (3.7)	6 (3.6)
Insomnia	不眠症	2 (16.7)	4 (26.7)	2 (1.3)	0	4 (2.4)	4 (2.4)
Anxiety	不安	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Depression	うつ病	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (33.3)	3 (20.0)	5 (3.3)	12 (7.8)	9 (5.5)	15 (8.9)
Headache	頭痛	2 (16.7)	1 (6.7)	1 (0.7)	11 (7.2)	3 (1.8)	12 (7.1)
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.2)	1 (0.6)
Paraesthesia	錯感覚	2 (16.7)	0	0	0	2 (1.2)	0
Dysgeusia	味覚不全	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Speech disorder	会話障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Tardive dyskinesia	遅発性ジスキネジア	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Tremor	振戦	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Hydrocephalus	水頭症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Parosmia	嗅覚錯誤	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Tinnitus	耳鳴	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (8.3)	3 (20.0)	4 (2.6)	3 (2.0)	5 (3.0)	6 (3.6)
Tachycardia	頻脈	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.2)
Palpitations	動悸	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Angina pectoris	狭心症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	2 (16.7)	1 (6.7)	5 (3.3)	5 (3.3)	7 (4.3)	6 (3.6)
Phlebitis	静脈炎	2 (16.7)	1 (6.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.8)	3 (1.8)
Hypertension	高血圧	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.2)
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (25.0)	4 (26.7)	4 (2.6)	4 (2.6)	7 (4.3)	8 (4.8)
Nasal congestion	鼻閉	2 (16.7)	0	1 (0.7)	0	3 (1.8)	0
Asthma	喘息	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Cough	咳嗽	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (8.3)	1 (6.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Tachypnoea	頻呼吸	1 (8.3)	1 (6.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Atelectasis	無気肺	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Hydrothorax	胸水症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory failure	呼吸不全	0	2 (13.3)	0	0	0	2 (1.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (66.7)	5 (33.3)	13 (8.6)	25 (16.3)	21 (12.8)	30 (17.9)
Nausea	悪心	3 (25.0)	1 (6.7)	5 (3.3)	9 (5.9)	8 (4.9)	10 (6.0)
Vomiting	嘔吐	2 (16.7)	1 (6.7)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (3.7)	3 (1.8)
Diarrhoea	下痢	2 (16.7)	0	3 (2.0)	8 (5.2)	5 (3.0)	8 (4.8)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (6.7)	3 (2.0)	4 (2.6)	3 (1.8)	5 (3.0)
Constipation	便秘	0	1 (6.7)	2 (1.3)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Dyspepsia	消化不良	0	0	2 (1.3)	5 (3.3)	2 (1.2)	5 (3.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Duodenitis	十二指腸炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Enteritis	小腸炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Melaena	メレナ	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)
Gastritis	胃炎	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.2)
Gastritis atrophic	萎縮性胃炎[e]	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Hernial eventration	内臓ヘルニア	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Oesophagitis	食道炎	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (25.0)	1 (6.7)	3 (2.0)	6 (3.9)	6 (3.7)	7 (4.2)
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.8)	1 (0.6)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (8.3)	1 (6.7)	0	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.2)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Rash	発疹	1 (8.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Pruritus generalised	全身性そう痒症[e]	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (33.3)	3 (20.0)	6 (3.9)	3 (2.0)	10 (6.1)	6 (3.6)
Myalgia	筋肉痛	1 (8.3)	0	2 (1.3)	0	3 (1.8)	0
Arthralgia	関節痛	1 (8.3)	1 (6.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.2)	2 (1.2)
Back pain	背部痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (1.2)	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.2)	1 (0.6)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (8.3)	1 (6.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Spinal disorder	脊椎障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Bone pain	骨痛	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Neck pain	頚部痛	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Osteochondrosis	骨端症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (6.7)	5 (3.3)	5 (3.3)	5 (3.0)	6 (3.6)
Dysuria	排尿困難	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Renal failure	腎不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Renal failure acute	急性腎不全[e]	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Ureteric stenosis	尿管狭窄	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Nephrosclerosis	腎硬化症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Oliguria	乏尿	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	4 (2.6)	0	4 (2.4)	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Female genital tract fistula	女性生殖器瘻	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Genital rash	性器発疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Posthitis	包皮炎[e]	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (13.3)	11 (7.2)	8 (5.2)	11 (6.7)	10 (6.0)
Pyrexia	発熱	0	0	4 (2.6)	2 (1.3)	4 (2.4)	2 (1.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (1.8)	1 (0.6)
Asthenia	無力症	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)	0
Local swelling	局所腫脹[e]	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Infusion site phlebitis	注入部位静脈炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Irritability	易刺激性	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Fatigue	疲労	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Hyperthermia	高体温症	0	1 (6.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.2)
Infusion site oedema	注入部位浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Suprapubic pain	恥骨上痛	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Investigations	臨床検査	1 (8.3)	1 (6.7)	0	3 (2.0)	1 (0.6)	4 (2.4)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図QT延長	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Endoscopy gastrointestinal abnormal	消化管内視鏡検査異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Weight decreased	体重減少	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)	2 (13.3)	2 (1.3)	7 (4.6)	3 (1.8)	9 (5.4)
Epicondylitis	上顆炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Pancreatic injury	膵損傷	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0
Excoriation	擦過傷[c]	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.2)
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Head injury	頭部損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Post procedural fistula	処置後瘻孔	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (0.6)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (6.7)	0	2 (1.3)	0	3 (1.8)
Scar	瘢痕	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Skin injury	皮膚損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)

Table 88. Adverse Events Up to the Last Follow-Up Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]					
		cIAI		cUTI		cIAI + cUTI	
System Organ Class /Preferred Term[b]	器官別大分類 /基本語[b]	CAZ-AVI + Metronidazole (N=12)	BAT (N=15)	CAZ-AVI (N=152)	BAT (N=153)	CAZ-AVI[c] (N=164)	BAT (N=168)
Wound dehiscence	創離開	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)
Wound secretion	創部分泌	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.6)

Abbreviations: AE = adverse event; BAT = best available therapy; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cIAI = complicated intra-abdominal infection; cUTI = complicated urinary tract infection; LLT = lowest level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.

a. Patients with multiple AEs are counted once for each SOC and/or PT.
b. This table is sorted by SOC in international order and by PT in decreasing order of frequency in all (cIAI + cUTI) patients treated with CAZ-AVI.
c. CAZ-AVI includes metronidazole for cIAI patients.
d. 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 follow-up visit, ie, up to and including follow-up 1 for cIAI patients and follow-up 2 for cUTI patients.
e. LLT according to MedDRA/J version 25.0 is presented because the corresponding PT does not exist in this version.

MedDRA version 16.1. MedDRA/J version 25.0 is applied for Japanese translation.
Percentages are based on the total number of patients in the entry diagnosis category within treatment group (N).
Source: 総括報告書Table 11.3.2.2.2.

17. NXL104/2001 試験（5.3.5.1，参考資料）

治験の標題：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

17.1. 試験概要

治験実施施設：グアテマラ（5 施設），インド（6 施設），ヨルダン（3 施設），レバノン（6 施設），米国（6 施設）

治験期間：2008 年 11 月 [redacted] 日～2010 年 6 月 [redacted] 日

開発段階：第 2 相

17.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 89 に示した。

Table 89. Primary and Secondary Objectives and Outcome Variables

Objectives	Method of Assessment	Type
Primary	**Primary**	
To estimate the by-patient microbiological response of CAZ-AVI in the treatment of adult patients with cUTI in the microbiologically evaluable population compared to imipenem cilastatin at the TOC visit (5 to 9 days post-therapy).	Microbiological outcome was determined by computerized rules and was based on urinalysis, quantitative urine culture, pathogen identification, and susceptibility testing, and blood cultures.	Efficacy
To evaluate the safety and tolerability profile of CAZ-AVI in the treatment of cUTI in adults.	Safety was based on AEs, local tolerability, clinical laboratory evaluations, vital signs, physical examinations, and ECGs.	Safety
Secondary	**Secondary**	
To estimate the clinical outcome of CAZ-AVI in the treatment of patients with cUTI at the end of IV therapy, the TOC visit and at the LFU visit (4 to 6 weeks post-therapy) compared to imipenem cilastatin in the clinically evaluable population.	Clinical outcome was evaluated by the blinded investigator and was based on infection-related signs and symptoms, including physical examination findings specific to the urinary tract (flank and/or abdominal pain).	Efficacy
To estimate the by-pathogen microbiological response of CAZ-AVI in the treatment of patients with cUTI in the microbiologically evaluable population compared to imipenem cilastatin at the end of IV therapy, the TOC visit and the LFU visit.	Microbiological outcome was determined by computerized rules and was based on urinalysis, quantitative urine culture, pathogen identification, and susceptibility testing, and blood cultures.	Efficacy
To estimate the by-patient microbiological response of CAZ-AVI in the treatment of patients with cUTI at the end of IV therapy and at the LFU visit compared to imipenem cilastatin.	Microbiological outcome was determined by computerized rules and was based on urinalysis, quantitative urine culture, pathogen identification, and susceptibility testing, and blood cultures.	Efficacy

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; cUTI = complicated urinary tract infection; ECG = electrocardiogram; IV = intravenous; LFU = late follow-up; TOC = test-of-cure.

17.1.2. 治験デザイン

本治験は，複雑性尿路感染症（complicated urinary tract infection：cUTI）の成人患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：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・評価，尿検査および尿定量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，治癒判定（test-of-cure：TOC）時点（治験薬最終投与 5～9 日後）および後期フォローアップ（late follow-up：LFU）時点（治験薬最終投与 4～6 週後）に実施した。

17.1.3. 診断および主な組み入れ基準

cUTI の治験参加者約 150 例を組み入れる計画とした。cUTI には，急性腎盂腎炎，男性での尿路感染症（urinary tract infection：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。年齢が 18～90 歳であり，グラム陰性菌による cUTI が疑われ，非経口療法が必要かつ 7～14 日間で治療可能と治験担当医師により判断された成人を本治験への組み入れに適格とした。

17.1.4. 治験薬，用法および用量，投与期間

17.1.4.1. 用法および用量

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）に基づいて層別化し，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 500 mg＋アビバクタム 125 mg 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 500 mg を 6 時間ごとに静脈内投与した。

17.1.4.2. 投与期間

治験薬の静脈内投与期間中，毎日，治験参加者の評価を行った。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。静脈内投与と経口投与を合わせた抗菌薬治療の合計日数は最短 7 日間，最長 14 日間とした。

17.1.5. 統計解析方法

17.1.5.1. 解析対象集団[a]

Modified intent-to-treat［MITT（治験実施計画書では mITT と表記）］集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，スクリーニング時の尿培養で尿路病原菌［$\geq 10^5$ コロニー形成単位（colony forming unit：CFU）/mL］が 1 種類以上検出された治験参加者と定義した。

Microbiologically evaluable（ME）集団：以下の基準をすべて満たす治験参加者と定義した。

- UTI の臨床エビデンスを有し，スクリーニング時の尿培養で尿路病原菌（$\geq 10^5$ CFU/mL：菌血症の場合は$\geq 10^4$ CFU/mL）が検出され，UTI と確定診断された。

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

- 静脈内投与のみもしくは静脈内投与と経口投与の併用の別を問わず，適切な抗菌薬治療を合計 7 日間以上受けた，または治験薬の静脈内投与を 48 時間以上受けた後に microbiological failure と判定された。
- 有効性の評価に影響を与え得る重大な治験実施計画書違反がなかった。
- TOC 時点において，尿定量培養を含む，臨床効果および微生物学的効果の評価が行われた。
- スクリーニング時の尿培養から TOC 時点の尿培養までに，尿路病原菌に感受性を有する治験薬以外の抗菌薬の併用投与を受けなかった。
- 治験薬の投与開始前 48 時間以内にスクリーニング時の尿培養が行われた。
- ベースライン時において，治験薬に感受性を示す病原菌が 1 種類以上検出された。

Clinically evaluable（CE）集団：以下の基準をすべて満たす治験参加者と定義した。

- UTI の臨床エビデンスを有する。
- 治験薬投与を遵守した（抗菌薬治療を合計 7 日間以上受けた），または治験薬の静脈内投与を 48 時間以上受けた後に臨床効果が「治癒せず」と判定された。
- TOC 時点において臨床効果の評価が行われた。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を受けたすべての治験参加者と定義した。

17.1.5.2. 統計解析

本治験は第 2 相試験であり，対照薬に対する被験薬の非劣性を統計学的に検証する試験ではなかった。本治験は，有効性および安全性を推定することを目的として実施し，主要な第 3 相試験をデザインするための基礎とした。

微生物学的効果および臨床効果は，投与群および評価時点ごとに記述的に要約した。有効と判定された治験参加者の例数および割合を各効果の群間差と共に示した。さらに，各効果の群間差の両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）を示した。

17.2. 試験結果

17.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 90 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。治験および治験薬投与の中止例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。

いずれの投与群でも約 2/3 の治験参加者［CAZ-AVI 群 44 例（64.7%），イミペネム／シラスタチン群 41 例（61.2%）］が急性腎盂腎炎を有していた。想定していたように，cUTI の治験参加者では病原菌として *Escherichia coli* が最も高頻度に認められ，全体の約 94%で分離された。少数の治験参加者［CAZ-AVI 群 3 例（4.4%），イミペネム／シラスタチン群 4 例（6.0%）］では菌血症が合併しており，ベースライン時の血液培養で病原菌が検出された。CAZ-AVI 群の 12 例（17.6%）およびイミペネム／シラスタチン群の 12 例（17.9%）が治験薬投与開始前に抗菌薬の投与を受けていた。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。

Table 90. Disposition – All Patients

	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%)

Abbreviation: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.
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 20603 discharged against medical advice (she had a social problem with death of one of her family members), see Listing 16.1.3.1.
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: 総括報告書本文 Table 6.

17.2.2. 有効性の結果

本治験の主要評価項目は，ME 集団での TOC 時点（治験薬最終投与 5～9 日後）の微生物学的効果とした。TOC 時点の微生物学的効果は投与群間で同程度であり，CAZ-AVI 群では 19 例（70.4%），イミペネム／シラスタチン群では 25 例（71.4%）が「消失」と判定された。微生物学的効果の群間差は-1.1%（95% CI：-27.2, 25.0）であった。治験薬の静脈内投与終了時点での微生物学的効果は CAZ-AVI 群で 96.2%，イミペネム／シラスタチン群で 100%，LFU 時点での微

生物学的効果は CAZ-AVI 群で 57.7%，イミペネム／シラスタチン群で 60.0%であり，いずれの時点でも微生物学的効果は投与群間で同程度であった。

ベースライン時の人口統計学的特性別，抗菌薬治療の種類別（静脈内投与単独または静脈内投与と経口投与の併用），原疾患別，尿路病原菌別および最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）別の解析も実施した。いずれの部分集団でも微生物学的効果は投与群間でおおむね同程度であった。

想定していたように，尿路病原菌として *Escherichia coli* が最も高頻度に認められ，*Escherichia coli* に対する微生物学的効果は投与群間で同程度であった。MIC と微生物学的効果に明らかな相関は認められなかった。ただし，評価した例数は少なく，MIC は低かった（CAZ-AVI 群ではいずれの尿路病原菌に対しても 4 µg/mL 以下，イミペネム／シラスタチン群ではいずれの尿路病原菌に対しても 0.25 µg/mL 以下）。

ME 集団では，セフタジジム耐性尿路病原菌が 18 株［CAZ-AVI 群で 7 株（いずれも *Escherichia coli*），イミペネム／シラスタチン群で 11 株（*Escherichia coli* が 10 株，*Enterobacter cloacae* が 1 株）分離された。セフタジジム耐性尿路病原菌に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI 群では *Escherichia coli* に対して 85.7%（6/7 例），イミペネム／シラスタチン群では *Enterobacter cloacae* に対して 100%（1/1 例），*Escherichia coli* に対して 80.0%（8/10 例）であった。本治験で検出されたすべてのセフタジジム耐性菌について，耐性獲得のメカニズムに関する解析を実施したが，総括報告書作成時はまだ解析中であったことから，結果は別途補遺としてまとめた。

主要解析の結果を支持するための追加解析として，MITT 集団での微生物学的効果を評価した。MITT 集団での TOC 時点の微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 67.4%，イミペネム／シラスタチン群で 63.3%であり，投与群間で同程度であった。これらの割合は，特にイミペネム／シラスタチン群において，ME 集団での結果より数値的にやや低かった。

CE 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）は，CAZ-AVI 群で 85.7%，イミペネム／シラスタチン群で 80.6%であった。TOC 時点において，判定不能を除く治験参加者のうち，臨床効果が「治癒」かつ微生物学的効果が「消失」と判定された治験参加者の割合[a]は，CAZ-AVI 群で 66.7%，イミペネム／シラスタチン群で 60.0%であった。

17.2.3. 薬物動態の結果

アビバクタムおよびセフタジジムの血漿中濃度を測定するためのスパースサンプリングを行った。母集団 PK 解析の結果は別途報告した。

17.2.4. 安全性の結果

治験薬の投与期間（静脈内投与＋経口投与）の平均値および中央値は，CAZ-AVI 群でそれぞれ 10.1 日および 11.0 日，イミペネム／シラスタチン群でそれぞれ 10.9 日および 12.0 日であり，投与群間で同程度であった。静脈内投与のみの投与期間の平均値および中央値も投与群間で同程

[a] 総括報告書本文 7.1.2.4 項から補足

度であり，CAZ-AVI 群でそれぞれ 5.8 日および 5.0 日，イミペネム／シラスタチン群でそれぞれ 6.6 日および 6.0 日であった。また，経口投与のみの投与期間の平均値および中央値も投与群間で同程度であり，CAZ-AVI 群でそれぞれ 7.5 日および 7.0 日，イミペネム／シラスタチン群でそれぞれ 6.8 日および 7.0 日であった。

17.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 91 に示した。

治験期間中，CAZ-AVI 群の 46 例（67.6%）およびイミペネム／シラスタチン群の 51 例（76.1%）に 1 件以上の試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）が認められた。TEAE の種類および発現頻度は投与群間でおおむね同程度であった。一部の TEAE カテゴリーでは，発現頻度に投与群間でばらつきが認められた。例えば，注入部位反応カテゴリーの発現頻度は，CAZ-AVI 群で 11.8%に対しイミペネム／シラスタチン群では 26.9%，腹痛カテゴリーの発現頻度は，CAZ-AVI 群で 17.6%に対しイミペネム／シラスタチン群では 7.5%，頭痛カテゴリーの発現頻度は，CAZ-AVI 群で 20.6%に対しイミペネム／シラスタチン群では 31.3%であった。ただし，治験参加者の例数は比較的少なかったため，これらの群間差の解釈には注意が必要である。注入部位反応，腹痛および頭痛は，セフタジジムの既知の有害事象である。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は，CAZ-AVI 群の 24 例（35.3%）およびイミペネム／シラスタチン群の 34 例（50.7%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE で，CAZ-AVI 群で最も多く認められたものは，頭痛（10.3%）であった。イミペネム／シラスタチン群で多く認められたものは，頭痛（11.9%），注入部位反応（14.9%）および注射部位反応（7.5%）であった。イミペネム／シラスタチン群で注入部位反応および注射部位反応が高頻度で認められたが，局所部位の忍容性が「良好」と総合的に判定された治験参加者の割合は，CAZ-AVI 群で 83.8%，イミペネム／シラスタチン群で 80.6%であり，投与群間で同程度であった。なお，CAZ-AVI 群の治験参加者は 1 日 3 回の静脈内投与を受けたのに対し，イミペネム／シラスタチン群の治験参加者は 1 日 4 回の静脈内投与を受けた。

Table 91. Treatment-Emergent Adverse Event Summary – Safety Population

Number (%) of Patients	CAZ-AVI (N=68) n (%)	Imipenem Cilastatin (N=67) n (%)
With one or more treatment-emergent AEs	46 (67.6)	51 (76.1)
With no treatment-emergent AEs	22 (32.4)	16 (23.9)
With drug-related treatment-emergent AEs	24 (35.3)	34 (50.7)
With serious treatment-emergent AEs	6 (8.8)	2 (3.0)
With drug-related serious treatment-emergent AEs	3 (4.4)	1 (1.5)
Who died due to a treatment-emergent AE	0	1 (1.5)
Withdrew[a] study drug due to a treatment-emergent AE	2 (2.9)	0
Withdrew study drug due to a drug-related treatment-emergent AE	1 (1.5)	0
Withdrew study drug due to a serious treatment-emergent AE	2 (2.9)	0
Withdrew study drug due to a drug-related serious treatment-emergent AE	1 (1.5)	0
Interrupted[b] study drug	0	0

Abbreviatons: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.
d Withdrew study drug indicates discontinuation of study therapy.
e Interrupted study drug indicates a temporary pause of study therapy.
Note: Patients can be counted in more than one category.
Treatment emergent: AE with onset at the time of or following the start of treatment until 14 days after the end of Study Therapy.
Source: 総括報告書本文 Table 32.

17.2.4.2. 死亡

イミペネム／シラスタチン群の 1 例が治験期間中に尿路性敗血症のため死亡した。この尿路性敗血症は，治験薬と関連なしと判断された。

17.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，CAZ-AVI 群の 6 例（8.8%）およびイミペネム／シラスタチン群の 2 例（3.0%）に認められた。このうち，CAZ-AVI 群の 3 例（4.4%）およびイミペネム／シラスタチン群の 1 例（1.5%）では治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象の発現パターンに特定の傾向は認められず，いずれの事象も cUTI 患者で想定されたものであり，2 例以上に発現した事象はなかった。CAZ-AVI 群で発現した 1 件の重篤な有害事象（急性腎不全）は，未知で重篤な副作用（suspected unexpected serious adverse reaction，SUSAR）と治験担当医師により判断された。

17.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止は 2 例に認められた。いずれも CAZ-AVI 群の治験参加者であった。1 例は心房細動により投与中止に至り，もう 1 例は偶発的過量投与により投与中止に至った。この偶発的過量投与は，重篤な有害事象であり，治験薬と関連ありと判断された。

17.2.4.5. 臨床検査

臨床的に意義のある臨床検査値異常に基づいて臨床検査値の変化を評価した。肝酵素値の異常を含め，臨床検査値異常の発現頻度は低かった。

17.3. 結論

- 第 2 相試験である本治験において，cUTI 成人患者での CAZ-AVI の有効性はイミペネム／シラスタチンと同程度であった。
- セフタジジム耐性菌による感染症が認められた治験参加者は限られたが（ME 集団の 29%），これらの感染症に対し CAZ-AVI は有効性を示し，その微生物学的効果は全体集団での結果と同程度であった。
- 安全性データから，cUTI 患者における CAZ-AVI の忍容性はおおむね良好であることが示された。
- 本治験の結果により，cUTI 患者を対象とする第 3 相試験への移行が支持された。

18. D4280C00002/4 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：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

18.1. 試験概要

治験実施施設[a]：アルゼンチン（7 施設），ブラジル（5 施設），ブルガリア（9 施設），クロアチア（4 施設），チェコ（4 施設），ドイツ（3 施設），ギリシャ（1 施設），ハンガリー（4 施設），イスラエル（4 施設），イタリア（1 施設），日本（12 施設），韓国（6 施設），メキシコ（4 施設），ペルー（10 施設），ポーランド（5 施設），ポルトガル（1 施設），ルーマニア（13 施設），ロシア（23 施設），セルビア（2 施設），スロバキア（4 施設），スペイン（6 施設），台湾（5 施設），トルコ（1 施設），ウクライナ（22 施設），米国（4 施設）

治験期間：2012 年 10 月 [redacted] 日～2014 年 8 月 [redacted] 日

開発段階：第 3 相

18.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索的目的および評価項目を Table 92 に示した。

[a] 総括報告書 Table 11.1.2.3 から補足。D4280C00002 試験および D4280C00004 試験の両方に参加した施設は重複してカウントした。

Table 92. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Co-primary objective #1 (US FDA)	Efficacy	To assess the noninferiority of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the following co-primary endpoint in the mMITT analysis set: Symptomatic resolution (or return to premorbid state) of UTI-specific symptoms except flank pain (frequency/urgency/dysuria/suprapubic pain) and resolution of, or improvement in, flank pain based on the patient-reported symptom assessment response at the Day 5 visit	The proportion of patients with symptomatic resolution (or return to premorbid state) of UTI-specific symptoms except flank pain (frequency/urgency/dysuria/suprapubic pain) with resolution of or improvement in flank pain based on the patient-reported symptom assessment response at the Day 5 visit in the mMITT analysis set
Co-primary objective #2 (US FDA)	Efficacy	To assess the noninferiority of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the following co-primary endpoint in the mMITT analysis set: Both per-patient microbiological eradication and symptomatic resolution (or return to premorbid state) of all UTI-specific symptoms (frequency/urgency/dysuria/suprapubic pain/flank pain) based on the patient-reported symptom assessment response at the TOC visit	Proportion of patients with both a per-patient microbiological eradication and symptomatic resolution (or return to premorbid state) of all UTI-specific symptoms (frequency/urgency/dysuria/suprapubic pain/flank pain) based on the patient-reported symptom assessment response at the TOC visit in the mMITT analysis set
Primary objective (ROW)	Efficacy	To assess the noninferiority of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the per-patient microbiological response at TOC visit, in the mMITT analysis set	Proportion of patients with a favorable per-patient microbiological response at the TOC visit with study therapy in the mMITT analysis set
Secondary objective #1 (US FDA)	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the per-patient microbiological response at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in patients who are in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets	Proportion of patients with a favorable per-patient microbiological response at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and the extended ME analysis sets

Table 92. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary objective #2 (US FDA)	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the symptomatic resolution (or return to premorbid state) of all UTI-specific symptoms (frequency/urgency/dysuria/suprapubic pain/flank pain) based on patient-reported symptom assessment response at the TOC and LFU visits in the mMITT analysis set	Proportion of patients with symptomatic resolution (or return to premorbid state) of all UTI-specific symptoms (frequency/urgency/dysuria/suprapubic pain/flank pain) based on the patient-reported symptom assessment response at the TOC and LFU visits in the mMITT analysis set
Secondary objective #1 (ROW)	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the per-patient microbiological response at the EOT (IV) and LFU visits in patients who were in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets	Proportion of patients with a favorable per-patient microbiological response at the EOT (IV) and LFU visits in patients who were in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets
Secondary objective #2 (ROW)	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the per-patient microbiological response at TOC visit in patients who are in the ME and extended ME analysis sets	Proportion of patients with a favorable per-patient microbiological response at the TOC visit in the ME and extended ME analysis sets
Secondary objective #3 (US FDA and ROW)	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the per-pathogen microbiological response at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets	Proportion of favorable per-pathogen microbiological response at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets Favorable per pathogen microbiological response at the EOT (IV), TOC, and LFU visits by categories of MIC in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets
Secondary objective #4 (US FDA and ROW)	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the investigator-determined clinical cure at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, extended ME and CE analysis sets	Proportion of patients with an investigator-determined clinical cure at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, extended ME, and CE analysis sets

Table 92. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary objective #5 (US FDA and ROW)	Efficacy	To evaluate the efficacy of CAZ-AVI versus doripenem in pathogens resistant to ceftazidime	Favorable clinical and favorable per-patient microbiological response at the TOC visit for patients infected with a ceftazidime-resistant pathogen in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets
Secondary objective #6 (US FDA and ROW)	Efficacy	To compare the time to first defervescence of CAZ-AVI versus doripenem in patients who were on IV study therapy and who had fever at study entry in the mMITT, ME, extended ME, and CE analysis sets	Time to first defervescence while on IV study therapy in patients in the mMITT, ME at TOC, extended ME at TOC, and CE at TOC analysis sets who had fever at study entry
Secondary objective #7 (US FDA and ROW)	Safety	To evaluate the safety and tolerability profile of CAZ-AVI compared with doripenem in the treatment of patients with a cUTI in the safety analysis set	Safety variables were summarized.
Secondary objective #8 (US FDA and ROW)	PK	To evaluate the pharmacokinetics of the individual components of CAZ-AVI	Ceftazidime and avibactam plasma concentrations at the nominal sampling windows after dosing
Secondary objective #9[a] (US FDA and ROW)	PK	To evaluate CAZ-AVI exposure and the antimicrobial response relationship	Ceftazidime and avibactam compartmental PK parameters derived from population PK analysis and potential PK/PD relationships
Exploratory objective #1 (US FDA and ROW)	Efficacy	To explore the timing of the resolution of symptoms associated with a cUTI for patients receiving CAZ-AVI versus doripenem	Resolution of symptoms associated with cUTI at recorded time points

Table 92. Objectives and Outcome Variables

Objective			Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Exploratory objective #2 (US FDA and ROW)	Efficacy	To explore the efficacy of CAZ-AVI compared with doripenem with respect to the per-patient and per-pathogen microbiological response using a cut-off of $<10^3$ CFU/mL at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in patients who are in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets	Proportion of patients with a favorable per-patient microbiological response using a cut-off of $<10^3$ CFU/mL at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets Proportion of favorable per-pathogen microbiological response using a cut-off of $<10^3$ CFU/mL at the EOT (IV), TOC, and LFU visits in the mMITT, ME, and extended ME analysis sets
Exploratory objective #3[a] (US FDA and ROW)	Efficacy	To assess the consequence of first line treatment failure in the treatment of patients with a cUTI as defined by the health utilization variables	Length of hospital/ICU stay and/or transfer to the ICU, length of IV therapy, and mortality caused by cUTI (up to the LFU visit or Day 45)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; CFU = colony-forming units; cUTI = complicated urinary tract infection; CSR = clinical study report; EOT (IV) = end of intravenous therapy; ICU = intensive care unit; IV = intravenous; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; ROW = Rest of World; TOC = test-of-cure; US FDA = United States Food and Drug Administration; UTI = urinary tract infection.
a. The results of this analysis will be reported separately from the CSR.

18.1.2. 治験デザイン

本治験は，複雑性尿路感染症（complicated urinary tract infection：cUTI）の成人入院患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：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，並行群間比較試験であった。本治験では，同内容の 2 つの治験実施計画書に基づいて実施された 2 つの第 3 相試験の結果を併合した。

それぞれの治験実施計画書に基づき，音声自動応答システム（interactive voice response system：IVRS）を用いて適格な治験参加者を 1：1 の比で CAZ-AVI 群またはドリペネム群に無作為に割り付けた。治験薬の投与期間（静脈内投与＋後述の任意選択の経口投与薬）は 10 日間とし，菌血症が認められた場合は 14 日間に延長してよいこととした。経口投与薬への切り替えは，静脈内投与を 5 日間（15 回投与）以上受けた場合のみ許容した。

投与終了後，治験薬最終投与（end-of-treatment：EOT）時点，治癒判定（test-of-cure：TOC）時点および後期フォローアップ（late follow-up：LFU）時点に来院日を設けた。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（第一選択薬）またはスルファメトキサゾール 800 mg／トリメトプリム 160 mg（代替薬）の 1 日 2 回経口投与に切り替えてよいこととした。経口投与薬への

切り替えは必須ではなかった。TOC 時点は無作為化 21～25 日後，LFU 時点は無作為化 45～52 日後と定義した。各治験実施計画書に基づき，ベースライン時の対象疾患（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，東欧ならびにその他）を層別因子として，治験参加者を層別化した。2 つの治験実施計画書を単一のデータベースに併合したことにより，「どちらの治験実施計画書に基づいて組み入れられたか」も感度分析の層別因子に加えた。

18.1.3. 診断および主な組み入れ基準

下部尿路での cUTI または急性腎盂腎炎の症状・徴候が認められ，重篤（静脈内投与を要する）と治験担当医師により判断された入院中の治験参加者（年齢：18～90 歳）を約 964 例（各投与群 482 例）本治験に組み入れる計画とした。

18.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

18.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 93 に示した。

Table 93. Details of the Study Drugs

Investigational Product	Dosage Form and Strength	Manufacturer	Batch Number
CAZ-AVI	Ceftazidime-avibactam sterile powder for concentrate for solution for infusion; 2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam	GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Italy	1001, 1002, 2001, 2003, 2005, 3001
Doripenem	Sterile powder, 500 mg for solution for infusion	Janssen-Cilag Ltd High Wycombe, Buckinghamshire, UK	BHZTH00, CAZSC00, CAZSP00
Ciprofloxacin	Oblong, nearly white to slightly yellowish film-coated tablet, containing 500 mg ciprofloxacin	Bayer Schering Pharma AG, Belgium	BXFNJP2, BXFVGV6, BXFZAX1, BXFZAX2
Sulfamethoxazole /trimethoprim (Septrim Forte)	White, elongated tablet, coded GX02C, biconvex, scored along the shorter axis containing 800 mg sulfamethoxazole and 160 mg trimethoprim	Aspen Bad Oldesloe GmbH, Germany	B0011H, B0011K, B0021A, B0022A

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; UK = Unitited Kingdom.

18.1.4.2. 用法および用量

CAZ-AVI 群に無作為化された治験参加者には，ドリペネムのプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与した直後に CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg）を静脈内投与した。ドリペネム群に無作為化された治験参加者には，ドリペネム 500 mg を静脈内投与した直後

に CAZ-AVI のプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与した。治験薬の投与は 8 時間（±30 分）ごとに行った。推定クレアチニンクリアランスが 31～50 mL/min（中等度の腎機能障害）の治験参加者では用量調節を行うこととし，CAZ-AVI はセフタジジム 1000 mg＋アビバクタム 250 mg（12 時間ごとに投与）に減量し，ドリペネムは 250 mg（8 時間ごとに投与）に減量した。

18.1.4.3. 投与期間

CAZ-AVI およびドリペネムの投与期間は 5～10 日間（菌血症の治験参加者では最長 14 日間）とした。

18.1.5. 統計解析方法

18.1.5.1. 症例数の設定根拠[a]

これまでの臨床試験の結果を総合的に勘案すると，cUTI を対象とする非劣性試験では非劣性マージンを-12.5%に設定するのが適切と考えられるが，非劣性試験に関する規制当局の要件は地域によって異なる。そこで，すべての地域の規制当局の要件を満たすべく，一部の地域での要件に合わせる形で，本治験では非劣性マージンを-10%とし，検出力を 90%として症例数の設定を行った（すなわち，非劣性マージン-12.5%に対して 95%を上回る検出力となる）。

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）の要件に基づく 2 つの主要評価項目（co-primary）の各項目について，microbiological modified intent-to-treat（mMITT）集団での真の効果を 73.5%超とし，無作為化された治験参加者の 85%が mMITT 集団に含まれると仮定した場合，両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）の下限が非劣性マージン-10%を上回る確率（検出力）を 90%とするには，両投与群合わせて約 964 例を組み入れる必要があると算出された。その他の地域の規制当局の要件に基づく主要評価項目については，mMITT 集団での TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果を 73.5%超と仮定した場合，上記の治験参加者数により，非劣性マージン-10%に対して 90%の検出力となる。

18.1.5.2. 解析対象集団

mMITT 集団：無作為化された治験参加者のうち，cUTI の臨床エビデンスを有し，スクリーニング時の尿培養でグラム陰性菌［$\geq 10^5$ コロニー形成単位（colony-forming units：CFU）/mL］が分離されたすべての治験参加者と定義した。ただし，CFU にかかわらず 3 種類以上の微生物に感染した治験参加者，グラム陽性菌（$\geq 10^5$ CFU/mL）に感染した治験参加者，*Acinetobacter* 属や *Stenotrophomonas* 属など，いずれの治験薬にも通常反応しないと考えられる細菌種（$\geq 10^5$ CFU/mL）に感染した治験参加者は除外した[b]。

[a] 総括報告書本文 5.7.3 項から補足

[b] その他の有効性解析集団は総括報告書本文5.7.2項参照

安全性解析対象集団[a]：投与量にかかわらず治験薬を静脈内投与されたすべての治験参加者と定義した。安全性解析対象集団の治験参加者は，実際に投与された治験薬に基づいて評価した。両方の治験薬が投与された場合は，投与期間の大部分で投与された治験薬に基づいて評価した。

薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析対象集団[b]：セフタジジムまたはアビバクタムの血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

18.1.5.3. 統計解析

FDA の要件に基づく 2 つの主要評価項目（co-primary）（Table 92）については，mMITT 集団を用いて，第 5 日で症状消失が認められた治験参加者の割合および TOC 時点で複合的効果が有効と判定された治験参加者の割合の群間差（CAZ-AVI 群とドリペネム群の差）を算出した。その他の地域の規制当局の要件に基づく主要評価項目（Table 92）については，mMITT 集団での TOC 時点の微生物学的効果の群間差を算出した。これらの群間差の両側 95% CI を非層別 Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

FDA の要件に基づく 2 つの主要評価項目（co-primary）については，いずれの評価項目についても，群間差の 95% CI の下限が-12.5%を上回る場合に，CAZ-AVI のドリペネムに対する非劣性が検証されることとした。その他の地域の規制当局の要件に基づく主要評価項目についても，群間差の 95% CI の下限が-12.5%を上回る場合に，CAZ-AVI のドリペネムに対する非劣性が検証されることとした。また，より厳しい非劣性マージン（-10%）を用いた評価も実施した。

安全性は安全性解析対象集団を用いて評価した。安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図および身体学的検査とした。

18.2. 試験結果

18.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳および各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 94）。治験参加者の 75%が東欧で，5%が北米および西欧で，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，cUTI の患者集団の特性とおおむね一致していた。ベースライン時に分離された原因菌のプロファイルは，cUTI 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。

[a] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

[b] 総括報告書本文 5.7.2 項から補足

Table 94. Patient Disposition

	Number (%) of Patients		
	CAZ-AVI	**Doripenem**	**Total**
Patients randomized	516	517	1033
Patients who received treatment[a]	511 (99.0)	509 (98.5)	1020 (98.7)
Patients who completed treatment	470 (91.1)	474 (91.7)	944 (91.4)
Patients who discontinued treatment	41 (7.9)	35 (6.8)	76 (7.4)
Patients who completed 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)
Analysis Sets			
mMITT	393 (76.2)	417 (80.7)	810 (78.4)
Extended ME at TOC	292 (56.6)	311 (60.2)	603 (58.4)
ME at TOC	286 (55.4)	298 (57.6)	584 (56.5)
CE at TOC	297 (57.6)	330 (63.8)	627 (60.7)

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; LFU = late follow-up; ME = microbiologically evaluable; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; TOC = test-of-cure.
e. Safety analysis set

18.2.2. 有効性の結果

FDA の要件に基づく主要評価項目の解析では，第 5 日での治験参加者報告による症状に対する効果（Table 95）および TOC 時点での複合的効果（患者ごとの微生物学的効果＋治験参加者報告による症状に対する効果）（Table 96）について，mMITT 集団での群間差の両側 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，CAZ-AVI のドリペネムに対する非劣性が検証された。同様に，非劣性マージン-10%を用いた解析でも，CAZ-AVI のドリペネムに対する非劣性が検証された。

mMITT 集団において，第 5 日で側腹痛を除く尿路感染症（urinary tract infection：UTI）特有症状の消失および側腹痛の消失または改善が認められた治験参加者の割合は，CAZ-AVI 群で 70.2%，ドリペネム群で 66.2%であり，群間差は 4.0%（95% CI：-2.39, 10.42）であった（Table 95）。mMITT 集団において，TOC 時点で微生物学的効果が「消失」と判定され，かつすべての UTI 特有症状の消失が認められた治験参加者の割合は，CAZ-AVI 群で 71.2%，ドリペネム群で 64.5%であり，群間差は 6.7%（95% CI：0.30, 13.12）であった（Table 96）。

その他の地域の規制当局の要件に基づく主要評価項目について，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 77.4%，ドリペネム群で 71.0%であり，群間差は 6.4%（95% CI：0.33, 12.36）であった（Table 97）。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，CAZ-AVI のドリペネムに対する非劣性が検証された。同様に，非劣性マージン-10%を用いた解析でも，CAZ-AVI のドリペネムに対する非劣性

が検証された。また，群間差の両側 95% CI の下限（0.33）は 0 を上回っており，CAZ-AVI のドリペネムに対する統計学的優越性（有意水準 5%）も示された[a]。

Table 95. Patient-Reported Symptomatic Response at Day 5 (mMITT Analysis Set)

	Number (%) of Patients		
Response	**CAZ-AVI (N=393)**	**Doripenem (N=417)**	**Difference[a] (%) (95% CI[b])**
Symptomatic resolution	276 (70.2)	276 (66.2)	4.0 (-2.39, 10.42)
Symptom persistence	103 (26.2)	124 (29.7)	
Indeterminate	14 (3.6)	17 (4.1)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; mMITT = microbiological modified intent-to-treat.
a. Difference = Difference in symptomatic resolution rates (CAZ-AVI treatment group minus doripenem treatment group).
b. The CI for the difference is calculated using unstratified Miettinen and Nurminen method.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group.

Table 96. Combined Patient-Reported Symptomatic and Microbiological Response at TOC (mMITT Analysis Set)

		Number (%) of Patients		
		CAZ-AVI (N=393)	**Doripenem (N=417)**	**Difference[a] (%) (95% CI[b])**
Combined response	Favorable	280 (71.2)	269 (64.5)	6.7 (0.30, 13.12)
	Unfavorable	81 (20.6)	109 (26.1)	
	Indeterminate	32 (8.1)	39 (9.4)	
Per-patient microbiological response	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)	
Patient-reported symptomatic response	Symptomatic resolution	332 (84.5)	360 (86.3)	-1.9 (-6.78, 3.02)
	Symptom persistence	36 (9.2)	36 (8.6)	
	Indeterminate	25 (6.4)	21 (5.0)	

Abbreviations: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CI = confidence interval; FDA = United States Food and Drug Administration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; ROW = Rest of World; TOC = test-of-cure.
a. Difference = Difference in favorable response rates (CAZ-AVI group minus doripenem group).
b. The CI for the difference is calculated using unstratified Miettinen & Nurminen method.
Combined response (one of the FDA co-primary objectives) is based on both per-patient microbiological and patient-reported symptomatic responses. Per-patient microbiological response is also the ROW primary outcome variable.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group.

[a] 総括報告書本文 7.1.1.3 項から補足

Table 97. Per-Patient Microbiological Response at TOC (mMITT Analysis Set)

		Number (%) of Patients		
		CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	Difference[a] (%) (95% CI[b])
Per-patient microbiological response	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; TOC = test-of-cure.
a. Difference = Difference in favorable response rates (CAZ-AVI group minus doripenem group).
b. The CI for the difference is calculated using unstratified Miettinen & Nurminen method.

有効性の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 mMITT 集団で実施した。層別因子は，治験実施計画書の違い（D4280C00002 試験または D4280C00004 試験），ベースライン時の対象疾患（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 IVRS に基づく地域（北米および西欧，東欧ならびにその他）とした。mMITT 集団を用いた部分集団解析も実施した。部分集団解析は，年齢カテゴリー，性別，人種カテゴリー，対象疾患，電子症例報告書に基づく地域，ベースライン時の腎機能，治験実施計画書の違い，菌血症の有無および前治療抗菌薬の有無に基づいて実施した。これらの部分集団での効果の群間差は，全体集団での結果とおおむね一致していた。ただし，一部の部分集団では 95% CI が 0 を含んでいた。

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が，TOC 時点の微生物学的効果は mMITT 集団，eME 集団および ME 集団において CAZ-AVI 群でドリペネム群より高く，群間差の両側 95% CI の下限は 0 を上回っていた。この群間差は，上記 3 つの解析対象集団のすべてにおいて LFU 時点でも維持されていた。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 77.4%，ドリペネム群で 71.0%であり，群間差は 6.4%（95% CI：0.33, 12.36）であった。mMITT 集団での LFU 時点の患者ごとの微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 68.2%，ドリペネム群で 60.9%であり，群間差は 7.3%（95% CI：0.68, 13.81）であった。

Enterobacter cloacae，*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Proteus mirabilis*，*Pseudomonas aeruginosa* など，一般的な尿路感染症の原因菌に対する微生物学的効果（微生物学的効果が「消失」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った。主な原因菌であった *E coli* に対する微生物学的効果は，いずれの投与群でも患者ごとの微生物学的効果と一致していた。mMITT 集団での TOC 時点の *E. coli* に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 78.4%，ドリペネム群で 71.9%であり，群間差は 6.5%（95% CI：-0.41, 13.41）であった。

mMITT 集団において，セフタジジム耐性およびセフタジジム感受性の Enterobacterales（腸内細菌目細菌）に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI 群でドリペネム群より高かった。主なセフタジジム耐性腸内細菌目細菌である *E. coli* に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 61.1%，ドリペネム群で 54.1%であり，群間差は 7.1%（95% CI：-15.54, 28.93）であった。セフタジジム耐性 *K. pneumoniae* に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 72.2%，ドリペネム群で 56.7%であり，群間差は 15.6%（95% CI：-13.30, 40.34）であった。セフタジジム感受性 *E. coli* に対する微

生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 81.1%，ドリペネム群で 73.7%であり，群間差は 7.4%（95% CI：0.21, 14.63）であった。セフタジジム感受性 *K. pneumoniae* に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 76.9%，ドリペネム群で 69.2%であり，群間差は 7.7%（95% CI：-16.81, 31.50）であった。

eME 集団および ME 集団において，セフタジジム耐性グラム陰性菌に感染した治験参加者（mMITT 集団）での患者ごとの微生物学的効果は，EOT 時点では投与群間で同程度であり，TOC 時点および LFU 時点では CAZ-AVI 群でドリペネム群より数値的に高かった。

いずれの投与群でも，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者での効果はセフタジジム感受性菌に感染した治験参加者での効果よりおおむね低かった。この理由として，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者では，セフタジジム耐性菌そのもの以外に，治療を困難にする背景因子があったと考えられた。例えば，腎盂腎炎を伴わない下部尿路での cUTI が認められた治験参加者の割合は，セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者（約 50%）で全体集団（約 30%）より高く，これが上記の差を生じる部分的な要因になったと考えられた。

「有効」の定義を 10^3 CFU/mL 未満としたときの患者ごとおよび原因菌別の微生物学的効果は，いずれの投与群でも，カットオフを 10^4 CFU/mL 未満としたときの微生物学的効果と同程度であった。

治験担当医師の判定による EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の臨床効果は，すべての解析対象集団において，いずれの投与群でも高く，同程度であった（ただし，TOC 時点および LFU 時点では CAZ-AVI 群でドリペネム群より数値的に高かった）。

mMITT 集団において，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までの時間は，CAZ-AVI 群でドリペネム群より短かった。

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，投与群間で同程度であった。

18.2.3. 薬物動態の結果

母集団 PK 解析を実施し，結果を別途報告した。セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度は，CAZ-AVI の過去の試験から想定されるものであった。

18.2.4. 安全性の結果

治験薬の静脈内投与期間の中央値は，CAZ-AVI 群で 7 日，ドリペネム群で 8 日であり，投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも 97%超の治験参加者が，治験実施計画書で規定された投与期間（5～14 日間）を遵守していた。静脈内投与を 14 日間を超えて受けた治験参加者はいなかった。

18.2.4.1. 有害事象

LFU 時点までに発現したすべての有害事象を Table 99 に示した。

LFU 時点までの有害事象の発現頻度は CAZ-AVI 群でドリペネム群より高かったが，いずれの投与群でも低かった。いずれの投与群でも，有害事象の大部分は重症度が軽度または中等度で

あった（Table 98）。CAZ-AVI 群で最も多く認められた有害事象は，セフタジジムの添付文書に記載されたものを踏まえると，想定内であった。

Table 98. Adverse Events Up to LFU Visit in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients[a]	
AE Category	**CAZ-AVI (N=511)**	**Doripenem (N=509)**
Any AE	185 (36.2)	158 (31.0)
Any AE with outcome = death	0	0
Any SAE	21 (4.1)	12 (2.4)
Any AE leading to discontinuation of IP[b]	7 (1.4)	6 (1.2)
Any AE of severe intensity	10 (2.0)	7 (1.4)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; IP = investigational product; LFU = late follow-up; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
a. Patients with multiple AEs are counted once for each SOC and/or PT.
b. Action taken, IP permanently stopped.
Includes AEs and SAEs (serious adverse event) with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the LFU visit.
MedDRA version 16.1.
Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

18.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

18.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は低く，CAZ-AVI について新たな安全性上の懸念を示すパターンは認められなかった。

18.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止の発現頻度は低く，CAZ-AVI について新たな安全性上の懸念を示すパターンは認められなかった。

18.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間中，いずれの投与群でも，バイタルサイン測定値および心電図データに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

血液学的検査値，血液凝固検査値および血液生化学検査値に臨床的に意義のある傾向やパターンは認められなかった。臨床的に意義があると考えられる血液学的検査値および血液生化学検査値の変化の発現頻度は低く，投与群間で同程度であった。Hy’s law に該当する治験参加者は認められなかった。

18.3. 結論

- FDA の要件に基づく 2 つの主要評価項目（co-primary）およびその他の地域の規制当局の要件に基づく主要評価項目について，非劣性マージン-12.5%（事前に規定した数値）および-10%のいずれを用いても，CAZ-AVI のドリ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。

- その他の地域の規制当局の要件に基づく主要評価項目について，群間差の両側 95% CI の下限（0.33）は 0 を上回っており，CAZ-AVI のドリペネムに対する統計学的優越性（有意水準 5%）も示された。

- CAZ-AVI は，セフタジジム耐性グラム陰性菌による cUTI に対してドリペネムと同程度の有効性を示した。

- CAZ-AVI の忍容性は良好であった。新たな安全性上の懸念は認められず，セフタジジムおよびセファロスポリン系薬剤の安全性プロファイルを反映していた。

18.4. 有害事象全件表

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	**器官別大分類/基本語[b]**	**CAZ-AVI (N=511)**	**Doripenem (N=509)**
Patients with any AE[c]	すべての有害事象[c]	185 (36.2)	158 (31.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	40 (7.8)	44 (8.6)
Oral herpes	口腔ヘルペス	5 (1.0)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (0.8)	8 (1.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (0.8)	3 (0.6)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	3 (0.6)	6 (1.2)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.4)	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.4)	3 (0.6)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (0.4)	2 (0.4)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (0.4)	2 (0.4)
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	2 (0.4)	0
Vaginal infection	腟感染	2 (0.4)	3 (0.6)
Abdominal abscess	腹部膿瘍	1 (0.2)	0
Anal fungal infection	真菌性肛門感染	1 (0.2)	0
Body tinea	体部白癬	1 (0.2)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.2)	0
Chronic hepatitis C	慢性C型肝炎	1 (0.2)	0
Citrobacter infection	シトロバクター感染	1 (0.2)	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.2)	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.2)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.2)	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	1 (0.2)	0
Hepatitis C	C型肝炎	1 (0.2)	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.2)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (0.2)	1 (0.2)
Liver abscess	肝膿瘍	1 (0.2)	0
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (0.2)	0
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	1 (0.2)	0
Renal abscess	腎膿瘍	1 (0.2)	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.2)	0
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	1 (0.2)	0
Urinary tract infection fungal	真菌性尿路感染	1 (0.2)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	1 (0.2)	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.2)
Ascariasis	回虫症	0	1 (0.2)
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	0	1 (0.2)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.2)
H1N1 influenza	H1N1インフルエンザ	0	1 (0.2)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	6 (1.2)
Orchitis	精巣炎	0	1 (0.2)
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	0	1 (0.2)
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.2)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (0.2)
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	0	1 (0.2)
Strongyloidiasis	糞線虫症	0	1 (0.2)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (0.2)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (0.2)
Tracheitis	気管炎	0	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	1 (0.2)
Colon cancer	結腸癌	1 (0.2)	0
Metastases to lung	肺転移	1 (0.2)	0
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (1.0)	4 (0.8)
Anaemia	貧血	2 (0.4)	3 (0.6)

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0
Microcytic anaemia	小球性貧血	1 (0.2)	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (0.2)	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血[d]	0	1 (0.2)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.2)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	10 (2.0)	4 (0.8)
Dehydration	脱水	3 (0.6)	0
Gout	痛風	2 (0.4)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.2)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.2)	0
Fluid overload	水分過負荷[d]	1 (0.2)	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (0.2)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.2)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.2)	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.2)	1 (0.2)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (0.2)	0
Type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	1 (0.2)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (0.2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (0.2)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	9 (1.8)	6 (1.2)
Insomnia	不眠症	6 (1.2)	4 (0.8)
Anxiety	不安	3 (0.6)	1 (0.2)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	45 (8.8)	49 (9.6)
Headache	頭痛	38 (7.4)	40 (7.9)
Migraine	片頭痛	2 (0.4)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.2)	6 (1.2)
Dysgeusia	味覚不全	1 (0.2)	0

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (0.2)	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Somnolence	傾眠	1 (0.2)	0
Burning sensation	灼熱感	0	1 (0.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.2)
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	1 (0.2)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (0.2)
Tension headache	緊張性頭痛	0	2 (0.4)
Eye disorders	眼障害	3 (0.6)	1 (0.2)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.2)	0
Photopsia	光視症	1 (0.2)	0
Vision blurred	霧視	1 (0.2)	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	12 (2.3)	2 (0.4)
Angina pectoris	狭心症	2 (0.4)	0
Tachycardia	頻脈	2 (0.4)	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.2)	1 (0.2)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (0.2)	0
Bradycardia	徐脈	1 (0.2)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.2)	0
Coronary artery aneurysm	冠動脈瘤	1 (0.2)	0
Palpitations	動悸	1 (0.2)	0
Rhythm idioventricular	心室固有調律	1 (0.2)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.2)	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (0.2)	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.2)	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.2)
Vascular disorders	血管障害	15 (2.9)	12 (2.4)
Hypertension	高血圧	7 (1.4)	8 (1.6)

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Hypotension	低血圧	3 (0.6)	1 (0.2)
Phlebitis	静脈炎	2 (0.4)	1 (0.2)
Essential hypertension	本態性高血圧症	1 (0.2)	0
Hot flush	ほてり	1 (0.2)	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎[d]	1 (0.2)	0
Flushing	潮紅	0	1 (0.2)
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	0	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (2.3)	7 (1.4)
Cough	咳嗽	5 (1.0)	1 (0.2)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (0.4)	1 (0.2)
Pleural effusion	胸水	2 (0.4)	1 (0.2)
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.2)	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Hyperventilation	過換気	1 (0.2)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.2)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	1 (0.2)
Epistaxis	鼻出血	0	2 (0.4)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	60 (11.7)	43 (8.4)
Nausea	悪心	15 (2.9)	10 (2.0)
Diarrhoea	下痢	14 (2.7)	6 (1.2)
Constipation	便秘	11 (2.2)	7 (1.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	6 (1.2)	2 (0.4)
Vomiting	嘔吐	4 (0.8)	4 (0.8)
Abdominal pain	腹痛	3 (0.6)	3 (0.6)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (0.4)	1 (0.2)
Dyspepsia	消化不良	2 (0.4)	5 (1.0)
Gastritis	胃炎	2 (0.4)	3 (0.6)

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (0.4)	1 (0.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.2)	2 (0.4)
Abnormal faeces	異常便	1 (0.2)	0
Aerophagia	空気嚥下	1 (0.2)	0
Anal erosion	肛門びらん	1 (0.2)	0
Anal pruritus	肛門そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)
Dental caries	齲歯	1 (0.2)	0
Enterovesical fistula	腸膀胱瘻	1 (0.2)	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastric disorder	胃障害	1 (0.2)	0
Gastrointestinal angiodysplasia	胃腸管血管異形成	1 (0.2)	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.2)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.2)	0
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.2)	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1 (0.2)	0
Retching	レッチング	1 (0.2)	0
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	1 (0.2)	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.2)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	2 (0.4)
Colitis	大腸炎	0	1 (0.2)
Duodenogastric reflux	十二指腸胃逆流	0	1 (0.2)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (0.2)
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	0	1 (0.2)
Lip dry	口唇乾燥	0	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (0.8)	1 (0.2)
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (0.4)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.2)	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1 (0.2)	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (2.9)	17 (3.3)

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Eczema	湿疹	3 (0.6)	0
Alopecia	脱毛症	2 (0.4)	0
Rash	発疹	2 (0.4)	2 (0.4)
Acne	ざ瘡	1 (0.2)	0
Blister	水疱	1 (0.2)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0
Erythema	紅斑	1 (0.2)	1 (0.2)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	1 (0.2)	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.2)	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.2)	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.2)
Dermatitis	皮膚炎	0	2 (0.4)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	3 (0.6)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	0	1 (0.2)
Night sweats	寝汗	0	1 (0.2)
Papule	丘疹	0	1 (0.2)
Rash macular	斑状皮疹	0	2 (0.4)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	2 (0.4)
Skin haemorrhage	皮膚出血	0	1 (0.2)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (2.7)	11 (2.2)
Back pain	背部痛	4 (0.8)	3 (0.6)
Flank pain	側腹部痛	2 (0.4)	1 (0.2)
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.4)	0
Bursitis	滑液包炎	1 (0.2)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Neck pain	頚部痛	1 (0.2)	0
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.2)	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症[d]	1 (0.2)	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.2)	0
Arthralgia	関節痛	0	1 (0.2)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (0.2)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (0.2)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)
Pain in jaw	顎痛	0	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	16 (3.1)	12 (2.4)
Nephrolithiasis	腎結石症	6 (1.2)	1 (0.2)
Haematuria	血尿	3 (0.6)	2 (0.4)
Calculus ureteric	尿管結石[d]	2 (0.4)	0
Dysuria	排尿困難	2 (0.4)	4 (0.8)
Hydronephrosis	水腎症	2 (0.4)	1 (0.2)
Bladder diverticulum	膀胱憩室	1 (0.2)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.2)	0
Renal pain	腎臓痛	1 (0.2)	0
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.2)	0
Urinary retention	尿閉	1 (0.2)	1 (0.2)
Bladder discomfort	膀胱不快感	0	1 (0.2)
Calculus bladder	膀胱結石	0	1 (0.2)
Renal failure chronic	慢性腎不全[d]	0	1 (0.2)
Ureteric obstruction	尿管閉塞	0	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	8 (1.6)	5 (1.0)
Epididymitis	精巣上体炎	2 (0.4)	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	1 (0.2)	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0
Breast cyst	乳房嚢胞	1 (0.2)	0

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Pruritus genital	陰部そう痒症	1 (0.2)	0
Testicular mass	精巣腫瘤	1 (0.2)	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	1 (0.2)	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	1 (0.2)
Breast pain	乳房痛	0	1 (0.2)
Ectropion of cervix	子宮頚外反	0	1 (0.2)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	1 (0.2)
Vaginal inflammation	腟の炎症[d]	0	1 (0.2)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	25 (4.9)	20 (3.9)
Pyrexia	発熱	5 (1.0)	4 (0.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (0.8)	2 (0.4)
Infusion site phlebitis	注入部位静脈炎	3 (0.6)	5 (1.0)
Asthenia	無力症	2 (0.4)	0
Fatigue	疲労	2 (0.4)	0
Catheter site bruise	カテーテル留置部位内出血	1 (0.2)	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.2)	0
Chills	悪寒	1 (0.2)	2 (0.4)
Feeling hot	熱感	1 (0.2)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	0
Infusion site erythema	注入部位紅斑	1 (0.2)	0
Infusion site haemorrhage	注入部位出血	1 (0.2)	0
Infusion site rash	注入部位発疹	1 (0.2)	0
Injection site inflammation	注射部位炎症	1 (0.2)	0
Local swelling	局所腫脹[d]	1 (0.2)	1 (0.2)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	1 (0.2)	0
Chest pain	胸痛	0	3 (0.6)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	1 (0.2)

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=511)	Doripenem (N=509)
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0	1 (0.2)
Pain	疼痛	0	1 (0.2)
Vessel puncture site paraesthesia	血管穿刺部位知覚異常	0	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	7 (1.4)	9 (1.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	2 (0.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.2)	0
Enterococcus test positive	エンテロコッカス検査陽性	1 (0.2)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.2)	3 (0.6)
Urine output decreased	尿量減少	1 (0.2)	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.2)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (0.2)
Fungal test positive	真菌検査陽性	0	1 (0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.4)
Platelet count increased	血小板数増加	0	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (1.2)	4 (0.8)
Contusion	挫傷	1 (0.2)	0
Fall	転倒	1 (0.2)	0
Haematuria traumatic	外傷性血尿	1 (0.2)	0
Incision site oedema	切開部位浮腫	1 (0.2)	0
Nail avulsion	爪裂離	1 (0.2)	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (0.2)	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (0.2)
Post procedural persistent drain fluid	処置後ドレーン排液持続	0	1 (0.2)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (0.2)

Table 99. Adverse Events Up to LFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System Organ Class/Preferred Term[b]	**器官別大分類/基本語[b]**	**CAZ-AVI (N=511)**	**Doripenem (N=509)**
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (0.2)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; LFU = late follow-up; LLT = lowest level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.

a. Patients with multiple AEs are counted once for each SOC and/or PT.
b. This table is sorted by SOC in international order and by PT in decreasing order of frequency in patients treated with CAZ-AVI.
c. Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
d. LLT according to MedDRA/J version 25.0 is presented because the corresponding PT does not exist in this version.

Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the LFU visit.
MedDRA version 16.1. MedDRA/J version 25.0 is applied for Japanese translation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: 総括報告書Table 11.3.2.2.2.

19. D4281C00001 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：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

19.1. 試験概要

治験実施施設[a]：ブラジル（4 施設），ブルガリア（4 施設），中国（37 施設），チェコ（3 施設），フランス（8 施設），ハンガリー（4 施設），インド（4 施設），日本（14 施設），韓国（7 施設），ラトビア（1 施設），メキシコ（2 施設），ペルー（2 施設），フィリピン（3 施設），ポーランド（6 施設），ルーマニア（2 施設），ロシア（9 施設），南アフリカ（1 施設），スペイン（7 施設），台湾（1 施設），トルコ（1 施設），ウクライナ（9 施設），英国（3 施設），ベトナム（4 施設）

治験期間：2013 年 4 月 [redacted] 日～2016 年 1 月 [redacted]日

開発段階：第 3 相

19.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的，探索的目的および評価項目を Table 100 に示した。

[a] 総括報告書 Table 11.1.2 から補足

Table 100. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Primary	Efficacy	To assess the non-inferiority of CAZ-AVI compared with meropenem with respect to clinical cure at TOC visit (Day 21 from randomization) in patients in the cMITT population and patients in the CE population.	The proportion of patients with clinical cure at the TOC visit in the cMITT and CE (at TOC) analysis sets (co-primary analyses).
Secondary	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI compared with meropenem with respect to the clinical cure at EOT in the cMITT, CE, mMITT, ME, and extended-ME populations and at TOC in the mMITT, ME, and extended-ME populations.	The proportion of patients with clinical cure at the EOT visit in the CE, cMITT, mMITT, ME, and extended-ME analysis sets. The proportion of patients with clinical cure at the TOC visit in the mMITT, ME, and extended-ME analysis sets.
Secondary	Efficacy	To determine the efficacy of CAZ-AVI compared with meropenem with respect to the per-patient microbiologic response and per-pathogen microbiologic response at the EOT and TOC visits in patients in the mMITT, ME, and extended-ME populations.	The proportion of patients with favorable per-patient microbiologic response at EOT and TOC visits in the mMITT, ME, and extended-ME analysis sets (derived from per-pathogen microbiologic response). The proportion of favorable per-pathogen microbiologic responses at the EOT and TOC visits in the mMITT, ME, and extended-ME analysis sets. The proportion of favorable per-pathogen microbiologic responses at the EOT and TOC visits by MIC categories in the mMITT, ME, and extended-ME analysis sets

Table 100. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary	Efficacy	To evaluate the efficacy of CAZ-AVI and meropenem in patients with pathogens resistant to ceftazidime at the EOT and TOC with respect to clinical cure in the CE, cMITT, and ME populations, and separately with respect to per-patient microbiologic response and per-pathogen microbiological response in the mMITT, ME, and extended-ME populations.	The proportion of patients with clinical cure at the EOT and TOC visits in patients with pathogens resistant to ceftazidime in the CE, cMITT, and ME analysis sets. The proportion of patients with favorable per-patient microbiologic response at the EOT and TOC visits in patients with pathogens resistant to ceftazidime in the mMITT, ME, and extended-ME analysis sets (derived from per-pathogen microbiologic response). The proportion of favorable per-pathogen microbiologic responses at the EOT and TOC visits in patients with pathogens resistant to ceftazidime in the mMITT, ME, and extended-ME analysis sets.
Secondary	Efficacy	To estimate the all-cause mortality at TOC and at Day 28 of CAZ-AVI compared with meropenem in the CE, cMITT, and mMITT populations.	The proportion of patients with death due to any cause (all-cause mortality) at the TOC visit and at Day 28 in the CE, cMITT, and mMITT analysis sets.
Secondary	Efficacy	To estimate the proportion of patients discharged from hospital up to the TOC visit for CAZ-AVI compared with meropenem in the CE, cMITT, and mMITT populations.	The proportion of patients discharged from hospital up to the TOC visit in the CE, cMITT, and mMITT analysis sets.
Secondary	Safety	To evaluate the safety and tolerability profile of CAZ-AVI compared to meropenem in the safety analysis population.	The incidence and severity of AEs and SAEs, mortality, reasons for discontinuations of IV study treatment, vital sign measurements (BP, heart rate and respiratory rate), physical examination findings, 12-lead ECG parameters (QRS, heart rate, QTc interval using QTcB and QTcF), and clinically important changes in clinical chemistry, hematology, and urinalysis laboratory values.

Table 100. Objectives and Outcome Variables

Objective			Outcome Variable
Priority	**Type**	**Description**	**Description**
Secondary	PK	To evaluate the pharmacokinetics of the individual components of CAZ-AVI in patients with NP including VAP and provide data for population PK modeling to characterize the relationship between PK and clinical and microbiological response for CAZ-AVI in this patient population.	Avibactam and ceftazidime compartmental PK parameters derived from population PK analysis and potential PK/PD relationships were reported in a separate report outside of the CSR. Summary statistics and listing of ceftazidime and avibactam plasma concentrations at specified sampling windows.
Exploratory	Efficacy	To explore the timing of the resolution of signs and symptoms for patients receiving CAZ-AVI versus meropenem.	The number and percentage of patients with each category of response were summarized by treatment and visit (at every day throughout study treatment up to the TOC visit) in the analysis sets of cMITT and CE (as defined at the TOC visit) analysis sets. The change from baseline was summarized for temperature and white blood cell count variables.
Exploratory	Efficacy	To assess the consequence of first-line treatment failure in the treatment of patients with NP as defined by clinical outcomes and resource utilization.	Health utilization variables, length of hospital stay, length of stay in ICU, number of patients transferred to ICU, and days on ventilation were summarized in the CE at TOC and cMITT analysis sets separately.
Exploratory	Efficacy	To understand the relationship between the lack of response/improvement in patients' signs and symptoms and their changes in clinical care.	

Abbreviations: AE = adverse event; BP = blood pressure; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; CE = clinically evaluable; cMITT = clinically modified intent-to-treat; CSR = clinical study report; ECG = electrocardiogram; EOT = end-of-treatment; ICU = intensive care unit; IV = intravenous; ME = microbiologically evaluable; MIC = minimum inhibitory concentration; mMITT = microbiological modified intent-to-treat; NP = nosocomial pneumonia; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; QT = the time interval between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart's electrical cycle; QTc = corrected QT interval; QTcB = corrected QTc using Bazett's formula; QTcF = corrected QTc using Fridericia's formula; SAE = serious adverse event; TOC = test-of-cure; VAP = ventilator-associated pneumonia.

19.1.2. 治験デザイン

本治験は，人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）を含む院内肺炎（nosocomial pneumonia：NP）の成人患者を対象にセフタジジム／アビバクタム（ceftazidime-avibactam：CAZ-AVI）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前向き，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 には非 VAP という用語を用いた。

音声自動応答システム／ウェブ自動応答システムを用いて適格な治験参加者を 1：1 の比で CAZ-AVI 群（CAZ-AVI＋メロペネムのプラセボ）またはメロペネム群（CAZ-AVI のプラセボ＋メロペネム）に無作為に割り付けた。治験薬の静脈内投与期間は最短 7 日間，最長 14 日間とし，その後，治験薬最終投与（end-of-treatment：EOT）時点，治癒判定（test-of-cure：TOC）時点および治験実施計画書で規定された最終フォローアップ（final protocol follow-up：FPFU）時点に来院日を設けた。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。投与開始から 7 日間経過後，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）に基づいて，静脈内投与を継続するかまたは中止するかを治験担当医師が選択できることとした。投与期間は合計 14 日間を超えないこととし，適切な静脈内投与期間を治験担当医師が判断することとした。

対象疾患（VAP および非 VAP）および地域（西欧，東欧，中国およびその他）を層別因子として，治験参加者を層別化した。

19.1.3. 診断および主な組み入れ基準

VAP を含む NP の入院中の成人患者（年齢：18～90 歳）を合計 850 例組み入れる計画とした。

19.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

19.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 101 に示した。

Table 101. Details of Investigational Products

Investigational Product	Dosage Form and Strength	Manufacturer	Batch Number
CAZ-AVI	CAZ-AVI powder for concentrate for solution for infusion 2000 mg ceftazidime/500 mg avibactam	GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Italy	2003, 2005, 3001, 3002, 4001
Meropenem	Meropenem powder for solution for infusion 1000 mg	ACS Dobfar S.p.A., Milano, Italy	1A12C07, 2A12C22, 1A11B02, 2A12B27, KW836, KR212, KT117, KT316

Abbreviation: CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam.

19.1.4.2. 用法および用量

CAZ-AVI 群に無作為化された治験参加者に対する初回投与では，メロペネムのプラセボ（0.9%生理食塩液）を 1 本の静脈ラインから静脈内投与した直後に経験的抗菌療法としてリネゾリドを非盲検で投与し，その直後に経験的抗菌療法としてアミノグリコシド系抗菌薬を非盲検で投与し，同時にもう 1 本の静脈ラインから CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム

500 mg）を静脈内投与した。2 回目以降の投与では，メロペネムのプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与し，その直後に CAZ-AVI（セフタジジム 2000 mg＋アビバクタム 500 mg）を静脈内投与した。

メロペネム群に無作為化された治験参加者に対する初回投与では，メロペネム 1000 mg を 1 本の静脈ラインから静脈内投与した直後に経験的抗菌療法としてリネゾリドを非盲検で投与し，その直後に経験的抗菌療法としてアミノグリコシド系抗菌薬を非盲検で投与し，同時にもう 1 本の静脈ラインから CAZ-AVI のプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与した。2 回目以降の投与では，メロペネム（1000 mg）を静脈内投与し，その直後に CAZ-AVI のプラセボ（0.9%生理食塩液）を静脈内投与した。

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，治験薬を 8 時間（±30 分）ごとに反復投与した。推定クレアチニンクリアランス（estimated creatinine clearance: 推定 CL_{cr}）が 50 mL/min 以下に低下した治験参加者では，CAZ-AVI またはメロペネムの用量調節を行った。投与期間中，3 日ごとに推定 CL_{cr} の測定を実施した。CAZ-AVI またはそのプラセボの用量調節については，推定 CL_{cr} が 31～50 mL/min の治験参加者ではセフタジジム 1000 mg＋アビバクタム 250 mg（8 時間ごとに投与）に減量し，推定 CL_{cr} が 16～30 mL/min の治験参加者ではセフタジジム 750 mg＋アビバクタム 187.5 mg（12 時間ごとに投与）に減量した。メロペネムまたはそのプラセボの用量調節については，推定 CL_{cr} が 26～50 mL/min の治験参加者ではメロペネム 1000 mg（12 時間ごとに投与）に減量し，推定 CL_{cr} が 16～25 mL/min の治験参加者ではメロペネム 500 mg（12 時間ごとに投与）に減量した。組み入れ後の静脈内投与期間中に推定 CL_{cr} が組み入れ基準（16 mL/min）を下回った場合，速やかに再検査を実施することとした。治験担当医師の裁量により，直ちに用量を変更するか，しばらく観察を継続するか，または投与を中止するかを決定した。

19.1.4.3. 投与期間

CAZ-AVI およびメロペネムの投与期間は 7～14 日間とした。

19.1.5. 統計解析方法

19.1.5.1. 症例数の設定根拠[a]

本治験では，CAZ-AVI 群での TOC 時点の臨床効果がメロペネム群に比べて 12.5%を超えて低くない（すなわち，非劣性マージン-12.5%を用いる）という仮説を十分な検出力（85%以上）をもって検証できるように治験参加者数を設定した。

TOC 時点の clinically evaluable（CE）集団および clinically modified intent-to-treat（cMITT）集団での真の臨床効果をそれぞれ 78%および 70%と仮定した。

本治験では，合計約 850 例の適格な治験参加者を無作為化する計画とした。非劣性の検証を目的とする主解析では，主要解析対象集団とした CE 集団および cMITT 集団（co-primary）のいずれにおいても，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，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［moderate or severe renal impairment at baseline (original

[a] 総括報告書本文 5.7.3 項から補足

dose regimen)：$MSRIB_{orig}$］（約 62 例）を除外することとした。したがって，非劣性の検証を目的とする主解析では約 790 例を無作為化する計画とした。

TOC 時点の CE 集団および cMITT 集団での評価可能な治験参加者の割合をそれぞれ 50%および 85%と仮定した場合，非劣性の検証を目的とする主解析で評価可能な治験参加者数はそれぞれ約 394 例および約 670 例と予想された。これらの治験参加者数は，いずれの主要解析対象集団でも，主要評価項目である TOC 時点の臨床効果の解析において，非劣性マージン-12.5%に対して 85%以上の検出力を担保するものであった。臨床効果および評価可能な治験参加者の割合は，他試験のデータおよび本治験の評価可能性に関する盲検レビューでの予備的評価に基づき，対象集団の違いを考慮して推定した。

本治験では，非 VAP と並行して VAP の治験参加者も組み入れることとし，治験参加者の 25%以上が VAP の治験参加者となるよう組み入れを実施した。この割合は，アストラゼネカ社が欧州医薬品庁から受けた助言（VAP の治験参加者を 25%～30%とする）に従って決定した。

19.1.5.2. 解析対象集団

Modified intent-to-treat（MITT）集団：NP の最低限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，すべての無作為化された治験参加者と定義した。

Microbiological modified intent-to-treat（mMITT）集団：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の検体の培養検査または血液培養でグラム陰性菌が適切に分離されたすべての治験参加者と定義した。ただし，治験薬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（*Acinetobacter* 属，*Legionella* 属，*Stenotrophomonas maltopilia* または *Elizabethkingia meningoseptica* のいずれかのグラム陰性菌による単独感染が認められる治験参加者）は除外した。ベースライン時に呼吸器由来の検体の培養検査が行われなかった，または呼吸器由来の検体の培養検査で原因菌が同定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を引き起こすことが知られているグラム陰性菌が分離された場合は，当該治験参加者を mMITT 集団に含めた。

cMITT 集団：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の検体の培養検査または血液培養でグラム陰性菌が適切に分離されたすべての治験参加者と定義した。ただし，いずれの治験薬にも反応しないと考えられるグラム陰性菌に感染した治験参加者は除外した。cMITT 集団には，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原因菌が同定されなかった治験参加者も含めた。

CE 集団：cMITT 集団の治験参加者のうち，適切な投与量および期間で治験薬の投与を受け，EOT 時点および TOC 時点の各時点での臨床効果が「治癒」または「治癒せず」（すなわち「判定不能」以外）と判定され，有効性の評価に影響を与え得る重大な治験実施計画書違反がなく，除外基準で許容されたもの以外の前治療抗菌薬の投与を受けておらず，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を除く）の投与を受けなかったすべての治験参加者と定義した。

Microbiologically evaluable（ME）集団：EOT 時点および TOC 時点で個別に設定した。CE 集団の治験参加者のうち，適切なベースライン時の培養で，両方の治験薬（CAZ-AVI およびメロペネム）に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。

Extended microbiologically evaluable（eME）集団：EOT 時点および TOC 時点で個別に設定した。CE 集団の治験参加者のうち，適切なベースライン時の培養で，治験薬に対する感受性にかかわらず原因菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：投与量にかかわらず治験薬を静脈内投与されたすべての治験参加者と定義した。安全性解析対象集団の治験参加者は，実際に投与された治験薬に基づいて評価した。両方の治験薬が投与された場合は，投与期間の大部分で投与された治験薬に基づいて評価した。

薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析対象集団：セフタジジムまたはアビバクタムの血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

19.1.5.3. 統計解析

有効性の主要評価項目として，CAZ-AVI 群での TOC 時点の臨床効果をメロペネム群と比較した。解析対象集団には cMITT 集団および CE 集団（co-primary）を用いた。有効性の主要評価項目における非劣性の統計学的検定は，片側 2.5%の有意水準を用い，両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）の下限に基づいて実施した。両側 95% CI の下限が-12.5%を上回る場合に非劣性が検証されることとした。必要に応じ，Miettinen-Nurminen 法を用いて，臨床効果の群間差の両側 95% CI を算出した。有効性の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ものとして実施した。副次評価項目については統計学的仮説検定を行わなかった。

19.2. 試験結果

19.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳および各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 102）。人口統計学的特性，疾患特性ならびに前治療抗菌薬および併用抗菌薬の使用状況は投与群間で同様であり，NP の患者集団の特性とおおむね一致していた。ベースライン時に分離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。

Table 102. 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)
Extended-ME 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; 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.

19.2.2. 有効性の結果

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 集団での CAZ-AVI のメロペネムに対する非劣性が検証された。cMITT 集団での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI 群で 68.8%，メロペネム群で 73.0%であり，群間差は-4.2%（95% CI：-10.76, 2.46）（p=0.007）であった。CE 集団での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI 群で 77.4%，メロペネム群で 78.1%であり，群間差は-0.7%（95% CI：-7.86, 6.39）（p<0.001）であった（Table 103）。いずれの主要解析対象集団でも群間差について非劣性に関する統計学的有意差が認められたことから，メロペネムと比較して CAZ-AVI の有効性が検証された。

Table 103. Clinical Response at TOC (cMITT and CE at TOC Analysis Sets): Non-Inferiority Hypothesis Tests

Analysis Set	Response	Number (%) of Patients CAZ-AVI	Number (%) of Patients Meropenem	Comparison Between Groups Difference[a] (%) (95% CI[b]) for %Difference	Comparison Between Groups Non-Inferiority Test P-Value for a -12.5% Margin[c]
cMITT		(N=356)	(N=370)		
	Clinical cure	245 (68.8)	270 (73.0)	-4.2 (-10.76, 2.46)	0.007
	Clinical failure	79 (22.2)	70 (18.9)		
	Indeterminate	32 (9.0)	30 (8.1)		
CE at TOC		(N=257)	(N=270)		
	Clinical cure	199 (77.4)	211 (78.1)	-0.7 (-7.86, 6.39)	<0.001
	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; diff = difference; H_0 = null hypothesis; TOC = test-of-cure.
a. Difference = difference in clinical cure rates (CAZ-AVI treatment group minus meropenem treatment group).
b. CIs for group differences were calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
c. P-value for 1-sided test at TOC with a -12.5% non-inferiority margin, ie, H_0: diff ≤ -12.5%.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group for each analysis set.

層別因子［対象疾患（VAP および非 VAP）および地域（西欧，東欧，中国およびその他）］で調整した感度分析の結果は主解析の結果と一致しており，臨床効果の調整済み群間差は，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。

さらに，ベースライン時の原因菌のいずれかに対して有効と考えられる併用抗菌薬の投与を受けた治験参加者を「判定不能」とする感度分析では，cMITT 集団での TOC 時点の臨床効果の群間差は-2.0%（95% CI：-8.99, 5.04）であり，層別因子で調整した感度分析の結果（-4.2%）より 2.2%の縮小が認められた。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受けた治験参加者のうち臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者は，メロペネム群［33 例（8.9%）］で CAZ-AVI 群［24 例（6.7%）］より多く，この差が cMITT 集団での臨床効果の群間差の 2.2%の縮小につながったと考えられた[a]。

CE 集団および cMITT 集団での TOC 時点の臨床効果について部分集団解析を実施した。部分集団解析は，年齢カテゴリ，性別，人種，地域，Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（APACHE II）スコア，対象疾患（VAP または非 VAP），前治療抗菌薬の有無，無効であった前治療薬の有無，微生物感染の種類，ベースライン時の菌血症の有無，ベースライン時の人工呼吸の実施の有無および腎機能に基づいて実施した。これらの部分集団での結果は，主解析の結果と一致していた。中国では中国以外の他の地域と比較して臨床効果の群間差が数値的に大きかったが，いずれの地域でも群間差の 95% CI は 0 を含んでおり，互いに重なり合っていた。治験開始時の予想に反して，いずれの投与群でも VAP の治験参加者での臨床効果は非 VAP の

[a] 総括報告書本文 7.1.2 項から補足

治験参加者と同程度であった。一方，想定していたように，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。前治療抗菌薬の投与を受けた治験参加者での臨床効果は，前治療抗菌薬の投与を受けていない治験参加者より低かった。これらの傾向はいずれの投与群でも同様であった。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内であった。

EOT 時点の臨床効果および他の解析対象集団での TOC 時点の臨床効果は，主要評価項目の解析結果と一致していた。臨床効果に関する副次評価項目の解析では，非劣性マージンを用いた正式な検定は実施しなかった。

CE 集団において，*Pseudomonas aeruginosa* に感染した治験参加者での TOC 時点の臨床効果は，CAZ-AVI 群で 64.3%，メロペネム群で 77.1%であった。しかし，この数値的な差は，微生物学的効果では認められなかった。mMITT 集団および eME 集団のいずれでも，*P. aeruginosa* に対する TOC 時点の原因菌別の微生物学的効果は，*Enterobacterales*（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，投与群間では同程度であった。eME 集団での *P. aeruginosa* に対する微生物学的効果は，CAZ-AVI 群で 42.9%，メロペネム群で 40.0%であった。また，eME 集団において「最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）上昇を伴う存続」と判定された治験参加者が一部に認められ，原因菌としては *P. aeruginosa* が主なもの（CAZ-AVI 群 1 例，メロペネム群 10 例）であった[a]。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いずれの投与群でも低かった。

セフタジジム耐性菌に感染した治験参加者は少なかったが，この集団での EOT 時点および TOC 時点の患者ごとの微生物学的効果は，いずれの解析対象集団でも CAZ-AVI 群とメロペネム群で同程度であり，全体集団での患者ごとの微生物学的効果と同程度であった。CAZ-AVI およびメロペネムの MIC にかかわらず，原因菌別の微生物学的効果は一貫して良好であった。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。

TOC 時点および第 28 日の全死亡は，いずれの解析対象集団でも投与群間で同程度であった。疾患進行および有害事象による死亡の割合も投与群間で同程度であった。

19.2.3. 薬物動態の結果

第 3 日に採取した PK 用検体の解析から，定常状態に到達したときのセフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度は過去の臨床試験の結果と一致することが示された。

19.2.4. 安全性の結果

投与期間の中央値は，いずれの投与群でも 10.0 日であった。全体で 90%超の治験参加者が，治験実施計画書で規定された投与期間（7～14 日間）を遵守していた。投与期間が 7 日間に満たなかった治験参加者は全体で 78 例（9.6%）であった。投与期間が 14 日間を超えた治験参加者はメロペネム群の 1 例のみであった。

[a] 総括報告書 Errata から補足

19.2.4.1. 有害事象

FPFU 時点までに発現したすべての有害事象を Table 105 に示した。

有害事象の発現頻度および傾向は投与群間で同様であり，重症度はおおむね軽度または中等度であった（Table 104）。主な有害事象は，CAZ-AVI およびメロペネムの既知の安全性プロファイルと一致しており，治験参加者の原疾患および併存疾患から想定されるものであった。EOT 時点までの集計および FPFU 時点までの集計のいずれでも，有害事象の器官別大分類で最も多かったものは，両投与群とも「胃腸障害」であった。

注目すべき有害事象の重症度および発現頻度は，既知の薬物有害反応から想定されるものと変わらず，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

Table 104. Adverse Events Up to FPFU Visit in Any Category (Safety Analysis Set)

	Number (%) of Patients[a]	
AE Category	**CAZ-AVI (N=405)**	**Meropenem (N=403)**
Any AE	302 (74.6)	299 (74.2)
Any AE with outcome = death[b]	26 (6.4)	23 (5.7)
Any SAE	75 (18.5)	54 (13.4)
Any AE leading to discontinuation of IP[c]	16 (4.0)	11 (2.7)
Any AE of severe intensity	66 (16.3)	51 (12.7)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; FPFU = final protocol follow-up; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event.
a. Patients with multiple AEs in the same category were counted only once in that category. Patients with AEs in more than 1 category were counted once in each of those categories.
b. Deaths due to disease progression are not presented here.
c. Action taken; IP permanently stopped.
MedDRA version 18.1.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

19.2.4.2. 死亡

死亡に至った有害事象に特定の傾向は認められなかった。

19.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の全体的なパターンは，治験参加者の原疾患および併存疾患を反映したものであった。

19.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止の発現頻度は低く，CAZ-AVI 群で 16 例（4.0%），メロペネム群で 11 例（2.7%）に認められた。有害事象による投与中止は，いずれの投与群でも，治験参加者の原疾患および併存疾患を反映したものであった。有害事象による投与中止から，安全性上の懸念は認められなかった。

19.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間中，いずれの投与群でも，バイタルサイン測定値および心電図データに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

血液学的検査値，血液生化学検査値，血液凝固検査値および尿検査値に臨床的に意義のある傾向やパターンは認められなかった。臨床的に意義があると考えられる変化の発現頻度は低く，投与群間で同程度であった。Hy's law に該当する治験参加者は認められなかった。

19.3. 結論

- 2 つの主要解析対象集団（co-primary）を用いた主要評価項目の解析から，CAZ-AVI のメロペネムに対する非劣性が検証され，NP に対して CAZ-AVI がメロペネムと同程度の有効性を有することが示された。
- CAZ-AVI はセフタジジム耐性グラム陰性菌に対して有効であり，その臨床効果はセフタジジム感受性菌に対する臨床効果と同程度であった。
- 新たな安全性上の懸念は認められなかった。本治験で確認された安全性プロファイルは，CAZ-AVI の治験薬概要書と一致していた。

19.4. 有害事象全件表

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	**器官別大分類/基本語[b]**	**CAZ-AVI (N=405)**	**Meropenem (N=403)**
Patients with any AE[c]	すべての有害事象[c]	302 (74.6)	299 (74.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	79 (19.5)	76 (18.9)
Urinary tract infection	尿路感染	11 (2.7)	15 (3.7)
Pneumonia	肺炎	10 (2.5)	12 (3.0)
Candida infection	カンジダ感染	7 (1.7)	3 (0.7)
Sepsis	敗血症	7 (1.7)	4 (1.0)
Bronchitis	気管支炎	6 (1.5)	3 (0.7)
Septic shock	敗血症性ショック	4 (1.0)	4 (1.0)
Candiduria	カンジダ尿[d]	2 (0.5)	1 (0.2)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.5)	3 (0.7)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.5)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (0.5)	0
Device related infection	医療機器関連感染	2 (0.5)	0
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	2 (0.5)	5 (1.2)
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	2 (0.5)	0
Pulmonary tuberculosis	肺結核	2 (0.5)	1 (0.2)
Skin infection	皮膚感染	2 (0.5)	0
Tracheobronchitis	気管気管支炎	2 (0.5)	3 (0.7)
Urinary tract infection fungal	真菌性尿路感染	2 (0.5)	0
Abscess neck	頚部膿瘍	1 (0.2)	0
Blastocystis infection	ブラストシスティス感染	1 (0.2)	0
CNS ventriculitis	中枢神経系脳室炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Cellulitis staphylococcal	ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.2)	0
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0
Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	1 (0.2)	0
Enterobacter pneumonia	エンテロバクター性肺炎	1 (0.2)	0

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of Patients[a] Meropenem (N=403)
Gastrointestinal fungal infection	真菌性消化管感染	1 (0.2)	1 (0.2)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.2)	0
Liver abscess	肝膿瘍	1 (0.2)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.2)	0
Lung infection	肺感染[d]	1 (0.2)	0
Meningitis	髄膜炎	1 (0.2)	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.2)	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.2)	1 (0.2)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	1 (0.2)	2 (0.5)
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	1 (0.2)	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)
Respiratory moniliasis	呼吸器モニリア症	1 (0.2)	4 (1.0)
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	1 (0.2)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.2)	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0
Tinea infection	白癬感染	1 (0.2)	0
Tongue fungal infection	真菌性舌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
Tracheitis	気管炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Trichophytosis	トリコフィトン感染症	1 (0.2)	0
Tuberculosis	結核	1 (0.2)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.2)	2 (0.5)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0	1 (0.2)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	0	1 (0.2)
Cestode infection	条虫感染	0	1 (0.2)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (0.2)
HIV infection	HIV感染	0	1 (0.2)
Infection	感染	0	1 (0.2)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	0	1 (0.2)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Meropenem (N=403)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	2 (0.5)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	1 (0.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	2 (0.5)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (0.2)
Pseudomonal bacteraemia	シュードモナス性菌血症	0	1 (0.2)
Pseudomonas bronchitis	シュードモナス性気管支炎	0	1 (0.2)
Pulmonary sepsis	肺敗血症	0	1 (0.2)
Purulent discharge	化膿性分泌物	0	1 (0.2)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	1 (0.2)
Serratia infection	セラチア感染	0	1 (0.2)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (0.2)
Skin candida	皮膚カンジダ	0	1 (0.2)
Systemic candida	全身性カンジダ	0	1 (0.2)
Urogenital infection fungal	泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.2)
Wound infection	創傷感染	0	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.2)	1 (0.2)
Bronchioloalveolar carcinoma	細気管支肺胞上皮癌	1 (0.2)	0
Hepatic neoplasm	肝新生物	1 (0.2)	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	1 (0.2)	0
Metastases to peritoneum	腹膜転移	1 (0.2)	0
Rectal cancer metastatic	遠隔転移を伴う直腸癌	1 (0.2)	0
Lung neoplasm	肺新生物	0	1 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	32 (7.9)	26 (6.5)
Anaemia	貧血	25 (6.2)	18 (4.5)
Thrombocytopenia	血小板減少症	4 (1.0)	4 (1.0)
Leukopenia	白血球減少症	3 (0.7)	2 (0.5)
Heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症	2 (0.5)	0
Thrombocytosis	血小板増加症	1 (0.2)	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	1 (0.2)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=405)	Meropenem (N=403)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (0.2)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (0.7)	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.2)	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.2)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.2)	2 (0.5)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1 (0.2)	0
Diabetes insipidus	尿崩症	0	1 (0.2)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	72 (17.8)	60 (14.9)
Hypokalaemia	低カリウム血症	43 (10.6)	33 (8.2)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	10 (2.5)	6 (1.5)
Decreased appetite	食欲減退	5 (1.2)	4 (1.0)
Electrolyte imbalance	電解質失調	4 (1.0)	2 (0.5)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	4 (1.0)	2 (0.5)
Dehydration	脱水	3 (0.7)	1 (0.2)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (0.7)	3 (0.7)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (0.7)	5 (1.2)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	3 (0.7)	4 (1.0)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	3 (0.7)	1 (0.2)
Hyperchloraemia	高クロール血症	2 (0.5)	1 (0.2)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)
Fluid overload	水分過負荷[d]	1 (0.2)	2 (0.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.2)	5 (1.2)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (0.2)	3 (0.7)
Hypervolaemia	血液量増加症	1 (0.2)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.2)	4 (1.0)
Hypochloraemia	低クロール血症	1 (0.2)	2 (0.5)
Hypophosphataemia	低リン血症	1 (0.2)	3 (0.7)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.2)	0

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Meropenem (N=403)
Cachexia	悪液質	0	1 (0.2)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.2)
Gout	痛風	0	2 (0.5)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (0.2)
Vitamin K deficiency	ビタミンK欠乏	0	1 (0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	29 (7.2)	32 (7.9)
Restlessness	落ち着きのなさ	6 (1.5)	3 (0.7)
Agitation	激越	4 (1.0)	3 (0.7)
Confusional state	錯乱状態	4 (1.0)	5 (1.2)
Insomnia	不眠症	4 (1.0)	11 (2.7)
Anxiety	不安	3 (0.7)	1 (0.2)
Delirium	譫妄	3 (0.7)	3 (0.7)
Depression	うつ病	3 (0.7)	3 (0.7)
Sleep disorder	睡眠障害	2 (0.5)	3 (0.7)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.2)	0
Mania	躁病	1 (0.2)	0
Mental disorder due to a general medical condition	身体疾患による精神障害	1 (0.2)	0
Sleep terror	睡眠時驚愕	1 (0.2)	0
Aggression	攻撃性	0	1 (0.2)
Bipolar disorder	双極性障害	0	1 (0.2)
Disorientation	失見当識	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	32 (7.9)	37 (9.2)
Headache	頭痛	6 (1.5)	6 (1.5)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	4 (1.0)	0
Dizziness	浮動性めまい	4 (1.0)	1 (0.2)
Epilepsy	てんかん	3 (0.7)	2 (0.5)
Tremor	振戦	3 (0.7)	4 (1.0)
Hypertonia	筋緊張亢進	2 (0.5)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.5)	1 (0.2)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=405)	Meropenem (N=403)
Altered state of consciousness	意識変容状態	1 (0.2)	0
Anaesthesia	無感覚	1 (0.2)	0
Brachial plexopathy	腕神経叢障害	1 (0.2)	0
Cerebral vasoconstriction	脳血管収縮	1 (0.2)	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	1 (0.2)	0
Dysarthria	構語障害	1 (0.2)	0
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	1 (0.2)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)
Memory impairment	記憶障害	1 (0.2)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	2 (0.5)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (0.2)	2 (0.5)
Quadriparesis	四肢不全麻痺	1 (0.2)	0
Seizure	痙攣発作	1 (0.2)	1 (0.2)
Aphonia	失声症	0	1 (0.2)
Brain oedema	脳浮腫	0	1 (0.2)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	2 (0.5)
Cerebrospinal fluid leakage	脳脊髄液漏	0	1 (0.2)
Extensor plantar response	伸展性足底反応	0	1 (0.2)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	0	2 (0.5)
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	0	1 (0.2)
Hemiparesis	不全片麻痺	0	1 (0.2)
Lethargy	嗜眠	0	1 (0.2)
Marchiafava-Bignami disease	マルキアファーヴァ・ビニャミ病	0	1 (0.2)
Muscle spasticity	筋痙直	0	1 (0.2)
Neuralgia	神経痛	0	1 (0.2)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (0.2)
Paresis	不全麻痺	0	1 (0.2)
Simple partial seizures	単純部分発作	0	1 (0.2)
Syncope	失神	0	1 (0.2)
Eye disorders	眼障害	3 (0.7)	4 (1.0)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of Patients[a] Meropenem (N=403)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	1 (0.2)	2 (0.5)
Diplopia	複視	1 (0.2)	0
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	1 (0.2)	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	1 (0.2)
Visual acuity reduced	視力低下	0	1 (0.2)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	3 (0.7)
Motion sickness	乗物酔い	0	1 (0.2)
Vertigo	回転性めまい	0	2 (0.5)
Cardiac disorders	心臓障害	44 (10.9)	38 (9.4)
Cardiac failure	心不全	8 (2.0)	6 (1.5)
Tachycardia	頻脈	8 (2.0)	5 (1.2)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (1.2)	9 (2.2)
Bradycardia	徐脈	3 (0.7)	3 (0.7)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	2 (0.5)	1 (0.2)
Cardiac arrest	心停止	2 (0.5)	3 (0.7)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (0.5)	0
Cyanosis	チアノーゼ	2 (0.5)	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2 (0.5)	1 (0.2)
Acute left ventricular failure	急性左室不全	1 (0.2)	1 (0.2)
Angina pectoris	狭心症	1 (0.2)	2 (0.5)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.2)	0
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.2)	2 (0.5)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.2)	2 (0.5)
Cardiovascular disorder	心血管障害	1 (0.2)	0
Left ventricular failure	左室不全	1 (0.2)	0
Palpitations	動悸	1 (0.2)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.2)	1 (0.2)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.2)	2 (0.5)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.2)	2 (0.5)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.2)	0

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Meropenem (N=403)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.2)	1 (0.2)
Cardiac asthma	心臓性喘息	0	1 (0.2)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (0.2)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0	1 (0.2)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	1 (0.2)
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	0	1 (0.2)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	1 (0.2)
Vascular disorders	血管障害	32 (7.9)	41 (10.2)
Hypertension	高血圧	14 (3.5)	15 (3.7)
Hypotension	低血圧	10 (2.5)	8 (2.0)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (0.5)	5 (1.2)
Flushing	潮紅	1 (0.2)	2 (0.5)
Haematoma	血腫	1 (0.2)	1 (0.2)
Hyperaemia	充血	1 (0.2)	1 (0.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0
Shock	ショック	1 (0.2)	1 (0.2)
Thrombosis	血栓症	1 (0.2)	0
Vascular pain	血管痛	1 (0.2)	0
Arterial thrombosis	動脈血栓症	0	1 (0.2)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	1 (0.2)
Capillary fragility	毛細血管脆弱	0	1 (0.2)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0	1 (0.2)
Hypertensive emergency	高血圧緊急症	0	1 (0.2)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	1 (0.2)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (0.2)
Vena cava thrombosis	大静脈血栓症	0	1 (0.2)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	2 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	63 (15.6)	39 (9.7)
Respiratory failure	呼吸不全	10 (2.5)	5 (1.2)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=405)	Meropenem (N=403)
Pleural effusion	胸水	9 (2.2)	9 (2.2)
Bronchospasm	気管支痙攣	6 (1.5)	3 (0.7)
Atelectasis	無気肺	4 (1.0)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	3 (0.7)	1 (0.2)
Cough	咳嗽	3 (0.7)	2 (0.5)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (0.7)	2 (0.5)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	3 (0.7)	1 (0.2)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	2 (0.5)	1 (0.2)
Anoxia	無酸素症	2 (0.5)	0
Haemoptysis	喀血	2 (0.5)	0
Hiccups	しゃっくり	2 (0.5)	4 (1.0)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	2 (0.5)	0
Pleurisy	胸膜炎	2 (0.5)	0
Pneumothorax	気胸	2 (0.5)	5 (1.2)
Pulmonary congestion	肺うっ血	2 (0.5)	1 (0.2)
Respiratory distress	呼吸窮迫	2 (0.5)	0
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	1 (0.2)	0
Allergic respiratory disease	アレルギー性呼吸器疾患	1 (0.2)	0
Apnoea	無呼吸	1 (0.2)	0
Aspiration	誤嚥	1 (0.2)	0
Bronchial secretion retention	気管支分泌物貯留	1 (0.2)	0
Bronchoplegia	気管支麻痺	1 (0.2)	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.2)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.2)	0
Hydrothorax	胸水症	1 (0.2)	0
Hypoventilation	低換気	1 (0.2)	0
Lung infiltration	肺浸潤	1 (0.2)	0
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	1 (0.2)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.2)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of Patients[a] Meropenem (N=403)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1 (0.2)	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (0.2)	1 (0.2)
Respiratory acidosis	呼吸性アシドーシス	1 (0.2)	0
Choking sensation	息詰まり感	0	1 (0.2)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	1 (0.2)
Hypercapnia	高炭酸ガス血症	0	1 (0.2)
Hypoxia	低酸素症	0	3 (0.7)
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	0	1 (0.2)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	2 (0.5)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	0	1 (0.2)
Organising pneumonia	器質化肺炎	0	1 (0.2)
Tachypnoea	頻呼吸	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	126 (31.1)	139 (34.5)
Diarrhoea	下痢	61 (15.1)	62 (15.4)
Constipation	便秘	25 (6.2)	31 (7.7)
Vomiting	嘔吐	23 (5.7)	22 (5.5)
Nausea	悪心	13 (3.2)	7 (1.7)
Abdominal pain	腹痛	10 (2.5)	8 (2.0)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (0.7)	6 (1.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (0.7)	2 (0.5)
Haematochezia	血便排泄	3 (0.7)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	3 (0.7)	6 (1.5)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2 (0.5)	2 (0.5)
Stomatitis	口内炎	2 (0.5)	1 (0.2)
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1 (0.2)	0
Anal pruritus	肛門そう痒症	1 (0.2)	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0
Chapped lips	口唇のひび割れ	1 (0.2)	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0
Dysbacteriosis	細菌叢異常症[d]	1 (0.2)	0

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of Patients[a] Meropenem (N=403)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.2)	3 (0.7)
Faeces soft	軟便	1 (0.2)	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastric fistula	胃瘻	1 (0.2)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastritis	胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.2)	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.2)	1 (0.2)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.2)	0
Oesophageal fistula	食道瘻	1 (0.2)	0
Regurgitation	吐き戻し	1 (0.2)	0
Tongue ulceration	舌潰瘍	1 (0.2)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	3 (0.7)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (0.2)
Coating in mouth	口腔内被膜	0	1 (0.2)
Colitis	大腸炎	0	2 (0.5)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (0.2)
Eructation	おくび	0	1 (0.2)
Intestinal perforation	腸管穿孔	0	1 (0.2)
Localised intraabdominal fluid collection	限局性腹腔内液貯留[d]	0	1 (0.2)
Melaena	メレナ	0	1 (0.2)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2)
Oral mucosal discolouration	口腔粘膜変色	0	1 (0.2)
Oral pain	口腔内痛	0	1 (0.2)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.2)
Perianal erythema	肛門周囲紅斑[d]	0	1 (0.2)
Stress ulcer	ストレス潰瘍	0	1 (0.2)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	**器官別大分類/基本語[b]**	**CAZ-AVI (N=405)**	**Meropenem (N=403)**
Tongue discolouration	舌変色	0	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	13 (3.2)	15 (3.7)
Cholestasis	胆汁うっ滞	4 (1.0)	1 (0.2)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	2 (0.5)	2 (0.5)
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.2)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.2)	5 (1.2)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (0.2)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.2)	5 (1.2)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.2)	0
Hepatitis	肝炎	1 (0.2)	0
Subacute hepatic failure	亜急性肝不全	1 (0.2)	0
Biloma	胆汁性嚢胞	0	1 (0.2)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (0.2)
Hepatomegaly	肝腫大	0	1 (0.2)
Liver injury	肝損傷	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	46 (11.4)	45 (11.2)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	9 (2.2)	6 (1.5)
Rash	発疹	8 (2.0)	13 (3.2)
Pruritus generalised	全身性そう痒症[d]	5 (1.2)	2 (0.5)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	4 (1.0)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	3 (0.7)	7 (1.7)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	3 (0.7)	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (0.7)	1 (0.2)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	2 (0.5)	0
Erythema	紅斑	2 (0.5)	0
Pruritus	そう痒症	2 (0.5)	1 (0.2)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.2)	2 (0.5)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	1 (0.2)	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.2)	1 (0.2)
Miliaria	汗疹	1 (0.2)	0

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of Patients[a] Meropenem (N=403)
Petechiae	点状出血	1 (0.2)	0
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1 (0.2)	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.2)	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Skin atrophy	皮膚萎縮	1 (0.2)	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.2)	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.2)	0
Blister	水疱	0	1 (0.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	2 (0.5)
Ecchymosis	斑状出血	0	1 (0.2)
Eczema	湿疹	0	2 (0.5)
Eczema nummular	貨幣状湿疹	0	1 (0.2)
Night sweats	寝汗	0	1 (0.2)
Psoriasis	乾癬	0	1 (0.2)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (0.2)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.2)
Skin disorder	皮膚障害	0	1 (0.2)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (0.2)
Skin maceration	皮膚軟化	0	1 (0.2)
Subcutaneous emphysema	皮下気腫	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	18 (4.4)	16 (4.0)
Back pain	背部痛	5 (1.2)	4 (1.0)
Myopathy	ミオパチー	2 (0.5)	1 (0.2)
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.5)	1 (0.2)
Arthralgia	関節痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Bone pain	骨痛	1 (0.2)	0
Coccydynia	尾骨痛	1 (0.2)	0
Connective tissue disorder	結合組織障害	1 (0.2)	0
Critical illness myopathy	重症疾患ミオパチー[d]	1 (0.2)	0

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of Patients[a] Meropenem (N=403)
Fistula	瘻孔	1 (0.2)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.2)	1 (0.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.2)	1 (0.2)
Neck pain	頚部痛	1 (0.2)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.2)	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (0.2)
Joint effusion	関節滲出液	0	1 (0.2)
Muscle atrophy	筋萎縮	0	3 (0.7)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.2)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	23 (5.7)	17 (4.2)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (1.0)	3 (0.7)
Haematuria	血尿	4 (1.0)	2 (0.5)
Dysuria	排尿困難	2 (0.5)	1 (0.2)
Oliguria	乏尿	2 (0.5)	1 (0.2)
Proteinuria	蛋白尿	2 (0.5)	1 (0.2)
Renal cyst	腎嚢胞	2 (0.5)	1 (0.2)
Azotaemia	高窒素血症	1 (0.2)	0
Glomerulonephritis	糸球体腎炎	1 (0.2)	0
Pollakiuria	頻尿	1 (0.2)	0
Polyuria	多尿	1 (0.2)	0
Renal failure	腎不全	1 (0.2)	3 (0.7)
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.2)	2 (0.5)
Urethral haemorrhage	尿道出血	1 (0.2)	0
Urinary retention	尿閉	1 (0.2)	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	1 (0.2)
Glycosuria	糖尿	0	1 (0.2)
Urine abnormality	尿異常	0	1 (0.2)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	**器官別大分類/基本語[b]**	**CAZ-AVI (N=405)**	**Meropenem (N=403)**
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	7 (1.7)	1 (0.2)
Acquired phimosis	後天性包茎	1 (0.2)	1 (0.2)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.2)	0
Genital discomfort	性器不快感	1 (0.2)	0
Oedema genital	性器浮腫	1 (0.2)	0
Penile oedema	陰茎浮腫	1 (0.2)	0
Perineal erythema	会陰紅斑	1 (0.2)	0
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.2)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	45 (11.1)	43 (10.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	17 (4.2)	15 (3.7)
Pyrexia	発熱	10 (2.5)	13 (3.2)
Oedema	浮腫	4 (1.0)	0
Death	死亡	3 (0.7)	1 (0.2)
Multi-organ failure	多臓器不全[d]	3 (0.7)	1 (0.2)
Pain	疼痛	3 (0.7)	1 (0.2)
Peripheral swelling	末梢腫脹	3 (0.7)	2 (0.5)
Generalised oedema	全身性浮腫	2 (0.5)	1 (0.2)
Asthenia	無力症	1 (0.2)	1 (0.2)
Chest pain	胸痛	1 (0.2)	0
Chills	悪寒	1 (0.2)	1 (0.2)
Fatigue	疲労	1 (0.2)	1 (0.2)
Infusion site thrombosis	注入部位血栓	1 (0.2)	1 (0.2)
Local swelling	局所腫脹[d]	1 (0.2)	0
Malaise	倦怠感	1 (0.2)	0
Sudden death	突然死	1 (0.2)	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.2)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (0.2)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	1 (0.2)
Infusion site phlebitis	注入部位静脈炎	0	3 (0.7)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	Number (%) of Patients[a] CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of Patients[a] Meropenem (N=403)
Intentional medical device removal by patient	患者による企図的医療機器除去	0	1 (0.2)
Medical device site reaction	医療機器使用部位反応	0	1 (0.2)
Polyserositis	多発性漿膜炎	0	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	40 (9.9)	49 (12.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (4.0)	19 (4.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (4.0)	17 (4.2)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	4 (1.0)	2 (0.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	3 (0.7)	2 (0.5)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	3 (0.7)	1 (0.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (0.7)	3 (0.7)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	2 (0.5)	1 (0.2)
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (0.5)	5 (1.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	3 (0.7)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.2)	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.2)	0
Coombs test positive	クームス試験陽性	1 (0.2)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図QT延長	1 (0.2)	1 (0.2)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.2)	2 (0.5)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.2)	1 (0.2)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (0.2)	1 (0.2)
Protein total decreased	総蛋白減少	1 (0.2)	0
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (0.2)	0
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	1 (0.2)	0
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.2)	0

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	器官別大分類/基本語[b]	CAZ-AVI (N=405)	Meropenem (N=403)
Aspiration bronchial	気管支吸引[d]	0	1 (0.2)
Bacterial test positive	細菌検査陽性	0	1 (0.2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (0.5)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (0.2)
Cardiac murmur	心雑音	0	1 (0.2)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ST部分上昇	0	1 (0.2)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (0.2)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	1 (0.2)
Occult blood	便潜血	0	1 (0.2)
Platelet count increased	血小板数増加	0	1 (0.2)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (0.2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	2 (0.5)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	3 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	17 (4.2)	13 (3.2)
Endotracheal intubation complication	気管内挿管合併症	3 (0.7)	0
Skin injury	皮膚損傷	2 (0.5)	1 (0.2)
Tracheostomy malfunction	気管切開後の機能障害	2 (0.5)	0
Wound complication	創合併症	2 (0.5)	0
Anal injury	肛門損傷	1 (0.2)	0
Fall	転倒	1 (0.2)	0
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	1 (0.2)	0
Hair injury	毛髪損傷	1 (0.2)	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (0.2)	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.2)	0
Weaning failure	ベンチレータ離脱不成功	1 (0.2)	0
Gastrointestinal injury	消化管損傷	0	1 (0.2)

Table 105. Adverse Events Up to FPFU Visit by System Organ Class and by Preferred Term (Safety Analysis Set)

		Number (%) of Patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	**器官別大分類/基本語[b]**	**CAZ-AVI (N=405)**	**Meropenem (N=403)**
Mechanical ventilation complication	機械的換気合併症	0	1 (0.2)
Pneumothorax traumatic	外傷性気胸	0	1 (0.2)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	2 (0.5)
Postoperative wound complication	術後創合併症	0	1 (0.2)
Skin wound	皮膚創傷	0	1 (0.2)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	0	1 (0.2)
Wound	創傷	0	1 (0.2)
Wound dehiscence	創離開	0	1 (0.2)
Wound secretion	創部分泌	0	1 (0.2)

Abbreviations: AE = adverse event; CAZ-AVI = ceftazidime-avibactam; FPFU = final protocol follow-up; LLT = lowest level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.

a. Patients with multiple AEs are counted once for each SOC and/or PT.
b. This table is sorted by SOC in international order and by PT in decreasing order of frequency in patients treated with CAZ-AVI.
c. Each patient is counted only once within a treatment group in this overall summary.
d. LLT according to MedDRA/J version 25.0 is presented because the corresponding PT does not exist in this version.

Includes AEs with an onset date and time on or after the date and time of first dose and up to and including the FPFU visit.
MedDRA version 18.1. MedDRA/J version 25.0 is applied for Japanese translation.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
Source: 総括報告書Table 11.3.2.2.2.

20. C3591036 試験（5.3.5.2，評価資料）

治験の標題：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

20.1. 試験概要

治験実施施設：日本（27 施設）

治験期間：2021 年 10 月 1 日～2022 年 9 月 15 日

開発段階：第 3 相

20.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 106 に示した。

Table 106. Objectives, Endpoints, and Statistical Methods

Type and Objective	Endpoints
Primary	
Efficacy	
To assess the efficacy of PF-06947386 plus metronidazole	Clinical response at the TOC visit
Secondary	
Efficacy	
To determine the efficacy of PF-06947386 plus metronidazole	Clinical response at EOT and LFU visits
To determine the per-patient microbiological response of PF-06947386 plus metronidazole	Per-patient microbiological response at EOT, TOC, and LFU visits
To determine the per-pathogen microbiological response of PF-06947386 plus metronidazole	Per-pathogen microbiological response at EOT, TOC, and LFU visits Per-pathogen microbiological response at EOT, TOC, and LFU visits by MIC categories
Safety	
To evaluate the safety and tolerability profile of PF-06947386 plus metronidazole in the treatment of participants with cIAIs	AEs and SAEs, all cause mortality, reasons for discontinuations of IV study intervention and study, vital sign measurements, and potentially clinically significant changes in laboratory parameters during the entire study
PK	
To evaluate the pharmacokinetics of the individual components of PF-06947386 in participants with cIAIs	Ceftazidime and avibactam plasma concentrations by nominal sampling window
Efficacy and safety	
To investigate safety and efficacy for participants with sepsis (if available)	Selected efficacy and safety endpoints as described above

Abbreviations: AE = adverse event; cIAI = complicated intra-abdominal infection; EOT = end-of-treatment; IV = intravenous; LFU = late follow-up; MIC = minimum inhibitory concentration; PF-06947386 = ceftazidime-avibactam; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event; TOC = test-of-cure.

20.1.2. 治験デザイン

本治験は，入院を要する複雑性腹腔内感染症（complicated intra-abdominal infection：cIAI）の日本人患者を対象にセフタジジム・アビバクタム（ceftazidime-avibactam：CAZ-AVI）の有効性および安全性を評価する多施設共同，非盲検，単群試験であった。各治験参加者の治験期間は最長約 6 週間であり，5～14 日間の治験薬静脈内投与期間，第 28 日の治癒判定（test-of-cure：TOC）来院および第 42 日の後期フォローアップ（late follow-up：LFU）来院が含まれた。

20.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時に cIAI の臨床的エビデンスを有する 20 歳以上の治験参加者を本治験への組み入れに適格とした。治験参加者は，同意説明文書に署名する意思および能力を有し，すべての選択基準を満たし，いずれの除外基準にも該当しないこととした。

術前の治験参加者での cIAI の臨床的エビデンスには，外科的介入の必要性，全身性炎症反応のエビデンスならびに cIAI と一致する身体所見および画像所見を含めた。

術中・術後の治験参加者については，外科的介入の際に以下のうち少なくとも 1 つの診断を受けた治験参加者を適格とした。

- 破裂もしくは穿孔を伴う壊疽性胆嚢炎，または胆嚢壁を越えた感染の進行を伴う胆嚢炎
- 穿孔または膿瘍を伴う憩室疾患
- 虫垂穿孔または虫垂周囲膿瘍
- 急性の胃または十二指腸穿孔（穿孔後 24 時間を超えてから手術を受けた場合のみ）
- 外傷性腸穿孔（穿孔後 12 時間を超えてから手術を受けた場合のみ）
- 二次性腹膜炎（肝硬変および慢性腹水に伴う特発性細菌性腹膜炎は除く）
- 腹腔内膿瘍（肝臓または脾臓において，その臓器を越える腹腔内病変が認められる場合を含む）

20.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

20.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 107 に示した。

Table 107. Study Interventions, Dose, Mode of Administration, and Batch Number(s)

Intervention Name	PF-06947386	Metronidazole
Type	Drug	Drug
Dose Formulation	Powder for concentrate for solution for infusion	Solution for injection
Unit Dose Strength(s)	2.0 g ceftazidime and 0.5 g avibactam	0.5 g
Route of Administration	Intravenous	Intravenous
Use	Experimental	Concomitant
IMP or NIMP	IMP	IMP
Manufacturing Lot Number	21-AE-00133	21-AE-00151
Sourcing	Provided centrally by the sponsor	Provided centrally by the sponsor
Packaging and Labeling	Study intervention was provided in vials. Each vial was labeled as required per country requirement.	Study intervention was provided in vials. Each vial was labeled as required per country requirement.

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product; NIMP = non-investigational medicinal product; PF-06947386 = ceftazidime-avibactam.

20.1.4.2. 用法および用量

クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CL_{cr}）が 50 mL/min 超の適格な治験参加者に対し，CAZ-AVI（セフタジジム 2.0 g＋アビバクタム 0.5 g）を 2 時間かけて 8 時間ごとに静脈内投与した。本治験に組み入れられたが，治験薬の静脈内投与期間中に CL_{cr} が 50 mL/min 以下に低下した治験参加者については，CL_{cr} に基づく腎機能障害の程度に応じて用量調整を行うこととした。適格なすべての治験参加者に対し，メトロニダゾール 0.5 g を 60 分かけて静脈内投与した。CAZ-AVI とメトロニダゾールを同時に投与する際は，CAZ-AVI の投与直後にメトロニダゾールを投与した。

20.1.4.3. 投与期間

治験薬の静脈内投与期間は 5～14 日間とした。

20.1.5. 統計解析方法

20.1.5.1. 症例数の設定根拠

Clinically evaluable（CE）集団として評価可能な治験参加者が約 50 例得られ，かつ敗血症患者集団の基準を満たす治験参加者が 3～5 例含まれるよう，約 60 例を組み入れる計画とした。

20.1.5.2. 解析対象集団[a]

Modified intent-to-treat（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。

[a] 総括報告書本文 3.7.1 項から補足

Microbiologically modified intent-to-treat（mMITT）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，組み入れ時に 1 種類以上の原因菌が分離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，治験薬に通常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。

CE 集団：cIAI と適切に診断され，総括報告書本文 3.7.1 項に記載された，投与期間，臨床効果，治験実施計画書からの逸脱，抗菌薬および感染源管理に関する追加基準を満たすすべての治験参加者と定義した。ただし，*Acinetobacter* 属や *Stenotrophomonas* 属など，治験薬に通常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。

Microbiologically evaluable（ME）集団：CE 集団の治験参加者のうち，治験参加後最初または治験参加前の培養で，感受性を示す好気性グラム陰性菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

Extended microbiologically evaluable（eME）集団：CE 集団の治験参加者のうち，治験参加後最初または治験参加前の培養で，感受性にかかわらず好気性グラム陰性菌が 1 種類以上分離されたすべての治験参加者と定義した。

敗血症患者集団：TOC 時点の eME 集団の治験参加者のうち，以下の臨床基準および微生物学的基準を満たすすべての治験参加者と定義した。

- 臨床基準：集中治療室（intensive care unit：ICU）患者では Sequential Organ Failure Assessment の合計スコアが 2 以上であること，非 ICU 患者では quick Sequential Organ Failure Assessment の 2 項目以上に該当すること
- 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［Enterobacterales（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

敗血症評価可能患者集団：TOC 時点の eME 集団の治験参加者のうち，以下の臨床基準および微生物学的基準を満たすすべての治験参加者と定義した。

- 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）C 反応性タンパク質が 20 mg/dL 以上
- 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

安全性解析対象集団：投与量にかかわらず治験薬を静脈内投与されたすべての治験参加者と定義した。

薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析対象集団：セフタジジムまたはアビバクタムの血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

20.1.5.3. 統計解析

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，CE 集団で TOC 時点の臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者の割合の点推定値が事前に規定した閾値である 78.0%以上であることを確認した。

主要評価項目の主解析には TOC 時点の CE 集団を用い，臨床効果が「治癒」と判定された治験参加者の数，割合および 95%信頼区間（CI）を算出した。臨床効果の判定のため，判定委員会を設置した。

主要評価項目および副次評価項目のそれぞれについて，必要に応じて記述的要約を示した。基本的には，適切な時点における MITT 集団および mMITT 集団ならびに ME 集団，eME 集団および CE 集団での結果を要約した。

20.2. 試験結果

20.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 108 に示した。

MITT 集団において，本治験に組み入れられたすべての治験参加者がアジア人であった。男性の割合（57.6%）が女性の割合（42.4%）よりもやや高かった。年齢の平均値は 57 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おり，75 歳以上の治験参加者の割合は 18.6%であった。

MITT 集団において，すべての治験参加者が cIAI の一次診断を受けていた。多く認められた二次診断は，二次性腹膜炎（100%），腹腔内膿瘍（72.9%）および穿孔性虫垂炎（44.1%）であった。大部分の治験参加者で複数菌感染（61.0%）が認められた。一方，単数菌感染の治験参加者の割合は 10.2%であった。

Table 108. Patient Disposition (All Patients)

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)

Abbreviations: LFU = late follow-up; PF-06947386 = ceftazidime-avibactam; TOC = test-of-cure.
Source: 総括報告書本文 Table 6.

20.2.2. 有効性の結果

20.2.2.1. 主要評価項目：TOC 時点の臨床効果

CE 集団での TOC 時点の臨床効果は 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である 78.0%を上回った。

その他の解析対象集団での TOC 時点の臨床効果は，MITT 集団では 88.1%，mMITT 集団では 85.7%，ME 集団では 94.3%，eME 集団では 94.4%であった。

20.2.2.2. 副次評価項目：EOT 時点および LFU 時点の臨床効果

治験最終投与（end-of-treatment：EOT）時点の臨床効果は，CE 集団では 90.5%，MITT 集団では 91.5%，mMITT 集団では 90.5%，ME 集団では 94.4%，eME 集団では 94.6%であった。

LFU 時点の臨床効果は，CE 集団では 90.0%，MITT 集団では 88.1%，mMITT 集団では 85.7%，ME 集団では 94.3%，eME 集団では 94.4%であった。

2 例が敗血症患者集団に含まれ，いずれも TOC 時点，EOT 時点および LFU 時点での臨床効果が「治癒」と判定された。2 例のうち，1 例が敗血症評価可能患者集団に含まれ，TOC 時点，EOT 時点および LFU 時点での臨床効果が「治癒」と判定された。

20.2.2.3. 副次評価項目：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

mMITT 集団において，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の割合は高く（90.0%以上），TOC 時点，EOT 時点および LFU 時点で同程度であった。ME 集団および eME 集団での TOC 時点，EOT 時点および LFU 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。

敗血症患者集団の 2 例（100.0%）および敗血症評価可能患者集団の 1 例（100.0%），いずれも TOC 時点，EOT 時点および LFU 時点の患者ごとの微生物学的効果が有効と判定された。

20.2.2.4. 副次評価項目：EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の原因菌別の微生物学的効果

mMITT 集団において，*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌（*Raoultella planticola* を除く）に対する原因菌別の微生物学的効果が有効と判定された治験参加者の割合は，いずれの時点でも 90.0%を上回った。

eME 集団および ME 集団での EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の原因菌別の微生物学的効果は，mMITT 集団での結果と同程度であった。

20.2.2.5. 副次評価項目：EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の原因菌別の微生物学的効果（最小発育阻止濃度分類別）

Escherichia coli および *Klebsiella pneumoniae* を含むすべての腸内細菌目細菌ならびに *Pseudomonas aeruginosa* は感受性を示した。これらの原因菌に対する EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の微生物学的効果は，*Raoultella planticola* を除き，mMITT 集団，eME 集団および ME 集団のいずれの解析対象集団でも 90%を上回った。なお，薬剤耐性遺伝子や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認められなかった[a]。

20.2.3. 薬物動態の結果

PK 解析対象集団のすべての治験参加者から，計画通り，第 3 日および第 4 日に PK 用検体を 3 検体採取した。セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度は，静脈内投与終了時点の前後（投与終了 15 分前から 15 分後）で最も高かった。

セフタジジムおよびアビバクタムの血漿中濃度は，投与終了 30 分後から 90 分後および投与終了 300 分後から 360 分後（ただし，次の投与前）にかけて徐々に低下した。

20.2.4. 安全性の結果

投与期間の平均値（標準偏差）は 7.2（2.19）日であった。治験参加者の大部分［54 例（90.0%）］が 5～10 日間の投与を受けた。

20.2.4.1. 有害事象

LFU 時点までに発現したすべての有害事象を Table 110 に示した。

安全性解析対象集団での LFU 時点までの有害事象の要約を Table 109 に示した。合計 112 件の有害事象が 42 例（70.0%）に認められた。有害事象により治験中止に至った治験参加者は 2 例（3.3%）であった。有害事象により治験薬の減量または一時中止に至った治験参加者は 3 例（5.0%）であった。

[a] 総括報告書本文 5.1.4.2 項および 5.1.4.3 項から補足

有害事象の多くは重症度が軽度または中等度であった。重度の有害事象は，死亡に至った 1 件（誤嚥性肺炎）のみであった。

Table 109. Treatment-Emergent Adverse Events Up to the Late Follow-Up (All Causalities) (Safety Analysis Set)

Number (%) of Participants	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE n (%)
Participants evaluable for AEs	60
Number of AEs	112
Participants with AEs	42 (70.0)
Participants with SAEs	3 (5.0)
Participants with severe AEs	1 (1.7)
Participants discontinued from study due to AEs[a]	2 (3.3)
Participants discontinued study drug due to AEs and continue Study[b]	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	3 (5.0)

Abbreviations: AE = adverse events; PF-06947386 = ceftazidime-avibactam; SAE = serious adverse event.
a Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b Participants who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Participant to be discontinued from Study.
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
Except for the Number of AEs, participants are counted only once per treatment in each row.
SAEs - according to the investigator's assessment.
MedDRA v25.1 coding dictionary applied.
Source: 総括報告書本文 Table 28.

20.2.4.2. 死亡

死亡の転帰を伴う有害事象（誤嚥性肺炎）が 1 例に認められたが，治験薬とは関連なしと判断された。

20.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 3 例に 6 件認められた。6 件の重篤な有害事象のうち，4 件（誤嚥性肺炎，挫傷，イレウスおよび大腿骨骨折）は同一治験参加者で報告された。その他の 2 例で，重篤な有害事象が 1 件ずつ（腎盂腎炎および痛風）発現した。

20.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により投与中止に至った治験参加者は認められなかった。有害事象により 2 例（3.3%）が治験中止に至った（誤嚥性肺炎および腎盂腎炎による治験中止が各 1 例）。いずれの事象も治験薬とは関連なしと判断された。

20.2.4.5. バイタルサイン，臨床検査およびその他の検査

治験期間中，バイタルサイン測定値およびその他の観測値に意義のある所見は認められなかった。

多く認められた臨床検査値異常は，基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.1 倍超の C 反応性タンパク質［60 例（100.0%）］，基準値下限（lower limit of normal：LLN）の 0.8 倍未満のアルブミン［53 例（88.3%）］および LLN の 0.8 倍未満のリンパ球／白血球［48 例（80.0%）］であった。また，ULN の 3.0 倍超のアラニンアミノトランスフェラーゼ異常値およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常値がそれぞれ 3 例（5.0%）および 5 例（8.3%）に認められた。1 例が Hy's law の基準を満たしたが，Hy's law には該当しないと治験担当医師により判断された。

20.3. 結論

- CE 集団での TOC 時点の臨床効果は 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である 78.0%を上回った。
- CE 集団において，EOT 時点および LFU 時点の臨床効果は TOC 時点の結果と同程度であった。
- 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の割合は，いずれの時点でも臨床効果の結果と同程度であった。
- *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* を含むすべての腸内細菌目細菌ならびに *Pseudomonas aeruginosa* が感受性を示した。これらの原因菌に対する EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の微生物学的効果は，*Raoultella planticola* を除き，mMITT 集団，eME 集団および ME 集団のいずれの解析対象集団でも 90%を上回った。
- 日本人を対象とした本治験での CAZ-AVI の忍容性は良好であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。
- 敗血症患者集団（2 例）および敗血症評価可能患者集団（1 例）のいずれにおいても，すべての治験参加者で，EOT 時点，TOC 時点および LFU 時点の臨床効果は「治癒」と判定され，微生物学的効果は有効と判定された。これらの患者集団で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

20.4. 有害事象全件表

Table 110. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Up to the LFU (All Causalities) (Safety Analysis Set)

Number of Participants Evaluable for AEs		PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=60)			
Severity[a]		Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any AE		34 (56.7)	7 (11.7)	1 (1.7)	42 (70.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	20 (33.3)	5 (8.3)	0	25 (41.7)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Abdominal pain	腹痛	3 (5.0)	0	0	3 (5.0)
Constipation	便秘	6 (10.0)	1 (1.7)	0	7 (11.7)
Diarrhoea	下痢	4 (6.7)	3 (5.0)	0	7 (11.7)
Haemorrhoids	痔核	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Ileus	イレウス	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.3)
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Nausea	悪心	4 (6.7)	0	0	4 (6.7)
Stomatitis	口内炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (15.0)	0	0	9 (15.0)
Catheter site pruritus	カテーテル留置部位そう痒感	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Extravasation	溢出	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Infusion site phlebitis	注入部位静脈炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Infusion site reaction	注入部位反応	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

Table 110. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Up to the LFU (All Causalities) (Safety Analysis Set)

Number of Participants Evaluable for AEs		PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=60)			
Severity[a]		Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Puncture site swelling	穿刺部位腫脹	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Pyrexia	発熱	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	3 (5.0)	3 (5.0)	1 (1.7)	7 (11.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Skin candida	皮膚カンジダ	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Tinea cruris	股部白癬	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	8 (13.3)	1 (1.7)	0	9 (15.0)
Contusion	挫傷	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Fall	転倒	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Incision site pain	切開部位痛	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Procedural complication	処置合併症	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Wound complication	創合併症	4 (6.7)	0	0	4 (6.7)
INVESTIGATIONS	臨床検査	7 (11.7)	1 (1.7)	0	8 (13.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)

Table 110. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Up to the LFU (All Causalities) (Safety Analysis Set)

Number of Participants Evaluable for AEs		PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=60)			
Severity[a]		Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Blood magnesium abnormal	血中マグネシウム異常	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Blood phosphorus abnormal	血中リン異常	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Blood potassium abnormal	血中カリウム異常	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
SARS-CoV-2 test positive	SARS-CoV-2検査陽性	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Urine output decreased	尿量減少	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Gout	痛風	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	6 (10.0)	1 (1.7)	0	7 (11.7)
Arthralgia	関節痛	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Back pain	背部痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.3)
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Neck pain	頚部痛	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	2 (3.3)	1 (1.7)	0	3 (5.0)
Headache	頭痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (3.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	7 (11.7)	1 (1.7)	0	8 (13.3)
Anxiety	不安	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

Table 110. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Up to the LFU (All Causalities) (Safety Analysis Set)

Number of Participants Evaluable for AEs		PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=60)			
Severity[a]		Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Delirium	譫妄	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Insomnia	不眠症	5 (8.3)	1 (1.7)	0	6 (10.0)
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Atelectasis	無気肺	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Pleural effusion	胸水	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	8 (13.3)	0	0	8 (13.3)
Blister	水疱	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Eczema	湿疹	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Erythema	紅斑	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Pruritus	そう痒症	3 (5.0)	0	0	3 (5.0)
Skin disorder	皮膚障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
VASCULAR DISORDERS	血管障害	3 (5.0)	0	0	3 (5.0)
Hypertension	高血圧	3 (5.0)	0	0	3 (5.0)
Total preferred term events		97	14	1	112

Abbreviations: AE = adverse event; LFU = late follow-up; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mod. = moderate; PF-06947386 = ceftazidime-avibactam; Sev. = severe; TESS = treatment emergent signs and symptoms.

a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted.

Table 110. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Up to the LFU (All Causalities) (Safety Analysis Set)

Number of Participants Evaluable for AEs	PF-06947386 PLUS METRONIDAZOLE (N=60)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Includes data up to lag days after last dose of study drug. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied. MedDRA v25.1 coding dictionary applied. MedDRA/J version 25.1 applied for Japanese translation.
Source: 総括報告書 Table 14.3.1.8.1.